

Title	アラキドン酸カスケードの調節と制御薬の合成に関する研究
Author(s)	奥山, 繁廣
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35845">https://hdl.handle.net/11094/35845</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	おく	やま	しげ	ひろ
	奥	山	繁	廣
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8028	号	
学位授与の日付	昭和63年3月9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の調節と制御薬の合成に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	田村	恭光	
	(副査)			
	教授	岩田	宙造	教授 北川 勲 教授 柘井雅一郎

### 論文内容の要旨

アラキドン酸はシクロオキシゲナーゼの作用により prostaglandin 類に、また 5-リポキシゲナーゼの作用により slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) を含む leukotriene 類に代謝される。この代謝経路は総称してアラキドン酸カスケードと呼ばれている。アラキドン酸代謝産物の中で  $PGI_2$ 、 $TXA_2$  及び SRS-A は生理作用及びにその強さから生体の恒常性に重要な役割を担っていると考えられている。また、これらの内因性生理活性物質の代謝失調が成人病、脳卒中、心筋梗塞、アレルギー、喘息等の原因となると考えられている。このことから、アラキドン酸カスケードの調節と制御薬を構造類縁体から見いだすことを目的として本研究に着手した。

$LTC_4$ 、 $LTD_4$  及び  $LTE_4$  を主要構成成分とする SRS-A の拮抗薬の開発を目的として、それらの構造類縁体を合成した。まず SRS-A の類縁体の合成に必要となる重要中間体である  $LTA_4$  methyl ester の大量合成法を確立した。次に  $LTC_4$  及び  $LTD_4$  (SRS-A) の類縁体を合成するにあたり、 $LTC_4$  の 1 位のカルボン酸、5 位の水酸基及び 6 位のペプチド部分を含む親水性部分と共役トリエン構造を含む 7 位から 20 位の疎水性部分に分け化学修飾を行った。まず疎水性部分の変換として二重結合を順次飽和した  $LTA_4$  methyl ester の類縁体を合成した。次に親水性部分の変換としてシステインを含む種々のペプチド類及びアルキルメルカプタン類を合成した。 $LTC_4$  及び  $LTD_4$  の類縁体の合成は、 $LTA_4$  methyl ester 類とペプチド類を反応させ合成した。また  $LTC_4$  及び  $LTD_4$  の 5 位の水酸基或はカルボン酸はそれぞれメチルエーテル体或はアミド体に修飾した。種々の合成した  $LTC_4$  及び  $LTD_4$  類縁体から拮抗作用を有する化合物を見いだすことはできなかったが、 $LTC_4$  及び  $LTD_4$  の平滑筋収縮活性発現と構造との関係を明らかにすることができた。

次に、TXA<sub>2</sub>の産生促進作用を有するSRS-Aの特異的生合成阻害薬の開発を行った。SRS-A及びLTB<sub>4</sub>はアラキドン酸から5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (5-HPETE), 更にLTA<sub>4</sub>を経由して生合成される。このことから、これらの各段階を阻害する薬物が特異的生合成阻害薬となり得ると考えアラキドン酸、5-HPETEおよびLTA<sub>4</sub>類縁体を合成した。アラキドン酸から5-HPETEへの代謝を阻害すると考えられる化合物として7,7-ethanoeicosatetraenoic acid等のアラキドン酸類縁体を合成した。次に5-HPETEからLTA<sub>4</sub>への代謝を阻害すると考えられる化合物として5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid等を合成した。更にLTA<sub>4</sub>からSRS-Aへの代謝を阻害すると考えられる化合物としてLTA<sub>4</sub>の5,6-エポキシド(O)をチオ(S)体及びメチレン(CH<sub>2</sub>)体に変換した化合物として5,6-epithio LTA<sub>4</sub>及び5,6-methano LTA<sub>4</sub> [7(E), 9(E), 11(Z), 14(Z)-trans-5,6-methano-7,9,11,14-eicosatetraenoic acid]等を合成した。合成した化合物についてSRS-Aの合成酵素の一つである5-リポキシゲナーゼの阻害活性を調べた結果、5,6-methano LTA<sub>4</sub>はIC<sub>50</sub>値(50%阻害作用)が3 μMという比較的強い阻害活性を有していた。この化合物についてPGの生合成酵素の一つであるシクロオキシゲナーゼ並びに代表的なリポキシゲナーゼとして12-リポキシゲナーゼの阻害作用を調べた結果、両者の酵素に対して阻害作用を示さなかった。

更にSRS-Aの産生抑制作用並びにTXA<sub>2</sub>と反対の生理作用を有するPGI<sub>2</sub>類縁体を種々合成した。PGI<sub>2</sub>の安定化を目的として6,9<sub>a-aza</sub>PGI<sub>1</sub>とした。次にPGI<sub>2</sub>の作用の増強を目的としてω-側鎖の変換を行った。ω-側鎖として15位以下にcis-n-propylcyclohexyl基を導入した化合物15-cis-(4-n-propylcyclohexyl)-16,17,18,19,20-pentanoic acid-9-deoxy-6,9a-nitrilo PGF<sub>1α</sub> methyl ester(OP-2507)が最も強い抗脳虚血性浮腫作用を示した。このことから、ω-側鎖を以下のように立体選択的に合成した。methy 4-n-propylbenzoateは触媒として塩化シクロオクタジエンロジウム二量体で接触還元を行ったとき、1,4-シス還元体をはじめて主生成物として与えた。常法に従いdimethyl methylphosphonateを反応させω-側鎖の導入試薬を合成した。この試薬を用いてOP-2507を立体選択的に合成した。

以上のことから、LTA<sub>4</sub> methyl esterの大量合成法を確立すると共にSRS-Aの活性発現に重要な構造を明らかにした。また、合成した5,6-methano LTA<sub>4</sub>は比較的強い初めてのSRS-Aの特異的生合成阻害薬となった。更に安定なPGI<sub>2</sub>誘導体の合成から15-cis-(4-n-propylcyclohexyl)-16,17,18,19,20-pentanoic acid-9-deoxy-6,9a-nitrilo PGF<sub>1α</sub> methyl ester(OP-2507)は急性脳虚血性浮腫疾患治療薬として有効であることが明らかにされると共に、かつOP-2507を立体選択的に合成した。

## 論文の審査結果の要旨

アラキドン酸カスケードの中でTXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>及びSRS-Aは生体の恒常性に重要な役割をになっ

ていると考えられており、これら化合物の生体内でのバランスの破綻が種々の疾患の原因となると考えられている。奥山繁廣君はSRS-A及びTXA<sub>2</sub>の過剰生産による血栓症及び脳虚血の治療薬を開発する目的から研究を始め、アラキドン酸、5-HPETE及びLTA<sub>4</sub>の構造類縁体を合成した結果、5,6-メタノLTA<sub>4</sub>がSRS-Aの特異的生合成阻害作用を有することを明らかにした。また、PGI<sub>2</sub>誘導体を多数合成した結果、15-cis-(4-n-propylcyclohexyl)-16,17,18,19,20-pentanoic-9-deoxy-6,9- $\alpha$ -nitro-PGF<sub>1</sub> methyl ester (OP-2507)が急性脳虚血性浮腫疾患治療薬として有効であることを見出した。奥山君はまた、本研究遂行に必要なSRS-A合成の重要中間体であるLTA<sub>4</sub>メチルエステルの大量合成法の確立にも成功した。

奥山君の研究業績は医薬品化学及び有機合成化学の領域で貢献するところ大で学位論文として価値あるものと認めた。