

令和3年7月27日	発表者 塩原 彩音
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> , 2020 , <i>63</i> , 5865-5878.	
【Title】 Discovery of the first vitamin K analogue as a potential treatment of pharmaco-resistant seizures	
【Affiliation & Authors】 School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China Li, X., Himes, R. A., Prosser, L. C., Christie, C. F., Watt, E., Edwards, S. F., Metcalf, C. S., West, P. J., Wilcox, K. S., Chan, S., Chou, C. J.	
【Abstract】 てんかんは神経障害の1つであり、てんかん患者の約30%は依然として発作に苦しんでいる。抗てんかん薬はてんかんの主な治療法であり、生涯にわたる薬物治療を必要とすることが多い。そのため、優れた薬剤耐性・忍容性が求められる。本論文では抗てんかん薬として新規のビタミンK誘導体化合物 3d が見出された。筆者は先行研究において、ゼブラフィッシュとマウスの PTZ 誘発発作モデルで中程度の抗けいれん活性を示すビタミンK誘導体 2h を見出した。しかし、 $t_{1/2}$ や AUC 値が低く、薬物動態に問題があった。また、低周波 (6 Hz) の電気ショックを与えたマウスモデルにおいて、強い電気刺激 (44 mA) では発作を抑制しなかった。そこで、化合物 2h のアルキン部分を脂肪族鎖や脂環式構造、3級アミン、水酸基に変換し、新規のビタミンK誘導体を合成した。 このうち化合物 3d 、 3l は、ゼブラフィッシュの PTZ 誘発発作モデルで優れた発作抑制効果を示した。また、化合物 3d は強い電気刺激 (6 Hz, 44 mA) およびさらに強力な電気刺激 (60 Hz, 50 mA) を与えたマウスモデルにおいて、用量依存的に発作を減弱させた。この化合物 3d は、ロータロッド試験において運動障害を示さず、良好な忍容性を示した。さらに、BBB への高い透過性が示唆され、PK 試験では腹腔内投与の場合、 $t_{1/2} = 3.38$ h、 $AUC = 1716$ h·ng/mL とリード化合物 2h ($t_{1/2} = 1.11$ h、 $AUC = 978$ h·ng/mL) より優れた値を示した。経口投与での PK 試験も検討した結果、経口バイオアベイラビリティは 35% と経口投与に適していることが判明した。また、化合物 3d の安全性については、HT-22 神経細胞において毒性を示さず、CYP450 を阻害しないことから他の薬剤と併用可能と考えられる。さらに、hERG 阻害を示さないことから、心臓への安全性が示唆された。以上より、新規のビタミンK誘導体化合物 3d は、薬剤耐性・忍容性の高い抗けいれん薬として期待されることから、さらなる開発および作用機序の解明が進められている。	