

ニコチン受容体、アルドース還元酵素をターゲットとした創薬研究

富山大学大学院医学薬学研究部
豊岡 尚樹

はじめに

ニコチン受容体は5つのサブユニットからなるイオンチャネルで、哺乳類の脳内に幅広く分布しており、記憶学習をはじめとする様々な生理機能に密接に関わっている。最近我々は、中南米、マダガスカル島に生息しているカエルの皮膚抽出液中中に存在するアルカロイド類の効率的合成法を確立し、これら合成アルカロイド類がニコチン受容体に対して選択的に作用する顕著な薬理活性を示すことを突き止め、新規てんかん治療薬、禁煙治療薬開発への応用に取り組んでいる。

糖尿病は現在全世界規模でその患者数が増加しており、大きな社会問題となっている。糖尿病罹患期間が増すことによって、深刻な合併症（神経症、腎症、網膜症）を発症する割合が加速度的に増大することから、合併症の治療薬開発も糖尿病治療薬開発同様、極めて重要な課題である。我々は、有機合成化学を基盤としたアルドース還元酵素阻害活性新規糖尿病合併症治療薬の開発についても行っており、これらの最新の成果について述べる。

ニコチン受容体をターゲットとした新規てんかん治療薬、禁煙治療薬の開発研究

中南米、マダガスカル島に生息するカエル (Figure 1) の皮膚抽出液中には、800種類を超えるアルカロイドが確認されており、中枢神経系、特にニコチン受容体に対して顕著な薬理作用を示す事が示唆されている。(1) しかし、天然からの供給量が極めて微量であるため詳細な薬理作用の検討がなされていないのみならず、



Dendrobates lehmanni



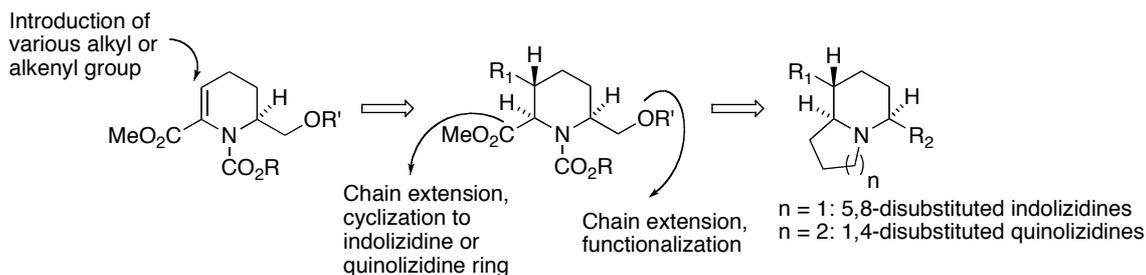
Dendrobates pumilio



Phylllobates terribilis

Figure 1

、相対あるいは絶対配置が未確定のアルカロイドが数多く残されている。したがって、有機合成による量的供給が薬理作用の詳細な検討、天然物の構造決定の両方において不可欠である。このような背景に基づき我々は、以下に示す鍵反応 (Scheme 1) を駆使して5,8位置換インドリチジン、1,4位置換キノリチジンタイプの毒カエルアルカロイド類の効率的合成手法を確立した。(2)



さらに、本鍵反応を2度反復して用いることにより、四置換ピペリジン骨格のダイバージェント合成法を確立し、**223A**, **205B** の全合成に成功した。(3) (Scheme 2)

合成したアルカロイドを用いて、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた電気生理学的手法によるニコチン受容体に対する効果を検討した結果、ほぼすべてのアルカロイド類がニコチン受容体抑制効果を示すことが判明した。特に、**235B'** が主要ニコチン受容体である $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体を選択的かつ既存の化合物

Inhibitory effects of (-)-indolizidine **235B'** on ACh-induced currents

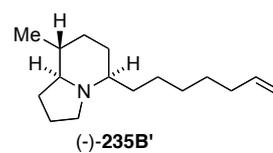
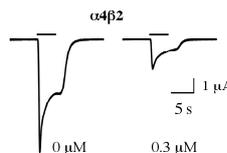
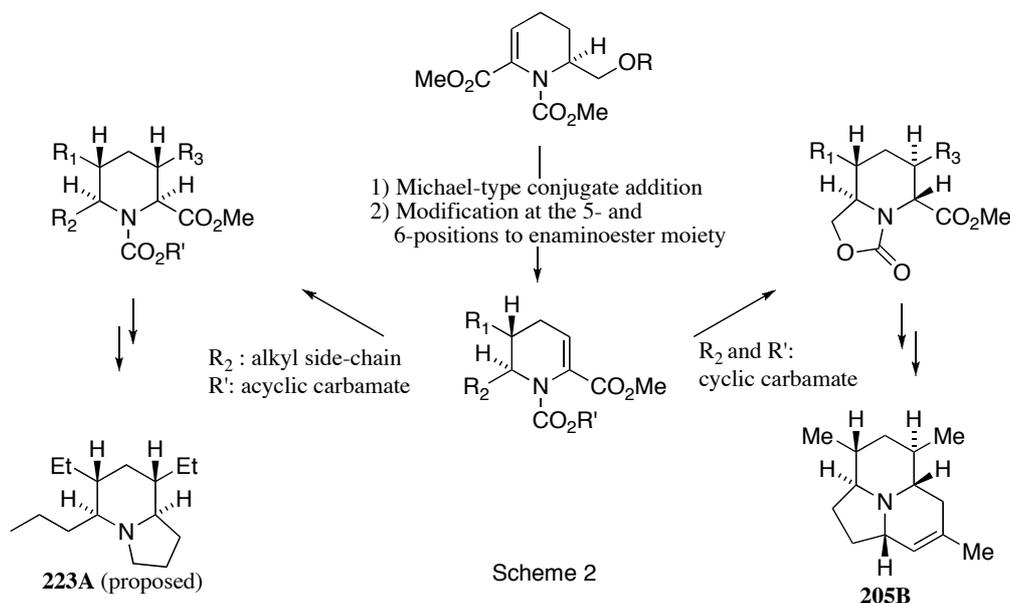


Figure 2

では最も強力にブロックすることが判明した。(4) (Figure 2) より詳細な検討を行ったところ、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体のチャンネルの開口部をブロックするオープンチャンネルブロッカーであることも明らかとなった。



このように、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体を選択的にかつ開口部をブロックする化合物は現在皆無であり、この結果は本受容体の異常興奮によって引き起こされる小児期てんかんの一種である ADNFLE の新規治療薬開発のリード化合物として極めて有望であることを示している。一方、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体の活性を選択的に調節する化合物は禁煙治療薬として有望であるため、ニコチン耽溺に関わる大脳基底核線条体を含むラット新鮮脳スライス標本を用いて、ニコチンによる $[^3\text{H}]$ ドパミン遊離に対する **235B'** の効果を *ex vivo* にて予備試験的に検討したところ、非常に強力な抑制作用を示すことも見出した。(5)

アルドース還元酵素阻害に基づく新規糖尿病性合併症治療薬の開発研究

糖尿病性合併症には神経症、腎症および網膜症などがあり糖尿病患者の 10%が十数年後に各種合併症に悩まされ、罹病期間が 30 年になると、これらの合併症が 30~50%の患者に発生すると言われている。糖尿病患者数は全世界規模で増加の一途をたどっており、大きな社会問題になっていることから、糖尿病性合併症治療薬の開発は極めて重要な課題の一つである。糖尿病性合併症の発症メカニズムは複雑であり、未だ完全には解明されていないが、一つの有力な説としてポリオール経路の活性化が知られている。このポリオール経路の律速酵素であるアルドース還元酵素 (ALR2) を効果的に阻害すれば、ソルビトールの蓄積を防ぐことができると考えられ糖尿病性合併症治療薬になり得ることから、多くの阻害剤が開発されてきた。(Figure 3) しかしながら、毒性等の副作用の発現により、現在臨床利用されている治療薬は日本国内では唯一エパルレスト

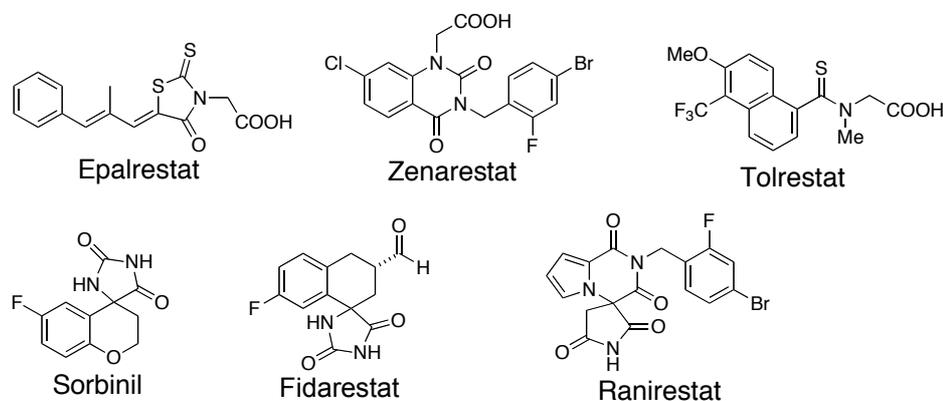


Figure 3

タット (キネダック®)

のみであることから、新規治療薬の開発が急務である。我々は、ミカン科植物であるゴシユユのアルカロイド成分に弱いながら ALR2 阻害作用があることに着目し、本アルカロイド成分の構造を参考に有機合成化学を駆使して新規化合物の合成研究を展開した結果、以下に示す化合物群が強力な ALR2 阻害活性を示すことを突き止めた。(Figure 4) 特に、アルドース還元酵素阻害選択性 (ALR2 vs ALR1) においては、臨床利用されているエパルレスタットを凌駕する化合物も見出しており(6)、今後の発展に大きな期待を寄せているところである。

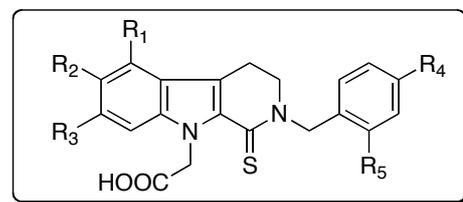


Figure 4

おわりに

以上のように我々は、カエルの皮膚抽出液中に存在するアルカロイド **235B'** が脳内主要ニコチン受容体である $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体を選択的かつ強力にブロックすることを、有機合成化学を駆使した化学合成によって明らかにした。この成果は、新規てんかん治療薬および禁煙治療薬のリード化合物として極めて有望であると考えられる。一方、新たなドラッグデザインに基づくアルドース還元酵素阻害活性化合物の探索研究において、強力な ALR2 阻害活性を示す化合物を見出した。今後、さらなる構造-活性相関 (SAR) を経て、富山発、新規治療薬を世に送り出したいと考えている。

謝辞

上記ニコチン受容体をターゲットとした創薬研究は、NIH (John W. Daly 先生 Thomas F. Spande 先生 H. Martin Garraffo 先生)、富山大学大学院医学薬学研究部病態制御薬理学研究室 (木村郁子先生 (前教授)、笹岡利安先生、恒枝宏史先生、和田 努先生)、同生物物理化学研究室 (酒井秀紀先生)、ケンタッキー大学薬学部 (Linda P Dvoskin 先生) との共同研究であり、アルドース還元酵素をターゲットとした創薬研究は富山大学附属病院薬剤部 (足立伊佐雄先生、加藤 敦先生)、北里大学薬学部 (広野修一先生) との共同研究によってなされたものであり、ここに記して感謝申し上げます。また本研究は、科学研究費、薬学奨励財団、シーズ発掘試験研究 A、田村財団の支援を得て行われたものであり、合わせて感謝申し上げます。

文献

- (1) Daly, J. W. *et al. J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556; Daly, J. W. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2005**, *25*, 513.
- (2) Toyooka, N. *et al. Curr. Chem. Biol.* **2007**, *1*, 97-114; Toyooka, N. *et al.* 有機合成化学協会誌, **2006**, *64*, 49.
- (3) Toyooka, N. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3808; Toyooka, N. *et al. Org. Lett.* **2002**, *4*, 1715.
- (4) Tsuneki, H. *et al. Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 1061.
- (5) Dvoskin, L. P. Personal Communications.
- (6) Toyooka, N. *et al.* PCT/JP2008/72942.

略 歴

豊岡 尚樹 (とよおか なおき)

E-mail: toyooka@pha.u-toyama.ac.jp

1989 年	近畿大学大学院薬学研究科博士課程修了
同年	富山医科薬科大学薬学部薬品製造学研究室助手
1997 年	文部省在外研究員 (米国ノースカロライナ州立大学化学科、Prof. Daniel L. Comins)
2001 年	富山医科薬科大学薬学部薬品製造学研究室助教授
2005 年	富山大学大学院医学薬学研究部助教授
2006 年	富山大学大学院生命融合科学教育部 (博士課程) 助教授兼任
2007 年～	富山大学大学院医学薬学研究部、富山大学大学院生命融合科学教育部准教授 現在に至る

賞罰

2000年 日本薬学会北陸支部学術奨励賞

2006年 平成17年度佐藤記念国内賞

所属学会

日本薬学会、有機合成化学協会