

# 生理活性脂質に対する拮抗阻害物質を発見

生物の細胞膜を構成する脂質は、化学構造上の違いからグリセロ脂質、スフィンゴ脂質、及びコレステロールに大別される。近年、スフィンゴ脂質類の分解代謝産物であるスフィンゴシン-1-リン酸(S-1P)が細胞間の情報伝達に關与する事例が報告され、注目されている。たとえばEdgと呼ばれる血管内皮細胞上の特定の受容体と結合し、細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させる作用を示す。Ca<sup>2+</sup>イオン濃度の上昇は、炎症細胞活性化や血管平滑筋細胞増殖、血行動態悪化など動脈硬化促進の方向に作用し、またリウマチや固形癌の進行の方向にも作用する可能性が示されている。この作用機構から考えると、Edg受容体に結合してS-1Pの作用を拮抗的に阻害する物質があれば、抗動脈硬化性、抗循環器系疾患性、抗リウマチ性等を示す可能性がある(図1)。したがって、受容体作用物質及び拮抗物質の探索は、上記疾患の予防・治療薬を創製する上で極めて重要である。

我々はマルハ株式会社との共同研究により、S-1P類のアナログを合成し、生物活性を評価した(図2)。まず、天然erythro型S-1P及び内部水酸基の立体配置のみが異なる非天然threo型S-1P(化合物1)を化学合成途中の工程で作り分ける方法を見出し、共通の出発物質

からそれぞれ立体選択的に合成する方法を確立した。Edg受容体を細胞表面に発現しているヒト前骨髄性白血病細胞株HL60を用いてバイオアッセイを行った結果、threo体(化合物1)が比較的low濃度で天然S-1Pの細胞内Caイオン濃度増加作用を用量依存的に阻止することを見出した。次にアミノアルコール部が化合物1と同じthreo型の立体配置をもち、より合成の容易な芳香族置換体(化合物2)を評価したところ、拮抗作用を示すことが判明した。化合物2の他の立体異性体は活性を示さなかった。一方、これらのアミノリン酸類は水にもアルコール類にも溶けにくいという難点があった。そこで、リン酸基の代わりに臭素等のハロゲン原子を導入したthreo体(化合物3)を調製したところ、溶解性が高くなり、かなり強い拮抗活性を示すことがわかった。以上の結果から拮抗阻害活性の発現にはアミノアルコール部の立体配置が重要であることが明らかになった。化合物3に関してはさらに抗炎症試験、血管平滑筋細胞増殖試験などの薬理試験を実施している。

脂質関連物質にはアポトーシス(細胞死)に關与するものなども見つかり、今後は一層の外部との連携を視野に入れながら生理活性脂質に関する研究を進めていく予定である。

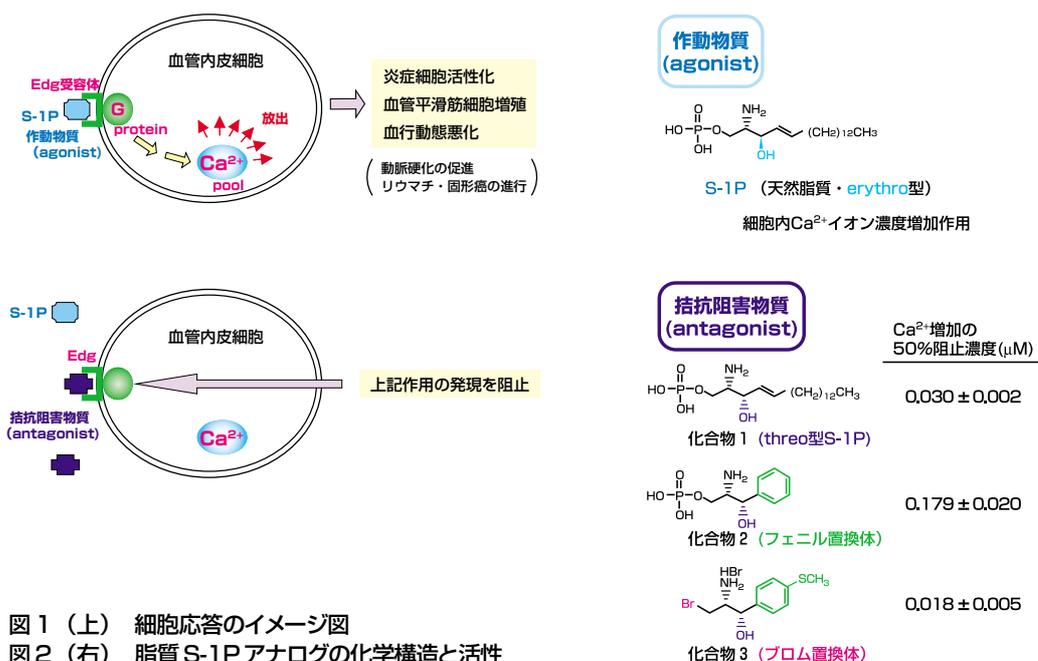


図1 (上) 細胞応答のイメージ図  
図2 (右) 脂質S-1Pアナログの化学構造と活性



むらかみていイチ  
村上 第一  
t-murakami@aist.go.jp  
物質プロセス研究部門

関連情報

- T. Murakami, K. Furusawa, Tetrahedron, Vol. 58, pp. 9257-9263 (2002).
- 特開: 2003-137894 「アミノアルコールリン酸化合物、製造方法、及びその利用方法」(産総研・マルハ株式会社)。
- 特願: 2003-67628 (産総研・マルハ株式会社)。