

令和 4 年 12 月 7 日

報道機関 各位

難病アミロイド病治療薬の候補化合物として 新規フラバノン誘導体の創製に成功

■ 概要

富山大学学術研究部工学系 生体機能性分子工学研究室の豊岡尚樹 教授、岡田卓哉 助教、同大学の薬学・和漢系 構造生物学研究室の水口峰之 教授、横山武司 助教らの研究グループは、難病アミロイド病^{*1}の新たな低分子医薬品へと応用可能な化合物として、新規フラバノン誘導体^{*2} 6 の創製に成功しました。トランスサイレチン (TTR) ^{*3} は安定したタンパク質ですが、特定の条件下あるいは遺伝的要因によってアミロイド線維が形成されると、それが心臓・眼・末梢神経などに沈着することで重篤な機能障害を引き起こします。これはアミロイド病と呼ばれ、難病に指定されていますが、本疾患に対する有効な低分子医薬品としてはタファミジス (ビンダケル[®]) ^{*4} しかありません。今回、新たに化学合成した化合物 6 のアミロイド線維形成阻害効果^{*5} はタファミジスと同程度であり、またヒト血漿中において化合物 6 はタファミジスよりも強力に TTR と結合することを明らかにしました。さらに薬物動態試験を行ったところ、タファミジスよりも化合物 6 は眼に有意に移行されたことから、血漿中のみならず眼の TTR を標的とした新規アミロイド病治療薬として化合物 6 は極めて有望であることが期待されます。

本研究成果は、2022 年 12 月 6 日に米国化学会誌「Journal of Medicinal Chemistry」(オンライン版)において、2022 年 12 月 6 日 (火) 午後 10 時 (日本時間) (12 月 6 日 (火) 午後 1 時 (グリニッジ標準時)) に掲載されました。

■ ポイント

- ・トランスサイレチン (TTR) の凝集・沈着は難病アミロイド病を引き起こすが、本疾患に対する有効な低分子医薬品はタファミジス (ビンダケル[®]) しか存在しない。
- ・合成した新規フラバノン誘導体 6 のアミロイド線維形成阻害効果はタファミジスと同程度であった。
- ・ヒト血漿中において、化合物 6 はタファミジスよりも強力に TTR と結合する。
- ・さらに薬物動態を調査した結果、タファミジスよりも化合物 6 は眼に有意に移行されたことから、血漿中のみならず眼の TTR を標的とした新規アミロイド病治療薬として化合物 6 は極めて有望である。

■ 研究の背景

トランスサイレチン（TTR）は主に肝臓で合成される4量体タンパク質であり、チロキシンやレチノールの輸送を担っています。通常、TTRは安定したタンパク質ですが、特定の条件下あるいは遺伝的要因によって4量体が単量体へと解離・凝集すると、不溶性アミロイド線維が形成され、それが心臓・眼・末梢神経などに沈着すると重篤な機能障害を引き起こします(図1)。これはアミロイド病と呼ばれ、難病に指定されています。

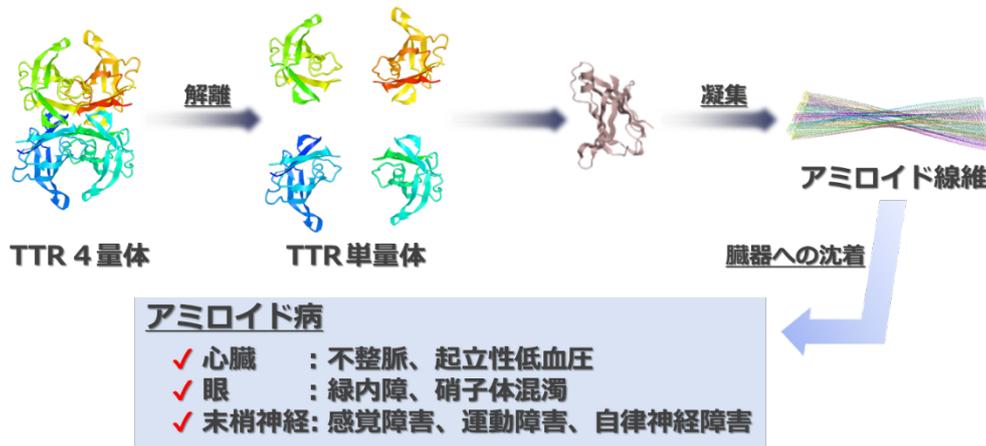


図1 アミロイド病の発症メカニズム

本疾患の治療法としては肝移植が有効ではあるものの、ドナー不足や移植後の緑内障や硝子体混濁などによる視力の低下が大きな問題となっています。現在、有効な低分子医薬品としてはタファミジス（ビンダケル[®]）が報告されているものの、眼アミロイドーシスには一定の効果を示さないため、眼の TTR を標的とした新たな治療薬の開発が急務となっています。そこでアミロイド線維形成阻害効果が報告されているナリンゲニン（IC₅₀ 値 12 μM）をベースとした新規フラバノン誘導体の創製を試みました(図2)。

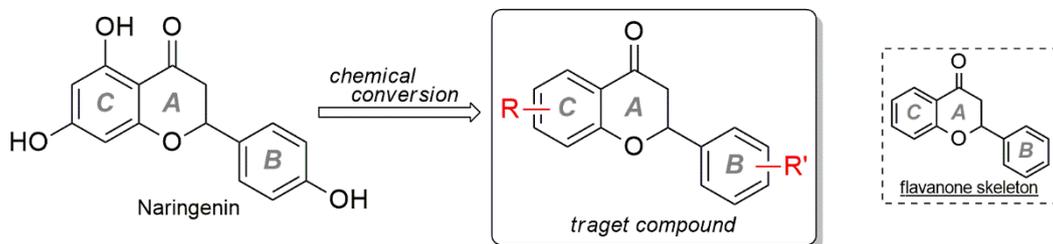


図2 新規フラバノン誘導体のデザイン

■ 研究の内容・成果

合成した新規フラバノン誘導体の中で、化合物 6 (IC_{50} 値 $3.7 \mu\text{M}$) は既存のアミロイド病治療薬であるタファミジス (IC_{50} 値 $5.5 \mu\text{M}$) と同程度のアミロイド線維形成阻害効果を示すことを見出しました (図 3)。

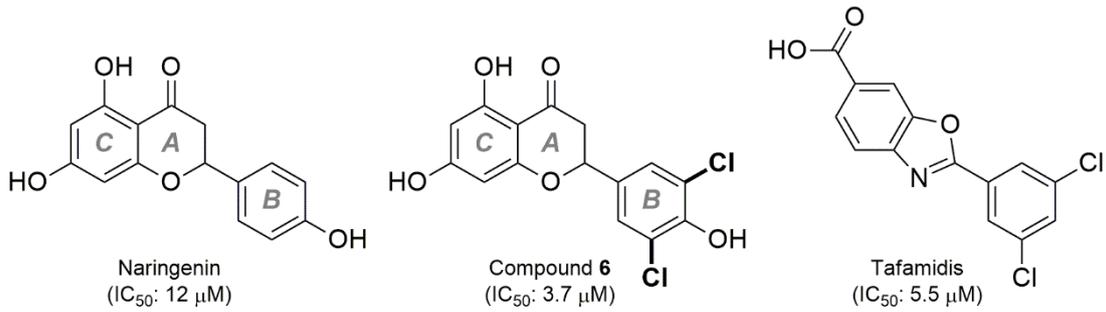


図 3 ナリンゲニン、化合物 6、タファミジスの構造とアミロイド線維形成阻害効果

化合物 6 は B 環上に 2 つの塩素原子を持ちますが、興味深いことにフラバノン骨格 B 環上に導入する塩素原子の数によって、TTR と化合物との結合様式が大きく異なることが示されました (図 4)。

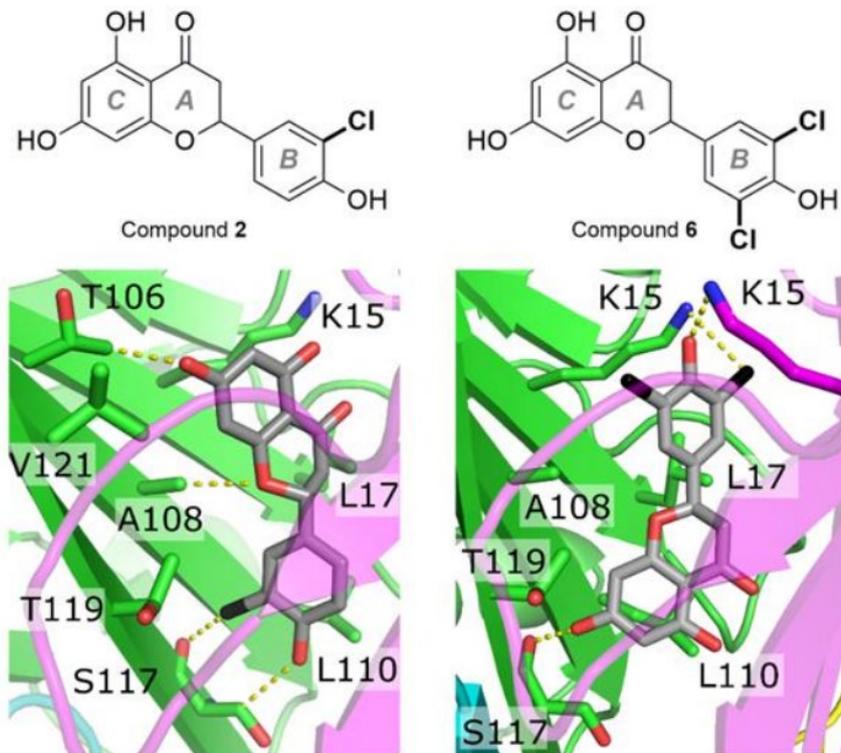


図 4 V30M-TTR と化合物 2 (左) および 6 (右) の結合拡大図

また合成した化合物 **6** のヒト血漿中における TTR への結合能を評価した結果、化合物 **6** はタファミジスよりも強力に TTR と結合することが明らかとなりました (図 5)。

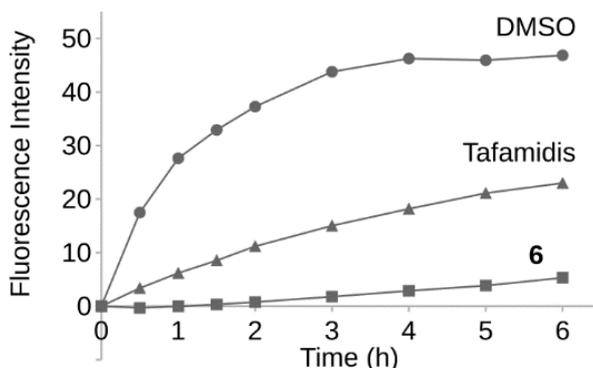


図 5 化合物 **6** のヒト血漿中における TTR への結合能評価

さらにラットを用いた薬物動態試験を行った結果、化合物 **6** はタファミジスと比較して眼に有意に移行されました。以上の結果より、化合物 **6** は血漿中のみならず眼の TTR を標的とした新規アミロイド病治療薬として極めて有望であると考えられます。

【用語解説】

※1 アミロイド病

アミロイド線維と呼ばれる不溶性のタンパク質が脳・心臓・神経・眼・皮膚などさまざまな臓器に沈着することによって起こる機能障害の総称。アミロイドーシスとも呼ばれる。

※2 フラバノン誘導体

A, B, C 環から構成されるフラバノン骨格を有する化合物の総称 (図 1 参照)。主にオレンジなどの柑橘類や植物に含まれ、さまざまな薬理作用を示すことが知られている。

※3 トランスサイレチン (TTR)

アミロイド線維を形成するタンパク質のひとつであり、主に肝臓で合成される。甲状腺ホルモンであるチロキシンやビタミン A₁ として知られるレチノールの輸送を担っている。

※4 タファミジス (商品名: ビンダケル®)

TTR の安定化に寄与し、アミロイド線維の形成を阻害することによって、アミロイド病の進行を遅らせることができる低分子医薬品。

※5 アミロイド線維形成阻害効果

化合物がアミロイド線維の形成を 50% 阻害するときの濃度を IC₅₀ 値として表し、その値が小さければ小さいほどアミロイド線維の形成を阻害する効果が強いことを意味する。

【論文詳細】

論文名：

Chlorinated Naringenin Analogs as Potential Inhibitors of Transthyretin Amyloidogenesis

著者：

Mineyuki Mizuguchi^{1*}, Yusuke Nakagawa², Kishin Inui³, Wakana Katayama¹, Yurika Sawai⁴, Ayaka Shimane¹, Ryota Kitakami⁵, Takuya Okada^{4*}, Yuko Nabeshima¹, Takeshi Yokoyama¹, Kayoko Kanamitsu⁶, Shinsaku Nakagawa⁷, Naoki Toyooka^{4*}

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, 930-0914, Japan

² Graduate School of Innovative Life Science, University of Toyama, Toyama 930-8555, Japan

³ Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama, Toyama 930-8555, Japan

⁴ Faculty of Engineering, University of Toyama, Toyama 930-8555, Japan

⁵ Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama 930-0194, Japan

⁶ Drug Discovery Initiative, the University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

⁷ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka 565-0871, Japan

掲載誌：

Journal of Medicinal Chemistry (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00511)

【付記】

本研究は、日本医療研究開発機構（JP20lm0203011）、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（JP20am0101087、JP20am0101123）、次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2145）による支援を受け実施された研究成果である。

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部工学系 TEL: 076-445-6859 (直通)

教授 豊岡 尚樹 Email: toyooka@eng.u-toyama.ac.jp

助教 岡田 卓哉 Email: tokada@eng.u-toyama.ac.jp

富山大学学術研究部薬学・和漢系 TEL: 076-434-7595 (直通)

教授 水口 峰之 Email: mineyuki@pha.u-toyama.ac.jp

助教 横山 武司 Email: tyokoya3@pha.u-toyama.ac.jp