Press Release

令和　８年　11 月　24 日

報 道 機 関　各位

「薬の効き目は、標的への結合の強さだけでは決まらない」

タンパク質との相互作用の熱力学的性質に着目した新たな創薬戦略を提案

■ ポイント

・トランスサイレチン（TTR）の異常な凝集が原因となる ATTR アミロイドーシスに着目し、凝集を抑える化合物の最適化に取り組みました。
・抗がん剤ダサチニブを出発点に化学構造を改良し、試験管内で既存の TTR 安定化薬に匹敵する凝集抑制活性を示す化合物を開発しました。
・熱力学的な解析により、TTR への結合の強さが大きく変わらなくても、結合に伴うエンタルピー利得が大きい化合物ほど、凝集抑制活性が高くなることを明らかにしました。
・薬の候補を改良する際、タンパク質への結合の強さだけでなく、結合時に放出される熱にも注目することの重要性を示しました。

■ 概要

富山大学学術研究部薬学・和漢系 構造生物学研究室の横山武司助教と、同大学学術研究部工学系 生体機能性分子工学研究室の岡田卓哉准教授らの共同研究グループは、抗がん剤ダサチニブを出発点に化学構造を改良し、ATTR アミロイドーシスの原因タンパク質であるトランスサイレチン(TTR)※1 の凝集を抑える化合物を開発しました。ATTR アミロイドーシス※2 は、TTR が異常に凝集して生じるアミロイドが心臓や神経などに障害を引き起こす疾患です。開発した化合物は、試験管内の評価で、既存の TTR 安定化薬であるタファミジスに匹敵するアミロイド凝集抑制活性を示しました。さらに、熱力学的解析により、TTR への結合の強さが大きく変わらなくても、結合に伴うエネルギーの変化が化合物の機能に関係することを明らかにしました。本成果は、薬の候補を改良する際に、標的への結合の強さだけにとらわれない新たな設計戦略につながるものです。

本研究成果は、医薬品化学分野を代表する国際的な学術誌「Journal of Medicinal Chemistry」にオンライン掲載されました。

■研究の背景

トランスサイレチン（TTR）は、血液中などに存在し、甲状腺ホルモンやビタミン A の輸送に関わるタンパク質です。通常、TTR は 4 つの分子からなる安定な四量体構造をとっていますが、遺伝子変異や加齢などによって構造が不安定になると、アミロイドと呼ばれる線維状の凝集体を形成することがあります（図１）。これが心臓や末梢神経などに障害を引き起こす ATTR アミロイドーシスの原因となります。

【本発表資料の配信元】富山大学総務部総務課広報・基金室 (TEL)076-445-6028 (FAX)076-445-6063

ATTR アミロイドーシスの治療では、TTR の構造を安定化させ、アミロイドの形成を抑えることが重要です。実際に、TTR を安定化させる薬（TTR 安定化薬）※3 が臨床で使用されていますが、より有効な化合物を開発するためには、化学構造の改良によって薬の働きがどのように変化するのかを理解する必要があります。

一般に、標的タンパク質に作用する分子標的薬※4 の候補を改良する際には、標的タンパク質にどれだけ強く結合するか（結合親和性）※5 が重要な指標となります。しかし、結合の強さだけでは、化合物の機能の違いを十分に説明できない場合があります。タンパク質と化合物の結合には、分子間相互作用の形成に伴う熱の出入りや、分子の動きなど、さまざまな要因が関わっています。特に、結合に伴う熱の出入りを表す「エンタルピー」※6 は、化合物の機能を理解するうえで重要な熱力学的指標の一つです。こうした熱力学的な要因と化合物の機能との関係を明らかにすることは、より有効な薬の候補を設計するうえで重要な課題です。

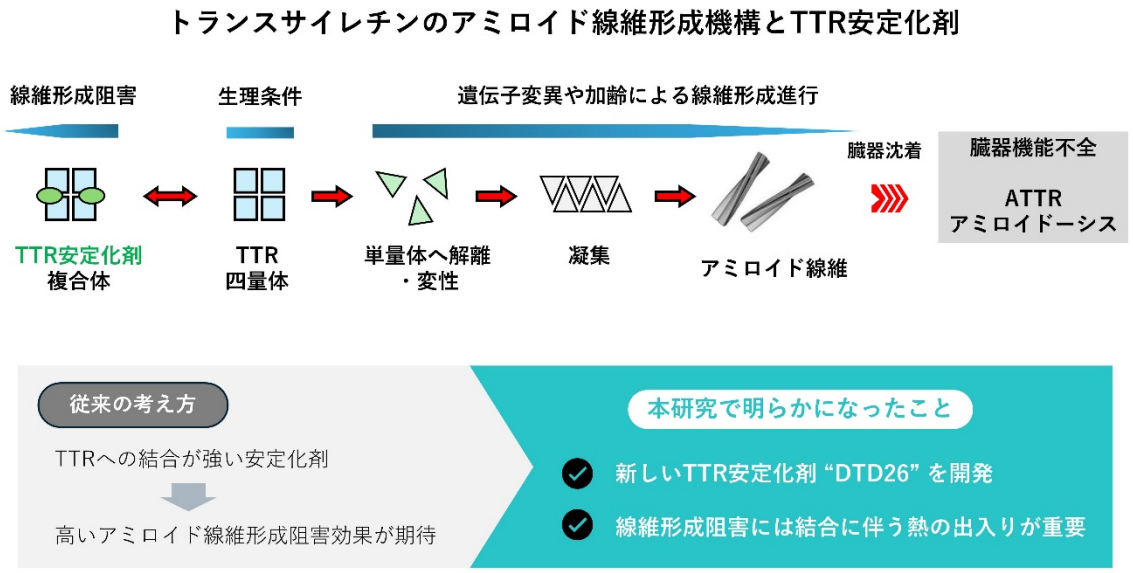
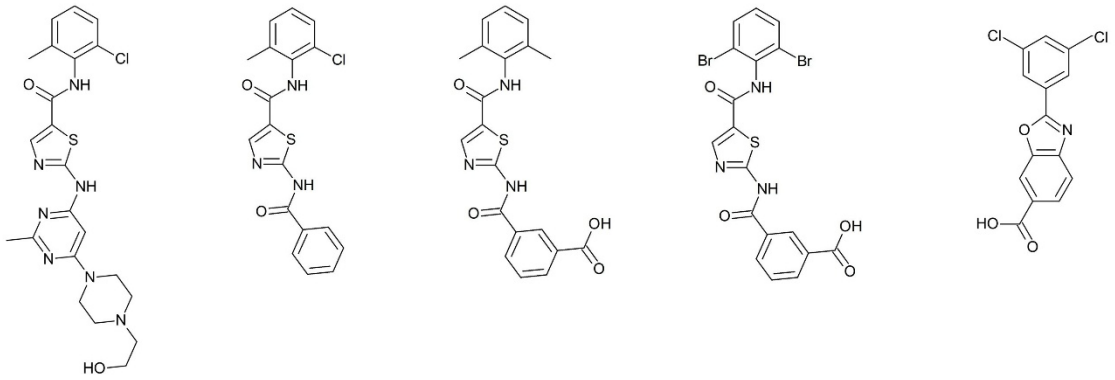


図１．TTR アミロイド線維形成機構と安定化剤による凝集阻害

■研究の内容・成果

本研究では、抗がん剤ダサチニブ※7 を出発点として化学構造を段階的に改良し、TTR の凝集を抑える化合物を開発しました。最適化した化合物（DTD26）は、試験管内の評価で、既存の TTR 安定化薬に匹敵するアミロイド凝集抑制活性を示しました（図２，３）。

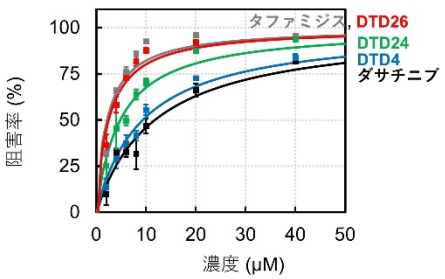
さらに、等温滴定型熱量測定※8 を用いて、DTD26 を含む複数のダサチニブ類似化合物が TTR に結合する際の熱力学的な性質を解析しました。その結果、化合物の改良に伴い、TTR への結合親和性は大きく変化しない一方で、結合に伴うエンタルピー利得が増大することが分かりました（図３）。これは、TTR への結合の強さだけでは凝集抑制活性の違いを説明できず、結合に伴うエンタルピー利得が重要な役割を果たすことを示しています。



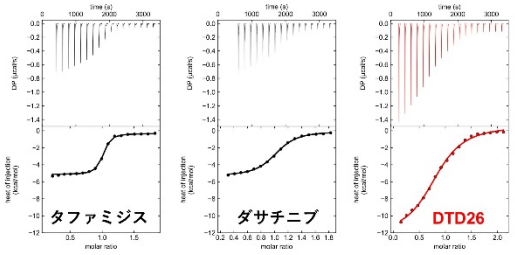
ダサチニブ　　DTD4　　DTD24　　DTD26　　タファミジス

図２．試験した化合物の化学構造。 タファミジスは既存の TTR 安定化薬として比較のために示した。DTD4、DTD24、DTD26 は本研究で開発した化合物であり、論文中ではそれぞれ化合物 **7**、**24**、**29** に相当する。

	ダサチニブ	DTD4	DTD24	DTD26	タファミジス（既存薬）
アミロイド線維抑制効果 K_i (μM) 数値が小さいほどアミロイド線維形成阻害活性が高い	**12.1 ± 1.83**	**9.53 ± 1.06**	4.87 ± 0.853	2.59 ± 0.827	2.23 ± 0.0723
結合親和性 (μM) 数値が小さいほどTTRへの結合親和性が高い	2.28 ± 0.851	1.77 ± 0.358	3.52 ± 0.323	5.93 ± 0.26	0.26
エンタルピー変化 (kcal/mol) 数値が小さいほど、放出される熱量が多い	-6.65 ± 1.36	-6.54 ± 0.092	-10.9 ± 0.699	-12.1 ± 0.881	-5.03



TTRのアミロイド線維形成阻害分析



等温滴定型熱量測定によるTTRと化合物の結合分析

図３．ダサチニブ誘導体の TTR アミロイド線維形成抑制効果と結合の熱力学的解析

このエンタルピー利得の構造的な要因を調べるため、X 線結晶構造解析および大強度陽子加速器施設 J-PARC の物質・生命科学実験施設を利用した中性子結晶構造解析[※9] によって、DTD26 と TTR の結合様式を原子レベルで解析しました（図４）。その結果、DTD26 と TTR の間には、従来の水素結合とは異なる CH…O 水素結合や CH…π 相互作用などが形成され、これ

らが DTD26 の TTR への結合に寄与していることが分かりました。一方、エンタルピー利得の増大は、新たな強い水素結合の形成によるものではなく、DTD26 とタンパク質の間に働く多数の弱い相互作用や、両者の形状の適合性などが関係している可能性が示されました。

また、ヒト血漿を用いて、生体内に近い環境で化合物の作用を評価したところ、DTD26 はタファミジスと同程度に血漿中の TTR に結合することが示されました（図 4）。

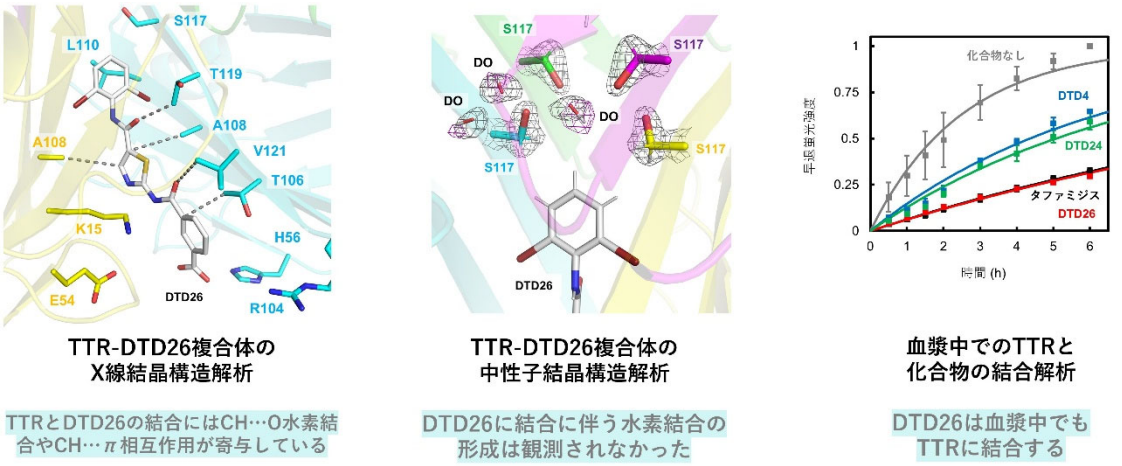


図４．DTD26 と TTR の結合様式および血漿中での結合解析

本研究は、開発した化合物 DTD26 が ATTR アミロイドーシスに対する新たな治療薬候補となる可能性を示すとともに、薬の候補を改良する際には、標的タンパク質への結合の強さだけでなく、結合に伴うエネルギーの変化や分子間相互作用にも着目することが重要であることを明らかにしました。こうした熱力学的な情報を活用することで、従来とは異なる視点から化合物の機能を理解し、より有効な薬の候補の設計につながることが期待されます。

■今後の展開

本研究で開発した DTD26 については、ATTR アミロイドーシスに対する新たな治療薬候補として、今後さらに詳細な薬効評価や安全性の検証を進める必要があります。また、本研究で得られた知見をもとに、標的タンパク質への結合親和性だけでなく、結合に伴うエンタルピー利得にも着目した化合物の最適化を進めることで、より有効な治療薬候補の創出を目指します。さらに、この熱力学的なアプローチを TTR 以外の創薬標的にも適用できるか検証し、その汎用性を明らかにすることで、新たな創薬設計戦略としての発展を目指します。

【用語解説】

※１）トランスサイレチン

血液中や脳脊髄液中に存在するタンパク質で、甲状腺ホルモンやビタミン A の輸送に関わっています。通常、4 つの分子が集まった四量体構造をとっています。

※２）ATTR アミロイドーシス

トランスサイレチン（TTR）の構造が不安定になり、アミロイドと呼ばれる線維状の凝集体を形成・蓄積することで、心臓や末梢神経などに障害を引き起こす病気です。遺伝子変異が原因となるものや、加齢に伴って発症するものがあります。

※３）TTR 安定化薬

トランスサイレチン（TTR）の四量体構造を安定化させ、四量体から個々のサブユニットへの解離を抑えることで、アミロイドの形成を抑制する薬です。ATTR アミロイドーシスの治療に使用されています。

※４）分子標的薬

病気の原因や進行に関わる特定のタンパク質などを標的として、その働きを抑えたり調節したりする薬です。標的となる分子に強く作用することを目指して開発されます。

※５）結合親和性

化合物が標的タンパク質にどの程度強く結合するかを示す性質です。一般に、結合親和性が高いほど、化合物は標的タンパク質に強く結合します。

※６）エンタルピー

物質や分子の状態が変化するときに出入りする熱に関係する熱力学的な量です。タンパク質と化合物が結合する際には、水素結合や静電相互作用、ファンデルワールス相互作用など、さまざまな分子間相互作用が形成・変化し、それに伴って熱の出入りが生じます。タンパク質と化合物の結合に伴って放出される熱が大きいほど、エンタルピー変化が有利になり、エンタルピー利得が大きいと表現されます。こうした熱の変化は、等温滴定型熱量測定（ITC）によって測定できます。

※７）ダサチニブ

慢性骨髄性白血病などの治療に用いられる抗がん剤です。細胞の増殖に関わるチロシンキナーゼと呼ばれる酵素の働きを阻害します。本研究では、TTR の凝集を抑える化合物を開発するための出発物質として用いました。

※８）等温滴定型熱量測定（ITC）

タンパク質と化合物が結合するときに生じる熱の出入りを測定する実験手法です。結合に伴う熱の変化から、結合親和性やエンタルピー変化など、分子間相互作用の熱力学的な性質を調べることができます。

※９）中性子結晶構造解析

中性子を結晶に照射し、散乱した中性子の情報からタンパク質などの分子構造を調べる手法です。X 線結晶構造解析では捉えにくい水素原子の位置を明らかにできることが特徴で、水素結合などの分子間相互作用を詳しく調べることができます。日本では、大強度陽子加速器施設 J-PARC の物質・生命科学実験施設（MLF）などで実施することができます。

【論文詳細】

論文名：

Enthalpy-Informed Design of Dasatinib-Derived Small-Molecule Inhibitors of Transthyretin Amyloidogenesis

著者：

*Takeshi Yokoyama, Airi Fukugawa, Ryoka Waki, Katsuhiro Kusaka, Haruki Sugiyama, Yuko Nabeshima, Mineyuki Mizuguchi, *Takuya Okada, Naoki Toyooka (*：責任著者)

掲載誌：

Journal of Medicinal Chemistry

DOI：

https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6c02395

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部薬学・和漢系　TEL：076-434-7570

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

富山大学学術研究部工学系　TEL: 076-445-6859

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

【報道に関するお問い合わせ先】

国立大学法人富山大学 総務部総務課 広報・基金室

TEL： 076-445-6028　FAX： 076-445-6063

E-mail： kouhou@u-toyama.ac.jp

J-PARC センター広報セクション

TEL：029-287-9600

E-mail：pr-section@ml.j-parc.jp