

C11 位に着目した新規サキシトキシン誘導体類の合成及びナトリウムチャンネル阻害活性評価

(東農工大院工¹・東北大院農²・産総研創薬分子³・筑波大医学医療⁴) ○高柳優夏¹・星 美波¹・安達栞菜¹・石塚 颯¹・千葉 修²・山田智士²・広川貴次^{3,4}・此木敬一²・山下まり²・長澤和夫¹

Synthesis of new saxitoxin derivatives bearing substituents at C11 and evaluation their voltage-gated sodium channel inhibitory activity (¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and technology, ²Graduate School of Agricultural science, Tohoku University, ³Molecular Profiling Research Center for Drug Discovery, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, ⁴Division of Biomedical Science, University of Tsukuba) ○Yuka Takayanagi,¹ Minami Hoshi,¹ Kanna Adachi,¹ Hayate Ishizuka,¹ Osamu Chiba,² Tomoshi Yamada,² Takatsugu Hirokawa,^{3,4} Keiichi Konoki,² Mari Yotsu-Yamashita,² Kazuo Nagasawa¹

Saxitoxin (STX; **1**) is a paralytic shellfish neurotoxin, and it shows a potent voltage-gated sodium channel (Nav) inhibitory activity. In this study, we performed a SAR studies of STX derivatives focusing on the C11. We have synthesized new STX analogs of **3** and **4**, and their inhibitory activity of Nav were examined. Interestingly, 11-OH- α -benzyl STX (**3**) showed more potent inhibitory activity than dcSTX (**2**).

Keywords : voltage-gated sodium channel; saxitoxin; zetekitoxin AB; guanidine alkaloid.

【目的】貝毒サキシトキシン (STX; **1**) 及びその類縁体は、電位依存性ナトリウムチャンネル (Nav) 阻害活性を有するグアニジンアルカロイドである。本研究では、強力かつサブタイプ選択的な Nav 阻害剤の創製を目的とし、**1** の C11 位に着目した新規 STX 誘導体 **3**, **4** の合成とそれらの Nav 阻害活性評価を行った (Figure 1)。

【実験・結果】STX 骨格 C11 位に C-C 二重結合を有するエノンを出発原料とし、オレフィン部位のジオール化と続く還元反応を行う事で、C11 位に水酸基とベンジル基を有する新規 STX 誘導体 **3**, **4** を合成した (Figure 1)。**3**, **4** について Neuro2A 細胞を用いた Nav 阻害活性評価を行ったところ、**3** はコントロール化合物として用いた dcSTX (**2**) よりも強力な阻害活性を示した。一方、**3** の水酸基と逆の立体化学を有する **4** はほとんど阻害活性を示さないことが分かった (Table)。この阻害活性の差異について、ドッキングシミュレーションを行い考察した。その結果、**3** は C11 位の水酸基が Nav の Asp¹⁷¹⁷ と水素結合を介して強く相互作用していることが示唆された (Figure 2)。また、パッチクランプアッセイにより **3** のサブタイプ選択性についても評価を行ったので併せて報告する。

【参考文献】 1) K. Nagasawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11600.

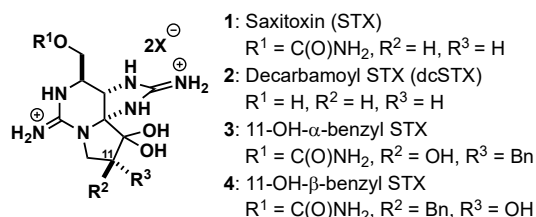


Figure 1. Structures of STX (**1**), dcSTX (**2**), and novel STX derivatives **3** and **4**.

Table Neuro2A細胞を用いた新規STX誘導体 **3**, **4**のNav阻害活性 (EC₅₀)

STX derivatives	EC ₅₀ [nM]
dcSTX (2)	26
11-OH- α -benzyl STX (3)	8.1
11-OH- β -benzyl STX (4)	3000

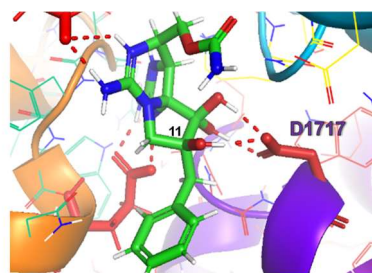


Figure 2. **3**とNavとのドッキング図