

電位依存性ナトリウムチャンネル (NavCh) は、心筋、骨格筋、中枢神経などの興奮性細胞に発現する膜タンパクであり、生命活動における活動電位の発生・伝播に関与している。NavCh のリガンドとして、フグ毒テトロドトキシン (TTX) が知られている。NavCh はこれまでに9つのサブタイプ (Nav1.1~Nav1.9) が見出されているが、これらは TTX に対する感受性の違いから、TTX 感受性型 (TTX-s) と TTX 抵抗型 (TTX-r) に大別される。TTX-r (Nav1.5, Nav1.8, Nav1.9) は、心筋、痛覚に関与することから、これらを選択的に阻害する化合物の創製は、抗不整脈、抗疼痛に対する薬剤開発につながる。貝毒サキシトキシン (STX) は、TTX と同様、NavCh に対する数少ないリガンドであり、TTX-s に対して阻害活性を示すが、TTX-r には阻害活性を示さない。一方、矢毒ガエルから単離されたゼテキトキシン AB (ZTX) は、STX の基本構造を有しながら、NavCh のいずれのサブタイプにも阻害活性を示す。従って STX の骨格をもとに適切な構造展開を行うことで、TTX-r への阻害剤の開発が期待できる。

本研究では、ZTX と STX の構造の違いから、STX の C11 に着目した構造展開を行った。即ち、STX の C11 位に炭素-炭素結合を形成する合成手法を開発した。ついで本手法を基盤として C11 位に種々の置換基を有する STX 誘導体を合成した。これらについて NavCh に対する阻害活性を評価した結果、TTX-s と TTX-r への感受性が逆転する化合物を見出した。

Structures of saxitoxin and zetekitoxin AB

