

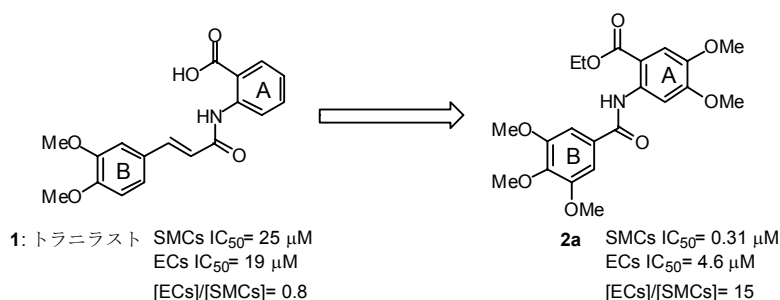
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 荻田 晴久

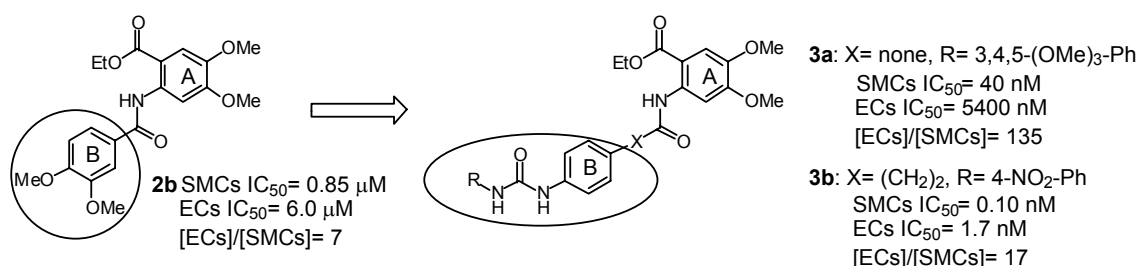
本論文は血管系細胞選択的増殖阻害剤の創製を目的として行った、新規なジアリールアミド誘導体の合成と構造活性相関に関するもので二章よりなる。血管系細胞選択的増殖阻害剤は、動脈の狭窄予防や腫瘍増殖阻害など、様々な医薬品への応用が期待されているが、治療薬として充分有効な、高いレベルの選択性を示すものは未だ見出されていない。筆者はこの点に着目し、血管平滑筋細胞(SMCs) および血管内皮細胞(ECs)にそれぞれ選択的な増殖阻害物質の探索を行った。

第一章においては SMCs の増殖を選択的に阻害する化合物の構造活性相関に関する研究について述べている。SMCs の異常増殖を阻害するトラニラストは心筋梗塞の治療法である PTCA 施術後の再狭窄や動脈硬化の進展の予防において有効との報告がある。そこで、トラニラストをリード化合物として強力かつ選択的な SMCs 増殖阻害作用を持つ化合物の探索研究を行った。

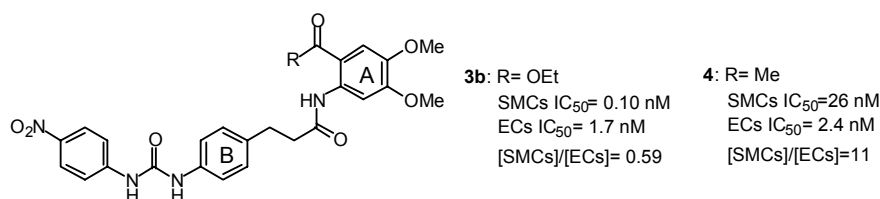
トラニラストの A 環、B 環の距離ならびに環上の置換基効果の検討を行った結果、A 環 2 位のカルボキシル基をカルバモイル基やエトキシカルボニル基に変換すると SMCs 増殖阻害活性のみならず SMCs 選択性が向上することを見いだした。さらに構造活性相関研究を行い、トラニラストよりも約 80 倍強力な SMCs 増殖阻害作用をもち、血管内皮細胞(ECs)に対して 15 倍の選択性をもつ **2a** を見いだすことができた。



さらに、先の検討で見いだした **2b** と PDGF 受容体自己リン酸化阻害剤との構造類似性に着目し、B 環にウレア構造を組み込んだ阻害剤をデザインし、合成した。その結果、トラニラストよりも約 600 倍強力な SMCs 増殖阻害作用をもち、ECs に対して 135 倍の選択性をもつ **3a** 並びに ECs に対しての 17 倍の選択性を持ち、**3a** よりもさらに 400 倍、トラニラストよりも約 250000 倍強力な SMCs 増殖阻害作用をもつ **3b** を見いだすことができた。



第2章では、ECsの増殖を選択的に阻害する化合物の構造活性相関に関する研究について述べている。病的な血管新生は、ECsの異常増殖によるものであり、これは固形腫瘍の増殖、糖尿病性網膜症など多くの疾患と密接な関与が認められている。従って、ECsの増殖を特異的に阻害する化合物はこれらの疾患に対する新たな治療薬となる可能性が期待される。トラニラストにも血管新生阻害作用が報告されているが、その活性は弱く細胞選択性も低い。そこで、強力かつECs選択的増殖阻害剤を探索するために、**3b**を元に構造活性相関研究を行った。その結果、トラニラストよりも約8000倍強力なECs増殖阻害作用をもち、SMCsに対して11倍の選択性をもつ**4**を見いだすことができた。



さらに、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用いて**4**の管腔形成阻害活性を評価したところ、用量依存的な阻害作用を示し、トラニラストよりも低濃度で血管新生阻害作用を示すことが確認された。

以上の様に筆者は、SMCsとECsそれぞれに対して選択的かつ強力な細胞増殖阻害剤の探索を行い、非常に高い活性や選択性を示すものを見いだしている。得られた高活性な化合物や構造-活性相関の知見は、有効な医薬品開発への道を拓くものであり、また同時に生化学試薬としても興味を持たれ、学術上、応用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。