

22T-am02S

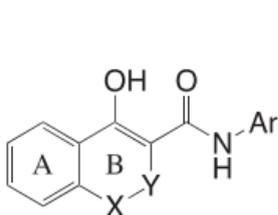
オキシカム構造を模倣したスルホン類の抗パーキンソン病効果

○小町 元輝¹, 鈴木 啓太¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫², 大江 知之¹, 大久保 知子³, 春名 柚佳³, 田崎 嘉一³, 増野 匡彦¹ (¹慶應大薬, ²日本医大, ³旭川医大病院薬)

【目的】パーキンソン病 (PD) は黒質-線条体ドパミン神経の変性により運動障害等を発症する疾患であり、現在根本的治療法は存在しない。我々は、PD 治療薬評価系である MPP⁺誘発の神経細胞死に対し、meloxicam などのオキシカム系 NSAIDs が保護効果を示すこと、その C 環を芳香環に変換しても同等の活性を有することを明らかとした。そこで本研究では、医薬品候補品の創製を目指し、meloxicam の骨格を基盤とし、B 環および側鎖の構造を変換した種々のオキシカム類縁体を合成し、MPP⁺誘発神経細胞死抑制効果を評価した。

【方法】S1、NS1、NS2、NS3 は対応する環状ケトンの α 位へのイソシアナートの付加、S2 は環状ケトンの α 位にエステル基を導入した後にアミノリシス反応を行うことで合成した。ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y に化合物溶液と MPP⁺を添加し、細胞生存率を算出することで合成した化合物の神経細胞保護効果を評価した。

【結果と考察】合成した化合物はいずれも、リード化合物である meloxicam と同等以上の高い活性を示した。新規骨格を有し、高い神経細胞保護効果を示したこれらの化合物は、PD 治療薬の有用なリード化合物になり得ると考えられる



	X	Y	Ar	IC ₅₀ (μM)
meloxicam	SO ₂	NCH ₃	5-methylthiazole	2.0
S1	SO ₂	CH ₂	Ph	2.6
S2	SO ₂	CH ₂	4-fluorophenyl	2.5
NS1	NCH ₃	SO ₂	Ph	1.1
NS2	NCH ₃	SO ₂	2, 5-difluorophenyl	1.3
NS3	NCH ₃	SO ₂	2, 4-difluorophenyl	0.79