

令和7年1月14日

報道機関 各位

農薬成分が難病治療薬の候補に！

■ ポイント

- ・ 651種類の農薬関連化合物を選定し、7つの化合物が血漿タンパク質トランスサイレチン (TTR) の異常凝集を抑制することを発見した。
- ・ 除草剤成分アイオキシニルやアクロニフェンは TTR に対して高い結合親和性を示し、異常凝集を効率よく抑制した。
- ・ 本研究で発見した化合物は、希少難病アミロイドーシス治療薬として期待される。

■ 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 助教は、水口峰之 教授、量子科学技術研究開発機構の藤原悟 博士、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 教授および岡田卓哉 准教授との共同研究で、農薬関連化合物の中から希少難病アミロイドーシス治療薬の候補となる化合物を発見しました。血漿タンパク質トランスサイレチン (TTR)^{※1} は異常に凝集することで、毒性のアミロイド線維を形成し、アミロイドーシス^{※2} を引き起こします。本研究では、7つの農薬関連化合物が TTR の異常凝集を抑制することを確認しました。その中でも、除草剤成分アイオキシニル^{※3} やアクロニフェン^{※4} は TTR のアミロイド線維形成を効果的に阻害しました。これらの化合物は新しいアミロイドーシス治療薬として有望です。

本研究成果は、医薬品化学の分野で高く評価されている学術誌「Journal of Medicinal Chemistry」に 2025 年 1 月 6 日 (月) (日本時間) にオンラインで掲載されました。

■ 研究の背景

タンパク質の異常な凝集は、さまざまな疾患の原因となることが広く認識されています。甲状腺ホルモンを体中に運搬する役割をもつタンパク質であるトランスサイレチン (TTR) は、加齢や遺伝的要因によりアミロイド線維に異常凝集し、これが希少難病 ATTRv アミロイドーシスの発症に関与しています。現在、タファミジス (ビンダケル[®]) が、ATTRv アミロイドーシスの治療薬として承認され、使用されていますが、より多くの患者に対応するため、新たな治療薬の開発が強く望まれています。

近年、農薬の安全性向上が進み、毒物として分類される農薬の数は減少しています。このため、農薬を新薬の資源として活用することが現実的なアプローチとなっています。私たちは、農薬関連化合物をスクリーニングすることで、新たなアミロイドーシス治療薬を発見できる可能性があると考えました。

■研究の内容・成果

本研究では、データベースに登録された 651 種類の農薬関連化合物を対象にコンピューターシミュレーションを実施し、TTR アミロイド線維形成を阻害する可能性のある 14 種類の候補化合物を選定しました。その後の実験的評価により、7 種類の化合物がアミロイド性 V30M-TTR 変異体のアミロイド線維形成を効果的に阻害することが確認されました。特に、除草剤成分であるアイオキシニルは、タファミジスと同等の阻害効果を示しました (図 a)。さらに、除草剤成分のアクロニフェンも比較的高い阻害効果を有していることが分かりました。また、X 線小角散乱^{※5}による分子量変化の試験を実施し、アミロイド線維形成の阻害効果を解析しました。その結果、アイオキシニルおよびアクロニフェンが存在する場合、TTR の分子量増加が顕著に抑制されることが確認され、これにより TTR のアミロイド線維凝集が抑制されることが明らかとなりました (図 b)。さらに、これらの化合物が TTR に直接結合するかを明らかにするため、等温滴定カロリーメトリーを行いました。この手法では、化合物溶液に TTR 溶液を滴定した際に発生する微小な温度変化を測定することで、相互作用の有無を評価します。その結果、これらの化合物が TTR に直接結合し、アミロイド線維凝集を抑制していることが実証されました。特に、アイオキシニルはタファミジスを上回る TTR 結合親和性を示しました (図 c)。

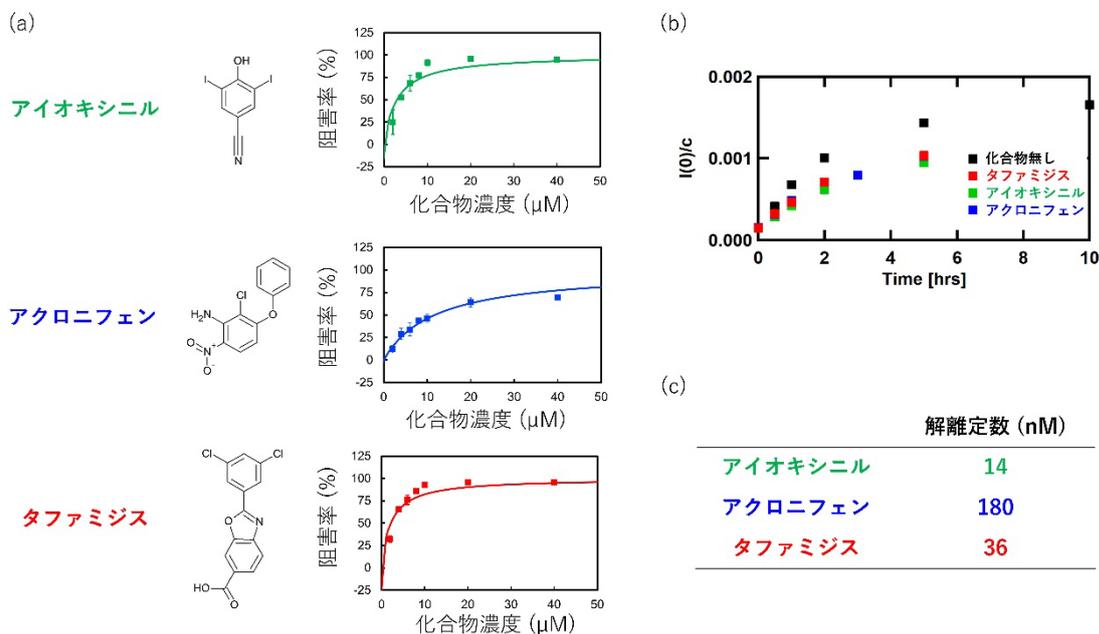


図 アイオキシニルおよびアクロニフェンの構造と TTR アミロイド線形成抑制作用。

■今後の展開

本研究では、農薬関連化合物の中から TTR アミロイドーシス治療薬の候補化合物として、アイオキシニルおよびアクロニフェンを発見しました。これらの化合物は、タファミジスと比較して優れた特徴を持つことが明らかになり、治療薬としての可能性を示しています。今後の研究では、結合親和性や標的選択性を向上させる構造最適化を進めるとともに、安全性および有効性を評価していきます。これらの取り組みを通じて、アイオキシニルおよびアクロニフェンを実用的な TTR アミロイドーシス治療薬として確立し、新たな治療戦略を提示することを目指します。

【用語解説】

※1) トランスサイレチン

血漿に多く含まれるタンパク質で、甲状腺ホルモンを体中に運搬する役割をもちます。生体内での役割とは別に、アミロイド線維を形成する特徴があり、これによってアミロイドーシスを引き起こされます。

※2) アミロイドーシス

異常なタンパク質がアミロイド線維を形成し、これが臓器に沈着することで機能障害を起こす病気群です。TTR アミロイドーシスでは、TTR がアミロイド線維に変化し、末梢神経、心臓、眼などに沈着して障害を引き起こします。また、アルツハイマー病はアミロイドβが原因となり、脳に限局したアミロイドーシスです。

※3) アイオキシニル

農業で使用される除草剤で、特に広葉雑草の駆除に効果的とされています。光合成の電子伝達系を阻害することにより、雑草を枯死させると考えられています。

※4) アクロニフェン

農業用の除草剤成分で、主にイネ科作物の影響を与えずに広葉雑草を駆除する目的で使用されます。

※5) X線小角散乱

溶液サンプルに X 線を照射して物質の微細構造を調べる実験的手法で、物質の慣性半径や分子量を明らかにすることができます。

【論文詳細】

論文名：

Repurposing of Agrochemicals as ATTRv Amyloidosis Inhibitors

著者：

Takeshi Yokoyama, Satoru Fujiwara, Kai Nishikubo, Mineyuki Mizuguchi, Yuko Nabeshima, Naoki Toyooka, Takuya Okada, Yusuke Nakagawa (: 責任著者)

掲載誌：

Journal of Medicinal Chemistry

DOI：

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02221>

【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 助教 横山 武司

TEL：076-434-7570 Email：tyokoya3@pha.u-toyama.ac.jp