

医農薬のリード化合物となるインドール酢酸誘導体

理学部 生物化学科 林謙一郎

Keywords: 医薬・農薬, ミトコンドリア病

1. 研究目的

我々の研究室では植物ホルモンであるオーキシン、特にインドール3-酢酸誘導体の合成と生理活性を研究している。複素環化合物に属するインドール環は、生体内ではアミノ酸であるトリプトファンに含まれる構造であり、医農薬にも数多くのインドール関連化合物が利用されている。発表者は、植物ホルモンであるインドール3-酢酸を母核として、様々な誘導体を化学合成し、植物に対する成長活性を評価してきた。それら合成したインドール誘導体は新規な化合物であったので、医薬としての活性試験に提供したところ、有望な活性を示すインドール化合物が見出された。今回、それら医農薬のリード化合物となるインドール酢酸誘導体について紹介する。

2. α 置換インドール酢酸誘導体

インドール酢酸誘導体で、医薬として有名なのはバンテリンなどの湿布薬に配合される抗炎症剤であるインドメタシンである。これまでの医薬の研究では、インドール3-酢酸のインドール環の化学修飾が幅広く研究されてきたが、カルボン酸の α 位の化学修飾については広範な研究がされてこなかった。我々は植物成長調節剤を開発する目的で、植物ホルモンであるオーキシンのはたらきを抑制する化合物の設計を試みた。オーキシンが生体内で結合する受容体タンパク質の立体構造をもとに、インドール3-酢酸の α 位に置換基を導入した誘導体を合成した。それらの中からオーキシンのホルモン作用を最も抑制する auxinole を見出した。現在、auxinole は、世界中で植物科学の基礎研究に利用される重要な試薬となっており、稲や果樹での試験なども報告されている。

我々の研究室では、これまでに多くのインドール酢酸誘導体を合成してきた。それら合成過程で得られた合成物には、目的とする植物への活性を満足しないものが多数あった。それら活性評価後に保管していたインドール化合物類を、腎泌尿器科を専門とする東北大学医学系研究科 阿部高明教授の研究室で薬理スクリーニングに供したところ、幸運にもいくつかの α 置換インドール酢酸誘導体が、難病指定されているミトコンドリア病患者由来細胞の細胞死に対して強い保護作用を示すことが見出された。関連化合物を合成・評価した中で、Mitochonic acid 5 (MA-5)と名づけた化合物が最も強い保護作用を示した。MA-5は、細胞内ATPを増やし、酸化ストレスを防ぐ作用を示した。また、ミトコンドリア機能異常症マウスに投与すると、機能異常のマウスの心臓や腎臓の呼吸が改善し、生存率が上昇することが明らかになった。さらに、抗酸化効果を主とする既存のミトコンドリア病治療薬に対して、MA-5はミトコンドリア内に存在するミトフィリンという膜タンパク質に結合してATPを増やすという全く新しい薬剤であることが明らかとなった。ミトコンドリア病は、現在治療法のない難病であり、その新しい治療薬となる可能性が示唆された。MA-5は国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の支援により安全性試験が行われており、安全性が確認され次第、ミトコンドリア病患者での臨床治療に入る予定である。

