



Title	N0の循環器系機能調節に関する薬理学的研究
Author(s)	平沢, 芳美
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43012">https://hdl.handle.net/11094/43012</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	平 沢 芳 美
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 15059 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 2 月 2 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	NO の循環器系機能調節に関する薬理学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 敏夫 (副査) 教 授 前田 正知    教 授 馬場 明道    教 授 東 純一

## 論 文 内 容 の 要 旨

一酸化窒素 (NO) は内皮由来弛緩因子 (EDRF) の本体であり、血管平滑筋弛緩作用、血管平滑筋細胞増殖抑制作用、血小板凝集抑制作用、白血球接着抑制作用など多彩な生理活性を有している。

代表的な NO 放出薬としては従来より心疾患患者に用いられてきた硝酸薬や実験的に広く用いられているニトロプルシッド (SNP)、リンシドミン (SIN-1) などがある。硝酸薬は NO 放出に酵素による代謝やチオールが必要であり臨床的に慢性投与により耐性が生じる。また、SNP は代謝により猛毒のシアニオンを発生し、SIN-1 は NO 発生と同時に  $O_2^-$  を生じ、一部が毒性の強い  $ONOO^-$  に変化する。このようなことから、臨床的にかつ NO の作用の評価の為に、これらの問題点を解決した特異的で自発的に NO を放出できる薬物が必要であると考えられた。すでに、藤沢薬品工業において微生物の代謝産物中から自発的な NO 放出薬 (±)-(E)-4-ethyl-2-[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexenamide (FK409) が開発されていた。本研究では、FK409 を基に開発された NO 放出速度の異なる自発的な NO 放出薬を用いて NO の循環器系における機能調節に関する薬理学的な検討を行い、循環器系疾患における NO 放出薬の治療薬としての可能性について探った。

自発的 NO 放出薬 FK409 の分解及び NO 放出の過程が詳細に調べられ、その分解及び NO 放出のための律速段階は求核基によるニトロ基の  $\alpha$  位のプロトンの引き抜き反応であることが示された。このニトロ基の  $\alpha$  位のプロトンの引き抜き速度を減少させることを目的として (±)-[(E)-4-ethyl-3-[(Z)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexenyl]-3-pyridinecarboxamide (FR144420)、(±)-N-[(E)-4-ethyl-3-[(Z)-hydroxyimino]-6-methyl-5-nitro-3-heptenyl]-3-pyridinecarboxamide (FR146801) が合成された。水溶液中において FR144420 及び FR146801 は FK409 と同様に自発的に NO を放出し、その NO 放出速度の大きさは  $FK409 > FR144420 > FR146801$  であった。FK409、FR144420 及び FR146801 の経口 NO 放出薬としての可能性を検討するため、薬物経口投与後の NOx 尿中排泄量及び血漿中 NOx 量の測定を行った。その結果、これらの薬物の NO 放出薬としてのバイオアベイラビリティはほぼ同程度であり、いずれも経口投与後 NO 放出薬としての血中への移行は速いことから、FK409、FR144420 及び FR146801 は経口投与で有効な NO 放出薬であると考えられた。

FK409及びその誘導体の *in vitro* 及び *in vivo* における循環器系に焦点をあてた生物活性について検討した。FK409、FR144420及びFR146801は *in vitro* において NO 放出速度を反映した血管弛緩作用を示した。ラットを用いた *in vivo* の検討において FK409とFR144420は経口投与後直ちに血圧を低下させ、FK409の最大降圧効果はFR144420よりも強く、*in vitro* における血管弛緩作用を反映した結果であった。一方、FR144420はFK409よりも持続的な降圧効果を示した。FR146801においては、FK409及びFR144420のような投与直後からの降圧作用は観察されず、降圧効果は弱い、持続的な作用を示した。FK409、FR144420及びFR146801の経口投与後のバイオアベイラビリティ及び血中への移行の速さはほぼ同程度であることから、血圧低下作用の持続性の差は、薬物の吸収速度ではなく、血中における NO 放出速度の差を反映していると考えられた。このように FK409、FR144420及びFR146801の経口投与後の血圧に対する作用とその持続性はそれらの NO 放出速度と密接に関係があることが示された。次に、薬物の血小板に対する作用について検討した。FK409、FR144420及びFR146801は *in vitro* において NO 放出速度を反映した血小板凝集抑制作用を示した。薬物の *in vivo* 抗血小板作用の検討に用いたラット体外循環モデルにおいても、FK409及びFR146801は経口投与で用量依存的に血栓形成を抑制した。また、FR146801においてのみ降圧作用を示さない用量で抗血小板作用を示し、FR146801の *in vivo* 抗血小板作用は降圧作用と分離していることが示された。血管傷害後の内膜肥厚に対する NO 放出薬の効果を検討するためにラットバルーン傷害モデルを用いた。FK409及びFR146801は血管傷害後の内膜肥厚を抑制した。これらの薬物は培養血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、*in vivo* における内膜肥厚抑制作用の一因として血管平滑筋細胞に対する直接的な増殖抑制作用の関与が考えられた。また、FR146801は降圧作用を示さない用量で内膜肥厚を抑制し、FR146801のこの作用は血圧に対する作用と分離していることが示された。

本研究において自発的 NO 放出薬 FK409を基に開発された新規 NO 放出薬の薬理学的解析を行い、FK409、FR144420、FR146801が NO 放出速度の異なる自発的 NO 放出薬であることを明らかにし、これらの化合物が NO 研究の有用なツールに成り得ることを示した。また、NO 放出速度の異なる NO 放出薬を用いた検討により、NO 放出速度の遅い化合物が血圧に影響を与えずに抗血小板作用及び血管傷害後の内膜肥厚抑制作用を発現する可能性を示した。以上、NO 放出薬の NO 放出速度をコントロールすることで、従来の NO 放出薬と異なる薬理学的プロファイルを有する薬物開発の可能性を示した。

## 論文審査の結果の要旨

一酸化窒素 (NO) の作用解析の目的で種々の NO 放出薬が開発されているが、これらの薬物はその放出に酵素・チオールを要求し、また代謝によりシアニオンあるいは毒性の強いラジカルを産生する。従って、NO の役割、作用の解析には自発的に NO を放出できる薬物の開発が望まれている。本研究は、最近開発された自発的な NO 放出薬である FK409を基に合成された NO 放出薬 (FR144420、FR146801) の NO 放出について検討し、これらの薬物が NO 放出のコントロールされた NO 放出薬であることを明らかにした。さらに、これらの薬物の循環器系に対する作用を *in vitro*、*in vivo* で薬理学的に解析し、NO 放出薬の新しい薬理学的プロファイル付与に NO 放出のコントロールが重要であることを検証した。

以上、本研究は、新しい NO 放出薬の開発という点で NO の基礎研究の発展に大きく貢献しており、また、臨床応用を目指した新しい NO 放出薬開発のための一つの方法論を提示したことで評価され、薬学博士の学位に十分値するものである。