

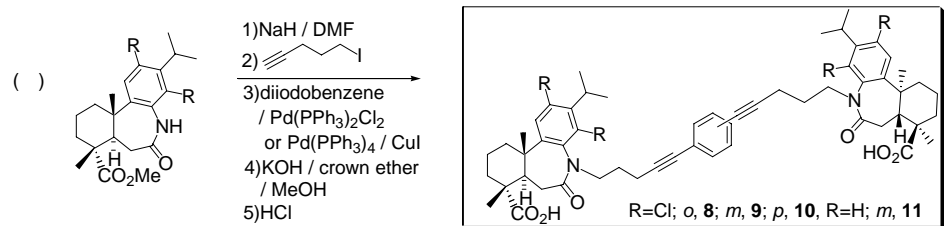
審査結果の報告

氏名 田島俊彦

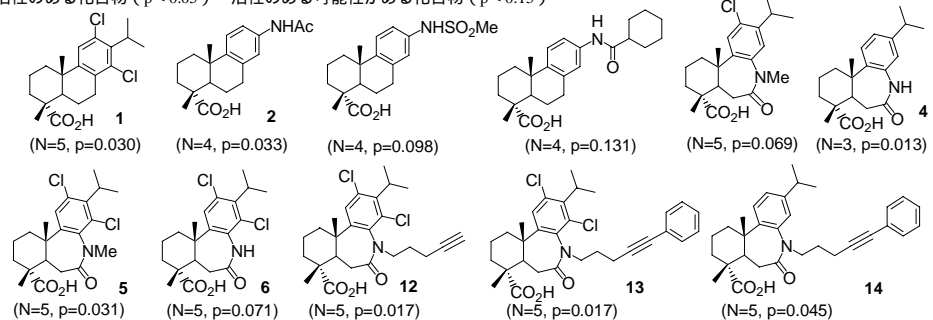
田島俊彦は、「デヒドロアビエチン酸構造を基盤としたカリウムチャンネル開口物質の創製」と題し、以下の研究を行なった。

目的 大コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャンネル(BKチャンネル)は、細胞膜電位の脱分極や細胞内カルシウムイオン濃度上昇に応じて開口する。 α サブユニットが四量体としてポアを形成し、更に四つの β サブユニットが α サブユニットを取り囲んでいる。平滑筋・神経組織などに発現するBKチャンネルの開口により、平滑筋の弛緩、神経伝達物質の放出制御などが起こるため、BKチャンネル開口物質は高血圧・膀胱過敏症・てんかん・脳虚血などに有効であると期待される。しかし、化合物によるBKチャンネルの開口機構は未知である。薬化学教室では既に12,14-ジクロロデヒドロアビエチン酸 **1** にBKチャンネル開口活性を見出した。そこで、本研究では、**1** を構造展開し、より活性の強いモノマーの探索を行った。更に、得られた知見を基に四量体から成るBKチャンネルに対して二箇所の結合部位を持つことで効果的な開口活性を示すダイマー物を創製した。

構造展開 チャネル開口活性の増強を目指して、デヒドロアビエチン酸構造を用い、構造活性情報を得るため、13位N-アシル誘導体を合成した。次に、新たな構造展開を図るべく、デヒドロアビエチン酸のB環を修飾した七員環ラクタム誘導体を合成した。また、チャネル構造の対称性から、ダイマーは同一チャンネルの結合サイトに同時に結合して、モノマーよりも強い活



活性のある化合物 ($p < 0.05$) ・ 活性のある可能性がある化合物 ($p < 0.15$)



活性の見られない化合物 ($p > 0.15$)

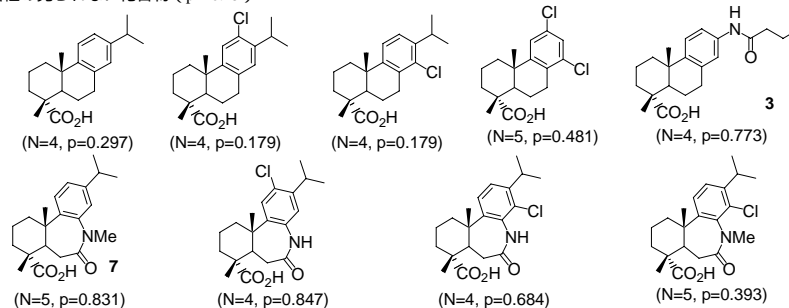


図1. 膀胱平滑筋の弛緩活性評価

性を示すことが期待される。膀胱平滑筋の弛緩作用によって選別されたモノマー-5 (図 1 参照) をダイマー化した化合物の合成法を 1 に示した。

活性評価 ウサギ膀胱平滑筋の弛緩活性により、化合物の評価を行った。即ち、30 mMカリウム溶液で収縮させた状態で評価化合物を作用させ、その弛緩率を求めた (図 2)。評価化合物は最終濃度 10 μ M (DMSO 0.1%) とし、コントロールは DMSO 0.1% として弛緩を比較した。図 1 では活性を示した化合物を上段に、活性を示さなかった化合物を下段に列挙した。その結果、N-アセチル

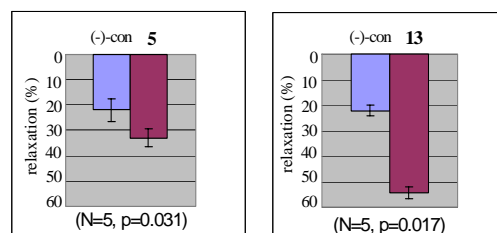


図2.ウサギ膀胱平滑筋短冊を用いた弛緩活性

体 2 には弛緩活性があるが、それよりも側鎖の長いN-ブチリル体 3 では弛緩活性が減弱するため、ダイマー化では芳香環からはリンカーが伸ばせない。七員環ラクタム誘導体では、ジクロロ体ではNH体 6 は弱い活性のある可能性があるが、N-Me体 5 には有意な活性が見出された。次に、平滑筋弛緩が実際にBKチャネル開口によるものなのかを、ヒトBKチャネル $\alpha\beta_1$ サブユニットを発現させたtsA201 細胞を用いたパッチクランプ実験で確認した (図 3)。

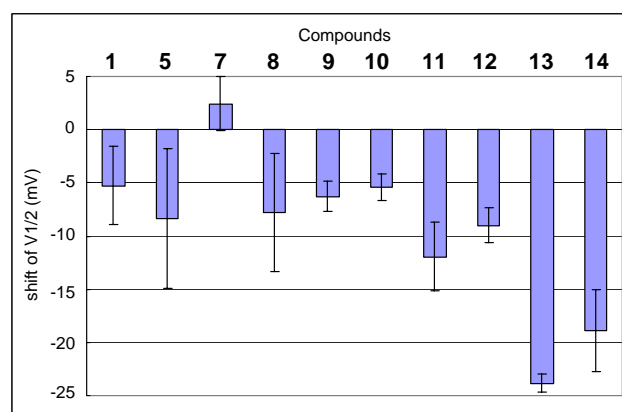


図3. 電流電圧曲線の $V_{1/2}$ のシフト値 (パッチクランプ法) 負の値が過分極側方向へのシフトを表す。

ジクロロ体N-Me体 5 に開口活性があり、塩素のないN-Me体 7 には活性がなかった。そこで、ベンゼン環に塩素原子を持つダイマーを評価したところ、8、9、10 で活性が保持されたが、 $V_{1/2}$ 値にそれほど相違はなかったため、化合物の共通構造が一つの結合サイトと相互作用していると考えられる。一方、塩素原子のないダイマー-11 を評価したところ、活性が確認された。従って、7 と 11 の比較からリンカー自体もBKチャネル開口活性に関与することが示唆され、12-14 (図 1 参照) のような部分構造の平滑筋弛緩作用を評価したところ、活性を示した (図 2)。更にパッチクランプ法によっても、13 や 14 に 5 や 7 よりも大きな活性増大が見られ、側鎖のベンゼン環も含めてBKチャネル開口活性に関与していることが判明した。

以上のように、5 を BK チャネルが四量体を成すことからダイマー化した化合物は BK チャネル開口活性を保持したが、BK チャネルに二箇所ではなく、一箇所で結合し、その結合には共通構造も関与して BK チャネル開口活性を示すことが示唆された。つまり、ダイマーの共通構造を有する化合物 13 に 1 を上回る BK チャネル開口活性のあることが明らかになった。デヒドロアピエチン酸 B 環を七員環ラクタムにしたテトラヒドロベンゾアゼピン骨格が BK チャネル開口物質創製の新たなファーマコフォアであることを見出した。

本研究の成果はメディシナルケミストリーの基礎研究に有意に貢献するものであり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認められる。