

審査の結果の要旨

氏名 渡邊 和俊

本論文は2001年に脳梗塞急性期治療薬として製造承認を取得、上市された3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン（一般名：エダラボン）の脳保護作用機序を明らかにすることを目的としたものである。

序論ではエダラボンの適応疾患である脳梗塞のこれまでに治療法とその限界についてまとめている。脳梗塞に伴う病態の進展には虚血-再灌流により発生する活性酸素・フリーラジカルが深く関与し、特にフリーラジカルが引き起こす脂質過酸化の抑制が重要であることを強調している。したがって、ラジカル消去作用活性をもつ薬剤が開発できれば、従来の治療法の欠点を克服する新たな脳梗塞急性期治療薬になりうると述べている。

第1章では *in vitro* 脂質過酸化抑制作用を指標として活性化合物として見出されたエダラボンの構造活性相関について述べている。置換基の最適化としてエダラボンの1-位、3-位、4-位部分の変換が行われ、その結果いずれの置換位置においても脂溶性置換基の導入により *in vitro* 活性の向上が見いだしている。In vitro IC₅₀ 値と化合物の脂溶性を示す指標である clogP 値には良好な相関関係があり、また *in vitro* 試験における活性化合物に関しても至適 clogP 値が存在することを示唆している。

第2章ではエダラボンの抗酸化作用機序について述べられてる。ペルオキシラジカルとの反応溶液のpHに依存すること、エダラボンとラジカルの主要反応生成物が3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-4,5-ジオン(4,5-dione)および2-オキソ-3-(フェニルヒドラゾノ)-酪酸(OPB)であることを明らかにしている。さらに他のラジカル種でも同様の結果を与えたことから、エダラボンのラジカル消去に対する反応活性種エダラボンアニオンであり、またその消去機構はラジカル種によらずラジカルへの電子供与であり、最終生成物はOPBであることを結論している。さらにエダラボンのダイズホスファチジルコリン(PC)リボソーム膜に対する抗酸化作用の検討より、エダラボンは水溶性、脂溶性いずれのラジカルに対しても良好な抗酸化作用を有し、またエダラボンはVE、VCの共存によりほぼ完全にPCリボソームの過酸化を抑制することを明らかにし、エダラボンは生体内で極めて良好な抗酸化作用を発揮する可能性が示されている。

第3章ではエダラボンの主代謝物であるグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の合成法が述べられている。得られた合成品と生体試料から得られた試料が同一であること、さらに合成されたグルクロン酸抱合体のX線結晶構造解析の結果よ

り代謝物は O-グルクロン酸抱合体であることを明らかにしている。

第 4 章ではエダラボンの神経症候改善作用と酸化ストレスマーカーの検討について述べられている。現在用いられている酸化ストレスマーカーは個体差間のばらつきや煩雑な測定法のために使用に限界があることから、脳梗塞における酸化傷害を血液を用いて簡便に判断する酸化ストレスマーカーが望まれている。種々のマーカーが検討されたが、総遊離脂肪酸に対するバルミトオレイン酸 (16:1)、オレイン酸(18:1)の割合(%16:1、%18:1)のみが有用であったことを示している。さらにエダラボンの単回投与よりも 1 日 2 回 1 4 日間投与の方が、この酸化傷害マーカーの上昇を抑制できたことを明らかにしている。単回投与よりも 1 日 2 回 1 4 日間投与の方が神経症状・運動機能障害を示す指標の改善にも有効であったことを確認している。

以上のようにエダラボンの構造と薬剤活性との相関、抗酸化反応の作用機序、代謝物合成、脳障害の評価に有用な酸化ストレスマーカーの発見など、今後の活性酸素・フリーラジカルが関与する病態の改善薬の開発に有用な知見が得られており、医学・薬学・工学分野の発展に貢献すること大であると考えられる。よって本論文は博士 (工学) に学位請求論文として合格と認められる。