

神経科学に貢献する有機合成化学

○及川 雅人・千葉 まなみ・板垣 ひより・石川 裕一

横浜市立大学・生命ナノ

脳の基本的機能（記憶、学習、痛みの伝達）は神経伝達における興奮と抑制のバランスにより制御されている。このバランスが崩れることによる中枢神経系疾患は多い。興奮性および抑制性神経伝達をつかさどるシナプス受容体の活性を投薬によって調節することが治療法のひとつである。

イオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) はシナプス受容体のひとつでグルタミン酸 (Glu) によって活性化を受けるが、天然物の中には Glu モチーフを含む強力なアゴニストが存在する。こうしたアゴニストの治療薬としての活用についても関心が持たれているが、構造的に多様な iGluR を選択的に機能調節しうるリガンドの開発へといかに展開できるかが鍵と考えられている。

私たちは天然物の構造をモチーフに合成化学的に小規模な人工化合物ライブラリーを構築する多様性指向型アプローチによってシナプス受容体リガンドの開発に取り組んでいる。これまでに1つの主骨格をベースとして弱いながらもさまざまな作用をもたらす化合物群を見いだしてきた。その戦略について紹介する。

文献

Ikoma, M.; Oikawa, M.; Gill, M. B.; Swanson, G. T.; Sakai, R.; Shimamoto, K.; Sasaki, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5215-5220; Gill, M. B.; Frausto, S.; Ikoma, M.; Sasaki, M.; Oikawa, M.; Sakai, R.; Swanson, G. T. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *160*, 1417-1429; Juknaite, L.; Sugamata, Y.; Tokiwa, K.; Ishikawa, Y.; Takamizawa, S.; Eng, A.; Sakai, R.; Pickering, D. S.; Frydenvang, K.; Swanson, G. T.; Kastrup, J. S.; Oikawa, M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2283-2293; Chiba, M.; Ishikawa, Y.; Sakai, R.; Oikawa, M. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 399-404.