慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

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
Sub Title	Development of neuroprotective antioxidants as drug for Parkinson's disease.
Author	高橋, 恭子(Takahashi, Kyoko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	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。 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.
Notes	
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

2019 年 4 月 10 日

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

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）