

氏名	会田 陽子		
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3403号		
学位授与の日付	平成11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	Lactone 類を主成分とする化合物の薬効評価ならびに新規 抗アレルギー薬開発に関する研究		
論文審査委員	教授 亀井千晃	教授 川崎博己	教授 原山 尚

### 学位論文内容の要旨

アキタフキ、ボタンボウフウおよびゼンコに主として含有されているラクトン類の薬理作用およびその機序を明らかにするために、抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用、カルシウム拮抗作用および PAF 拮抗作用等を指標に検討した結果、アキタフキ抽出成分のエレモフィレノイドならびにその誘導体は弱い抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用を持つことが判明した。

ボタンボウフウおよびゼンコ抽出成分は各々2種類のクマリン誘導体の混合物であり、各々の成分とも抗ヒスタミン作用、カルシウム拮抗作用、抗コリン作用および抗アレルギー作用を持つことが判明し、これらの薬理活性の基本となる化学構造がセセリンであることを明らかにした。

ゼンコ抽出成分のクマリン誘導体に PAF による血小板凝集作用および血圧降下作用を用量依存的に抑制する作用があることが判明したので、種々のクマリン誘導体を合成して検討した結果、PAF 拮抗作用、抗ヒスタミン作用および抗ロイコトリエン D4 作用を示した。これらの作用と誘導体の構造解析を行ったところ、クマリン誘導体の 3' 位および 4' 位がアンゲロイル基やチグロイル基である場合に活性の増強がみられることが判明した。

また、クマリンの構造を基に合成したクロマン誘導体はクマリン誘導体より強力な PAF 拮抗作用を示し、その3位および4位がチグロイル基である場合および5位がメトキシ基である場合に活性が増強することが判明した。

以上の成績より、ラクトン類を有する誘導体にはアレルギー発症時に関与するヒスタミン、PAF、ロイコトリエン等の作用に対して抑制作用を持つこと、および誘導体の構造ならびに側鎖の検討により作用の増強が図れることを明らかにした。

## 論文審査結果の要旨

本研究は民間薬として鎮咳、喘息、去痰および腫瘍の改善等に用いられているアキタフキ、ボタンボウフウおよびゼンコに含有されているラクトン類の薬理作用および構造活性相関を検討することを目的として行われた。その結果、ボタンボウフウおよびゼンコ抽出成分は各々2種類のクマリン誘導体の混合物であり、各々の成分とも抗ヒスタミン作用、カルシウム拮抗作用、抗コリン作用および抗アレルギー作用を持つことが判明し、これらの薬理活性の基本となる化学構造がセセリンであることが明らかとなった。一方、ゼンコ抽出成分のクマリン誘導体にPAFによる血小板凝集作用および血圧下降作用を用量依存的に抑制する作用があることが判明したので、種々のクマリン誘導体を合成して検討した結果、PAF拮抗作用、抗ヒスタミン作用および抗ロイコトリエンD<sub>4</sub>作用を示した。これらの作用と誘導体の構造解析を行ったところ、クマリン誘導体の3'位および4'位がアングロイル基やチグロイル基である場合に活性の増強がみられることが判明した。

また、クマリンの構造を基に合成したクロマン誘導体はクマリン誘導体より強力なPAF拮抗作用を示し、その3位および4位がチグロイル基である場合および5位がメトキシ基である場合に活性が増強することが判明した。

以上、ラクトン類を有する誘導体にはアレルギー発症時に関与するヒスタミン、PAF、ロイコトリエン等の作用に対して抑制作用を持つこと、および誘導体の構造ならびに側鎖の検討により作用の増強が図れることを明らかにしたという点で、本研究は有意義なものであり、博士(薬学)の学位に値すると判断した。