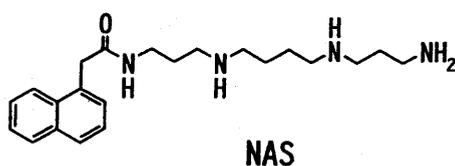


氏名	よね だ よし ゆき 米 田 賀 行
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	論 薬 博 第 668 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	新 規 な カ ル シ ウ ム 透 過 性 A M P A 型 グ ル タ ミ ン 酸 受 容 体 遮 断 薬 の 合 成 と 生 物 活 性 評 価 に 関 す る 研 究
論文調査委員	(主 査) 教 授 富 士 薫 教 授 藤 井 信 孝 教 授 富 岡 清

### 論 文 内 容 の 要 旨

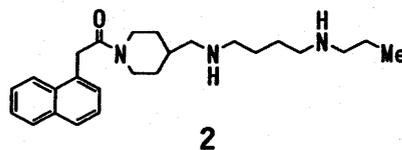
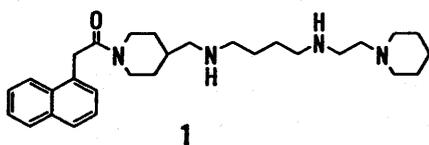
現在、脳梗塞急性期における十分な治療効果を示す薬剤は見出されておらず、新規な神経保護作用を有する新薬の創製が急務である。グルタミン酸受容体は、通常脳内の神経伝達を担っているが、虚血時には過剰に活性化され、細胞内に過剰のカルシウムイオンを流入させ、細胞死を引起こすことが知られている。現在まで、グルタミン酸受容体をブロックする薬剤は脳梗塞の治療薬と成り得るとし、様々な化合物が合成されたが副作用などにより治療薬には至っていない。グルタミン酸受容体にはサブタイプが存在し、その中でもカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体が実験動物において、虚血後にその相対的な数を増し、虚血障害を増悪している可能性が示唆された。従って、すべてのグルタミン酸受容体をブロックするよりカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体のみをブロックする薬剤は副作用の少ない治療薬となりえる。

著者は、新規な作用機序をもつ脳梗塞治療薬の創製に向けて、カルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体に着目し、その選択的遮断剤である JSXT-3 や NAS をリード化合物とし、新規なカルシウム透過性 N 阻八型グルタミン酸受容体遮断薬の合成ならびに生物学的評価を行った。本研究においては、NAS の問題点である、1) 水薄性が高くイオン化するアミノ基が3つもあることから血液脳関門を通過することが困難、2) 脳梗塞治療薬にあってはならない強い血圧降下作用、3) 副作用を示す可能性のある NMDA 型グルタミン酸受容体遮断活性の克服の三点に留意して研究を進めた。その結果、以下に示すような成果を得た。



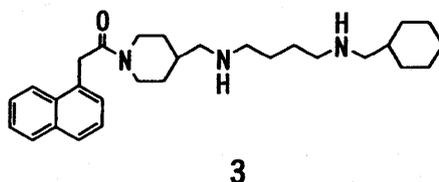
脂溶性向上において有利な環状アミンを用いて、NAS の直鎖ポリアミン構造を修飾し、脳移行性に優れた高活性化化合物獲得を目指した。その結果、4-アミノメチルピペリジン構造が活性に有利であることを見出し、NAS を凌駕する活性を示す化合物を獲得した。これにより、活性発現には直鎖のポリアミン構造が必ずしも必要ではなく、環状ポリアミン構造でも高活性を示すことを明らかとした。また、4-アミノメチルピペリジン構造を導入した化合物の中に血圧降下作用を改善した化合物を見出した。

活性の向上と血圧降下作用の軽減を目的に、4-アミノメチルピペリジン構造を利用して、ポリアミン側鎖の末端部分の構造変換を行った。その結果、ポリアミン末端部分の構造が血圧降下作用に大きく影響を及ぼす因子であることを明らかとし、



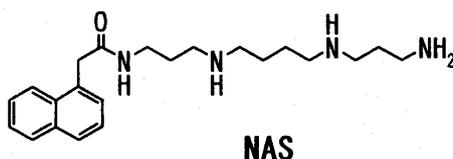
強い遮断活性を示しかつ血圧降下作用を示さない化合物 1 を獲得することに成功した。さらに、この研究で NAS と同程度の活性を示し、且つ血圧降下作用を示さないジアミン化合物 2 を見出した。なお、クモ毒や NAS 周辺化合物が高活性を発現するには、塩基性アミノ基が 3 つ以上必要であるといわれており、ジアミン化合物が活性を発揮したことは新たな発見であった。

化合物 2 を元に、活性と脂溶性向上を目的として、ジアミン化合物を中心として optimization を試み、アミン側鎖末端にシクロヘキシルメチル基を有する化合物 3 に到達した。このものは、血圧降下作用がなく、且つ砂ネズミを用いた 5 分間前脳虚血モデルの実験において 10mg/kg の腹腔内投与で神経保護作用を示すことを見出した。また、化合物 3 は、NAS の 80 倍以上の AMPA 型受容体に対する高い選択的遮断活性を示すことが判明し、NMDA 型受容体遮断作用に起因する副作用の少ない治療薬となり得る可能性があることを明らかとした。



### 論文審査の結果の要旨

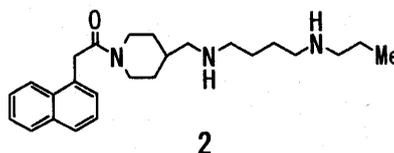
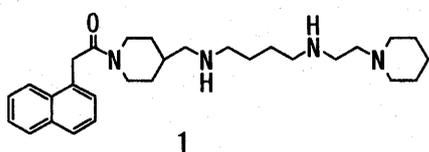
グルタミン酸受容体をブロックする薬剤は脳梗塞の治療薬と成り得るとの考えの下に現在まで様々な化合物が合成されたが副作用などにより治療薬には至っていない。グルタミン酸受容体にはサブタイプが存在し、その中でもカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体が実験動物において、虚血後にその相対的な数を増し、虚血障害を増悪している可能性が示唆された。従って、すべてのグルタミン酸受容体をブロックするよりカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体のみをブロックする薬剤は副作用の少ない治療薬となりえる。この基本方針の下に本研究はカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体の選択的遮断剤である NAS をリード化合物とし、新規なカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体遮断薬の合成ならびに生物学的評価を行ったものである。本研究においては、NAS の問題点である、1) 水溶性が高くイオン化するアミノ基が 3 つもあることから血液脳関門を通過することが困難、2) 脳梗塞治療薬にあってはならない強い血圧降下作用、3) 副作用を示す可能性のある NMDA 型グルタミン酸受容体遮断活性、以上三点の克服に留意して研究を進めた。



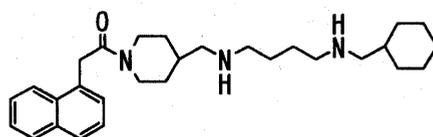
まず NAS の直鎖ポリアミン構造を修飾し 4-アミノメチルピペリジン構造が活性に有利であることを見出し、NAS を凌駕する活性を示す化合物を獲得した。すなわち活性発現には直鎖のポリアミン構造が必ずしも必要ではなく、環状ポリアミン構造でも高活性を示すことを明らかとした。

活性の向上と血圧降下作用の軽減を目的に、4-アミノメチルピペリジン構造を利用して、ポリアミン側鎖の末端部分の構造変換を行った。その結果、ポリアミン末端部分の構造が血圧降下作用に大きく影響を及ぼす因子であることを明らかとし、強い遮断活性を示しかつ血圧降下作用を示さない化合物 1 を発見した。さらに、この研究で NAS と同程度の活性を示し、且つ血圧降下作用を示さないジアミン化合物 2 を見出した。クモ毒や NAS 周辺化合物が高活性を発現するには、塩基性アミノ基が 3 つ以上必要であるとされてきたが、ジアミン化合物が活性を発揮したことは新たな発見である。

化合物 2 を基に、活性と脂溶性向上を目的として optimization を試み、アミン側鎖末端にシクロヘキシルメチル基を有



する化合物 3 に到達した。このものは、血圧降下作用がなく、且つ砂ネズミを用いた 5 分間前脳虚血モデルの実験において 10mg/kg の腹腔内投与で神経保護作用を示すことを見出した。また、化合物 3 は AMPA 型受容体に対して NAS の 80 倍以上の高い選択的遮断活性を示すことが判明し、NMDA 型受容体遮断作用に起因する副作用の少ない治療薬となり得る可能性があることを明らかにした。



3

以上本研究は NAS をリード化合物としカルシム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体を選択的にブロックする脳梗塞治療薬の開発に 1 つの指針を与えたものである。よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成 14 年 1 月 30 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。