

氏名	と だ なり ひろ 戸 田 成 洋
学位の種類	博 士 (工 学)
学位記番号	論工博第 3784 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Development of Novel Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease (新規アルツハイマー病治療薬の開発)

論文調査委員 (主査) 教授 大 鷲 幸 一 郎 教授 檜 山 爲 次 郎 教授 吉 田 潤 一

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、老人性痴呆症の主要な原因であるアルツハイマー病の新規治療薬の開発を目標に研究した成果についてまとめたものであって、6章からなっている。

第1章は序論であり、新規アルツハイマー病治療薬としてアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤を研究するに至った背景及び全体の総括について述べられている。現在、アルツハイマー病治療には認知機能を改善するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が用いられている。しかし、その薬効であるコリン作動性神経の活性化は副作用となる末梢コリン症状を容易に引き起こす。この問題点を解決すべく、本論文ではアルツハイマー病患者がしばしばうつ症状を併発することに注目し、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に新たに抗うつ作用を付加したアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤を考えている。デュアル阻害剤に新たに付加された抗うつ作用は、アセチルコリンエステラーゼ阻害の役割を軽減することが可能であり、副作用が回避されたより効果的なアルツハイマー病治療薬になると期待できる。

第2章はアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤の化合物設計について述べられている。これまで得られていたアセチルコリンエステラーゼX線結晶構造から、薬物-酵素相互作用を予想し、対応するファーマコフォアを考えた。このモデルを基に、考えたファーマコフォアを有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とセロトニントランスポーター阻害剤を共通部分構造でハイブリッドすることにより、目標とするデュアル阻害剤を設計した。

第3章は、第2章において設計したアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤の構造最適化について述べられている。まず、芳香環上の置換基効果について検討した結果、ニトロ基を有する誘導体に望むデュアル阻害活性があることが明らかとされた。さらに、アミン部分、カーバメート部分そしてリンカー部分の最適化を行っている。最適化された化合物の立体配置の阻害活性に及ぼす影響について、両光学活性体を合成することにより調べた結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性に差は見られないが、セロトニントランスポーター阻害活性には約3倍の差があることが明らかとなった。得られた化合物の薬理学的作用については、第6章において詳細に検討されている。

第4章はさらなる阻害活性の向上を目指した閉環化合物について研究されている。予想通り、6員環及び7員環で閉環した化合物には強いアセチルコリンエステラーゼ阻害活性が見られた。しかしながら、7員環化合物だけがセロトニントランスポーター阻害活性をも併せ持つデュアル阻害能を有していた。最適化された7員環化合物の立体配置の阻害活性に及ぼす影響について調べるため、両光学活性体を不斉1,4付加反応及び閉環メタセシス反応を用いて効率的に不斉合成した結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性に約44倍の差が、セロトニントランスポーター阻害活性に約155倍の差があることが明らかとなった。以上、閉環化により極めて強力なデュアル阻害剤を創製することに成功している。

第5章では、これまで合成したアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤とアセチルコリンエステラーゼのドッキングスタディを行っている。モデリングによって得た光学活性体間の相互作用エネルギーを検討

することにより、実際の阻害活性差を論じることが可能となった。さらに、リンカー部分の鎖長の異なる化合物の阻害活性の違いについて、特定のファーマコフォアの相互作用に注目することにより明らかとしている。

第6章では、アセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤の実際の薬理学的作用について検証している。アセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤はマウスを用いたex vivo実験により経口投与後、血液脳関門を越えて脳内に移行していることが確認されている。また、ラット海馬微量透析実験によって、脳内アセチルコリン及びセロトニン量が増加することが確認されており、in vivoにおいてアセチルコリンエステラーゼ及びセロトニントランスポーターを阻害していることが明らかとされている。In vivoにおいて、このようなデュアル阻害による薬効が確認された初めての化合物である。さらに、実際の痴呆治療のモデルとしてラット水迷路試験を行った結果、ラットの空間認識能力の正確性を改善することが確認されている。これは、アセチルコリンエステラーゼ阻害によるコリン神経系の活性化を示している。また、脳全体の活性化と考えられるラットの昼間覚醒レベルの上昇について調べた結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害に加えてセロトニントランスポーター阻害由来の効果を示すことが明らかとされ、実際にデュアル阻害剤として機能していることが確認されている。以上、アセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤という概念が、効果的に機能することが実証されている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、老人性痴呆症の主要な原因であるアルツハイマー病の新規治療薬の開発を目標に研究した成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 現在、アルツハイマー病の治療薬にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が用いられているが、その薬効であるコリン作動性神経の活性化は副作用となる末梢コリン症状を容易に引き起こす。この問題を解決するため、本論文ではアルツハイマー病患者がしばしばうつ症状を併発することに注目し、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に新たに抗うつ作用を付加したアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤を考えている。新たに付加した抗うつ効果は、アセチルコリンエステラーゼ阻害の役割を軽減し副作用を回避すると共に、アセチルコリンエステラーゼ阻害単独よりも大きな治療効果を与えることを明らかにしている。

2. 新規アルツハイマー病治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤の化合物設計において、薬物-酵素相互作用を予想することによって化合物を設計することに成功している。すなわち、アセチルコリンエステラーゼX線結晶構造を基に、エステラーゼ中に相互作用する部分を仮定し、それぞれに対応するファーマコフォアを設定し、アセチルコリンエステラーゼ及びセロトニントランスポーター阻害剤をハイブリッドする方法を用いている。

3. 設計したアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤は、詳細な構造最適化によって良好なデュアル阻害能を持つに至っている。さらに、化合物と酵素の相互作用を強くするべく、新たな7員環骨格を導入することによって更なる活性向上に成功している。

4. 合成したアセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤とアセチルコリンエステラーゼのドッキングスタディを行い、得られた相互作用の様式から、立体配置及び鎖長の阻害活性に及ぼす影響を明らかにしている。

5. 最良の化合物は、ラット、マウスを用いた実験によって確かにデュアル阻害剤として生体内で働いていることが確認されている。これまで、in vivoにおいてこのようなデュアル阻害を示す化合物は無く、極めて新しいアルツハイマー病治療薬として期待できるものである。

以上、本論文は、新規アルツハイマー病治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ・セロトニントランスポーターデュアル阻害剤を考え、標的酵素の構造を基に化合物を設計し、構造最適化することにより、in vivoにおいて期待するデュアル阻害作用を示す化合物を得ることに成功しており、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成16年1月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。