

氏名	花田 敬久
学位の種類	博 士 (学術)
学位記番号	博 甲 第 7534 号
学位授与年月日	平成 27年 7月 24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科

学位論文題目

Discovery of New AMPA Antagonist, Perampanel, Implication of Role in Seizure Disorders

(新規 AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗剤 ペランパネルの発見とけいれん性疾患における役割)

主査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	谷本 啓司
副査	筑波大学教授	農学博士	馬場 忠
副査	筑波大学講師	博士 (学術)	加香 孝一郎

論 文 の 要 旨

てんかんは人口の0.5-1%で発症する非常に、一般的な神経疾患である。てんかんの病態には、過剰な興奮性神経活動、あるいは抑制性神経伝達の抑制が発作発現に関連するという考え方がある。この仮説に沿って数多くの抗てんかん薬が創出されてきたが、興奮性神経伝達物質グルタミン酸の受容体機能を選択的に抑制する薬剤は開発途上でほとんどが断念された。AMPA型グルタミン酸受容体 (AMPA受容体) は速い神経伝達に関与しており、大部分の神経でグルタミン酸による興奮性神経伝達を担うと考えられている。通常神経伝達の担い手であると同時に、生理的、病的な神経可塑性発現に関与することもよく研究されている。てんかんにおいて AMPA 受容体は病態に深く関与することが示されており、AMPA 受容体の拮抗が多くのかいれんモデルで有効であることが知られている。今回、著者は AMPA 受容体拮抗剤を開発し、薬理作用を明確にすることを目的として研究を行った。

著者は、AMPA 受容体拮抗剤が医薬品として成功できない理由が、化合物の薬剤資質に関連する脳内移行性の低さ、生体内半減期が短い等の問題を有する事、さらに薬理作用に基づく中枢神経抑制が薬剤として作用副作用のバランス成立を妨げていると考えた。それら従来化合物の欠点を克服するには、新規構造の AMPA 受容体拮抗薬が必要と考え、High through put スクリーニングを実施し、2,4-diphenyl-4H-[1,3,4]oxadiazin-5-one をヒット化合物として得た。それを基に合成展開を実施し、最終化合物であるペランパネル (2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzotrile) を創出した。ペランパネルは、既知の非競合型 AMPA 受容体拮抗剤と同じ結合部位に作用する選択的 AMPA 受容体拮抗薬であり、脳内移行性が高く、ヒトにおいて望ましい薬物動態を示す可能性を示した。

(第2章)

第3章においては、抗てんかん薬としてのプロファイルを検討するため、最大電撃けいれん、ペンチレンテトラゾールけいれん、音誘発けいれん、6Hz けいれん、扁桃核キンドリング、GAERS 等のモデルで評価を行い、それらのモデルが対応するヒトけいれん型に対する薬効予測を行い、広くけいれんに対して効果を示しうることを示した。さらに、けいれん惹起刺激を強めたモデルを使用して、作用が減

弱されやすい実験条件においてもほぼ同じ用量でけいれんを抑制しうることを示した。

第4章において、けいれん重積状態という持続性けいれん状態における治療薬としての可能性を検討した。この病態では、通常の抗てんかん薬が発作の予防を行うのに対し、けいれん発作の停止効果が治療のために必要である。また、時間経過につれ、治療薬であるベンゾジアゼピンの効果が減弱することが示されており、より長時間作用発揮が期待できる薬剤が求められている。そこで著者は、従来の化合物であるジアゼパムが無効となる時間でも、ペランパネルがけいれん停止効果をもたらすことを確認したが、時間経過により必要な用量が上昇する可能性が示された。ベンゾジアゼピンの作用部位である GABAA 受容体の減少がベンゾジアゼピン抵抗性の基礎として起きていること、けいれん発作発現の仮説としての興奮性・抑制性のバランスを調整する事で、より高い有効性が得られることを予想し、ジアゼパムとペランパネルの併用試験を実施した。その結果、それぞれの用量が単独の場合の 1/8 以下で有効性を示すことを発見した。

著者は新規構造を有する AMPA 受容体拮抗剤ペランパネルを創出し、それが薬剤としての資質を有する化合物であることを示した。それと同時にその薬理学的プロファイルを明確にし、抗てんかん薬として幅広いけいれんに効果を示す可能性と、難治なけいれんに対しても抑制作用を示すことを示した。さらに、けいれん停止効果においてはジアゼパムと相乗的に作用することを見出した。

審 査 の 要 旨

本研究では、既存の AMPA 拮抗剤が薬剤としての資質に不十分であることに着目し、その弱点を克服するため新規構造を持つ化合物ペランパネルを創出した。化合物の性質の検討において、ペランパネルは従来の化合物と同じ結合部位に結合し作用を示す化合物であるが、脳移行性が高く、ヒト代謝酵素で代謝されにくいいため非常に長い消失半減期を示す可能性を確認し、従来の化合物の問題点を克服した新規化合物であることを確認した。

抗てんかん薬としてのペランパネルの性質を明らかにし、幅広いけいれんに作用する可能性を示唆するとともに、通常薬効が減弱される条件でも作用が保持されることを示した。さらに、難治けいれんでもその抑制作用を示すことや、ジアゼパムと相乗的に作用することを発見した。本研究から臨床研究が実施され、難治性の部分てんかんに対する治療薬としてペランパネルは米国や欧州を含む 40 カ国以上で認可されている。本研究から、治療抵抗性てんかんに対する新規治療薬が誕生した事は、その意義が大きいことを示している。さらに臨床試験の結果を基に解析を加えることで、AMPA 受容体のてんかんにおける役割に関して更なる考察と、病態に対する研究の発展が期待される。

以上のように、著者はこれまでの化合物の問題を克服する新規の AMPA 受容体拮抗剤を発見し、その特徴を明らかにする事により臨床応用へ結びつけ、新規の抗てんかん薬を創出した。従来の化合物が臨床試験で安全性の問題から断念されていることから、本研究を行い治療薬創出につなげた意義は大きい。

平成 27 年 6 月 1 日、学位論文審査委員会において、論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。