



Title	カルバミン酸型エラスターゼ阻害剤に関する研究
Author(s)	辻, 喜良
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35564">https://hdl.handle.net/11094/35564</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

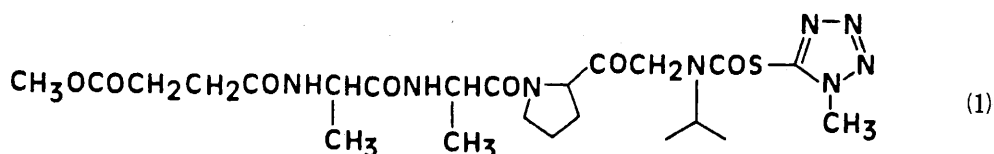
The University of Osaka

氏名・(本籍)	辻	喜	良
学位の種類	理	学	博 士
学位記番号	第	7 3 7 7	号
学位授与の日付	昭 和 61 年 6 月 21 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	カルバミン酸型エラスターゼ阻害剤に関する研究		
論文審査委員	(主査)		
	教 授 花房 昭静		
	(副査)		
	教 授 池中 徳治	教 授 芝 哲夫	教 授 崎山 文夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

肺気腫は、エラスターゼの局所的増加と、エラスターゼの活性を調節する内在性防御因子の量的または質的な機能低下に起因すると指摘されている。それ故、内在性防御因子の機能を補完し、エラスターゼ活性を調節する阻害物質は肺気腫の予防及び治療に有用と考えられる。既に天然物や合成品からエラスターゼ阻害物質の探索が試みられているが、現在まで臨床に供するエラスターゼ阻害剤は見つかっていない。

酵素加水分解反応及び既報の阻害剤について検討し、カルバミン酸エステル(カルバメート)が目的とする生物学的、薬理学的及び物理化学的プロフィールを有すると考えられた。そこで、ペプチドカルバメートを中心に28種のカルバメート誘導体を合成し、エラスターゼ阻害活性を調べた。最も活性の強いペプチドチオカルバメート(1)は、塩化3-メトキシカルボニルプロパノイル及びBoc-プロリンを原料として8工程、Boc-プロリンよりの全収率約3%で合成され、物理化学的に安定な結晶性の粉末であった。



(1)は、豚膵臓エラスターゼと人白血球エラスターゼを特異的に阻害し、代表的なセリンプロテアーゼであるキモトリプシンやトリプシンとは反応しなかった。酵素反応速度論的研究において、(1)は豚膵臓及び人白血球エラスターゼに対しそれぞれ $K_i=1.9 \times 10^{-5}$ 及び $4 \times 10^{-6}$  Mを示し、これらの酵素を競合的に阻害した。(1)誘導体は天然エラスチンのエラスターゼ分解をも抑制した。

(1)と関連化合物の構造活性相関の結果より、エラスターゼ阻害活性は活性中心近傍の置換基の立体因子並びにカルバメートの反応性に強く影響されることがわかった。また、3個のアミノ酸より成るペプチド構造は酵素との相互作用において重要であった。

一方、阻害機構に関する検討より、a) ペプチドカルバメートはエラスターゼの活性中心セリンと反応し共有結合性のカルバモイル酵素を形成する、b) 透析等により過剰の阻害剤を除いた後も酵素阻害が数10時間持続する、c) 脱カルバモイル化反応と共に徐々に酵素活性が回復する（可逆的阻害）、ことを示した。

以上の(1)及び関連化合物の生物学的、物理化学的特性は肺気腫治療剤として望ましいものであり、今後の研究の進展が期待されている。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は、エラスターゼに対する新しい阻害剤について、分子レベルでの阻害機構の考察、その考察に基づいた新化合物の有機合成、およびこれら化合物の化学構造と阻害活性の関連性を研究したものである。

辻君はまず、従来のエラスターゼ阻害剤と酵素の作用機構について考察し、問題点を摘出するとともに阻害作用に必須の要件を整理した。次に、この酵素に可逆的に作用する分子構造をもつ阻害剤を案出した。

つづいて、上記の要請を満たすと予想される化合物を有機化学の手法によって合成した。すなわち、ベンゼン環やフッ素原子を含む比較的簡単な化合物、窒素原子上あるいは酸素原子上にペプチド構造をもつカルバミン酸エステルなど28種類である。合成した化合物はいずれもクロマトグラフィーによって精製し、元素分析、各種スペクトルデータによって同定された。

これらの合成化合物について、豚膵臓エラスターゼに対する阻害活性が、既知の方法によって測定された。その結果、12種類が阻害活性を示し、そのうち窒素原子上にペプチド構造をもつ化合物9種類は、エラスターゼだけを特異的に阻害することを認めた。最も有効なものは、反応中心がテトラゾリルチオールカルバミン酸エステルであった。

辻君はさらに、エラスターゼ特異性の発現のためには、窒素原子上の置換基としてアラニルアラニン型構造とプロピル基が必要であり、阻害活性を高めるためには、カルボニル基に脱離能の高い基をもつカルバミン酸エステルが必要であると結論した。また、このような阻害剤は、エラスターゼの活性中心水酸基をカルバモイル化して酵素活性を低下させ、その後徐々に加水分解されて活性を回復することを

実験によって確認した。

以上のように本論文は、肺気腫の治療薬として期待されるエラスターゼ阻害剤の開発を一步進めた研究であり、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。