Osaka University Knowledge Archive

Title	2-(E2-Alkenoylamino) ethyl alkyl sulfide 関連化合物の抗潰瘍作用に関する研究
Author(s)	甲田, 伊佐男
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37762
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【5】

氏　　名	甲田伊佐男（こうだいさお）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　9892　号
学位授与年月日	平成3年9月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	2－(E2-Alkenoylamino)ethyl alkyl sulfide 関連化合物の抗潰瘍作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授　三村　務 (副査) 教授　近藤　雅臣　教授　真弓　忠範　教授　岩田　宙造

論文内容の要旨

消化性潰瘍の発生には種々の成因が複雑に絡み合っていると考えられているが，通常はShayらの提唱した天秤説（balance theory）にもとづいて，攻撃因子と防御因子の均衡の破綻として説明されている。この考えによれば，抗潰瘍薬の作用機作とは，攻撃因子を抑制し，防御因子を増強することにある。

三村らはすでに，ヒト免疫グロブリンが鎖間ジスルフィド結合を還元アルキル化する事により抗潰瘍作用や抗炎症作用を発現する事，この様な薬理作用の発現にはヒンジ領域の鎖間disulfide結合の化学修飾が重要である事を報告している。一方，三村らは放線菌産生物質中の胃液分泌抑制活性成分の検索を行い，その有効成分が脂肪酸である事を明らかにしている。

著者は，以上の知見にもとづき，新規な抗潰瘍剤を開発する目的で，含硫アミノ酸，アミンの胃液分泌抑制活性を検索し，その中でcystamineに最も強い活性を見出した。一方各種脂肪酸の胃液分泌抑制活性を検索し，その中でE2－不飽和脂肪酸に最も強い活性を見出した。そこでcystamineと種々のE2－不飽和脂肪酸とのハイブリド化合物を合成し，その抗潰瘍活性を検討したところ，2－(E2－decenoy lamino) ethyl carbamoy lmethyl sulfideに強い抗潰瘍活性を見出した。さらに2－(E2－decenoy lamino) ethyl carbamoy lmethyl sulfideをリード化合物として各種誘導体を合成し，抗水浸拘束ストレス潰瘍活性と急性毒性を指標に構造と活性の検討を行った結果，2－(E2－decenoyl-amino) ethyl 2－(cyclohexylethyl) sulfideにより強い活性を見出した。

そこで本化合物：2－(E2-decenoyl amino) ethyl 2－(cyclohexylethyl) sulfideの抗潰瘍作用を種々の実験潰瘍モデルを用いて検討した。その結果本化合物は，エタノール潰瘍モデルに対しては300mg／kgで有意な予防効果を示した。塩酸・アスピリン，インドメタシン潰瘍モデルに対して

は100mg／kgで有意な予防効果を示した。水浸拘束ストレス潰瘍モデルに対しては１mg／kgで有意な予防効果を示した。脱血ストレスモデルおよびＰＡＦ－潰瘍モデルに対しては100mg／kgで，ＤＤＣ－潰瘍モデルに対しては30mg／kgで有意な予防効果を示した。幽門前庭部潰瘍に対しては100mg／kgで有意な予防効果を示した。酢酸潰瘍モデルに対しては100×２mg／kg／day以上の投与量で有意な治癒促進効果を示した。さらに，幽門結紮２時間前に経口投与した時には200mg／kgで，４時間前に経口投与した時には100mg／kgで有意な酸分泌抑制効果を示した。以上の様に，本化合物は幅広い抗潰瘍スペクトルを有し，酸分泌も抑制する事が判った。

そこで本化合物の抗潰瘍作用機作を解明する目的で，胃粘膜糖蛋白質（He - xosamine含量および高分子糖蛋白質量），脂質過酸化反応（ＴＢＡ反応陽性物質量），胃粘膜内プロスタグランディン（ＰＧE_2，ＰＧI_2含量およびＰＬA_2活性），胃粘膜血流（ＧＭＢＦ），胃粘膜細胞増殖能に対する作用を検討した。Hexosamine は Gunnar の方法により定量し，胃粘膜高分子糖蛋白質の比率は Azuumi らの方法により求めた。その結果，本化合物は100mg／kg の投与量で，ストレス負荷により減少する胃粘膜hexosamine量をストレス負荷７時間目でコントロール群に比べ増加させ，胃粘膜高分子糖蛋白質を正常群の値に維持した事より，胃粘膜糖蛋白質の維持増強作用を有する可能性が示唆された。胃粘膜脂質過酸化反応に対する作用は，Ohkawa らの方法により胃粘膜内ＴＢＡ反応陽性物質（ＴＢＡＲＳ）を測定する事により検討した。その結果，本化合物は100mg／kg の投与量で，ストレス負荷により増加する胃粘膜ＴＢＡＲＳ の経時的な増加を正常群の値に維持した事より，胃粘膜脂質過酸化反応の抑制作用を有する可能性が示唆された。胃粘膜ＰＧはPowell の方法により分離・精製後，ＲＩＡ法によりＰＧE_2，ＰＧI_2量を定量した。その結果，本化合物は25mg／kgの投与量で，ストレス負荷初期のＰＧE_2，ＰＧI_2量の減少を抑制し，ストレス負荷後期のＰＧE_2，ＰＧI_2の生合成をコントロール群以上に促進した事より，胃粘膜内ＰＧ量の維持増強作用を有する可能性が示唆された。さらに，ＰＧ合成の律速酵素であるＰＬA_2活性について検討したところ，本化合物は100mg／kg の投与量で，ストレス負荷により低下するＰＬA_2活性を正常群の値に維持した。ＧＭＢＦは水素ガスクリアランス法により測定した。その結果，本化合物は100mg／kg の投与量で，ストレス負荷により低下するＧＭＢＦを正常値に維持する作用を有する可能性が示唆された。胃粘膜細胞増殖能に及ぼす影響はトリチウムチミジンオートラジオグラフィー法により検討した。その結果，本化合物は25×２mg／kg／dsyの投与量で，胃体部の細胞増殖能に対して促進的に作用し，ハイドロコルチゾン投与によって低下した細胞増殖に対しては特に幽門部において有意な細胞増殖の亢進作用が認められた。

以上の様に本化合物は種々の実験潰瘍モデルに対して有効であり，防御因子の維持・増強作用とマイルドな攻撃因子（酸分泌）抑制効果を持つ抗潰瘍剤として期待できる。

論文審査の結果の要旨

消化性潰瘍は攻撃因子と防御因子のバランスがくずれ，破綻した結果発生するというＳｈａｙらの天秤説が一般に受入れられている。

本論文は新規な抗潰瘍剤を開発する目的で含硫アミン，アミノ酸の中で最も強い胃酸分泌抑制活性を示したシスタミンと直鎖不飽和脂肪酸中最も強い活性を示したＥ２－不飽和脂肪酸のハイブリッド化合物を合成してその抗潰瘍作用を研究したもので以下のような成果をえている。

(1) 含硫アミノ酸，アミンの中で最も強い酸分泌抑制活性を示した cystamine と直鎖不飽和脂肪酸のハイブリッド化合物の中で２－（Ｅ２－decenoylamino）ethyl carbamoylmethyl sulfide 強い酸分泌抑制活性を認めた。

(2) ２－（Ｅ２－decenoylamino）ethyl carbamoylmethyl sulfide をリード化合物として，抗水浸拘束ストレス潰瘍活性と急性毒性を指標に構造と活性の検討を行った結果，Compd. Ⅲ－１－ａ：２－（Ｅ２－decenoylamino）ethyl ２－cyclohexylethyl sulfide が活性と毒性の面から最適の化合物と考えられた。

(3) Compd. Ⅲ －１－ａは各種潰瘍モデル（エタノール潰瘍，塩酸・アスピリン潰瘍，インドメタシン潰瘍，水浸拘束ストレス潰瘍，脱血ストレス潰瘍，ＤＤＣ－潰瘍，ＰＡＦ－潰瘍，幽門前庭部潰瘍，酢酸潰瘍）に対して幅広い抗潰瘍スペクトルを有し，さらに酸分泌も抑制した。

(4) Compd. Ⅲ －１－ａは各種の胃粘膜防御因子（糖蛋白質・膜脂質・ＰＧ・胃粘膜血流（ＧＭＢＦ）・細胞増殖能）に作用する事により総合的に抗潰瘍作用を発現すると考えられた。

以上のように本論文は新規な構造と作用機作を有する抗潰瘍剤の創造という新知見を得ており医薬品開発に大きく寄与するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。