

(続紙 1)

京都大学	博士 (工 学)	氏名	宮崎 洋
論文題目	Studies on Inhibitors of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) and Inhibitors of PAI-1 Production as Antithrombotic Agents (抗血栓薬を目指したプラスミノゲンアクティベーター-1 (PAI-1) 阻害薬および PAI-1 産生阻害薬に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、プラスミノゲンアクティベーター-1 (PAI-1) 阻害薬の開発および PAI-1 産生阻害薬の開発について述べたものであり、序章と全 5 章の本章からなっている。まず序章で本論文の背景および成果の要旨について述べた後に実際の検討結果を本章にて論じている。</p> <p>血栓性疾患は生命を脅かす重篤な疾患であり、効果的な予防・治療薬が望まれているが、現在用いられている抗凝固薬や血小板凝集阻害薬では出血の副作用があり必ずしも満足な効果が得られていない。そこで、線溶系カスケードにおいて重要な役割を果たすプラスミノゲンアクティベーター-1 (PAI-1) に注目した。線溶系はプラスミノゲンアクティベーター (PA) が血漿中で不活性な蛋白であるプラスミノゲンに作用してプラスミンを生成し、活性となったプラスミンが血栓の主構成成分であるフィブリン塊を酵素分解する系である。一方、プラスミノゲンアクティベーター (PA) の内因性インヒビターが血漿中に見出され、プラスミノゲンアクティベーター-1 (PAI-1) と呼ばれている。PAI-1 は血管内皮細胞・平滑筋および肝細胞を含む種々の細胞で産生され血液中に分泌される酵素で、線溶系を亢進する過程において重要な役割を果たしていることが知られている。PAI-1 の作用を阻害する化合物を見出し、線溶系を亢進・血栓を溶解する新しいメカニズムの抗血栓治療薬の創製研究を行った。</p> <p>第 1 章と第 2 章では、ハイスループットスクリーニングより見出された化合物を端緒とした PAI-1 阻害薬の開発について論じている。</p> <p>第 1 章 ハイスループットスクリーニングより見出されたフラン-2-オンを中心骨格としてもつ化合物群に注目し、種々のフラン-2-オン、ピロリン-2-オン誘導体を合成した。合成した化合物の PAI-1 阻害作用を評価した結果、ラット動脈血栓モデルにて顕著な血栓減少作用を有する化合物 (T-1776Na) を見出した。T-1776Na は高い酵素選択性を有していることから、血栓減少作用は PAI-1 阻害作用によるものと考えられる。これらの研究は PAI-1 阻害作用に基づくあたらしいメカニズムの抗血栓治療薬としての可能性を示唆するものである。</p> <p>第 2 章 <i>N</i>-2-oxoethylamide 類とアルデヒドとの反応について検討を行った。その結果、アルカリ存在下で <i>N</i>-2-oxoethylamide の閉環反応を行い、引き続いてアルデヒドと縮合させることにより、one-pot にて pyrrolin-2-one を与える新規反応を見出した。これにより、多様性を有する PAI-1 阻害剤の効率的な合成が可能となり、</p>			

T-1776Na よりも約 10 倍 PAI-1 阻害活性の強い化合物を見出すことができた。

第 3 章から第 5 章では、PAI-1 産生阻害作用を有する化合物(T-2639)の創製研究およびその薬理作用、さらには T-2639 のプロセス開発について論じている。

第 3, 4 章　　ブタジエン-イミド化合物 T-686 の誘導体を合成し、その PAI-1 産生阻害作用評価、体内動態特性評価、毒性評価を行った。その結果、ラット静脈血栓モデルおよび動静脈シャントモデルにて経口活性を示し、優れた物性、体内動態特性、毒性プロファイルを有する T-2639 を見出した。T-2639 は出血時間を延長させることなく血栓減少作用を示すことから、出血リスクの少ない安全な新しいメカニズムの抗血栓治療薬として期待できる。

第 5 章　　T-2639 合成の鍵中間体(2*Z*, 3*E*)-カルボン酸の効率的な合成法を新しく開発した。(2*Z*, 3*E*)-カルボン酸ナトリウム塩の優先晶析および(2*E*, 3*E*)-カルボン酸から(2*Z*, 3*E*)-カルボン酸への異性化により、(2*Z*, 3*E*)-カルボン酸を与える Stobbe 反応が高選択的かつ高収率で進行することを見出した。この方法により、数百グラムスケールでの T-2639 の合成が可能となった。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、プラスミノゲンアクティベーター-1 (PAI-1) 阻害薬の開発および PAI-1 産生阻害薬の開発について述べたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

第1章　　ハイスループットスクリーニングより見出されたフラン-2-オンを中心骨格としてもつ化合物群に注目し、種々のフラン-2-オン、ピロリン-2-オン誘導体を合成した。合成した化合物の PAI-1 阻害作用を評価した結果、ラット動脈血栓モデルにて顕著な血栓減少作用を有する化合物 (T-1776Na) を見出した。T-1776Na は高い酵素選択性を有していることから、血栓減少作用は PAI-1 阻害作用によるものと考えられる。これらの研究は PAI-1 阻害作用に基づくあたらしいメカニズムの抗血栓治療薬としての可能性を示唆するものである。

第2章　　*N*-2-oxoethylamide 類とアルデヒドとの反応について検討を行った。その結果、アルカリ存在下で *N*-2-oxoethylamide の閉環反応を行い、引き続いてアルデヒドと縮合させることにより、one-pot にて pyrrolin-2-one を与える新規反応を見出した。これにより、多様性を有する PAI-1 阻害剤の効率的な合成が可能となり、T-1776Na よりも約 10 倍 PAI-1 阻害活性の強い化合物を見出すことができた。

第3, 4章　　ブタジエン-イミド化合物 T-686 の誘導体を合成し、その PAI-1 産生阻害作用評価、体内動態特性評価、毒性評価を行った。その結果、ラット静脈血栓モデルおよび動静脈シャントモデルにて経口活性を示し、優れた物性、体内動態特性、毒性プロファイルを有する T-2639 を見出した。T-2639 は出血時間を延長させることなく血栓減少作用を示すことから、出血リスクの少ない安全な新しいメカニズムの抗血栓治療薬として期待できる。

第5章　　T-2639 合成の鍵中間体 (2*Z*, 3*E*)-カルボン酸の効率的な合成法を新しく開発した。(2*Z*, 3*E*)-カルボン酸ナトリウム塩の優先晶析および (2*E*, 3*E*)-カルボン酸から (2*Z*, 3*E*)-カルボン酸への異性化により、(2*Z*, 3*E*)-カルボン酸を与える Stobbe 反応が高選択的かつ高収率で進行することを見出した。この方法により、数百グラムスケールでの T-2639 の合成が可能となった。

以上、本論文はプラスミノゲンアクティベーター-1 (PAI-1) 阻害薬の開発および PAI-1 産生阻害薬の開発について述べたものであり、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 22 年 8 月 24 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。