

## AMPA受容体ポジティブアロステリックモジュレーターの開発を目指した低アゴニスト性を有するTAK-137/TAK-653の有用性に関する研究

鈴木, 篤

<https://hdl.handle.net/2324/4060095>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名	鈴木 篤			
論 文 名	AMPA 受容体ポジティブアロステリックモジュレーターの開発を目指した低アゴニスト性を有する TAK-137 / TAK-653 の有用性に関する研究			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	植田 正
	副 査	九州大学	教授	津田 誠
	副 査	九州大学	准教授	阿部 義人
	副 査	九州大学	准教授	Caaveiro Jose

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

グルタミン酸神経障害は統合失調症、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害および大うつ病などのさまざまな疾患に関連している。近年、グルタミン酸受容体の1つであるイオンチャンネル型の $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール-プロピオン酸 (AMPA) 受容体の活性化は中枢神経疾患に有望なアプローチであることが報告されている。本研究では、AMPA 受容体において、グルタミン酸と異なる部位に結合し、グルタミン酸によって生理的に活性化された AMPA 受容体のみを機能的促進させる AMPA 受容体ポジティブアロステリックモジュレーター (AMPA 受容体 PAM) の開発が実施されている。本アプローチの創薬候補化合物として、LY451646 が既に報告されているが、この化合物は、LY451646 は痙攣に対して安全域が狭いこと、認知機能改善効果に対しては低用量から用量の増加にともない効果が発現してくるものの高用量になると効果が減弱するベル型用量反応性がラットおよびサルでされており、理想的な創薬候補とは言えない。

AMPA 受容体 PAM の開発の過程で、ヒト AMPA 受容体の X 線結晶解析構造から、そのサブユニット GluA1 の 743 番目のセリンと立体障害を有することがジヒドロピリドチアジアジン 2,2-ジオキシド骨格を有する AMPA 受容体 PAM のアゴニスト性の低減に重要であることが見出された。そこで、本研究では、ヒト AMPA 受容体 PAM として開発された TAK-137 と既報の LY451646 を用いて電気生理学的解析を実施した。用いた実験条件で LY451646 は強いアゴニスト活性を示し、TAK-137 は非常に弱いアゴニスト活性であることを確認した。この結果は、LY451646 では、薬効量近くの高用量で痙攣を引き起こしたのに対し、TAK-137 が引き起こさなかったことと相関した。これらの結果は、LY451646 が持続的に AMPA 受容体を刺激し過剰な興奮を引き起こしているが、TAK-137 は、LY451646 が持つ欠点が改善されていることがわかった。

AMPA 受容体 GluA2o のリガンド結合ドメイン (GluA2o-LBD) のアゴニストなしの状態モデル (closed state) において、GluA2o の 750 番目のセリン残基 (S750) とジヒドロピリドチアジアジン 2,2-ジオキシド骨格をもつ AMPA 受容体 PAM との立体障害の有無が、AMPA 受容体 PAM のアゴニ

スト作用と関連していることが示唆されたこと、TAK-137のこれまでの知見から、GluA2 $\alpha$ のセリン残基750との立体的反発を生むTAK-653をデザインした。また、TAK-653とAMPA受容体との複合体のX線結晶解析を行った。その結果、TAK-653はAMPA受容体のリガンドコアにより形成される境界面に結合していることがわかった。TAK-653の機能的な特徴付けを行ったところ、AMPA受容体PAMの低アゴニスト活性が、広い安全域及び強い薬効と関連し、臨床開発上重要であることが考えられた。

臨床応用に向けて、低アゴニスト性のAMPA受容体PAM TAK-137が動物モデルで治療効果を検証するため、ヒトで抗うつ作用が報告されるケタミンと比較しながらTAK-137の抗うつ様効果と副作用をラットで検証した。その結果、TAK-137はケタミンと同様に抗うつ様効果を示し、ケタミンと異なり精神異常様作用は認められなかった。これらのことからTAK-137などの低アゴニスト性のAMPA受容体PAMは安全で即効性の大きいうつ病治療薬になる可能性が示唆された。

以上のように、鈴木氏は、AMPA受容体のX線結晶解析の結果の結果を踏まえて、ヒトの精神疾患改善の候補化合物の機能的な解析を実施した。本研究結果は、現在臨床開発中のTAK-653の前臨床研究において重要な知見を含んでおり、薬学領域において大いに貢献する内容である。従って、鈴木氏は「博士（創薬科学）」の学位を授与するに値すると判断した。