

論文内容の要旨

博士論文題目 セロトニントランスポーター(SERT)とセロトニン_{1A}(5-HT_{1A})
受容体への結合阻害活性を併せ持つ新規抗うつ薬の創製

氏名 吉永 英史

【背景】世界で最も問題となっている疾患の一つである大うつ病の第一選択薬として世界で広く使われている選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)には、投薬開始から治療効果の発現まで2~3週間かかるという治療オンセットの遅さという課題があり、本課題を克服する薬剤が求められている。5-HT_{1A}受容体阻害活性を持つピンドロールをSSRIと併用すると治療オンセットが早まるという臨床研究結果が報告された。SSRI投与によりシナプス間隙で一過的にセロトニンが上昇するが、そのセロトニンが5-HT_{1A}自己受容体に作用し、ネガティブフィードバック機構が働きセロトニン分泌が抑制される。従って、5-HT_{1A}自己受容体が脱感作して初めて脳内セロトニン量の上昇が起こるためSSRIの治療効果発現には2~3週間の連続投与が必要となる。ピンドロールは5-HT_{1A}自己受容体を拮抗するため、SSRIの治療オンセットを早めたと考えられる。

【目的】本研究は、SSRIの治療オンセットの遅さという課題改善のため、上記エビデンスよりセロトニン取り込み阻害(SRI)活性と5-HT_{1A}自己受容体阻害活性を併せ持つ薬剤を創製することを目的とした。

【結果】5-HT_{1A}受容体に対し強い結合阻害活性を有し、弱いながらもSERTに対して結合阻害活性を有する化合物から、公知情報を活用した構造変換によりSERT及び5-HT_{1A}への結合阻害活性をバランスよく併せ持つSMP-304を見出した。しかし、SMP-304にはCYP2D6単代謝という課題があったため、SMP-304の代謝部位であるベンゾジオキサン環の最適化等を行い、SERT及び5-HT_{1A}への強い結合阻害活性をバランスよく併せ持ちCYP2D6単代謝を改善したDSP-1053を見出した。DSP-1053はSRI活性と5-HT_{1A}自己受容体阻害活性を併せ持ちラット強制水泳試験の結果からSSRIの治療オンセットの遅さを克服しうることが確認された。また、DSP-1053の重要中間体クロマン-4-オン誘導体の探索研究時の合成法の反応試剤・反応条件さらに抜本的合成ルートの改善により、総収率が大幅に向上し反応ステップ数が短縮された実践的合成法を確立した。

(論文審査結果の要旨)

世界で最も問題となっている疾患の一つである大うつ病の第一選択薬として世界で広く使われている選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) には、投薬開始から治療効果の発現まで2~3週間かかるという治療オンセットの遅さという課題がある。本論文では、SSRI の本課題を克服しうる薬剤としてセロトニン取り込み阻害 (SRI) 活性とセロトニン 1A (5-HT_{1A}) 自己受容体阻害活性を併せ持つ薬剤の創製を目的としている。本目的を達成するために研究を進め、以下の結果を得た。

(1) **SMP-304** の創製

5-HT_{1A} 受容体に対し強い結合阻害活性を有し、弱いながらもセロトニントランスポーター (SERT) に対して結合阻害活性を有する化合物から、ピペリジン環 4 位に置換したフェニル基の 6 位への Br 基の導入、さらに、ピペリジン 1 位にリンカーを介して置換したベンゼン環及びピペリジン環 4 位に置換したフェニル環上アルコキシ基の最適化により、SERT 及び 5-HT_{1A} への結合阻害活性をバランスよく併せ持つ **SMP-304** を見出した。

(2) **DSP-1053** の創製

SMP-304 の CYP2D6 単代謝という課題改善のため、ピペリジン環 4 位に置換したフェニル基上の Br 基の置換位置の最適化、さらに、**SMP-304** の代謝部位であるベンゾジオキサン環の最適化により、SERT 及び 5-HT_{1A} への強い結合阻害活性をバランスよく併せ持ち CYP2D6 単代謝を改善した **DSP-1053** を見出した。**DSP-1053** は SRI 活性と 5-HT_{1A} 自己受容体阻害活性を併せ持ちラット強制水泳試験の結果から SSRI の治療オンセットの遅さを克服しうる事が確認された。

(3) **DSP-1053** の重要中間体クロマン-4-オン誘導体の実践的合成法の確立

DSP-1053 の重要中間体の探索研究時の合成法の反応試剤・反応条件の改善により第一世代合成法を、さらに、抜本的合成ルート of 改善により第二世代合成法を確立し、大幅な総収率の向上と反応ステップ数の短縮を達成した。

以上のように、本論文では SSRI の課題を克服しうる **DSP-1053** を創出し工業化を見据えた合成法を確立するとともに、その課題解決に対する方法論を示した。これらの研究成果は創薬化学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学への発展に貢献しているものと考えられる。よって、審査委員一同は本論文が博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認めた。