

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 17 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282216

研究課題名(和文) 中枢神経シナプス受容体モジュレーターの合成化学的開発

研究課題名(英文) Development of selective modulators for synaptic receptors in the central nervous system

研究代表者

及川 雅人(Oikawa, Masato)

横浜市立大学・生命ナノシステム科学研究科・教授

研究者番号：70273571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：イオンチャネル型グルタミン酸レセプター(iGluR)は、脊椎動物の中枢シナプスの神経伝達において中心的な役割を担い、創薬ターゲットとして注目されている。本研究では、申請者が見いだした抑制化合物IKM-159の活性の強さと選択性の向上に取り組みつつ、そのパーシャルアゴニズムあるいはアロステリックな作用機構を構造生物学を含むタンパク質レベルから個体レベルまでの評価系で解明し、神経性疾患の治療薬へと発展が可能なりガンドの創製を目指した。まず、そのC環部類縁体の多様合成法を開発し、さらにIKM-154の構造活性相関を明らかにして、AMPA受容体の活性を自在に調節する鍵化合物の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Ionotropic glutamate receptors (iGluR) play a central role in the excitatory neurotransmission in the central nervous system. In the present study, we have studied synthesis and evaluation of the inhibitory nature of the analogs of our original ligand IKM-159, to develop novel compound that would be used for therapeutic treatment of neuronal disorders. We first developed synthetic route for diverse analogs of IKM-159, and we identified IKM-154 acts as an excitatory agent in vivo. Like the inhibitory IKM-159, the excitatory IKM-154 is supposed to be also a ligand for AMPA receptor which is one of the subtype protein of iGluR. With IKM-154 and IKM-159 in hand, it is now possible to explore the detailed biological function and the machinery of AMPA receptor, by selective activation and inactivation.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：AMPA型受容体 多様性指向型有機合成 モジュレーター 神経科学 作用標的

1. 研究開始当初の背景

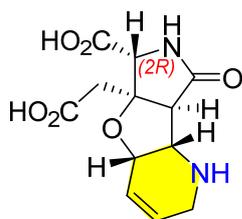
イオンチャンネル型グルタミン酸レセプター (iGluR) は、脊椎動物の中枢シナプスの神経伝達において中心的な役割を担い、創薬ターゲットとして注目されている。iGluR は 20 種のサブユニットタンパク質が知られている構造・機能共に極めて多様性の高い受容体であり、それを選択的に制御する化合物の開発が、関連する神経性疾患の治療には必要と考えられている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、iGluR に対してサブタイプのレベルで選択的に作用するリガンド化合物を合成化学的に開発することを目的とした。こうしたリガンドは未だ解明されていない iGluR のチャンネル開閉メカニズムの解析をも可能にするものである。

3. 研究の方法

最近、研究代表者の及川は iGluR リガンド候補として多様な構造を有する人工 Glu アナログ類の化学合成を行い、酒井 (研究分担者) が生物活性を評価したところ、マウスの自発的行動を抑制する化合物 IKM-159 を見出した。また Swanson 博士 (Northwestern University, USA) は IKM-159 が培養海馬神経細胞の自発的興奮性シナプス電流を抑制することも見出した。そこで本研究では、IKM-159 の活性の強さと選択性の向上に取り組みつつ、そのパースナルアゴニズムあるいはアロステリックな作用機構を構造生物学を含むタンパク質レベルから個体レベルまでの評価系で解明し、神経性疾患の治療薬へと発展が可能なりガンドの創製を目指すこととした。



(2R)-IKM-159
inhibitory

4. 研究成果

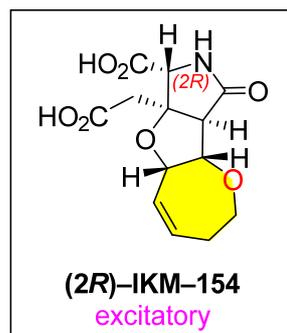
(1) まず、IKM-159 の神経生理活性に、その選択性や強さにおいて変調を与えると予想される C 環部 C5-oxy 類縁体 11 種類の合成を行った。具体的には、この類縁体群を効率よく得るために共通の中間体を多段階合成の中盤以降に設定し、それに対する多様性指向型有機合成により骨格多様な 5 種の類縁体、および置換基多様性を有する類縁体 6 種を合成した。このうち、4 種についてはマウスに対する *in vivo* 活性試験を酒井が実施し、3 種は IKM-159 が有していた活性をほぼ失ったことを明らかにした。残り 1 種についても活

性の低下が認められ、IKM-159 に含まれていた C5-amino 基の存在がその抑制活性の発現に重要であると判明した。

このように、C5-oxy 類縁体において活性が低下したことは、IKM-159 における C5-amino 基の重要性を表している。また、C9 位に導入したカルボニル基など官能基の存在が、マイナスに働いていることも示唆された。

(2) 次に、IKM-159 の C7 位/C9 位に構造多様性を有する類縁体群 9 化合物を共通中間体を経る Prins-Ritter 多様性指向型有機合成により合成し、研究分担者の酒井がその *in vivo* 活性評価をマウスを用いて実施した。その結果、いずれの化合物も IKM-159 が有する特徴的なふさぎ込みの活性を完全に失っていることが判明した。C9 位に置換基を導入したことで、その分子標的である AMPA 受容体との相互作用が失われたと考えられた。この知見を利用して、次世代類縁体の設計が可能になった。

(3) さらに、IKM-159 とほぼ同様の構造を有していながら、その個体レベルでの活性が逆の興奮性であることが疑われていた IKM-154 のラセミ体での大量合成と、不斉合成を行った。その結果、IKM-154 は微弱ではあるがたしかにマウスに対し興奮性を示し、その (2R) 体が活性を担っていることを明らかにした。構造活性相関、および AMPA 受容体との相互作用が解明されている IKM-159 に関するすでに得られている知見を考慮し、今回の IKM-154 も AMPA 受容体に対し同じ位置に結合して、その機能を亢進させていることが示唆された。



(2R)-IKM-154
excitatory

(4) 以上のように、本研究では AMPA 受容体の活性を自在に調節する鍵化合物の開発に成功した。当初の目的を達成しただけでなく、iGluR のチャンネル開閉メカニズムの解析へとつながる成果を得ることができたと言える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

千葉まなみ、石川裕一、酒井隆一、及川

雅人、Three-component, diastereoselective Prins-Ritter reaction for cis-fused-4-amidotetrahydropyrans toward precursor for possible neuronal receptor ligands、ACS Combinatorial Science, 査読有、Vol. 18, No. 7, p. 399-404, 2016.

DOI: 10.1021/acscmbosci.6b00046

吉岡 広大、及川雅人、Studies on lipase-catalyzed asymmetric synthesis of (S)-(hydroxymethyl)glutamic acid (HMG)、SpringerPlus, 査読有、Vol. 4, No. 1, p. 726-733, 2015.

DOI: 10.1186/s40064-015-1503-8

千葉まなみ、藤本千賀子、酒井隆一、及川雅人、Structure - activity relationships of IKM-159: Diverted synthesis and biological evaluation of a series of C5-oxy analogs、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 査読有、Vol. 25, No. 9, p. 1869-1871, 2015.

DOI:10.1016/j.bmcl.2015.03.037

〔学会発表〕(計10件)

板垣ひより、石川裕一、及川雅人、Studies on Asymmetric Synthesis of Excitatory Agent IKM-154 (興奮性 IKM-154 の不斉合成研究、日本化学会第 97 春季年会 (慶應義塾大学、神奈川県横浜市) 講演要旨集, 1C8-11, 2017 年 3 月 16 日.

及川雅人、千葉まなみ、板垣ひより、石川裕一、神経科学に貢献する有機合成化学【招待講演】、第 60 回日本薬学会関東支部大会 (東京大学薬学系研究科、東京都文京区) 講演要旨集, SC-5, p. 63, 2016 年 9 月 17 日.

及川雅人、神経科学における小分子リガンド: その開発と貢献【招待講演】、アドバンスト教育プロジェクト薬学セミナー (岩手医科大学、岩手県盛岡市) 講演要旨集, 2016 年 9 月 5 日.

及川雅人、生命科学に貢献する有機合成化学【招待講演】、天然物ケミカルバイオロジー 地区ミニシンポジウム (東京農工大学、東京都小金井市) 講演要旨集, 2016 年 3 月 8 日.

及川雅人、ライフサイエンス研究指向型の有機合成化学 ~多様性指向型合成による神経生理活性グルタミン酸の創製~【招待講演】、住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所講演会 (住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所、兵庫県宝塚市) 講演要旨集, 2016 年 3 月 4 日.

千葉まなみ、藤本千賀子、石川裕一、及川雅人、Natural product-inspired glutamate analogs; The diverted synthesis and the neuronal activity、

International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015; Honolulu, Hawaii, U.S.A.) 講演要旨集, 1232, 2015 年 12 月 17 日.

及川雅人、千葉まなみ、福島孝一、川村佳愛、石川裕一、Studies on synthesis and structure-activity relationships of neuroactive glutamate analogs、International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015; Honolulu, Hawaii, U.S.A.) 講演要旨集, 260, 2015 年 12 月 16 日.

及川雅人、千葉まなみ、藤本千賀子、石川裕一、Biology-oriented diverted synthesis of glutamate analogs、14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins (Vienna, Austria) 講演要旨集 (Amino Acids, Vol. 47, No. 8), p. 1690, 2015 年 8 月 5 日.

及川雅人、千葉まなみ、Artificial Glutamate Analogs as a Ligand for Neuronal Receptors、3rd Chemical Biology Conference (Singapore) 講演要旨集, P-44, p. 74, 2014 年 12 月 16 日. 千葉まなみ、藤本千賀子、片山理佐、村上悦子、石川裕一、及川雅人、シナプス受容体リガンド候補ヘテロ多環性化合物の合成研究、第 44 回複素環化学討論会 (札幌市民ホール、北海道札幌市) 講演要旨集, 2P-36, p. 297-298, 2014 年 9 月 11 日.

〔図書〕(計2件)

及川雅人、AMPA 受容体の選択的リガンド、ファルマシア, Vol. 50, No. 11, p. 1123-1127, 2014.

及川雅人、石川裕一、化学療法のための化合物を開発する合成戦略 ~天然物からハイブリッド戦略へ~、化学と生物、印刷中, 2017.

〔産業財産権〕

出願状況 (計1件)

名称: 血圧制御異常の新規治療法
発明者: 五嶋良郎、中村史雄、増川大輝、及川雅人
権利者: 五嶋良郎、中村史雄、増川大輝、及川雅人
種類: 非公開
番号: 非公開
出願年月日: 非公開
国内外の別: 国内

取得状況 (計1件)

名称 : Heterotricyclic AMPA Receptor Antagonists for Treatment of Epilepsy, Pain, and Other Neurological Disorders and Diseases

発明者 : Geoffrey T Swanson; Martin B Gill; Ryuichi Sakai; Masato Oikawa

権利者 : Geoffrey T Swanson; Martin B Gill; Ryuichi Sakai; Masato Oikawa

種類 : Utility

番号 : 8,895,579

取得年月日 : Nov 25, 2014

国内外の別 : 国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://oiklab.sci.yokohama-cu.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

及川 雅人 (OIKAWA, Masato)

横浜市立大学・生命ナノシステム科学研究科・教授

研究者番号 : 70273571

(2) 研究分担者

酒井 隆一 (SAKAI, Ryuichi)

北海道大学・水産科学研究院・教授

研究者番号 : 20265721