



可逆的光応答性薬剤の開発 Development of Reversibly Photoresponsive Drug

間下 貴斗¹、小和田 俊行^{1,2,3}、高橋 泰人²、松井 敏高^{1,2,3}、水上 進^{1,2,3}
(東北大¹院理、²多元研、³院生命)

光による薬理効果の時空間的制御は、新しい薬剤の設計指針として注目を集めている。従来の薬剤は副作用などの問題点を持っていたが、これらの原因として、薬理効果の時空間的制御が困難であり、薬剤の効果を必要としない正常細胞にも効果を及ぼすことが原因として挙げられる。光照射による患部選択的な薬剤活性化が可能になれば、副作用を大きく減らすことができると期待できる。

そこで我々は抗がん剤およびリウマチの治療薬として知られているメトトレキサート (MTX) に注目した。MTX はジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の阻害剤として知られており、MTX-DHFR 複合体中で、MTX は折れ曲がった構造をとっていることが報告されている (図1)。本研究では、MTX にフォトクロミック化合物の構造を導入することで、MTX の薬理効果を制御することができると考えた。具体的には MTX の中央部にアゾベンゼン構造を導入し、**MTX-azo** の設計を行なった。**MTX-azo** は *trans* 体では平面構造をとっている一方で、*cis* 体では折れ曲がった構造をとっていることが予想される。この構造変化に着目し、*cis* 体では DHFR への結合能があり、酵素反応阻害活性がある一方、*trans* 体では結合能がないため阻害活性がないと予想した (図2)。

紫外可視吸収スペクトルの測定結果から、**MTX-azo** は 365 nm の光照射により熱平衡状態から異性化すること、および 560 nm の光照射により熱平衡状態に戻ることが示唆された。また、大腸菌の DHFR に対する **MTX-azo** の酵素活性阻害能について測定したところ、365 nm の光を照射していない **MTX-azo** を酵素反応溶液に加えた際は、酵素反応が進行したが、365 nm の光を照射した **MTX-azo** を加えた際は、酵素反応の進行が阻害されていることが確認できた。また、**MTX-azo** は酵素反応溶液中でも繰り返し光異性化することが可能であり、酵素反応の進行を可逆的に制御可能であった。

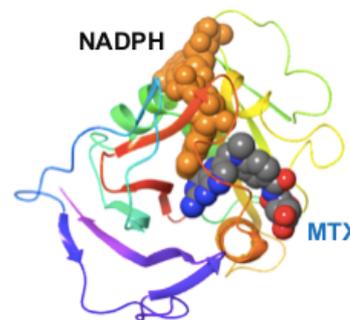


図 1. MTX-DHFR 複合体の結晶構造 (PDB: 1U72)

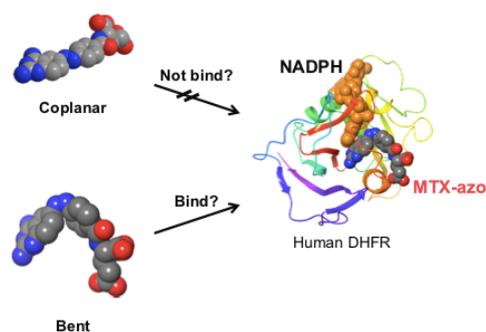


図 2. 光異性化によって **MTX-azo** の DHFR への結合能が変化する様子の概念図

発表者紹介

氏名 間下 貴斗 (ました たかと)
所属 東北大学 大学院理学研究科 化学専攻
学年 博士前期課程 2 年
研究室 細胞機能分子化学研究室

