九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

脳梗塞急性期治療薬を指向したNa＋チャネル阻害薬の創製

関，真紀

https://doi.org/10.15017/1470647

出版情報：九州大学，2014，博士（薬学），論文博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

KYUSHU UNIVERSITY

関真紀

（様式９－３）

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は脳梗塞急性期治療薬を目指したNa^+ チャネル阻害薬の探索研究について述べている。第一章ではNa^+ チャネル阻害活性とドパミンD2 受容体に対する親和性の乖離を目的として、3-アミノ-1-(5-インダニルオキシ)-2-プロパノール誘導体の設計と合成を行った。対照化合物との構造類似性に基づき、3-アミノ-1-(5-インダニルオキシ)-2-プロパノール部位をNa^+ チャネル阻害活性のファーマコフォアとみなし、ドパミンD2 受容体拮抗作用を有する化合物に広く共通のアミン構造からの脱却を図るべく、合成展開を実施している。その結果、Na^+ チャネル阻害活性とドパミンD2 受容体結合親和性とが乖離した複数の化合物を得ることに成功した。またそれらの構造活性相関よりビアリールピペラジン構造の寄与について、興味深い知見を得ている。さらに、Clog*D*を脳移行性指標に用いて化合物設計を進めた結果、ラット肝ミクロソームにおける代謝安定性に優れた化合物4b を見い出している。本化合物は対照薬(SUN N8075)より強い結合阻害作用を有しており、ラット一過性MCA 閉塞モデルにおいて、SUN N8075 と同等の脳梗塞抑制作用を有することが判明した。

第二章では、臨床において大きな問題となっていた薬物性 QT 延長のリスク低減を目的として、新規ピロリジン誘導体の設計と合成を行った。すなわち、臨床試験を実施した既存のNa^+ チャネル阻害薬には、全て強いhERG K^+ チャネル阻害作用を有していた。第一章における化合物4b にも強いhERG K^+ チャネル阻害作用があった。そこで、化合物4b のアミン部位変換の過程で見出されたピロリジン誘導体に着目した。その戦略としては、薬物—hERG 相互作用において疎水性相互作用に関わるとされているPhe656 に着目して化合物設計を行っている。種々誘導体を合成した中で見出された化合物29e はNa^+ チャネルのsite 2 を阻害し、ラット一過性MCA 閉塞モデルにおいて、後投与でも有意な脳梗塞体積抑制作用を有することが示されている。また、化合物29e と対照薬crobenetine の活動電位測定試験の結果より、化合物29e はQT 延長作用のリスクが低いことが示唆された。本章の結果より、hERG K^+ チャネル阻害活性が減弱したNa^+ チャネル阻害薬は強い神経保護作用を有し、かつ従来のNa^+ チャネル阻害薬で問題とされていた薬物性 QT 延長リスクが低いことが初めて示された。この結果は、Na^+ チャネル阻害薬が、臨床において安全で有効な脳梗塞治療薬と成り得ることを強く示唆した初めての研究である。

第三章では、第二章での化合物29e から更なる合成展開により、ピラジノイソキノリン骨格の有用性にたどりついた。そこで、本章では光学活性目的構造の効率的構築法を確立している。具体的には、光学活性アミノ酸誘導体43 よりジアステレオ選択的閉環反応（Pictet-Spengler 環化反応）による1,3-不斉誘起を高度なレベルで実現させ、三環性複素環化合物の効率的合成法を実現するとともに、その論理的背景についても優れた考察が加えられている。

以上、本論文は脳梗塞急性期治療薬を目指して、Na^+ チャネル阻害薬の探索研究について述べている。その中で、第一、二章において、site 2 を阻害するNa^+ チャネル阻害薬が、ラット脳梗塞モデルにおいて神経保護作用を発現することを確認している。さらに心臓に対する安全性についても主薬効との乖離が可能であることを初めて示した。この結果は、Na^+ チャネル阻害薬が、臨床において安全で有効な脳梗塞治療薬と成り得ることを強く示唆した初めての研究である。

以上、本研究は、脳梗塞急性期治療薬の創製に新たな知見をもたらすものであり、博士（薬学）論文として十分に価値ある研究内容と評価した。

（様式９－４）

学力確認の結果の要旨

調査委員名	主　　査	九州大学大学院　薬学府　教授　末宗　洋
	副　　査	九州大学大学院　薬学府　教授　佐々木　茂貴 九州大学大学院　薬学府　教授　大嶋　孝志 九州大学大学院　薬学府　准教授　麻生真理子
学力確認日時	平成２６年8月８日（金）　　１３時３０分　～　１４時３０分	
学　科　試　験	論文提出者関真紀氏に対し、専攻分野（医薬化学、創薬化学）及び関連分野（プロセス化学）について口頭による試問を行い、満足すべき解答を得た。	
外　国　語	平成２６年７月３０日開催の薬学府教授会において顕著な研究歴と研究業績を有するものと判断する旨の予備調査報告が承認なされたことを受けて、論文提出者関真紀氏から提出のあった英語による学術論文３報等について、その内容、構成、表現等を精査し、総合的に判断した結果、充分な外国語能力を有することが確認された。	