



医薬品化学講座 助教

高橋 恭子

タカハシ キョウコ

博士（薬学）

Assistant Professor
Division of Bioorganic and Medicinal
Chemistry

TAKAHASHI Kyoko

Ph.D. in Pharmacy

合成化学／化合物デザイン／
抗酸化活性／神経変性疾患Organic Chemistry／Molecular Design
／Antioxidant Activity／
Neurodegenerative Diseases

研究概要

「活性酸素種（ROS）」は酸化ストレスを誘発して老化・血液疾患・皮膚疾患・疼痛など様々な疾病をもたらすことから、ROSを除去する抗酸化物質は重要視されています。しかし必要以上にROSを恐れ、常識的に食品として摂取される以上の大量の抗酸化物質を服用することは生体の絶妙なバランスを崩す懸念があります。

一方で一部のROSは生体に必須の化合物であり、生体防御のための炎症作用を制御しています。通常は抗酸化酵素や抗酸化物質によって過剰のROSは消去されています。ROSのもたらす病態の多くは、この生成と消去のバランスが崩れ、部分的に過剰状態になることに由来します。特に神経細胞はROSのもたらす酸化ストレスに脆弱で、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、大脳皮質基底核変性症など多くの難病、疾患のもととなる神経細胞の変性にもROSが関与しています。このことから神経変性疾患の治療には、神経細胞近傍でのROSの生成と消去を制御し、神経細胞を損傷と機能不全から保護することが最も直接的・効果的と考えています。

当研究室では既存の抗酸化活性物質であるアスコルビン酸（ビタミンC）や内因性の尿酸、脳保護薬エダラボン、または天然物の構造を基盤とし、その活性発現部位を利用して新規抗酸化剤をデザインしています。これまでに合成した化合物の一部は元となったアスコルビン酸などを上回る高い活性を示しました。さらに多機能で活性の高い化合物を求め、数多くの化合物を合成し、その抗酸化活性を評価しています。抗酸化活性の発揮に必須な官能基と、生体内での薬物動態（吸収・分布・代謝）を司る部分構造をハイブリッドすることによる、新たな抗酸化医薬品の創製を目指しています。

The imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the amount of antioxidants results in oxidative stress, causing aging, cancer, ischemic injury, and neurodegenerative diseases. The neuron cells are especially delicate toward the oxidation stress, and easily damaged by ROS. These dysfunction of the neurons is the trigger of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, the amyotrophic lateral sclerosis. To protect neurons and treat the neurodegenerative disease, generation/removal control of ROS in the vicinity of the neurons must most important and effective.

In our continuous study to develop the new-type antioxidants, we focused on the structure of known antioxidants; ascorbic acid (vitamin C), endogenous uric acid, neuroprotective edaravone, or some of natural products. Based on the structure of these active compounds, the essential moiety to have antioxidative potency is speculated and transformed to design new-antioxidants. Some of the synthetic compounds showed higher activity than the original antioxidants. To develop multi-functionalized novel pharmaceutical antioxidant, evaluation of antioxidant activity of many newly synthesized compounds are under investigation.

主な論文

Novel fullerene derivatives as dual inhibitors of Hepatitis C virus NS5B polymerase and NS3/4A protease. Kataoka H, Ohe T, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T., *Bioorg Med Chem Lett.* 26/19, 4565-4567 (2016).

Preparation and antioxidant/pro-oxidant activities of 3-monomersubstituted 5-hydroxyoxindole derivatives, Yasuda D, Takahashi K, Ohe T, Nakamura S, and Mashino T, *J Clin Biochem Nutr.* 59, 165-173, (2016).

