

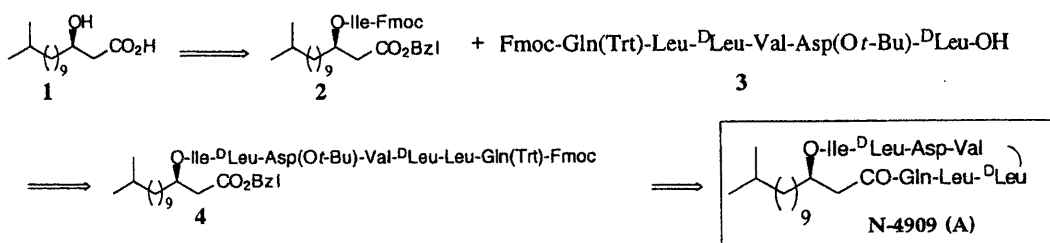
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 谷 内 誠

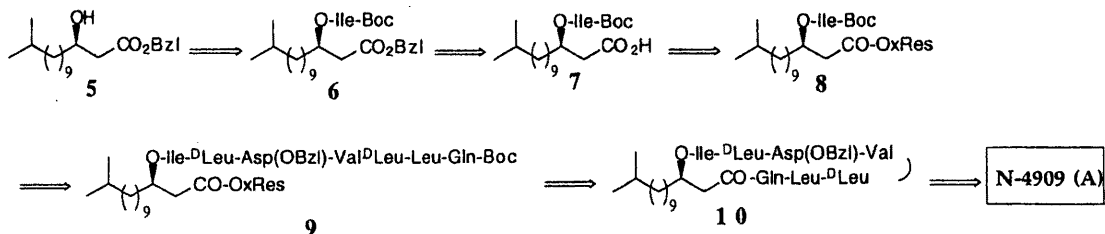
本論文は apo E 分泌促進活性を有する高脂血症治療薬の開発を指向した合成化学的研究に関するもので7章よりなる。近年の日本人の食習慣の欧米化は、動脈硬化性疾患である虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害の増加を引き起こしているが、その原因の一つとして高脂血症の増加があげられる。apo E は主に肝臓で作られ、様々なリポ蛋白の主要な構成成分として血漿中に分泌され、リポ蛋白の代謝的運命を決定している。高脂血症はリポ蛋白代謝異常としてもとらえることが出来るので、肝臓からの apo E の分泌を増やし、リポ蛋白代謝を活性化すれば高脂血症治療効果さらには直接的な抗動脈硬化作用が得られると期待される。筆者はその観点から、*Bacillus* sp. No.4691 の培養液から見いだされた apo E 分泌促進活性を有する N-4909 (A) に着目し、その効率の良い合成法を開発し、さらに N-4909 をリード化合物とする高脂血症治療薬の開発を目的として以下の研究を行った。

まず第1章で研究の背景を概説した後、第2章では N-4909 (A) の安定した大量供給方法を確立するために、化学合成的アプローチを検討した結果について述べている。すなわち、アシル基の合成法を確立し、さらに液相法および固相法の両合成法について、効率的な N-4909 (A) の化学合成法を開発することができた。

液相法

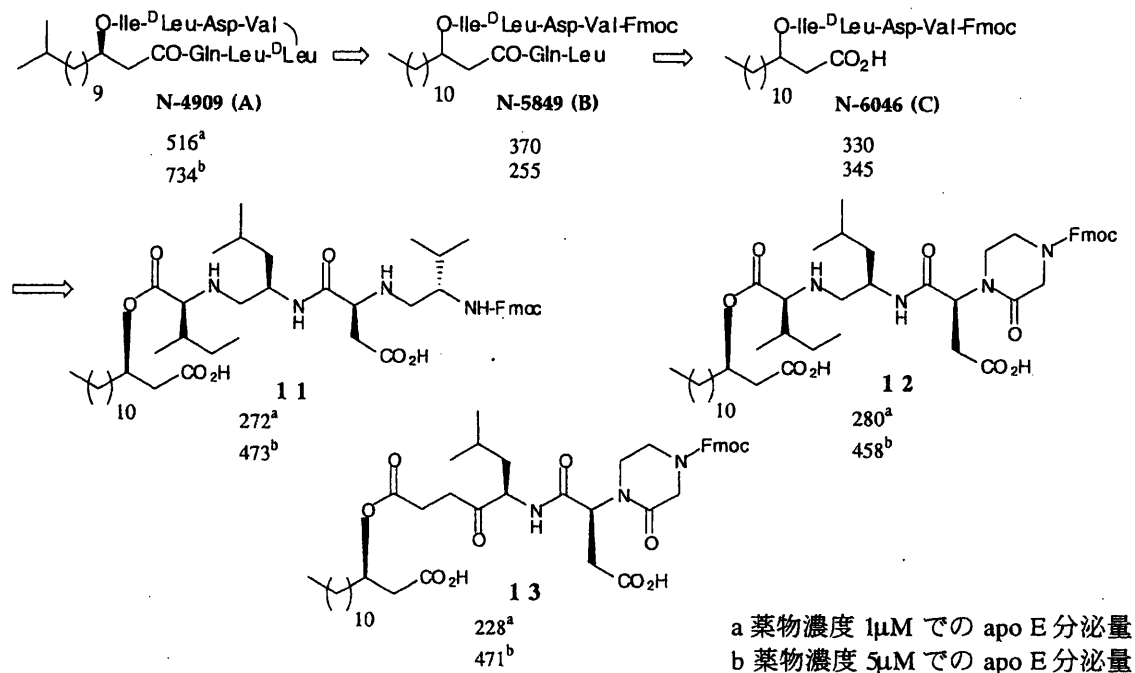


固相法



しかし、吸収性等の物性が改善できず N-4909 (A) そのものでの医薬品への開発が困難であることが分かったため、類縁体を合成し、より活性が高く物性の優れた化合物を探索することにした。まず第3章

で詳述しているように、N-4909 (A) と同じ環状デプシペプチド構造、さらに鎖状デプシペプチド構造を有する様々な類縁体を合成した。その結果、6アミノ酸残基を有する鎖状デプシペプチドN-5849 (B) が高い活性を保持していることを見いだした。さらに第4章ではN-5849 (B) をリード化合物として、各種類縁体の合成を行った結果について述べている。すなわち、より単純化した4アミノ酸残基を有するN-6046 (C) にも高い活性があることを見いだした。



しかし、N-5849 (B)、N-6046 (C) のいずれもコレステロール負荷食ラットを用いた *in vivo* 試験において血中脂質改善効果を示さなかった。そこで第5章では経口投与可能な非ペプチド低分子化合物の探索研究を行った結果について述べている。すなわち、N-6046 (C) をリード化合物としてさらに類縁体合成を進めた。その結果、高い apo E 分泌促進活性を有する非ペプチド低分子 (11)、(12) および (13) を見いだすことができた。しかし残念ながら、これらの化合物も *in vivo* 試験で有効な活性を示さなかった。

第6章は総括、第7章は実験の部である。

以上、本論文では apo E 分泌促進活性を有する高脂血症治療薬の開発を指向し、環状デプシペプチド N-4909 (A) をリード化合物として構造の単純化・非ペプチド化を行い、高活性を有する類縁体を見いだしている。残念ながら有効な医薬品への展開には到らなかったが、合成した類縁体によって大変興味深い構造-活性相関の知見が得られており、学術上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認めた。