

21PO-am101S

新規評価系に基づいた1型リアノジン受容体抑制剤の創製研究

○飯沼大翔¹, 間中紀暁¹, 森修一¹, 湯浅磨里¹, 村山尚², 呉林なごみ²,
影近弘之¹ (¹東京医科歯科大学学生体材料工学研究所, ²順天堂大学医学部薬理学)

【背景と目的】1型リアノジン受容体(RyR1)は、骨格筋の収縮に重要な役割を果たしている筋小胞体膜上のカルシウムチャンネルである。RyR1は活動電位に応じて筋小胞体からCa²⁺を遊離させて筋収縮を誘導するが、RyR1の変異はチャンネル活性を異常亢進して、悪性高熱症など種々筋疾患の原因となる。既存のRyR1抑制剤であるダントロレンは悪性高熱症の治療薬として臨床応用されているが、腎障害などの副作用のため、他のRyR1関連疾患への応用は難しい。そのため、副作用の少ない新規RyR1抑制剤の創製が求められているが、評価系構築の難しさもあり、RyR1抑制剤の開発例は限られている。本研究では、小胞体内のCa²⁺濃度変化を指標とする新しい評価系を用いたRyR1抑制剤の探索を行い、得られた分子の誘導体展開を行うことによって、新規RyR1抑制剤の創製を試みた。

【方法・結果】HEK293細胞に、変異型RyR1と小胞体Ca²⁺インジケーターR-CEPIA1erを発現させることで、R-CEPIA1erの蛍光強度を指標にRyR1のチャンネル活性を高感度に定量化できる評価系を開発した。この評価系を用いて変異型RyR1によるCa²⁺遊離を抑制する分子の探索を行い、キノロン系抗菌薬であるオキシソリン酸(1)をヒット化合物として得た。さらなるRyR1抑制活性の向上を目指し、1の構造展開を行った(Fig. 1)。その結果、キノロン窒素原子上に長鎖アルキル基R¹、7位にメトキシ基などの置換基R²を有する誘導体に高いRyR1抑制活性を見出し、ダントロレンを上回るRyR1抑制活性を示すキノロン誘導体を得ることに成功した。

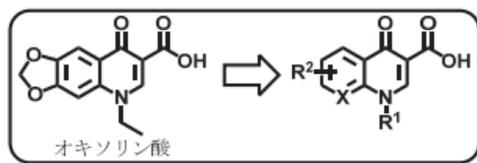


Fig. 1 オキシソリン酸の構造と構造展開