

Title	Bis (2-aminoalkyl) Disulfides の生物活性に関する研究
Author(s)	栢森, 裕三
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38254
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	栢 森 裕 三
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 10446 号
学位授与年月日	平成 4 年 11 月 25 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	Bis(2-aminoalkyl) Disulfides の生物活性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 三村 務
	(副査) 教授 近藤 雅臣 教授 眞弓 忠範 教授 岩田 宙造

論文内容の要旨

三村らは、シスタミンを基本骨格とし、2-trans 脂肪酸を導入した化合物の構造活性相関の研究により、dis[2-(E-2-alkenoylamino)ethyl] disulfides (compound A series) が抗炎症、抗血小板凝集そして抗潰瘍等の薬理作用を示すことを報告している。しかしながらこれらの化合物は、その構造が示すように水に難溶であり、作用機作を解明するための *in vitro* の実験が困難であった。一方、三村らは海洋魚介類に由来する有用生理活性物質の一連の研究において、マイワシ (*Sardinops melanosticta*) 中に含まれる D-cysteinolic acid (Cys-OH) を基本骨格とした関連化合物の薬理作用等について検討し、bis(2-aminopropyl) disulfide (compd.I) に血小板凝集抑制作用のあることを見出し既に報告している。一般的にアミノチオールやアミノジスルフィド化合物は抗炎症、放射線防護作用等、様々な薬理作用のあることが報告されており、その生体内における役割が注目されている。そこで著者は以上の知見に基づき、今回新たに30数種類の bis(2-aminoalkyl) disulfides 及び bis[2-(alkyl)acylamino] diulfides を合成し、*in vitro* 抗炎症活性として多形核白血球 (PMNs) 活性酸素産生抑制作用を指標にスクリーニングを実施した結果、compd. II を中心とした一連の水溶性化合物 bis(2-amino-alkyl) diulfides (compds. II~IV) に強い作用のあることが認められた。そのため、これら一連の水溶性化合物について炎症・アレルギー反応に関与する骨髄系及びリンパ系細胞に対する *in vitro* における作用を検討しその作用点を確認するとともに、強力な活性を示した bis(2-aminoethyl) disulfide (compd. II) 及び bis(2-amino-3-phenylpropyl) disulfide (compd. III) の実験動物モデルにおける作用についても検討を行い、その *in vivo* における多彩な抗炎症作用を実証した。その内容は以下に示すとおりであった。すなわち海洋魚介類に由来する D-cysteinolic acid (Cys-OH) を基本骨格として合成した bis(2-aminoalkyl) disulfides について炎症・アレルギー反応に関与する骨髄系細胞機能に対する *in vitro* における作用を調べた結果、血小板凝集抑制作用、多形核白血球 (PMNs) の遊走・貪食・活性酸素産生・酵素放出抑制作用を示すことを認めた。特に、bis(2-aminoethyl) disulfide (compd. II) 及び bis(2-amino-3-phenylpropyl) disulfide (compd. III) が PMNs 機能に対して強い抑制効果を示した。Compds. II 及び III は *in vitro* において、単球・マクロファージにおける遊走・活性酸素産生に対して強い抑制効果を示すと同時に、混合リンパ球反応、血管新生及びある種の白血病細胞

の増殖など一連の反応に対しても抑制効果を示すことを認めた。Compds. II及びIIIは、PMNs, 単球・マクロファージ系細胞の関与する *in vivo* の各種実験炎症モデル（セロトニン足蹠浮腫, イースト菌誘発腹膜炎, SRBC 誘発遅延型アレルギー, *P.acnes*-LPS 誘発肝炎モデル）における炎症を抑制することを認めた。Compds. II～IVはいずれもジスルフィド体の構造を有しており抗炎症薬の分類からすれば非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）であるが、既存の化合物とは構造的に異なっている。

チオールやジスルフィド化合物の一般的な作用として、ラジカル反応や酵素など機能タンパク質との SH/SS 交換反応を含む酸化還元反応と SH基のもつ求核性による親電子化合物との間の求核反応が知られている。これらの反応は、低分子化合物がタンパク質との間で共有結合的な修飾によって酵素をはじめとする機能タンパク質の活性調節を行うタンパク質のリン酸化・脱リン酸化, メチル化, カルボキシル化, ADP-リボシル化などと同じく混合ジスルフィドを形成することにより機能タンパク質の調節を行うことが明らかにされている。このため, compds. II～IVの抗炎症の作用様式として機能タンパク質との混合ジスルフィド形成によりその機能を調節している可能性が推定された。

論文審査の結果の要旨

本論文は海洋生物資源の開発研究から派生した研究テーマを扱ったもので、海洋魚介類に由来する D-cystenolic acid を基本骨格として合成された bis(2-aminoalkyl) disulfides の中で特に二つの誘導体, bis(2-aminohexyl) 誘導体 (Compd. II) と bis(2-amino-3-phenylpropyl) 誘導体 (compd. III) に多形核白血球の遊走, 貪食, 活性酸素産生を抑制する作用を見出し, さらにマクロファージ, 単球に対しても強い抑制効果を示すことを明らかにした。

さらに Compds. II 及び III はこれらの細胞（多形核白血球, 単球, マクロファージ）の関与する各種の実験炎症モデルにおいて抗炎症活性を示すことをも明らかにしたものであり, 新知見を得ており, 博士論文として充分価値あるものと認める。