

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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         | <p>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-インドール共役型の誘導体12種、ヒダントイン-インドール共役型の誘導体4種、およびピリジン-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<sup>+</sup>(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-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-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。</p> <p>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.</p> <p>The neuroprotective effect induced by MPP<sup>+</sup> (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 meloxicam. 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 substituent, 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.</p> |
| Notes            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Genre            | Research Paper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180157">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180157</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

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.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                        |                          |                 |     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|-----|------------|
| 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 neuroprotective antioxidants as drug for Parkinson's disease.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                        |                          |                 |     |            |
| 1. 研究成果実績の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                        |                          |                 |     |            |
| <p>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-インドール共役型の誘導体 12 種、ヒダントイン-インドール共役型の誘導体 4 種、およびピリジン-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-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-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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                        |                          |                 |     |            |
| 2. 研究成果実績の概要 (英訳)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                        |                          |                 |     |            |
| <p>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.</p> <p>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 meloxicam. 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 substituent, 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.</p> |                   |                        |                          |                 |     |            |
| 3. 本研究課題に関する発表                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                        |                          |                 |     |            |
| 発表者氏名<br>(著者・講演者)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 発表課題名<br>(著書名・演題) | 発表学術誌名<br>(著書発行所・講演学会) | 学術誌発行年月<br>(著書発行年月・講演年月) |                 |     |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                        |                          |                 |     |            |