

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 :

氏 名	功 功 章 義
論 文 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
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

Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (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 受容体を活性化することができる AMPA 受容体アゴニストは、この受容体の脱感作や痙攣を誘導するが、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、認知改善作用を有する。また、BDNF 産生促進作用を有することから精神疾患及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ている。しかし、既存の AMPA 受容体 PAM (LY451646、LY451395 など)は種々の薬理試験において、高用量濃度で効果が減弱するベルシェイプ型の反応性を示すことや痙攣のリスクが報告されている。本研究では、ベルシェイプ型の反応性及び痙攣リスクを軽減した AMPA 受容体 PAM の探索を行った。

まず、既存の AMPA 受容体 PAM LY451395、HBT1 および OXP1 の *in vitro* での作用機構解析を行った。LY451395 は初代神経細胞を用いた BDNF 産生促進作用において、本研究で用いている実験系で既報のとおりベルシェイプ型の反応性が再現した。これまで、AMPA 受容体 PAM はアゴニストが存在しない状態ではこの受容体を活性化しないと考えられていたが、LY451395 は、初代神経細胞を用いた実験において、アゴニストが存在しない状態で AMPA 受容体を活性化した。この結果から、AMPA 受容体 PAM のアゴニスト活性はベルシェイプ型の反応性に関与しているという仮説を立て、初代神経細胞において低アゴニスト作用を有する AMPA 受容体 PAM を探索した。その結果、新規 AMPA 受容体 PAM である HBT1 を見出した。HBT1 は広い濃度域において BDNF 産生を促進することを示した。また、AMPA 受容体/HBT1 複合体と AMPA 受容体/LY451395 複合体の X 線結晶構造解析を行ったところ、HBT1 と LY451395 は異なる結合様式で AMPA 受容体に結合していた。LY451395 はアゴニスト活性を持っていることを踏まえると、低アゴニスト性 AMPA 受容体 PAM の探索には、AMP 受容体 LBD 内のアロステリック部位への結合様式とその作用の関係を踏まえて、化合物を最適化することが重要であることを示唆した。

次に、低アゴニスト性 AMPA 受容体 PAM を探索するため、 $[^3\text{H}]$ -HBT1 を用いた結合試験による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。その誘導体化合物の AMPA 受容体への結合様式の X 線結晶解析の結果から、化合物と AMPA 受容体の 750 番目のセリン残基の相互作用（立体的な障害）が、化合物のアゴニスト性の低減に深く関与することを見出した。さらに、AMPA 受容体の 750 番目のセリン残基との相互作用に着目した dihydropyridothiadiazine 2,2-dioxide 誘導体の最適化の結果、低アゴニスト性 AMPA 受容体 PAM、TAK-137 を創成した。TAK-137 はラット及びサルにおいて強い認知改善作用を示し、LY451646 よりも痙攣に対する広い安全域を有していることがわかった。また、TAK-137 は LY451646 よりも広い用量域で、げっ歯類の海馬神経前駆細胞の増殖を促進していた。

本研究では、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）の結果を統合し、精神疾患および神経変性疾患治療薬のリード化合物となる低アゴニスト性 AMPA 受容体 PAM、TAK-137 を創成した。この化合物は既知の化合物に比べ、前臨床試験において認知機能改善に関与していることが示唆されている。また、この化合物を見出した一連の研究手法は、現在臨床開発中の TAK-653 の創成の基盤となっている。従って、本研究内容は薬学領域に大いに貢献し、功刀氏は「博士（創薬科学）」の学位を授与するに値すると判断した。