Intel		Illery of Academic resouces				
Author 高橋、恭子(Takahashi, Kyoko) Publisher 慶應義塾大学 Publication year 2019 Jittile 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.) Abstract 特経細胞保護効果と抗酸化活性を併せ持つ化合物の創製を目指し、これまでに合成した抗酸化化合物のうち既存の抗酸化剤である脳保護薬エダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ツベプチドーインドール共役型の誘導体2種を選択した。活性肝御系として MP P+(1-methyl-4-phenylpyridinium)に蒙起される特経細胞死からの保護効果をエダラボンより接続の表で大野では、大野に向上をフェニル基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性で、ビダントイン環は全て不活性であった。とリンシーインデール共役型はいずれも有意な神経細胞保護効果を示して MP P+(1-methyl-4-phenylpyridinium)に蒙起される特経細胞死からの保護効果をエダラボン、神経細胞死 死保護効果の報告のあるCOX限量素 又日マシカムと比較した。近性肝御系として MP P+(1-methyl-4-phenylpyridinium)に蒙起される特経細胞死からの保護効果を正プタブルン、神経細胞の元代を示した。これでディール型・ペンジライン・ノール共役型はいずれも有意な神経細胞保護効果を示して、その効果はエダラボンよりも低かった。次にピリジンーインデノール型で、インデノール型・ペンジラクトン型は、ペンジチオラクトン型など2種の神経細胞保護効果を評価したところ。とドロチシベンングラトン型は各石し、芳香度機基をもつたインディール型・オカラクトン型は水溶性を示したことが、活性発現にはラクトンまたはその開環したとドロキシカルボン酸等高体が必須であると明らかになった。また、被験化合物の中でエグドリエータカルボン酸等高体が必須であると明らかになった。また、被験化合物の中でエグドリエータカルボン酸等高体が必須であると明らかになった。また、被砂化活性と神経細胞保護効果を有するペンゾラクトン類線体の合成を行う予定である。 To develop the hybrid compounds having neuroprotective- and antioxidative ability, eighteen antioxidants synthesized in our laboratory were chosen; twelve cyclic dipeptide-indole conjugated derivatives. Four adical scavenging activity of these compounds were greater than known radical scavenger edaravone. The neuroprotective effect induced by MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridine) was compared with edaravone and the COX inhibitor meloxicam which showed potent neuroprotective effect. Among the cyclic dipeptide showed weak activity and the others were almost inactive. Although both two of pyridine-indenol conjugated derivatives. The radical scavenging activity of these compounds were greater than known radical scavenger edaravone. The neuroprotective effect induced by MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridine) was compared with edaravone and the COX inhibitor meloxicam which showed potent neuroprotective effect modern derivatives. The radical scavenging activity of these compounds were greater than known radical scavenger edaravone. The neuroprotective effect induced by MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridine) was compar	Title	抗酸化剤の神経細胞保護効果を利用するパーキンソン病治療薬の創製				
Publisher 慶應義塾大学 Publication year Juitile 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.) JaLC DOI Abstract 神経細胞保護効果と抗酸化活性を併せ持つ化合物の創製を目指し、これまでに合成した抗酸化化合物のうち既存の対数化利である脳保護薬エダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ジペプチトーイントール共役型の誘導体12種、ヒダントインーインドール共役型の誘導体4種、指よびピリジンーインデール共役型の誘導体2種を選択した。活性肝臓スとして MFP P+(1-methyl-4-phenylypridnium)に惹起される神経細胞灰がらの保護効果を対すが、沖経細胞死後の報告のあるCOX阻毒薬スロキシカムと比較した。環状ジペプチド類では、ヒドロキシフェニル基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性で、メントインデリールサインールサイン・カール・カール・カール・カール・カール・カール・カール・カール・カール・カール						
Publication year						
Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.) JalC DOI Abstract 神経細胞保護効果と抗酸化活性を併せ持つ化合物の創製を目指し、これまでに合成した抗酸化化合物のうち既存の抗酸化剤である脳保護薬工ダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ジペプチドーインドール共役型の誘導体12種、ヒダントインーインドール共役型の誘導体42種、とダントインーインドール共役型の誘導体2種(2種を選択の果を上でアークトラール共和の関係を関係が表して、環状ジペプチドーインドール共役型の誘導体2種を2種が関果をエダラボン、神経細胞死疾臓効果の報告のあるCOX阻害薬メロキシカムと比較した。環状ジペプチド類では、ヒドロキシフェニル基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性で、ヒダントイン類は全て不活性であった。ピリジンーインデノール共役型はいずれも有意な神経細胞保護効果を下したものの、その効果はエダラボンよりも低かった。次にピリジンーインデリーとファニル基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性であった。ピリジンーインデノールで、大き収集を表して、アラーログラフェールを関係であった。ピリジンーインデノール理の関係を関効果を呼回したところ、ヒドロキシベンソラクトン型、ペンゾチオラクトン型など20種の神経細胞保護効果を評価したところ、ヒドロキシベンソラクトンサーバーがでは、メロキシガルが表しており、3・(benzold]けhiazol-2・yl)benzofuran-2・clが最も高い活性を示したが、メロキシカムおよびエダラボンよりは低活性であった。インデノール型、チオラクトン型は不活性であるのに対しラクトン型のみ活性を示した化合物をリードとして、抗酸化活性と神経細胞保護効果は相関したとドロキシカルボン酸等価体が必須であると明らかになった。また、被験化合物の中でエグラボン以上の神経細胞依疑効果を有するベンゾラクトン型は不活性であった。弱いながらも両活性を示した化合物をリードとして、抗酸化活性と神経細胞保護効果を有するベンゾラクトン強体の中でエグラボン以上の神経細胞依疑効果を有するベンゾラクトン素体の中でエグラボン以上の神経細胞は放射を対象体の中でエグラボン以上の神経細胞は放射を付からも両活性を示した化合物をリードとして、抗酸化活性と神経細胞保護効果を有するベンゾラクトン理はで活性の中では必要が表しまして、抗酸化活性と神経細胞保護効果を有するベンジラクトン環体の中では対象体の中では合物を対象体の中では対象体の中では全体が対象体の中では大力を対象性の中では対象体の中では対象体の中では全体が対象を表していまが表しましましていまがませまが表していまがませまが表しまではではないます。10 develop the hybrid compounds having neuroprotective- and antioxidative ability, eighteen antioxidants synthesized in our laboratory were chosen; twelve cyclic dipeptide-indole conjugated derivatives. Four hydrationi-indepol conjugated derivatives and two pyridine-indepol conjugated derivatives. In hydratoni-indepol conjugated derivatives and two pyridine-indepol conjugated derivatives showed a significant neuroprotective effect, it was the effect was lower than edaravone and meloxicum. In focused on the indenol structure, the neuroprotective effect of another yevere evaluated, and we revealed the benzolactones substituted with an aromatic ring might be essential to have the effect. The benzothiazole group is suitable as an aromatic substitutent, and 3-(benzolf) hieratical excellent is needed. In present study, the neuroprotective effect of the synthetic	Publisher	慶應義塾大学				
Abstract 神経細胞保護効果と抗酸化活性を併せ持つ化合物の創製を目指し、これまでに合成した抗酸化化合物のうち既存の抗酸化剤である脳保護薬工ダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ジペプチドーインドール共役型の誘導体12種、ヒダントインーインドール共役型の誘導体4種、およびビリジンーインデノール共役型の誘導体2種を選択した。活性評価系としてMPP代(1-methyl-4-phenylypridinium)に惹起される神経細胞がからの保護効果とエダラボン、神経細胞が死保護効果の報告のあるCOX限害薬メロキシカムと比較した。環状ジペプチド類では、ヒドロキシフェニル基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性で、ヒダントイン類は全て不活性であった。ピリジンーインデノール共役型はいずれも有意な神経細胞保護効果を示したものの、その効果はエダラボンよりも低かった。次にピリジンーインデノール型アナログとしてインデノール型、ペンジラクトン型、ペンジラナンチオラクトン型など20種の神経細胞保護効果を評価したところ、ヒドロキシベンジラクトン骨格を有し、芳香環置換基をもつことが含めてあれば神経細胞保護効果と評価したところ、ヒドロキシベンジラクトン骨格を有し、芳香環置換基をもつことがあるが高いば好を活しており、3-(benzold/lhiazol-2-y))benzofuran-2のが最も高い活性を示したが、メロキシカムおよびエダラボンよりは低活性であった。インデノール型、チオラクトン型は不活性であるのに対しラクトン型のみ活性を示したことから、活性発現にはラクトンまたはその関東とドロキシカルボン酸等価体が必須であると明らかになった。また、被験化合物の中でエダラボン以上の神経細胞保護効果を示す化合物はなく、抗酸化能と神経細胞保護効果は相関しないと示唆された。弱いながらも両活性を示した化合物をリードとして、抗酸化活性と神経細胞保護効果を有するペンジラクトン類線体の合成を行う予定である。 To develop the hybrid compounds having neuroprotective- and antioxidative ability, eighteen antioxidants synthesized in our laboratory were chosen; twelve cyclic dipeptide-indole conjugated derivatives, four hydantoin-indole conjugated derivatives and two pyridine-indenol conjugated derivatives, four hydantoin-indole conjugated derivatives and two pyridine-indenol conjugated derivatives showed a significant neuroprotective effect. It was the effect was lower than edaravone and the COX inhibitor meloxicam which showed potent neuroprotective effect. Among the cyclic dipeptides and hydantoins, only hydroxyphenyl-substituted cyclic dipeptides and hydantoins, only hydroxyphenyl-substituted cyclic dipeptides for another 20 synthetic antioxidant such as indenol type, benzolactone type and benzotiolactone type were evaluated, and we revealed the benzolactones substitude with an aromatic ring might be eventicated and the coxycarboxylic aid equivative in seeded. In present studics that lactone or its ring-opened hydroxycarboxylic in present studics that lactone or its ring-opened hydroxycarboxylic in present stude.	Publication year	2019				
神経細胞保護効果と抗酸化活性を併せ持つ化合物の創製を目指し、これまでに合成した抗酸化化合物のうち既存の抗酸化剤である脳保障薬工ダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ジペプチドーインドール共役型の誘導体2種とメラインインドール共役型の誘導体2種を選択した。活性評価系としてMP P+(1-methyl-4-phenylpyridinium)に惹起される神経細胞死からの保護効果をエダラボン、神経細胞死保障効果の戦告のあるCOX阻害薬メロキシカムと比較した。環状ジペプチド類では、ヒドロキシフェニル基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性で、ヒダントイン類は全て不活性であった。ビリジンーインデノール共役型の時である情報を持ちまた。ビリジンーインデノール共役型の関係を連絡を持ちまた。ビリジンーインデノール共役型は100円である。アロボーマンデリール型では100円では10	Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)				
合物のうち既存の抗酸化剤である脳保護薬工ダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ジペプラド・インドール共役型の誘導体4種、およびピリジンーインデノール共役型の誘導体2種を選択した。活性評価系としてMPP+(1-methyl-4-phenylpyridinium)に避起される神経細胞死からの保護効果をエダラボン、神経細胞死保護効果の報告のあるCOX阻害薬メロキシカムと比較した。環状ジペプデド類では、ヒドロキシフェール基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性で、ヒダントイン類は全て不活性であった。ピリジンーインデノール共役型はいずれも有意な神経細胞保護効果を正列・ログ・インデノール型・アノール型・アノール型・アノール型・アノール型・アノール型・アノール型・アノール型・アノール型・アリン・インデンール共変型はいずれも有意な神経細胞保護効果を評価したところ、ヒドロキシベンゾラクトン量体を有し、芳香環直換基として体がであれば神経細胞保護効果を計画したところ、ヒドロキシベンゾラクトン合格を有し、芳香環直換基としてが、メロキシカムおよびエダラボンよりは低活性であった。インデノール型・デオラクトン型は不活性であるのに対しラカトン学体を手むことが示された。ピリジンに替わる電換基としての開環したとドロキシルルボンラウトン合格を有し、芳香環直換基とでの開環したビドロキシルルボンであり、3(benzo[d]thiazol-2-yl)benzofuran-2-olが最も高い活性を示しただの関環したビドロキシルルボン酸等価体が必須であると明らかになった。また、破験化合物の中でエダラボン以上の神経細胞保護効果を示す化合物はなく、抗酸化能と神経細胞保護効果は相関しないと示唆された。弱いながらも両活性を示した化合物をリードとして、抗酸化溶性や神経細胞保護効果を有するペンゾラクトン類縁体の合成を行う予定である。 To develop the hybrid compounds having neuroprotective- and antioxidative ability, eighteen antioxidants synthesized in our laboratory were chosen; twelve cyclic dipeptide-indole conjugated derivatives, four hydantoin-indole conjugated derivatives and two pyridine-indenol conjugated derivatives, four hydantoin-indole conjugated derivatives were greater than known radical scavenger edaravone. The neuroprotective effect induced by MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridine) was compared with edaravone and the COX inhibitor meloxicam which showed potent neuroprotective effect. Among the cyclic dipeptides and hydantoins, only hydroxyphenyl-substituted cyclic dipeptide showed weak activity and the others were almost inactive. Although both two of pyridine-indenol conjugated derivatives showed a significant neuroprotective effect, it was the effect was lower than edaravone and meloxicum. In focused on the indenol structure, the neuroprotective effect, Among the cyclic dipeptide showed on the indenol structure, the neuroprotective effect was lower than edaravone and meloxicum the revealed the benzolatones substituted with an aromatic substitutent, and 3-(benzo[d]thiazol-2-yl)benzofuran-2-ol showed highest activity. This indi	JaLC DOI					
Genre Research Paper	Abstract	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.) 神経細胞保護効果と抗酸化活性を併せ持つ化合物の創製を目指し、これまでに合成した抗酸化化合物のうち既存の抗酸化別である脱保護薬エダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ジペプチドーインドール共役型の誘導体12種、ヒダントインーインドール共役型の誘導体12種、セダントインーインドール共役型の誘導体12種、セダントインーインドール共役型の誘導体12種、セダントインーインドール共役型の誘導体2種を指した。活性評価系として、現代ジャプチドラウィンデノール共役型の誘導体2種を選択した。活性評価系として、アイニール・アイ・アール・アイン・アール共役型の誘導体2種を選択した。活性評価系として、アイニール・アイ・アール・アイ・アール・アイ・アール・アール・アール・アール・アール・アール・アール・アール・アール・アール				
	Notes					
URL https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180157	Genre	Research Paper				
	URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180157				

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2018 年度 学事振興資金(個人研究)研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	300 (A	4) 千円
	氏名	高橋 恭子	氏名 (英語)	Kyoko Takahashi		300 (A	4) TD

研究課題 (日本語)

抗酸化剤の神経細胞保護効果を利用するパーキンソン病治療薬の創製

研究課題 (英訳)

Development of neuropcrotecive antioxidants as drug for Parkinson's disease.

1. 研究成果実績の概要

神経細胞保護効果と抗酸化活性を併せ持つ化合物の創製を目指し、これまでに合成した抗酸化化合物のうち既存の抗酸化剤である脳保護薬エダラボンよりも高いラジカル消去活性を示すものとして、環状ジペプチドーインドール共役型の誘導体 12 種、ヒダントインーインドール共役型の誘導体4種、およびピリジンーインデノール共役型の誘導体2種を選択した。活性評価系として MPP+(1-methyl-4-phenylpyridinium)に惹起される神経細胞死からの保護効果をエダラボン、神経細胞死保護効果の報告のある COX 阻害薬メロキシカムと比較した。環状ジペプチド類では、ヒドロキシフェニル基を有する化合物に弱い活性を見出したものの多くは不活性で、ヒダントイン類は全て不活性であった。ピリジンーインデノール共役型はいずれも有意な神経細胞保護効果を示したものの、その効果はエダラボンよりも低かった。次にピリジンーインデノール型アナログとしてインデノール型、ベンゾラクトン型、ベンゾチオラクトン型など 20 種の神経細胞保護効果を評価したところ、ヒドロキシベンゾラクトン骨格を有し、芳香環置換基をもつ化合物であれば神経細胞保護効果をもつことが示された。ピリジンに替わる置換基としてはベンゾチアゾール基が適しており、3-(benzo[d]thiazol-2-yl)benzofuran-2-ol が最も高い活性を示したが、メロキシカムおよびエダラボンよりは低活性であった。インデノール型、チオラクトン型は不活性であるのに対しラクトン型のみ活性を示したことから、活性発現にはラクトンまたはその開環したヒドロキシカルボン酸等価体が必須であると明らかになった。また、被験化合物の中でエダラボン以上の神経細胞保護効果を示す化合物はなく、抗酸化能と神経細胞保護効果は相関しないと示唆された。弱いながらも両活性を示した化合物をリードとして、抗酸化活性と神経細胞保護効果を有するベンゾラクトン類縁体の合成を行う予定である。

2. 研究成果実績の概要(英訳)

To develop the hybrid compounds having neuroprotective— and antioxidative ability, eighteen antioxidants synthesized in our laboratory were chosen; twelve cyclic dipeptide—indole conjugated derivatives, four hydantoin—indole conjugated derivatives and two pyridine—indenol conjugated derivatives. The radical scavenging activity of these compounds were greater than known radical scavenger edaravone.

The neuroprotective effect induced by MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridine) was compared with edaravone and the COX inhibitor meloxicam which showed potent neuroprotective effect. Among the cyclic dipeptides and hydantoins, only hydroxyphenyl-substituted cyclic dipeptide showed weak activity and the others were almost inactive. Although both two of pyridine-indenol conjugated derivatives showed a significant neuroprotective effect, it was the effect was lower than edaravone and meloxicum. In focused on the indenol structure, the neuroprotective effects of another 20 synthetic antioxidant such as indenol type, benzolactone type and benzothiolactone type were evaluated, and we revealed the benzolactones substituted with an aromatic ring might be essential to have the effect. The benzothiazole group is suitable as an aromatic substitutent, and 3-(benzo[d]thiazol-2-yl)benzofuran-2-ol showed highest activity. This indicates that lactone or its ring-opened hydroxycarboxylic acid equivalent is needed. In present study, the neuroprotective effect of the synthetic antioxidants was lower than meloxicam and edaravone, suggesting that the relationships of antioxidative ability and the neuroprotective effect are not correlated.

3. 本研究課題に関する発表							
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)				