

論文内容の要旨

博士論文題目 ロイコトリエン A₄加水分解酵素阻害剤の創製に関する研究

氏名 榎本 裕志

【背景】人体に大きな機械的傷害又は起炎物質による刺激を受けると、細胞から様々なケミカルメディエーターが放出され、発熱、腫れ、痛みなどを伴う炎症反応が引き起こされる。この炎症反応と密接な関連があるケミカルメディエーターの一つで強力な多形核白血球（好中球）誘引作用のあるロイコトリエン B₄ (LTB₄) の生理作用を抑制することは抗炎症剤開発の有望な手段であると考えられる。

【目的】新規なメカニズムに基づく抗炎症効果を有する薬剤を創出することを目的として、LTB₄の生合成経路の最終工程で作用するロイコトリエン A₄加水分解酵素 (LTA₄H) を阻害することにより LTB₄の産生を抑制し、抗炎症効果を発揮する新規化合物の開発を行った。

【結果】アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤であるカプトプリルが弱いながらも LTA₄H 阻害作用 (IC₅₀; 630 μM) を持つことに着目し、強力に LTA₄H を阻害し、血圧下降作用等の副作用に繋がる可能性のある ACE 阻害作用が減弱した酵素選択性の高い新規化合物の創出を目的に、カプトプリルからの構造変換を行った。その結果、N-アシル部分は、(2*S*)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル基が LTA₄H 阻害作用を発現するために必要であることを見出した。またプロリン 4 位に *S* 配置の置換ベンジルチオ基を導入した化合物は、強力に LTA₄H を阻害するとともにカプトプリルよりも ACE に対する阻害作用が低下し、LTA₄H に対する選択性が向上することを見出した。

研究の過程で見出したシステイン誘導体は LTA₄H 阻害作用有し、またカラゲニン誘発マウス耳介浮腫モデルにおいて、経口投与により炎症部位における LTB₄ 産生を抑制しそれに伴う耳介浮腫形成および好中球集積を抑制した。この新規化合物は、経口投与によりそのメカニズムに基づく抗炎症作用を発揮し、LTA₄H 阻害剤が炎症性疾患に効果を示す可能性を見出した。このシステイン誘導体は ACE 阻害作用も有したことから、さらに酵素選択性が改善された化合物を創出することを目的に、この化合物をリード化合物とし構造最適化を行った。その結果、リード化合物のベンゼン環上 *p* 位の置換基は LTA₄H 阻害作用の向上および ACE に対する選択性向上に大きな影響を及ぼした。特にその置換基がシクロヘキシル基の化合物は強い LTA₄H 阻害作用を示し、ACE に対してはその阻害作用は弱く LTA₄H に対する酵素選択性が向上することを見出した。また LTA₄H と新規阻害剤のドッキングシミュレーションにより酵素活性部位における結合様式を検討した結果、プロリン誘導体およびシステイン誘導体の置換ベンジルチオ基は、LTA₄H の Phe³⁴⁰ に繋がる幅の広い溝に位置すると推定した。

(論文審査結果の要旨)

人体に大きな機械的傷害又は起炎物質による刺激を受けると、細胞から様々なケミカルメディエーターが放出され、発熱、腫れ、痛みなどを伴う炎症反応が引き起こされる。この炎症性ケミカルメディエーターの一つで強力な多形核白血球(好中球)誘引作用を有するロイコトリエン B₄ (LTB₄) を抑制することは抗炎症剤開発の有望な手段であると考えられる。本論文では LTB₄ の生合成経路の最終工程で作用するロイコトリエン A₄ 加水分解酵素 (LTA₄H) を阻害することにより LTB₄ の産生を抑制し、新規メカニズムに基づく抗炎症効果を有する薬剤を創出すること目的として創薬研究を行い、以下の結果を得た。

1. 新規 *N*-メルカプトアシル-L-プロリン誘導体の創製

弱いながらも LTA₄H 阻害作用を持つアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤であるカプトプリルに着目し、強力に LTA₄H を阻害し、血圧下降作用等の副作用に繋がる可能性のある ACE 阻害作用が減弱した酵素選択性の高い新規化合物の創出を目的にカプトプリルからの構造変換を行った。その結果、*N*-アシル部分は、(2*S*)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル基が LTA₄H 阻害作用を発現するために必要であることを見出した。またプロリン 4 位に *S* 配置の置換ベンジルチオ基を導入した化合物は、強力な LTA₄H 阻害作用を示すとともにカプトプリルよりも ACE に対する阻害作用が低下し、LTA₄H に対する選択性が向上することを見出した。

2. 新規 *N*-メルカプトアシル-L-システイン誘導体の創製

研究の過程で見出した LTA₄H 阻害作用を有する *N*-メルカプトアシル-L-システイン誘導体は、カラゲニン誘発マウス耳介浮腫モデルにおいて、経口投与により炎症部位における LTB₄ 産生を抑制しそれに伴う耳介浮腫形成および好中球集積を抑制した。この新規 LTA₄H 阻害剤は、経口投与によりそのメカニズムに基づく抗炎症作用を発揮し、炎症性疾患に効果を示す可能性が見出された。さらに *N*-メルカプトアシル-L-システイン誘導体の構造最適化研究を行った結果、強力に LTA₄H を阻害し、ACE 阻害作用が減弱した酵素選択性の高い阻害剤を創出すること成功した。また、置換基の定量的構造活性相関研究 (QSAR) および LTA₄H と阻害剤のドッキングシミュレーションを検討することにより、新規 *N*-メルカプトアシル-L-プロリン誘導体および *N*-メルカプトアシル-L-システイン誘導体の酵素活性部位における結合様式を推定した。

以上のように本論文では、リード化合物からの合成展開において構造活性相関を検討し、かつ新規メカニズムに基づく抗炎症効果を有する LTA₄H 阻害剤の創製を行った。これらは、創薬科学的、学術的研究として高く評価でき、物質創成科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。