

氏名	神 谷 尚 治		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博乙第3876号		
学位授与の日付	平成15年 9月30日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	インドリン骨格を用いた抗酸化性薬剤の設計		
論文審査委員	教授 原山 尚	教授 廣田 喬	教授 亀井 千晃

学位論文内容の要旨

虚血性疾患や動脈硬化症など活性酸素が関与する疾患の治療薬として抗酸化性薬剤の開発が試みられてきた。しかし、活性酸素は病態の発症因子および増悪因子の一部にすぎず抗酸化剤のみの治療効果には限界があると考えられる。虚血性疾患では血管収縮性および血小板凝集性の TXA₂ と活性酸素が複雑に相互作用して病態に関与している。また、動脈硬化症では酸化 LDL のマクロファージ内取り込みと、ACAT によるコレステロール蓄積が動脈硬化プラーク形成に重要な役割を演じている。本研究では、新たに見いだした抗酸化性構造インドリンを基本骨格に用いて抗酸化性 TXA₂ 合成酵素阻害剤および ACAT 阻害剤の設計を試みた。

まず、抗酸化性 TXA₂ 合成酵素阻害剤のリード化合物としてインドリンの 1 位および 3 位にカルボン酸およびイミダゾールを導入した化合物を見いだし、構造最適化により強力な TXA₂ 合成阻害作用および抗酸化作用を有する 3-{5-hexyloxy-3-[2-(imidazol-1-yl)-ethyl]indolin-1-yl}propanoic acid (KY-063) を合成した。KY-063 は両作用の相乗効果により虚血性疾患に対する優れた治療効果を示すことが期待される。

次に、抗酸化性 ACAT 阻害剤としてインドリンに置換アミド基を導入した化合物を合成し、構造最適化により ACAT 阻害作用および LDL 過酸化阻害作用をバランス良く保持し、経口吸収性に優れた

N-(4,6-dimethyl-1-pentylindolin-7-yl)-2,2-dimethylpropanamide(KY-455) を見いだした。KY-455 は血中コレステロール低下、LDL 過酸化阻害および動脈壁コレステロール蓄積阻害により抗動脈硬化作用を示すことが期待される。

以上、インドリンを用いて抗酸化性 TXA₂ 合成阻害剤 KY-063 および ACAT 阻害剤 KY-455 の創製に成功した。さらに、インドリン構造が抗酸化性デュアル作用薬の設計に有用な抗酸化性ファルマコフォアであることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

虚血性疾患や動脈硬化症など活性酸素が関与する疾患の治療薬として抗酸化性薬剤の開発が試みられてきたが、活性酸素は病態の発症因子および増悪因子の一部にすぎず抗酸化剤のみの治療効果には限界があると考えられる。虚血性疾患では血管収縮性および血小板凝集性の TXA₂ と活性酸素が複雑に相互作用して病態に関与している。また、動脈硬化症では酸化 LDL のマクロファージ内取り込みと、ACAT によるコレステロール蓄積が動脈硬化プラーク形成に重要な役割を演じている。本研究では、新たに見いだした抗酸化性構造インドリンを基本骨格に用いて抗酸化性 TXA₂ 合成酵素阻害剤および ACAT 阻害剤の設計を試みた。

まず、抗酸化性 TXA₂ 合成酵素阻害剤のリード化合物としてインドリンの 1 位および 3 位にカルボン酸およびイミダゾールを導入した化合物を見いだし、構造最適化により強力な TXA₂ 合成阻害作用および抗酸化作用を有する

3-[5-hexyloxy-3-[2-(imidazol-1-yl)-ethyl] indolin-1-yl]propionic acid (KY-063) を合成した。KY-063 は両作用の相乗効果により虚血性疾患に対する優れた治療効果を示すことが期待される。

次に、抗酸化性 ACAT 阻害剤としてインドリンに置換アミド基を導入した化合物を合成し、構造最適化により ACAT 阻害作用および LDL 過酸化阻害作用をバランス良く保持し、経口吸収性に優れた *N*-(4,6-dimethyl-1-pentylindolin-7-yl)-2,2-dimethylpropanamide (KY-455) を見いだした。KY-455 は血中コレステロール低下、LDL 過酸化阻害および動脈壁コレステロール蓄積阻害により抗動脈硬化作用を示すことが期待される。

以上、インドリンを基本骨格とした抗酸化性 TXA₂ 合成阻害剤 KY-063 および ACAT 阻害剤 KY-455 の創製に成功した。さらに、インドリン構造が抗酸化性デュアル作用薬の設計に有用な抗酸化性ファルマコフォアであることを明らかにした。

以上本研究の成果は関連領域の薬物開発に多くの示唆に富む新規な知見をみ、医薬化学の発展に寄与するところ大である。よって本論文は博士の学位論文として価値あるものと認定する。