

氏名	鄭 曉霞
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3610 号
学位授与の日付	平成 20 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 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Development of Novel Cyclooxygenase-1 Selective Inhibitors for Analgesics without Gastric Damage (胃潰瘍形成のない鎮痛化合物としての新規シクロオキシゲナーゼ 1 選択的阻害剤の創製)
論文審査委員	教授 佐々木 健二 教授 成松 鎮雄 准教授 檜垣 和孝 准教授 阿部 仁

#### 学位論文内容の要旨

Stomach irritation is a major problem caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). This problem is thought to be caused by inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1), a prostaglandin (PG) synthesis enzyme, by NSAIDs, because PGs are important substances for the protection of gastric mucosa and the expression level of COX-1 in the gastrointestinal tract is much higher than that of another representative cyclooxygenase, cyclooxygenase-2 (COX-2). To the best of my knowledge, however, there are no reports on gastric ulcers being produced by COX-1-selective inhibition, while it has been shown that NSAIDs possessing potent COX-1 inhibitory activity tend to exhibit strong analgesic effects. This background prompted me to review currently available information on COX-1-selective inhibitors and to investigate in detail the *in vivo* action of a COX-1-selective inhibitor using a newly developed inhibitor that shows definite selective inhibition of COX-1. Here I show that COX-1 inhibitors are valuable as analgesics without causing gastric damage. 4-Amino-4'-chloro-*N*-methylbenzenesulfonanilide (ZXX2-77) and *N*-(5-amino-2-pyridinyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide (TFAP) were developed as potent COX-1-selective inhibitors. Both compounds cause little gastric damage in rats by oral administration and have apparent analgesic effect. These results indicate that COX-1-selective inhibitors can be analgesic agents without causing gastric damage. I expect that the results presented in this thesis will clean up the bad image of COX-1 inhibition as the “main culprit of ulcer trouble”.

## 論文審査結果の要旨

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することにより、その消炎鎮痛作用を生じる。COX には 3 種のサブタイプが知られるが、COX-1 は胃腸粘膜上に恒常的に発現し、その産生物であるプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) が胃腸粘膜保護に寄与することから、その阻害は NSAIDs 潰瘍を生じうると考えられてきた。しかし、NSAIDs 潰瘍は COX-1 と COX-2 の両方を阻害するときに見られるものであり、いずれかのみを阻害する場合においては潰瘍形成が見られないこと、さらに、COX-1 阻害は抗炎症作用よりむしろ鎮痛作用を発揮することが報告されたことから、本提出者は「COX-1 阻害剤は胃腸障害のない新たな鎮痛化剤候補となりうる」と考え、新規 COX-1 選択的阻害剤を各種開発し、その有用性提示を目的に本研究を行った次第である。新規 COX-1 選択的阻害剤を開発するにあたっては、強力な COX 阻害剤で知られる indomethacin の COX 内における立体構造に着目し、同様な立体構造で存在することが知られる benzenesulfonanilide ならびに benzamide を基本骨格に選び、種々の官能基を有する化合物をデザイン、合成した。得られた化合物について、*in vitro* アッセイとして、COX-1 および COX-2 に対する 50% 阻害濃度を求めたところ、COX-1 選択的阻害活性を示す化合物をいくつか見出され、それらの阻害様式は COX の基質であるアラキドン酸に対する競合的阻害剤であることが示唆された。*in vivo* アッセイとして、ラットを用いた胃潰瘍形成試験を行ったところ、胃潰瘍形成が認められなかった。また、マウス酢酸ライジング試験ならびにホルマリン疼痛試験より、その鎮痛作用が示唆された。

以上、本提出者は本研究により、benzenesulfonanilide および benzamide を骨格とする新規 COX-1 選択的阻害剤の開発に成功し、さらに、それらを用いた動物試験により、経口投与において胃潰瘍形成なく鎮痛作用を示すことを確認した。これらの結果から、「COX-1 阻害剤は胃腸障害のない新たな鎮痛化剤候補となりうる」ということが示せたものと考えられる。なお本研究で見出した化合物の 1 つは、300 mg/kg の投与を行っても急性毒性が見られないこと、さらに構造的にも新規化合物であることから、その基本骨格および用途などに関して、PCT 出願している。

従って、上記の論文は学位 (博士) 論文の審査基準を満たしており、博士論文に値するものである。