

【目的】 生体機能を光により時空間的に制御する技術は、動的な生体分子機能解析に有用なツールとなる。また、化合物の薬理活性を光により制御できれば、光を照射した部分にのみ薬理効果を発現させることも可能である。フォトクロミック分子を用いることで、ある波長の光により薬剤を活性化する一方で、別の波長の光により薬剤を不活性化することなども可能であり、このような手法が実現されれば、副作用を最小限にするような機能性薬剤の開発につながる事が期待できる。そこで、本研究では抗がん剤およびリウマチ治療薬として知られているメトトレキサート (MTX) のフォトクロミック類縁体を開発し、メトトレキサートの細胞内標的酵素である葉酸代謝関連酵素 [ジヒドロ葉酸還元酵素: dihydrofolate reductase (DHFR)] の活性を可逆的に光制御する手法の開発に取り組んだ。

【方法】 MTX の構造の中央部分に可逆的に異性化するフォトクロミック化合物構造を導入した新規光応答性 MTX 類縁体 (MTX-azo) を設計した。MTX-azo は紫外光照射によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) への結合能及び阻害活性を持つ一方、可視 (黄色) 光の照射により DHFR から解離すると予想した。MTX-azo は 5 段階で合成し、NMR および質量分析によって構造を同定した。また、MTX-azo の光異性化特性、および各異性体の DHFR 活性の阻害能について評価を行った。

【結果】 紫外光の照射によって MTX-azo は熱平衡状態のトランス体からシス体に、黄色光の照射によりシス体からトランス体に異性化することが確認された。また、紫外光を照射していない MTX-azo を酵素反応溶液に添加した場合、酵素反応の進行が確認できたが、紫外光を照射した MTX-azo を添加した際には酵素反応の進行が抑制された。以上から、DHFR 活性を異なる波長の光照射によって可逆的に制御する新規化合物の開発に成功した。

光応答性 MTX 類縁体 (MTX-azo) の構造と光異性化によって DHFR への結合能が変化する概念図

