The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	魚介類より D－Cysteinolic Acid の単離とその関連化合物の薬理活性
Author(s)	佐竹, 幹雄
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36924
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【8】

氏名・(本籍)	佐竹幹雄（さたけみきお）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 8837 号
学位授与の日付	平成元年9月22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	**魚介類よりD－Cysteinolic Acidの単離とその関連化合物の薬理活性**
論文審査委員	(主査) 教授 三村 務 (副査) 教授 岩田平太郎　教授 西原 力　教授 岩田 宙造

論文内容の要旨

（要　約）

海洋天然物化学の近年の進展は目覚ましく，豊富な種を有し，特殊な環境下に生息する海洋生物から，新規な化学構造と多様な生物活性を有する物質が多数報告されているが，これらの生物活性物質の多くは微生物，藻類，海綿動物，棘皮動物等の下等生物から発見されたものであり，魚類，甲殻類等の主として食用に供される生物からの報告は比較的少ない。

筆者は，水産物由来の有用生化学物質に関する研究開発の一環として実施した魚介類からのtaurine（Tau）の大量調製試験において，Tau類似の未同定成分を見出し，D－cysteinolic acid（Cys－OH）と同定した。

Cys－OH薬理作用をスクリーニングの結果，血小板凝集抑制作用が認められ，本物質をリード化合物として，2－aminoethanesulfonic acid系，thiazolidine系，2－aminoethanethiol系及び2－aminoethyl disulfide系等の関連化合物の合成を行い，血小板凝集抑制作用との構造活性相関を検討の結果，bis［(R)－2－aminopropyl］disulfideがCys－OHより約700倍高い血小板凝集抑制作用を示すことが明らかとなり，抗血小板剤としての有用生が示唆された。

（Cys－OHの単離，同定，分布）

マイワシからのTauの大量調製試験において認められた未同定成分は，ＨＰＬＣにて単離の後，元素分析，ＭＳ，ＩＲ，ＮＭＲのスペクトル分析などから，D－cysteinolic acid（2－amino－3－hydroxy－1－propanesulfonic acid, Cys－OH）と同定された。Cys－OHは藻類に広く分布し，藻類以外ではイトマキヒトデにのみ報告されていたが，魚介類中の存在に関する報告はなく，魚介類14種についてCys－

OH含量をＨＰＬＣにて測定した。その結果，マイワシの他ガザミ，マダイなど８種から検出され，Cys－OHは魚介類中にも比較的広く分布することが始めて明らかとなった。Cys－OHとTauの魚介類中での分布の比較からは，両者の代謝上の関連性は示唆されなかった。

（Cys－OHの薬理活性）

Tauを始めとする含硫アミノ酸は種々の薬理活性が報告されているが，Cys－OHも含硫アミノ酸であり，その薬理活性をTauと比較検討した。

すなわち，in vitroでの赤血球膜安定化作用と血小板凝集抑制作用，in vivoでの血圧降下作用，コレステロール低下作用，胃液分泌抑制作用及び抗疲労作用につき検討を行ったところ，Cys－OHは血小板凝集抑制作用においてTauより強い活性を示し，また抗疲労作用でTauと同等，赤血球膜安定化作用と胃液分泌抑制作用でTauより弱い活性を示したが，血圧低下とコレステロール低下作用には効果を示さなかった。

Cys－OHの血小板凝集抑制作用は，ラット多血小板血漿（ＰＲＰ）のcollagen凝集に対するIC_{50}値が2.5mMと天然物としては比較的強い活性であったが，既存薬剤と比較するとかなり低く，Cys－OH関連化合物の合成による活性向上が必要と考えられた。

（Cys－OH関連化合物の血小板凝集抑制作用）

Cys－OH関連含硫窒素化合物として，aminoethanesulfonic acid（Tau），thiazolidine，２－aminoethanethiol（cysteamine），bis［２－aminoethyl］disulfide（cystamine）及びそれらのハイドロキシメチル基置換，カルボキシル基置換，メチル基置換の合成化合物につきラットＰＲＰのcollagen凝集に対する抑制活性を調べ，血小板凝集抑制作用との構造活性相関を検討した。その結果，

1．含硫化合物としては，スルホン酸体，thiazolidine体，チオール体の順に活性が向上し，ジスルフィド体が最も高い活性を有していた。
2．置換基としては，メチル基が活性増強に効果的であり，ハイドロキシンメチル基はほぼ同等の活性にとどまり，カルボン酸は低下させる傾向にあった。
3．Bis［(R)－２－aminopropyl］disulfide（SS－Me）は本シリーズの中で最も高い活性（IC_{50}，0.0034 mM）を示し，Cys－OHより約700倍活性が増強された。

（SS－Meの血小板凝集抑制作用）

Cys－OH関連化合物の構造活性相関で最も高い活性を示したSS－Meの血小板凝集抑制作用につき，ウサギ，ヒトの血小板によるin vitro凝集試験とマウスのarachidonic acid致死のin vivo試験にて確認した。

すなわち，SS－MeはウサギＰＲＰのcollagen凝集とarachidonic acid凝集及びヒトＰＲＰのＡＤＰ第２相凝集を数μＭから10μＭの濃度で抑制し，抗血小板薬剤としての有用性の目安とされるin vitroの濃度に達していることが確かめられた。

さらに，SS－Meはマウスarachidonic acid致死を抑制し，生体内で抗血栓作用を示すことが認められ，薬剤として評価されるべき水準に達していると判断された。

論文の審査結果の要旨

本論文は水産物由来の有用物質の開発研究に端を発し，魚肉中のタウリン類似の未同定成分が cysteinolic acid であることをまず解明した。ついで cysteinolic acid の薬理活性についてタウリンと比較し，タウリンよりも強い抗血小板凝集作用を指標として，より有効な関連新規化合物の合成を行ない活性構造相関をしらべた結果，bis［(R)－2－aminopropyl］disulfide がもとのリード化合物である cysteinolic acid の700倍強い抗血小板凝集作用を示すことを発見したもので，抗血小板剤としての有用・実用化が期待される。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。