

イノシトールリン酸

シグナル伝達分子には化学的あるいは物理的な信号を先に進める役割があり、3種類に分類されています。

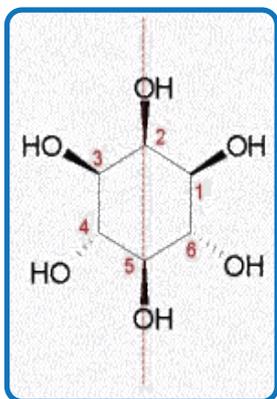
1. 細胞内で働くシグナル伝達分子
2. 細胞外で働くシグナル伝達分子
3. 細胞の内外で働くシグナル伝達分子

Sirius Fine Chemicals SiChem 社はイノシトールリン酸類 (Ip x) を含めた1番目のシグナル伝達分子を取り扱っています。

約60種類の天然及び合成のイノシトールリン酸誘導体があり、治療手段発見のための新しい基盤となっています。通常 Ip x は細胞内に存在し細胞膜を容易に通過することは出来ません。Ip x は潜在的な薬物として取引されていますので、Ip x を細胞外から細胞内へと移送出来るはずでず。

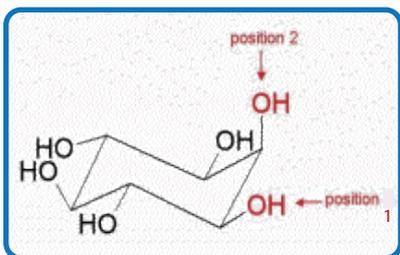
SiChem 社は Ip x 用に特別に開発された保護基を使って Ip x が細胞膜を通して拡散するようにしました。保護基を持つイノシトールリン酸が細胞内に入ると保護基が切断され保護基のない Ip x が細胞内に残り標的部位である細胞内で働きます。

イノシトールリン酸類の命名方法について



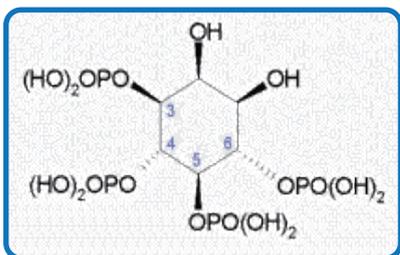
myo-Inositol の2次元構造

イノシトール (Inositols) はシクリトール類 (Cyclitols) に属します。イノシトールの分子式は、 $C_6H_{12}O_6$ で、シクロヘキサン環のそれぞれの炭素上にヒドロキシ基が結合しています。イノシトールにはヒドロキシ基の位置によって9つの異性体が存在します。それぞれの異性体は、配置接頭辞によって命名されています。2つのヒドロキシ基をアキシャル位に持つ (+) と (-) のカイロイノシトールは光学活性があり、鏡像対を形成しています。残り7つの異性体はもう一つの対称面を持っているのでメソ化合物に分類されます。scyllo- イノシトールにはアキシャル位にヒドロキシ基はありませんが、myo- イノシトールには1個、neo- イノシトールと epi- イノシトールには2個、cis- イノシトール、muco- イノシトール、allo- イノシトールには3個のヒドロキシ基がアキシャル位に配置しています。



myo-Inositol の3次元構造

自然界に存在する最も一般的なイノシトールの異性体は myo- イノシトールです。IUPAC ではアキシャル位にヒドロキシ基を持つ炭素の位置を2位と定義されています。仮にこのアキシャル位のヒドロキシ基を亀の頭とみた場合、この亀の右足は必ず1とされ、他の番号は逆時計回りに割り振られます。2位と5位を通る対称面が存在します。結果としてヒドロキシ基の置換及び2位と5位の炭素原子によってメソ体の性質を発現します。つまり1位と3位のヒドロキシ基と4位と6位のヒドロキシ基がそれぞれ同じ向きに置換しているということです。



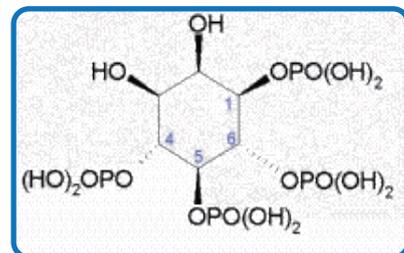
D-myo-Inositol-3,4,5,6-tetrakisphosphate

修飾された他の異性体は結果として鏡像対になります。文献では D- エナンチオマー=L- エナンチオマーという表現が使用されていますが、将来的には簡略化のためこの表記は避けるべきでしょう。

D-myo-Inositol-1,4,5,6-tetrakisphosphate

=

L-myo-Inositol-3,4,5,6-tetrakisphosphate



プロドラッグの概念

よく知られている多くの細胞内メッセンジャーは、例えばイノシトールリン酸類の様にリン酸基によって特徴づけられています。生理的条件下においてリン酸基は部分的にイオン化され、産生された細胞外に放出されないように分子を十分に親水性にします。

これは外部からの刺激に対して一つ一つの細胞が個別に反応するための重要な必要条件です。残念ながら同じ原理は人為的に情報伝達経路を刺激するために外部のメッセンジャー分子が細胞に導入された時にも適用されます。多くの研究者はこのような実験を、エレクトロポレーションや、サポニフィケーション、マイクロインジェクションなどの技法を用いた場合に避けられない細胞膜を破損させずにやりたいと考えています。

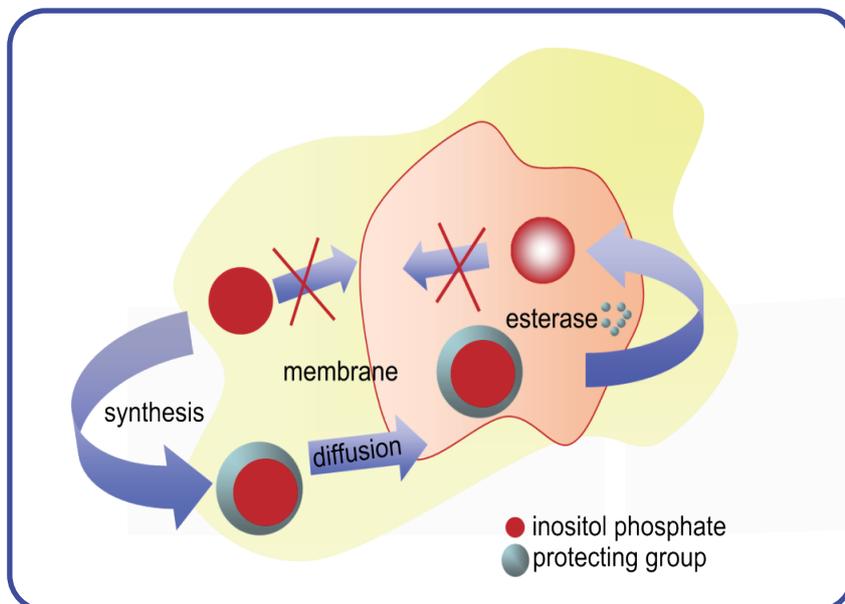
この問題を避けるために最近の医薬品開発では無極性のマスキング基がよく使用されます。そのようなマスキング基は細胞外空間で安定でなければならないが、細胞の内在酵素が電荷されている基を脱保護するような方法で設計されなければならないなりません。この取り組みは医薬品化学におけるプロドラッグアプローチと呼ばれています。

医薬品の有効性や抗ウィルス剤（例えば AZT）やペニシリン系抗生物質のバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）を高めるために非常にたくさんの研究がされてきています。cAMP や cGMP のような環状ヌクレオチド伝達物質の膜透過性誘導体は、電荷物質に対する有効性を著しく増加させます。最近このような物質が市場で入手可能になりました。

イノシトールポリリン酸の役割は、比較的多くのリン酸基を持ちヒドロキシ基が近接しているため非常に魅力的です。Roger Tsien や Carsten Schultz のグループの研究者は、たくさんのイノシトールポリリン酸やアシロキシメチルエステル基やヒドロキシ酪酸エステルを有するホスホイノシチドのリン酸エステルのマスキングに成功しました。結果として完全に保護された誘導体は容易に細胞膜を通過でき、その誘導体を投与後数分以内で細胞中で元分子を生成することが分かりました。

アシロキシメチルエステル (Aclyoxymethyl ester) は ブチレートより容易に切断されるためリン酸エステル類のスクランブルを防いでいると考えられています。リン酸エステルをマスキングしている基の親油性がプロドラッグ分子の親油性を全体的に決定づけています。

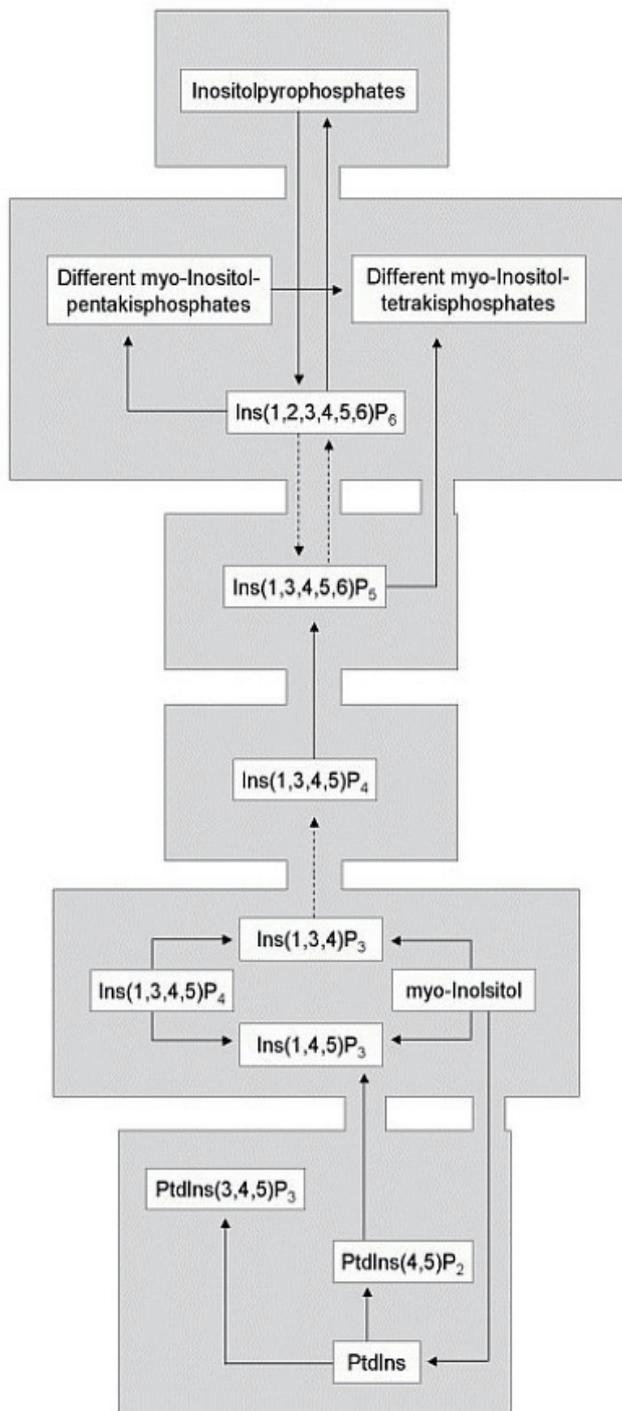
より高い膜浸透性と溶解度によるロスを考慮しなければならないので、最適なマスキング基を選択する必要があります。リン脂質の場合と同様に、分子中に高い親油性を持つ基が既にあれば、リン酸アシロキシメチルエステルで十分でしょう。プロピオキシメチルエステル (proponoxymethyl ester) のような非置換イノシトールポリリン酸類の場合細胞反応が高くなるということがいくつかの研究で証明されています。



詳細については以下の文献をご参照ください。

C. Schultz, Prodrugs of Biologically Active Phosphate Esters. Bioorg. & Med. Chem. 11, 885-898 (2003)

イノシトールの代謝作用



イノシトールリン酸のアプリケーション

嚢胞性線維症 (CF 症)
(のうほうせいせんいしょう、Cystic Fibrosis)

嚢胞性線維症 (CF 症) (のうほうせいせんいしょう、Cystic Fibrosis) では、分泌上皮細胞での cAMP が介在する塩素イオンの輸送に欠陥があり、カルシウム依存型塩素イオン伝達経路からの塩化物の分泌ができません。

カルシウム依存性の塩素分泌に影響を与える化合物が現在 SiChem 社で開発されています。

最近の研究結果では、細胞内のメッセンジャー分子の膜浸透性誘導体であるリード化合物が嚢胞性線維症 (CF 症) 患者から取った上皮細胞での塩素イオン分泌を上昇させることが分かっています。その化合物はシグナル伝達系の最深部の標的に直接向かうので、副作用は非常に少ないと考えられています。

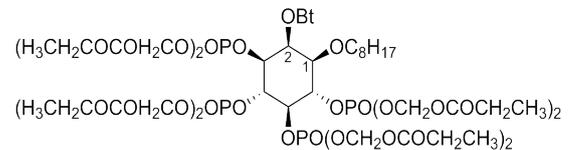
この成功によって SciChem 社の技術基盤で実現可能というコンセプトが正しかったことが証明されたと考えられます。

SiChem 社は INO-4995 を ISM Therapeutics 社 (Seattle, USA) 社用として合成しました。

INO-4995 は CF 症を発症させたマウスによる in vivo の実験で CF 症の治療薬としての可能性があると解明された IP4 アナログです。

INO-4995

2-O-Butyryl-1-O-octyl-myo-inositol-3,4,5,6-tetrakisphosphate octakis(propionoxymethyl) ester



その他のアプリケーション

同様のコンセプトで合成された他の誘導体は上皮細胞における塩化物分泌の強力なインヒビターで、地球上で蔓延している致命的な病気である「下痢」に対するリード化合物と考えられています。その他の共同開発により抗炎症剤の開発が進行されています。

■sirius fine chemicals■
SiChem

 **重松貿易株式会社** 化学品部
Shigematsu & Co., Ltd.

<大阪本社>

〒541-0047 大阪市中央区淡路町 2 丁目 2 番 5 号
TEL : (06)6231-6146 FAX : (06)6231-6149

WEB : www.shigematsu-bio.com/ Mail : info@shigematsu-bio.com

<つくばライフサイエンスオフィス>

〒300-2655 茨城県つくば市万博公園西 F26 街区 1 インプレス 103
TEL : (029)848-3220 FAX : (029)848-3221