

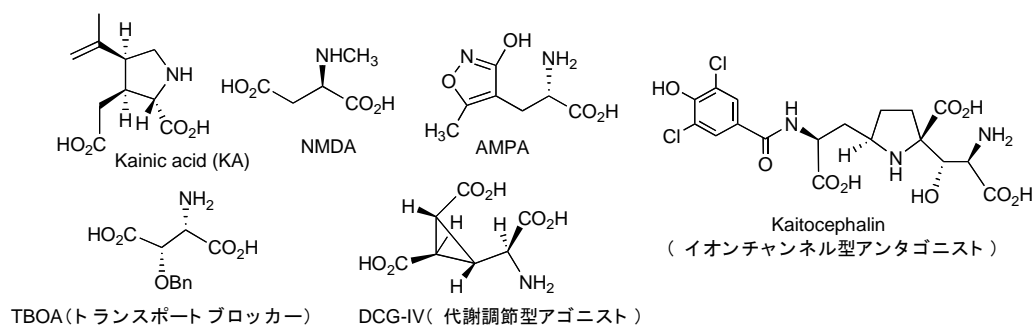
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-5. 活性天然物および医薬品による作用発現の分子機構
小項目	1-5-1. 天然物有機化学、神経化学

<p>概要</p> <p>21世紀は脳科学の時代と言われて久しい。運動、反射、記憶・学習、脳・神経疾患など、さまざまな分野から研究が取り組まれている。神経細胞間のシナプス伝達が高次機能発現の最初の引き金を引く。ポスト細胞の過剰興奮は神経細胞死を誘発し、脳疾患の原因となる。シナプスではグルタミン酸など小分子化合物が基本的な役割を担っており、天然薬物や合成リガンドの設計・開発によるシナプス分子機構の解明が天然物化学に託されている。</p>	<p style="text-align: center;">興奮性シナプスの分子機構</p> <p style="text-align: center;">Glu: グルタミン酸 Gln: グルタミン アゴニスト・アンタゴニスト・トランスポート阻害剤の開発</p>
---	---

<p>現状と最前線</p> <p>現状：運動、感覚、記憶、学習、認知、思考、情動などが脳の「高次機能」と位置づけられている。この複雑な機能の基本単位は神経細胞であり、神経細胞どうしがシナプス伝達を介してネットワークをつくり、情報のやりとりを通じて高次機能が発現する。このようなネットワークのできかた、その使われかた、そして、これが壊れて病気になる仕組みなどのマクロな機能と、シナプス伝達を介した情報伝達というミクロな分子機構の解明が「脳科学」研究の両輪である。シナプス伝達は、グルタミン酸によるポスト細胞の興奮と GABA によるその抑制が代表的であり、高次機能の最初の引き金を引く。グルタミン酸受容体はイオンチャネル型と代謝調節型に大別され、それぞれの受容体はさらに多くのサブタイプ群に分類されている。プレシナプス細胞から放出されたグルタミン酸はポスト細胞の受容体と結合して、脱分極による興奮や細胞内生化学反応の連鎖を引き起こす。グルタミン酸は、ただちにグリア細胞やプレシナプスのトランスポーターを介して取り込まれ不活性化、再利用される。また、ポスト細胞の過剰興奮は神経細胞死に連なる重篤な脳・神経疾患を引き起こす。これらの受容体群に選択的に結合するアゴニスト、アンタゴニストおよびトランスポート阻害分子として天然由来の薬物や合成リガンドが数多く開発され脳科学研究の必須のツールとして用いられている。カイニン酸、ドウモイ酸、アクロメリン酸、ダイシハーベイン、カイトセファリンなどの天然物、NMDA、AMPA、ACPD、CCG 類、DCG-IV、TBOA などの合成リガンドがその例である。⁽¹⁾</p>

最前線：これまで、グルタミン酸受容体は外因性リガンドとの感受性に基づき分類されてきた。受容体の構造がタンパクレベルで明らかにされるにつれ、現在では多くのサブタイプに細分化されるに至っている。この結果、シナプス伝達に発するマクロな高次機能研究や脳神経疾患から脳を護る薬剤開発には高いサブタイプ選択性をもつリガンド開発が待望されている。天然物化学からは (1) グルタミン酸毒性や麻痺活性を指標とした天然からの新規リガンドの探索、(2) グルタミン酸の立体配座制御分子の精密設計、(3) 天然由来の神経毒の全合成とそれをリードとした新規リガンドの開発と脳保護薬開発のための構造活性相関研究が主として取り組まれている。特に(3)では、アンタゴニストとして天然から初めて単離されたカイトセファリンは低濃度でイオンチャンネル型受容体を遮断するとともに、in vivo でグルタミン酸毒性を抑制する。したがって、カイトセファリンには脳虚血による脳疾患から脳を護る保護薬のリードとしての期待が高まっており、類縁体合成によって、イオンチャンネル型受容体のうち KA/AMPA サブタイプに選択性の高いリガンド開発が急務の課題である。これらの実現には、天然物化学と神経科学の密接な連携が必要であり、製薬企業も含めた学際領域研究の組織化が望まれる。



参考文献(1)大船泰史、ファルマシア、42巻、817頁、2006年

将来予測と方向性

・5年後までに解決・実現が望まれる課題

イオンチャンネル型受容体のうち KA/AMPA サブタイプはシナプス伝達の効率化(長期増強:LTP、記憶の形成に関与)を誘起するとともに神経細胞死に至る神経毒性の中心とも見なされている。カイトセファリンをリードとしたサブタイプ選択的なリガンドが開発され、記憶のメカニズムや脳保護薬開発にはずみがつく。また、上記(1)、(2)からもサブタイプ選択的なリガンドが開発され、シナプス伝達における分子機構の解明が加速する。

・10年後までに解決・実現が望まれる課題

サブタイプ受容体に高選択的に結合するリガンド群がそろい、それらを用いることにより高次機能に関わるネットワーク研究がシナプスの分子機構に基づき推進される。また、本格的な脳保護薬が開発され、脳梗塞や不慮の事故による脳虚血の事後であっても脳機能が保全されるような薬物が創製される。

キーワード

脳科学、シナプス伝達、脳神経疾患、グルタミン酸受容体、カイトセファリン

(執筆者： 大船 泰史)