

氏名	田上 廣幸
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3337号
学位授与の日付	平成11年3月25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	ラットの膵炎モデルに対する Methylcarbonylmethyl 2(S)- [4-(4-guanidino-benzoyloxy)phenyl] propionate methanesulfonate (TT-S24)の薬理学的研究
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

新しい膵炎治療薬の開発を目指して、*in vitro*での抗トリプシン活性および血中抗トリプシン活性を指標として、種々合成された化合物をスクリーニングした結果、TT-S24が候補化合物として選別された。TT-S24の抗トリプシン活性は、現在膵疾患治療薬として用いられているカモスタットと同程度であったが、抗トロンビン活性および抗プラスミン活性はカモスタットより強力であった。各種実験膵炎モデルに対するTT-S24の効果を調べたところ、カモスタットと同程度あるいはより強力であった。さらに膵外分泌に及ぼす影響を調べたところ、TT-S24は、カモスタットと同様、膵外分泌を増加させた。急性毒性、血中コリンエステラーゼ阻害作用の成績からは特に問題となる副作用は認められなかった。

以上の成績より、新たに見出されたTT-S24は臨床で新しい膵炎治療薬としての効果が期待できる化合物である。

論文審査結果の要旨

現在膵炎の治療薬として満足できる薬物はないといっても過言ではない。本研究は新しい膵炎治療薬の開発を目指して、抗トリプシン活性を指標としてスクリーニングを行った結果、TT-S24 という化合物を見出した。以下 TT-S24 が膵炎治療薬として有効であるか否かについて薬理的な検討を行った。TT-S24 の抗トリプシン活性は現在膵炎の治療薬として用いられているカモスタットと同程度であったが、抗トロンピン活性および抗プラスミン活性は強力であった。各種の実験膵炎モデルすなわち、セルレイン膵炎、タウロコール酸膵炎、トリプシン・タウロコール膵炎、CDL 膵炎および WBN ラットを用いた膵炎に対して、TT-S24 はカモスタットと同等もしくはより強力な効果を示した。急性毒性、血中コリンエステラーゼ阻害作用等の成績から特に問題となる副作用は認められなかった。

以上の成績より、新しい膵炎治療薬として臨床応用が期待できる TT-S24 の発見は有意義な研究であり、博士（薬学）の学位論文に値する。