

## 審査の結果の要旨

氏名 菊地千佳

セロトニン (5-HT) 受容体は現在 7 種に分類されている (5-HT1~5-HT7)。5-HT7 受容体は最も新しく見出された受容体で、脳内の視床下部に高密度に存在し、生体リズム調節機構に関連していることが示唆されている。また、末梢組織では血管拡張作用への関与を示す報告もある。これらの点から 5-HT7 受容体は新規創薬ターゲットとして興味深く、強力かつ選択的に 5-HT7 受容体に結合するリガンドの創製は新規機構に基づく創薬への応用展開が期待できる。

5-HT7 受容体アンタゴニストは「概日リズム睡眠覚醒障害」の治療薬になりうる、と考えられる。「概日リズム睡眠覚醒障害」とは、生体リズム調節機構に何らかの異常が生じ、その結果睡眠-覚醒のリズムに乱れが生じる疾患である。生体には概日リズムの測時機構である体内時計が存在し、哺乳動物の場合、それは視床下部の視交叉上核に存在することが知られている。体内時計は光による情報入力によってリズム調節を行う (体内時計の光同調性)。一方、5-HT は光による情報入力を抑制的に制御する。その際に関与する受容体が 5-HT7 受容体である、と示唆されている。これらのことから、「概日リズム睡眠覚醒障害」は「5-HT に対する拮抗作用に基づき体内時計の光同調性を促進し、生体リズム調節機構を正常化する事で治療可能」と考えられ、本研究が着手された。

### 1. リード化合物の選択及び構造活性相関の検討

まずはじめに、既存薬の受容体結合プロファイル解析を行ったところ、5-HT2 受容体親和性と 5-HT7 受容体親和性の間に高い相関が確認された。そこで 5-HT2 受容体に親和性を有する化合物のスクリーニングを実施し、その結果、強い 5-HT7 受容体親和性を有するテトラヒドロベンズインドール誘導体を見出した。以降、このテトラヒドロベンズインドール環を基本骨格として合成展開を行い、5-HT7 受容体親和性の向上、及び 5-HT2 受容体親和性との乖離を目標として化合物スクリーニングを行った。

その結果、優れた 5-HT7 受容体親和性及び選択性を示す 4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体及び 4-フェニルピペラジン誘導体を見出した。4-フェニルピペラジン誘導体の多くも強い 5-HT7 受容体親和性を有していた。特に、2-カルバモイルフェニルピペラジン誘導体及び 2-アセチルフェニルピペラジン誘導体は優れた 5-HT7 受容体選択性を示した。水素結合受容性官能基が 5-HT7 親和性と 5-HT2 親和性の乖離に有用であることが示された。

### 2. 化合物の構造最適化

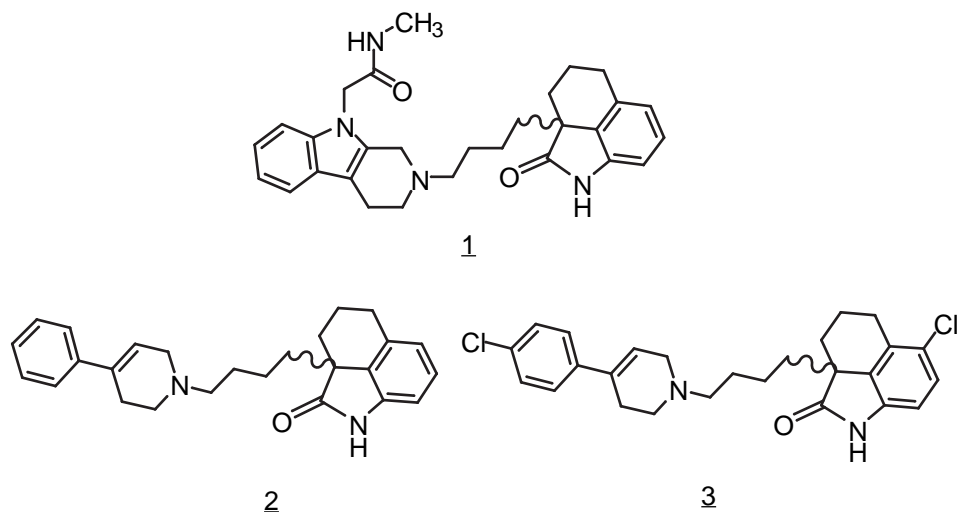
2,6-ジメチルフェニルピペラジン及びフェニルピペラジンをモデル化合物としてコンフォメ

ーション解析を行ったところ、側鎖に平面構造を有する骨格が 5-HT7 受容体への結合に優れていることが示された。より選択性に優れた化合物の創製を目指し、平面性が維持された化合物であるテトラヒドロピリドインドール誘導体の合成・評価に着手した。

合成したテトラヒドロピリドインドール誘導体はいずれも高い 5-HT7 受容体選択性を示し、親和性も維持していた。さらに、テトラヒドロピリドインドールへ種々のカルバモイル基を導入、最適化することによって、5-HT2 受容体に対する親和性比が 280 倍以上になる下記化合物 (1) の創製に成功した。化合物 (1) は 5-HT7 受容体選択的アンタゴニストであった。

### 3. 体内動態改善を指向した誘導体合成

初期代表化合物である (2) の経口投与時の生体内利用率 (BA) は決して高くない。その原因の一つは化合物 (2) の代謝安定性の低さであると示唆された。そこで、酸化代謝を受けやすいと考えられる部位にハロゲン原子を導入、代謝的保護を施したところ、ラット及びヒト肝ミクロソームに対して安定である化合物 (3) を得ることに成功した。



### 4. 薬効評価

化合物 (2) の光同調促進効果について検討した。マウスを用いた新規明暗位相への同調実験において、化合物 (2) は位相前進、位相後退のいずれに対しても同調促進効果を示した。本実験により、5-HT7 受容体アンタゴニストの概日リズム睡眠覚醒障害治療薬としての可能性を示すことが出来た。

以上、既存薬のプロファイル解析の結果に基づきスクリーニングを実施、テトラヒドロベンズインドール環を有する新規 5-HT7 受容体アンタゴニストを見出した。本骨格の合成展開により、強力な 5-HT7 受容体選択的アンタゴニストを創製することに成功した。さらに、5-HT7 受容体アンタゴニストが光同調促進作用を有していることを示した。これは、5-HT7 受容体ア

ンタゴニストの概日リズム睡眠覚醒障害治療薬としての可能性を示す重要な知見である。これらの業績は、薬学における主要な研究分野である創薬化学に対する寄与は大なるものがあり、博士（薬学）に値する成果であると評価できる。