

氏名(本籍)	もちだひでき 持田英樹(茨城県)		
学位の種類	博士(生物工学)		
学位記番号	博乙第2003号		
学位授与年月日	平成16年2月29日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	新規イソキノリノン誘導体の選択的5型ホスホジエステラーゼ阻害作用に関する薬理学的研究		
主査	筑波大学教授	工学博士	松村正利
副査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	工学博士	王碧昭
副査	筑波大学教授	農学博士	河野義明

論文の内容の要旨

5型ホスホジエステラーゼ(PDE5)は、グアノシン環状磷酸(cGMP)を特異的に分解する酵素であり、肺、血管/気管平滑筋、陰茎海綿体、骨格筋の細胞内cGMP濃度を制御し、慢性心不全、動脈硬化、肺高血圧などの治療薬として注目されている。しかし、既存薬Sildenafilは他のPDEタイプも阻害するため、薬理研究のツールとして阻害選択性に懸念がある。また、薬理研究において、阻害結果に不透明さが残され、病気の治療においては副作用を起こす原因となる。

本研究はSildenafilと全く構造の異なる化合物、イソキノリノン誘導 Methyl-2-(4-aminophenyl)-1,2-dihydro-1-oxo-7-(2-pyridinylmethoxy)-4(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-isoquinoline carboxylate, T-1032; 2-(2-methylpyridin-4-yl)methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-8-(pyrimidin-2-yl)methoxy-1,2-dihydro-1-oxo-2,7-naphthyridine-3-carboxylic acid methyl ester hydrochloride, T-0156)を見出し、その薬理作用を評価し、Sildenafilとの薬理活性および選択性を比較検討することにより、イソキノリノン誘導体の作用特異性およびPDE5阻害薬としての有用性の実証を目的とする。

NO合成酵素阻害あるいはcGMP合成酵素阻害など酵素学的検討により、これらイソキノリノン誘導体が強力なPDE5阻害薬であることを明らかにした。また、PDE5阻害薬としての作用特性を、ラット摘出大動脈、ウサギ摘出海綿体、麻酔犬勃起および網膜活動電位などin vivoの動物実験により検証した。また、SildenafilのようなPDE1阻害作用、PDE6阻害作用、Ca²⁺チャンネル遮断作用が無いことを、薬理的に証明した。

本研究により、T-1032とT-0156が強力かつ選択性の高いPDE5阻害薬であること、Sildenafilとは異なる薬理特性を示すこと、さらにPDE5阻害選択性の違いに起因することを明らかにした。これら誘導体が、PDE5阻害作用に基づく純粋な薬理作用を示すことが確認され、薬理研究ツールとしての有用性が実証された。

審査の結果の要旨

本論文は海綿体弛緩に効果的の新規イソキノリノン誘導体 T1032 と T0156 を見出し、高選択性作用機序および薬理作用を明らかにして、薬理研究ツールの開発を目的とした。

cGMP 細胞内情報伝達物質を制御する阻害薬として使われる既存薬である Sildenafil が副作用の懸念があるため、本論文は Sildenafil と全く異なる PDE5 阻害薬を見出し、その薬理作用および選択性を実証した。PDE5 としての作用特性を、ラット・ウサギの摘出組織を用いた *in vitro* 実験および麻酔イヌを用いた *in vivo* 実験により検証した。さらに、PDE1 阻害作用、PDE6 阻害作用あるいは Ca^{2+} チャネル遮断作用の有無を明らかにし、Sildenafil と異なる薬理作用特性を持つことを実証した。これらの結果より、PDE5 阻害選択性の機序が明らかとなり、T1032 と T0156 が新規 PDE5 阻害薬としての有用性が期待される。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。