

氏名	三宅秀和		
学位の種類	薬学博士		
学位授与番号	博乙第2278号		
学位授与の日付	平成3年3月28日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)		
学位論文題目	新規 biuret 化合物 ST-281 (1, 1, 3, -trimethyl-5-phenylbiuret) の抗炎症作用に関する薬理学的研究		
論文審査委員	教授 田坂 賢二	教授 篠田 純男	教授 山本 格
	教授 猪 貴義	教授 四方田 穆	

学位論文内容の要旨

新しい抗リウマチ薬の開発を目的として合成した約80の arylbiuret 化合物の鎮痛、抗炎症作用を比較検討し、その成績から選択した ST-281 の薬効薬理学的プロファイルを検討した。ST-281 は慢性炎症モデルである adjuvant 関節炎の一次、二次炎症を抑制した。ST-281 は急性炎症モデルでも実験の浮腫を抑制すると共に強い鎮痛作用を示したが、亜急性炎症モデルでの肉芽増殖には影響しなかった。ST-281 の抗関節炎効果に免疫系の関係が考えられたため、遅延型アレルギー反応および抗体産生応答に対する作用を検討した。ST-281 は、正常動物には影響しなかったが、azathiopurine や cyclophosphamide 処置により suppressor T cell を障害した動物における亢進した免疫反応を抑制したことから、ST-281 は suppressor T cell の機能回復に働くことが示唆された。また、一般薬理試験において、ST-281 の安全性を確認した。

以上のことから、ST-281 は免疫調節作用と鎮痛、抗炎症作用を併せ持った化合物であり、リウマチ疾患を始め、種々な炎症病態時の治療薬として期待できる新しいタイプの薬物であることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

関節リウマチを含めた慢性炎症疾患には、従来副腎皮質ホルモン製剤が使用されているが、これらの薬物の治療効果は対症療法にとどまっており、また、副作用の問題もあって連用は不可能である。これらの疾患の場合、単なる慢性型の炎症というだけではなく、慢性化の機序に免疫的要因が加わっている。本研究は、抗炎症効果と免疫調節作用とを併せ

もった新規薬物の開発を目的として行われている。

従来用いられてきた抗炎症薬の多くのものに共通する化学構造として arylcarbamoyl 基に注目し，1-phenylcarbamoyl-2-imidazolidinone を合成してその抗炎症効果を検討したが，薬理効果は弱かった。しかし，imidazolidinone 環を開環した誘導体 1,3-dimethyl-5-phenylbiuret は強い抗炎症効果をもつことが判ったので，これを lead compound として80種の誘導体を合成し，その鎮痛・抗炎症効果を比較した。その結果，ST-281 (1,1,3-trimethyl-5-phenylbiuret) が最もすぐれていた。本薬物は，ヒト関節リウマチのモデルである adjuvant 関節炎の1次，2次炎症を著明に抑制した。その他，種々な急性炎症モデルでも，実験的浮腫を抑制すると共に，強い鎮痛効果を示した。その鎮痛効果には，中枢性の機序が関与しないことを脊椎動物で証明しており，また抗炎症効果も副腎を介していないことを明らかにしている。その他，本薬物には，抗炎症薬に共通する副作用である胃腸障害を示さないことを確認している。ST-281は，cyclophosphamide あるいは azathiopurine 前処置により suppressor T cell の障害を起こした動物で亢進する抗体産生応答や，遅延型アレルギー反応を抑制するのを見出だしている。その他，一般薬理作用及び安全性についても詳細に検討し，ST-281の有用性について確認している。

以上の如く，ST-281は関節リウマチを初めとする慢性抗炎症薬に有用であることが明らかになった。本研究の特殊性に鑑み，本論文は薬学博士の学位論文として適しているものと認める。