

ベルシェイプ型反応性および痙攣のリスクを軽減したAMPA受容体ポジティブアロステリックモジュレーターTAK-137の開発に関する研究

功刀, 章義

<https://doi.org/10.15017/4060096>

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 :

(様式 5)

氏 名 : 功刀 章義

論文題名 : ベルシェイプ型反応性および痙攣のリスクを軽減した AMPA 受容体ポジティブアロステリックモジュレーター TAK-137 の開発に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

これまで開発されてきた多くの薬剤はターゲット分子のオルソステリック部位に直接結合することによりその機能を調節している。しかし、オルソステリック部位の構造はターゲット分子のファミリーあるいはサブタイプ間で類似性が高いため、オルソステリック部位に作用する薬剤はターゲットへの特異性を得ることが難しく、副作用を有する懸念がある。一方、アロステリック部位はターゲット分子のサブタイプ間での構造の類似性が低いため、ターゲットへの特異性を得ることが可能であると考えられる。そのため、近年、アロステリック部位に作用する薬剤の開発が注目されている。Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) 受容体を含むいくつかの中枢疾患治療薬のターゲット分子はアロステリック部位を有することが報告されており、それらのアロステリック部位に作用する薬剤は強い薬効を有し、副作用が少ない中枢疾患治療薬の開発に繋がることを期待される。

AMPA 受容体は中枢神経系において速い興奮性神経伝達を担う重要なイオンチャネル型グルタミン酸受容体である。AMPA 受容体は 4 つのサブユニット(GluA1-4) から構成されるテトラマーで、それぞれが flip (i) と flop (o) と呼ばれるスプライシングバリエーションを持つ。AMPA 受容体サブユニットの細胞外部位は Ligand-binding domain (LBD) と Amino-terminal domain (ATD) の 2 つのドメインで構成されており、LBD にグルタミン酸結合部位および 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) 結合部位が存在する。AMPA 受容体は学習や記憶を形成するための基本的神経機能であるシナプス可塑性において重要な役割を担っている。実際、AMPA 受容体 PAM は種々の認知機能試験において改善作用を示すことが報告されている。重要なことに AMPA 受容体 PAM は Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 産生を促進するため、神経栄養作用と神経保護作用も有する。さらに、BDNF はうつ病などの精神疾患の病態生理に関与すると考えられていることから、AMPA 受容体 PAM は精神疾患および神経変性疾患に対する有望な治療薬になると考えられる。

すべての AMPA 受容体を活性化することができる AMPA 受容体アゴニストは、受容体の脱感

作や痙攣を誘導する。一方、AMPA 受容体 PAM はアゴニスト結合部位（グルタミン酸結合部位）には結合せずに、アロステリック結合部位に作用することで、脳内の生理的な受容体の活性化を選択的に促進する。そのため、AMPA 受容体 PAM はアゴニストと比較して、受容体の脱感作や痙攣のリスクが低いと考えられる。しかし、これまでに報告されている AMPA 受容体 PAM LY451646、LY451395、S18986 は種々の薬理試験においてベルシェイプ型の反応性を示すことが報告されている。また、私は LY451646 がラット認知機能試験において認知改善作用を示す用量の 10 倍高い用量で痙攣を起こすことを見出した。これらのリスクは、ヒトの遺伝的背景や代謝などの heterogeneity を考えると、臨床試験においてはより深刻な問題となりうる。そのため、ベルシェイプ型の反応性および痙攣リスクを軽減した AMPA 受容体 PAM を見出すことは AMPA 受容体 PAM を中枢疾患治療薬として開発する上で重要である。

そこで、本論文では、まずベルシェイプ型の反応性および痙攣リスクを軽減した AMPA 受容体 PAM を見出すために、AMPA 受容体 PAM LY451395、HBT1 および OXP1 の *in vitro* メカニズム解析を行った。その結果、ベルシェイプ型の反応性を示す LY451395 は PAM 活性だけでなく、アゴニスト活性を有することを見出し、そのアゴニスト作用がベルシェイプ型の反応性に関与することを見出した。そして、低アゴニスト性 AMPA 受容体 PAM の探索には、受容体への結合様式とその機能的表現系の関係を考慮した化合物の最適化が重要であることが示唆された。次に、それらの知見に基づき、化合物スクリーニングを実施し、dihydropyridothiadiazine 2,2-dioxides 骨格を有する新規 AMPA 受容体 PAM を見出した。そして、その誘導体化合物の受容体への結合様式の解析から、AMPA 受容体の 743 番目のセリンと立体障害を有することがアゴニスト性の低減に重要であることを見出した。さらに、その知見に基づいて化合物の最適化を行い、低アゴニスト性 AMPA 受容体 PAM TAK-137 を見出した。そして、TAK-137 はベルシェイプ型の反応性および痙攣リスクが既存の AMPA 受容体 PAM と比較して低減していることを確認した。

現在、私の研究グループでは本研究の知見に基づき TAK-653 を見出し、現在うつ病を対象に臨床開発中である。本研究で得られた種々の *in vitro* 試験（結合試験、X 線結晶構造解析、初代神経細胞を用いたファンクショナルアッセイなど）を用いた低アゴニスト性 AMPA 受容体 PAM のスクリーニング戦略の知見は AMPA 受容体 PAM の精神疾患および神経変性疾患に対する治療薬としての研究開発の道を開き、薬学領域へ貢献するものと考えられる。