

氏 名	せき やま なお ひろ 関 山 直 広
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1833 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	Structure-activity relationships of new agonists and antagonists of different metabotropic glutamate receptor subtypes (代謝活性型グルタミン酸受容体に対する新規アゴニスト, アンタゴニストの構造活性相関に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 成 宮 周 教 授 眞 崎 知 生 教 授 中 西 重 忠

論 文 内 容 の 要 旨

グルタミン酸は中枢神経系において主要な興奮性神経伝達物質であり、神経の可塑性や細胞死に重要な役割を果たしている。その受容体はイオントロピック型と代謝活性型 (mGluR) に大別される。mGluR は少なくとも 8 つのサブタイプがあり、一次構造、細胞内情報伝達系、薬理学的特性からさらに 3 つのグループに分類される。各サブタイプは神経細胞やグリア細胞で特異的な分布を示すが、特異的なリガンドが少ないため各々の生理的機能はこれまで不明な点が多かった。ところが近年フェニルグリシン (PG) 誘導体が mGluR の新しいリード化合物となり得ることが示されてきた。そこで本研究では 22 種の PG 誘導体の mGluR に対する活性を検討し、先行研究の 5 種の誘導体と併せて構造活性相関を考察した。3 つのグループよりそれぞれ mGluR1, 2, 6 を単独に発現させた CHO 細胞を用いてサブタイプ特異的活性を測定した。

①ヒドロキシ PG 誘導体。3HPG は mGluR1 に対しアゴニスト活性がある事が知られているのでこの誘導体を検討した。ベンゼン環 4, 5, 6 位にハロゲンもしくは水酸基、またはその両方を導入してもこの特性は維持された。しかし、2 位, 2, 6 位, 及び 4, 6 位に塩素を導入すると mGluR1 に対するアンタゴニスト活性が認められた。

②カルボキシ PG 誘導体。カルボキシ PG 誘導体である 4C3HPG, 4CPG, 3C4HPG は mGluR1 のアンタゴニスト, mGluR2 のアゴニストであることが知られているが、この特性はベンゼン環 4 位にカルボキシル基を有する 4C2IPG, 3,4-DCPG で保たれた。同様に 3C5HPG でもこの特性は保たれたが、5C2HPG では mGluR2 のアゴニスト活性は無くなった。

③ α メチル及び α エチル PG 誘導体。 α メチル PG 誘導体である MCPG は mGluR1, mGluR2 両方のアンタゴニストであるが、その他の α アルキル誘導体である M4C3HPG, M3C4HPG, ECPG でもこの特性は保たれた。しかし、M4C3CIPG, M4C2BrPG では mGluR2 のアンタゴニスト活性が失われた。

④フェニルアラニン誘導体。強い活性を示す化合物はなかった。

①から③よりベンゼン環に導入された官能基と位置，④よりアニオン基間の距離が活性に重要であることが分かった。また mGluR2 のアゴニスト活性が α メチル化によりアンタゴニスト活性に変化することが②，③の比較から判った。そこでこの法則が既に報告されているアゴニストにと適用可能かどうかを検討した。

⑤ MCCG 及び MAP4。mGluR2 のアゴニストである L-CCG-I を α メチル化した MCCG は mGluR2 にアンタゴニスト活性を示したが，mGluR6 のアゴニストである L-AP4 を α メチル化した MAP4 は mGluR6 のアゴニストのままであった。 α メチル化の効果はリード化合物，もしくは mGluR サブタイプによって異なると考えられた。

以上の結果は細胞内情報伝達物質を活性の指標としたので，化合物が直接細胞内に作用する可能性がある。エンドセリン受容体 A を発現させた CHO 細胞とベクターのみをトランスフェクトした CHO 細胞を用いてこの可能性を排除し，mGluR サブタイプ特異的であることを確認した。しかし，3,4,5-THPG は受容体非特異的に作用したことから受容体の下流の情報伝達を抑制したと考えられた。

以上の様に本研究はリガンドと mGluR との関係を明確にするだけでなく，新規リガンドの開発にも重要な役割を果たすと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は代謝活性型グルタミン酸受容体 (mGluR) に対する新たなアゴニスト及びアンタゴニストの活性を検討し，受容体に対する薬物の構造活性相関を明らかにしたものである。mGluR は 8 種類のサブタイプからなるが，各サブタイプに対する特異的薬物が少ないためそれぞれの生理的機能は不明な点が多かった。本研究においては代表的な mGluR サブタイプを単独に発現させた CHO 細胞を用いて，22 種のフェニルグルシン誘導体の活性を検討した。これらの誘導体はベンゼン環に導入された官能基の種類と位置，及び α カルボキシル基と ω アニオン基間の距離により一定の構造活性相関を示し，これらの因子が薬物活性やサブタイプ特異性に重要であることを明らかにした。また α メチル化によりアゴニスト活性がアンタゴニスト活性に変化することも示した。さらにこの性質がフェニルグリシン誘導体以外のアゴニストにも適用可能かどうか検討し， α メチル化の効果はリード化合物もしくはサブタイプによって異なることを明らかにした。

以上の研究は mGluR の新しい薬物の同定に成功し，薬物と受容体との関係を明らかにしたものであり，神経科学の研究に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成 8 年 12 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け，合格と認められたものである。