

サキシトキシン C11 位第三級アルコール型誘導体の合成と電位依存性 Na チャネル阻害活性評価

(東農工大院工¹・東北大院農²・筑波大医学医療³) ○前野華子¹・濡木絢斗¹・石塚颯¹・高柳優夏¹・千葉 修²・吉尾柊太郎²・小林 巧²・広川貴次³・此木敬一²・山下まり²・長澤和夫¹

Synthesis of saxitoxin derivatives with a tertiary alcohol and a side chain at C11 and evaluation of their NavCh-inhibitory activity (¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University, ³Division of Biomedical Science, University of Tsukuba) ○Kako Maeno¹, Ayato Nureki¹, Yuka Takayanagi¹, Hayate Ishizuka¹, Osamu Chiba², Shutaro Yoshio², Takumi Kobayashi², Takatsugu Hirokawa³, Keiichi Konoki², Mari Yotsu-Yamashita², Kazuo Nagasawa¹

Saxitoxin (STX; **1**) is a guanidine alkaloid that shows a potent voltage-gated sodium channel inhibitory activity. In this study, we synthesized new STX derivatives and examined their NavCh inhibitory activities. We synthesized new STX derivatives **3–7** bearing a tertiary alcohol at C11 by Mukaiyama-type aldol condensation reaction and subsequent hydration of the resulting double bond. Among the derivatives, we found that **3**, **5–7** showed potent inhibitory activity against Nav1.5 with IC₅₀ values of 7.8–59.6 nM.

Keywords : saxitoxin; guanidine alkaloid; voltage-gated sodium channel; structure-activity relationship

【目的】 電位依存性ナトリウムチャネル (NavCh) には、9 種類のサブタイプ (Nav1.1–1.9) が存在し、フグ毒テトロドトキシン (TTX) に対する感受性の差異により、TTX 感受型 (TTX-s: Nav1.1–1.4, 1.6, 1.7) と TTX 抵抗型 (TTX-r: Nav1.5, 1.8, 1.9) とに大別される。中でも、TTX-r 型 NavCh は心疾患やがん性疼痛の創薬標的であり、その選択的リガンドの創製が求められている。当研究室ではこれまで、強力な NavCh 阻害活性を示す麻痺性貝毒サキシトキシン (STX; **1**, Figure) をリードに、TTX-r 型 NavCh 阻害剤の創製研究を行なっている。本研究では、C11 位に第三級アルコールを有する新規 STX 誘導体 **3–7** の合成と活性評価を行った。

【実験・結果】 STX 保護体¹⁾に対して向山型アルドール縮合反応と二重結合に対する水和反応を行うことで、C11 位第三級アルコールを構築し、新規 STX 誘導体 **3–7** を合成することができた (Figure)。**2–7** について Neuro 2A 細胞²⁾を用いて阻害活性を評価したところ、**3–7** はコントロール化合物である dcSTX (**2**, Figure)と比較して強力な阻害活性を示した (EC₅₀ = 3.0–8.1 nM, Table)。さらに、**3–7** についてホールセルパッチクランプ法を用いて Nav1.2、1.5、1.7 に対する阻害活性を評価したところ、**2** が Nav1.5 (TTX-r) に対してほとんど阻害活性を示さないのに対して、誘導体 **3**、**5–7** は TTX-r 型である Nav1.5 に対し、強力な阻害活性を示すことを見出した (IC₅₀ = 7.8–59.6 nM, Table)。

【参考文献】 1) K. Nagasawa, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11600–11603; 2) M. Yotsu-Yamashita, *et al.*, *Toxicon* **2003**, 42, 557–560.

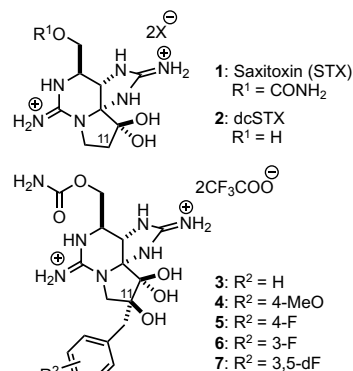


Figure. Structures of STX (**1**), dcSTX (**2**), and STX derivatives **3–7**

Table. NavCh-Inhibitory activity of STX derivatives **3–7**

STX derivatives	EC ₅₀ [nM] Neuro 2A	IC ₅₀ [nM]		
		Nav1.2 (TTX-s)	Nav1.5 (TTX-r)	Nav1.7 (TTX-s)
dcSTX (2)	26.0	24.5	>300	89.6
3	8.1	27.0	59.6	>300
4	3.9	92.1	>300	>300
5	5.5	38.6	36.1	>300
6	3.0	6.1	7.8	57.8
7	4.3	14.1	23.2	180.6

阻害活性を評価したところ、**2** が Nav1.5 (TTX-r) に対してほとんど阻害活性を示さないのに対して、誘導体 **3**、**5–7** は TTX-r 型である Nav1.5 に対し、強力な阻害活性を示すことを見出した (IC₅₀ = 7.8–59.6 nM, Table)。