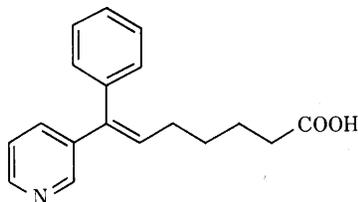
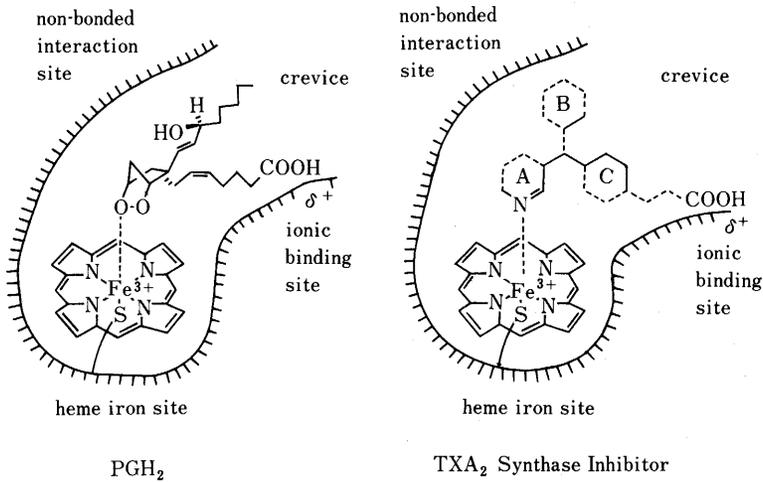


氏 名 おお かわ しげ のり
 大 川 滋 紀
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 論 薬 博 第 432 号
 学位授与の日付 平 成 3 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 アラキドン酸カスケード調節剤の合成とその作用発現機構に関する研究

論文調査委員 (主 査)
 教授 藤 多 哲 朗 教授 米 田 文 郎 教授 杉 浦 幸 雄

論 文 内 容 の 要 旨

近年、循環器系の疾患に対する理解が進み、心筋梗塞、脳梗塞などの発生、進展の機序がある程度生化学的に説明出来るようになってきた。マクロフィージ、多形核白血球、血小板、血管内皮細胞の産生する



CV-4151

各種メディエータ類 (TXA₂, PGI₂, LTs, HPETEs, HETEs, PDGF, MDGF, EDRF) や活性酸素種 (スーパーオキシドアニオン, 過酸化水素, ヒドロキシラジカル, 過酸化脂質など) は, これらの病態の急性期における血管のれん縮, 閉塞, あるいは出血後に生ずる浮腫などと深く関わっている。さらにこれらのメディエータ類は, 基礎病変としての動脈硬化においても重要な役割を果たしていることが示唆されている。

[1] 特異的 TXA₂ 合成酵素阻害剤の合成

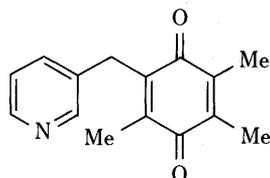
著者は以上の観点から, まず始めに血小板凝集及び血管れん縮の阻害作用を示し虚血性の循環器疾患の治療薬となる可能性が高い TXA₂ 合成酵素の特異的阻害剤を合成することを企画した。その合成にあたっては, TXA₂ 合成酵素とその基質であるプロスタグランジン H₂ との相互作用をもとに, 第3の相互作用部分として脂溶性部分を想定して概念的なモデルを構築した。ドラッグデザインはこのモデルに従って行い, 第3の相互作用部分に相当する部分には芳香環を導入することにした。その結果, 物性, 薬理学的性質のみならず薬物動力学にも優れた化合物, (E)-7-phenyl-1-7-(3-pyridyl)-6-heptenoic acid (CV-4151) を見いだすことができた。本化合物の TXA₂ 合成酵素に対する阻害作用は, ヒト全血中で IC₅₀ 値が 1×10^{-7} M と高い活性を示した。

[2] ロイコトリエン類の合成と 5-リポキシゲナーゼ阻害剤スクリーニング系の確立

次に計画した TXA₂ 合成酵素と 5-リポキシゲナーゼの二重阻害剤のスクリーニングにロイコトリエン類が必要であったため, 当初立体化学が決定されていなかったロイコトリエン類の合成を行った。同時にそれらを用いて, 5-リポキシゲナーゼ系の HPLC によるアッセイシステムを確立した。

[3] TXA₂ 合成酵素と 5-リポキシゲナーゼに対して阻害作用を示す dual inhibitor の合成

次にこれまでに得られた知見を基にして, TXA₂ 合成酵素とロイコトリエン類合成の初発酵素である 5-リポキシゲナーゼの両酵素に対して阻害作用を示す二重阻害剤の合成を企画した。実際の病態においては, 複数のメディエータが協力しあって作用を発現していたり, 時間経過により違った種類のメディエータが関与していたりしていることが考えられる。従って複数のメディエータを同時に抑える薬物の方がより優れた薬効を発揮する可能性がある。これらの考察から, 複数機能性を有する化合物のドラッグデザインを先の概念的モデルを基にして行い, その芳香環部分に 5-リポキシゲナーゼに対する作用部位としてキノン構造を導入することにした。キノン類はまた活性酸素の消去能も有していることが知られている



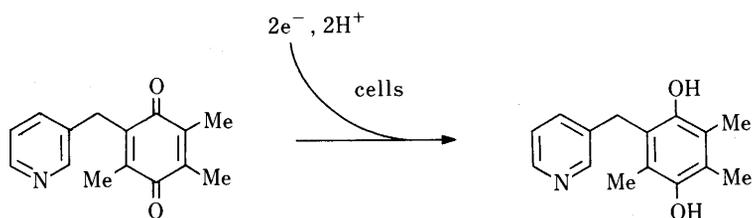
CV-6504

ことから、その作用による薬効への寄与も期待した。その結果現在までに例を見ない、TXA₂合成酵素阻害作用、5-リポキシゲナーゼ阻害作用、活性酸素種消去作用の3作用を高度にバランス良く発現する化合物として2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl)-benzoquinone(CV-6504)を見いだすことができた。

本化合物のTXA₂合成酵素阻害作用はヒト全血中でIC₅₀値3.3×10⁻⁷M、5-リポキシゲナーゼ阻害作用はヒト全血中でIC₅₀値3.6×10⁻⁷Mと両酵素に対しバランスのとれた活性を示し、また過酸化脂質生抑制作用もラット脳ホモジネートでIC₅₀値1.8×10⁻⁶Mと高い活性を示した。また本化合物はTXA₂、LTs、及び活性酸素が関わっていることが示唆されている腎炎モデル動物において、顕著な尿蛋白減少作用を示した。

[4] CV-6504の生物学的還元反応とヒドロキノン体の生物活性

またCV-6504についてはRBL-1細胞(rat basophilic leukemia cells)やPB-3細胞(マウス骨髄由来細胞)によるヒドロキノン体への還元反応、キノン体とヒドロキノン体の5-リポキシゲナーゼに対する作用及びDPPH(2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl hydrate)やgalvinoxylラジカルの消去作用についても検討を加えた。その結果、CV-6504は生体内で二電子還元酵素によりヒドロキノンに還元され、5-リポキシゲナーゼ阻害作用と過酸化脂質生成抑制作用を発現することが明らかとなった。



論文審査の結果の要旨

近年、循環器系の疾患の発生、進展の機序がある程度生化学的に説明出来るようになってきた。マクロファージ、多形核白血球、血小板、血管内皮細胞の産生する各種メディエータ類や活性酸素種は、これらの病態の急性期における血管のれん縮、閉塞、あるいは出血後に生ずる浮腫などと深く関わっている。さらにこれらのメディエータ類は、基礎病変としての動脈硬化においても重要な役割を果たしていることが示唆されている。

著者は以上の観点から、まず始めに血小板凝集及び血管れん縮の阻害作用を示し、虚血性の循環器疾患の治療薬となる可能性が高いTXA₂合成酵素の特異的阻害剤の合成を企画した。そのドラッグデザインは、TXA₂合成酵素とその基質であるプロスタグランジンH₂との相互作用をもとに、脂溶性相互作用部分に芳香環を導入することにした。その結果、物性、薬理的性質のみならず薬物力学にも優れた化合物、(E)-7-Phenyl-7-(3-pyridyl)-6-heptenoic acid(CV-4151)を見いだすことができた。

次いで、TXA₂合成酵素と5-リポキシゲナーゼの二重阻害剤の合成のためのスクリーニングに標品としてのロイコトリエン類が必要であった。当初立体化学が決定されていなかったロイコトリエン類の合成を完成させるとともに、それらを用いて、5-リポキシゲナーゼ系のHPLCによるアッセイシステムを確

立した。

さらに、実際の病態においては、複数のメディエータの関与が考えられる。従って複数のメディエータを同時に抑える薬物の方が、より優れた薬効を発揮する可能性がある。TXA₂合成酵素とロイコトリエン類合成の初発酵素である5-リポキシゲナーゼの両酵素に対して阻害作用を示す二重阻害剤の合成を計画した。ドラッグデザインは先のモデルを基にして行い、その芳香環部分にキノン構造を導入することにした。キノン類はまた活性酸素の消去能も有していることが知られていることから、その作用による薬効への寄与も期待した。その結果、現在までに例を見ない、TXA₂合成酵素阻害作用、5-リポキシゲナーゼ阻害作用、活性酸素種消去作用の3作用を高度にバランス良く発現する化合物として2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl)-benzoquinone(CV-6504)を見いだすことができた。また過酸化脂質生成抑制作用もラット脳ホモジネートで高い活性を示した。また本化合物はTXA₂、LTs、及び活性酸素が関わっていることが示唆されている腎炎モデル動物において、著名な尿蛋白減少作用を示した。

また、キノン構造を有するCV-6504については、RBL-1細胞（rat basophilic leukemia cells）やPB-3c細胞（マウス骨髄由来細胞）によるヒドロキノン体への還元反応、キノン体とヒドロキノン体の5-リポキシゲナーゼに対する作用及びラジカルの消去作用についても検討を加えた。その結果、CV-6504は生体内で二電子還元酵素によりヒドロキノンに還元され、5-リポキシゲナーゼ阻害作用と過酸化脂質生成抑制作用を発現することが明らかとなった。

これらの研究成果はアラキドン酸カスケード調節剤の合成とその作用機構に関する研究の進歩に寄与するところが大きい。よって本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

さらに平成3年1月17日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果優秀と認定した。