

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

β -ADRENOCEPTOR BLOCKING ACTIVITIES OF NIPRADILOL
AND ITS OPTICAL ISOMERS IN PIG CORONARY ARTERY

(ブタ冠動脈におけるニプラジロール及びその光学異性体の β 受容体遮断作用)

氏名 糸 嶺 達 (藤)

[目的]

ニプラジロールは β 受容体遮断作用と血管拡張作用を合わせ持つ薬物で、抗高血圧薬および抗狭心症薬として臨床応用されている。また、構造上2個の不斉炭素を有することより、ニプラジロールには4種の光学異性体が存在する。一般に、薬物はその構造中の絶対配置がRであるかSであるかによって生体の反応に大きな差が生じるとされているが、ニプラジロールについてはその構造活性相関は不明のままである。本研究では、ニプラジロールとその4種の光学異性体及び脱ニトロ体の β 受容体遮断作用を構造活性相関の面から検討した。なお、抗狭心症薬としてのニプラジロールを考えると対象臓器としては冠動脈が最適であり、本研究ではブタ冠動脈を実験材料として選択した。

[方法]

ブタ摘出左冠動脈回旋枝から直径約3mm、幅1~1.5mmの輪状標本を作成し、Magnus

法により 1g の負荷の下、等尺性に張力変化を測定した。 β 受容体遮断作用は、各血管標本をニプラジロールと 4 種の光学異性体 (RR、RS、SR、SS) もしくは脱ニトロ体の存在下に、KCl (30 mM) で収縮させた状態で、(-) isoprenaline ($10^{-9} \sim 10^{-4}$ M) を累積的に投与して比較した。

[結果及び結論]

ニプラジロールとその光学異性体及び脱ニトロ体のブタ冠動脈における β 受容体遮断作用は pA_2 の値より、 $SR > \text{ニプラジロール} > SS \geq \text{脱ニトロ体} > RR > RS$ の順であった。aryloxypropanolamine 型の β 受容体遮断薬は、S 体が R 体と比べ数 10 倍その遮断作用が強いと言われているが、本研究結果においても、2 位の炭素に結合する水酸基の立体配置が S をとる SR、SS がともに強い β 受容体遮断作用を示した。また、3 位のベンゾピラン環に結合するニトロキシ基は β 受容体遮断作用を強め、その絶対配置の違いは β 受容体遮断効




果に影響を与えた。

ニプラジロールはその構造中の水酸基、アミノ基、芳香環がそれぞれ対応する β 受容体のアミノ酸残基と相互作用し、 β 受容体遮断作用を現すと考えられるが molecular modeling (分子設計モデル) の観点からは、構造中の不斉炭素に起因する3次元的な置換基の配置の違い、すなわち置換基と受容体間の距離及び置換基の荷電の違いが受容体との親和性に影響すると推測された。

以上より、ニプラジロールと4種の光学異性体及び脱ニトロ体の β 受容体遮断作用の強さの違いに関しては、2位の炭素に結合する水酸基の立体配置が最も重要であり、つぎにニトロキシ基の有無やその絶対配置の違いが寄与していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏 名	糸 嶺 達
論文審査委員		平成 13 年 1 月 30 日		
		主査教授	瀧 下 修 一	
		副査教授	小 杉 忠 誠	
		副査教授	田 中 龍 夫	
(論文題目)				
β-ADRENOCEPTOR BLOCKING ACTIVITIES OF NIPRADILOL AND ITS OPTICAL ISOMERS IN PIG CORONARY ARTERY				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的				
<p>一般に、その構造中に不斉炭素を有する薬物は不斉炭素に結合する官能基の絶対配置がRであるかSであるかによって生体の反応に大きな差が生じるとされているが、β受容体遮断薬のニプラジロールの構造活性相関については不明のままである。本研究は、ニプラジロールとその4種の光学異性体および脱ニトロ体のβ受容体遮断作用をヒト冠動脈と反応性が近似と言われるブタ冠動脈を用いて検討し、その構造活性相関を明らかにしようとしたものである。</p>				
2. 研究内容				
<p>ブタ摘出左冠動脈回旋枝から輪状標本を作製し、Magnus法によりその等尺性張力変化を測定した。β受容体遮断作用は、各血管標本をニプラジロール、4種の光学異性体(RR、RS、SR、SS)もしくは脱ニトロ体の存在下に、KCl(30mM)で収縮させた状態で(-)イソプレナリンを累積的に投与し、受容体遮断作用の指標であるpA₂を求めて比較している。</p>				

- 備考
- 1 要旨の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

ニプラジロールとその光学異性体および脱ニトロ体のブタ冠動脈における β 受容体遮断作用の強さは pA_2 の値より、

$$SR > \text{ニプラジロール} > SS \geq \text{脱ニトロ体} > RR > RS$$

の順であった。

本結果は、isopropylaminopropoxy 基の2位の炭素に結合する水酸基の絶対配置がSをとるSR、SSがともに強い β 受容体遮断作用を有することを示している。また、benzopyran 環の3位に結合するnitroxy 基は β 受容体遮断作用を強め、その絶対配置の違いは β 受容体遮断効果に影響を与えることが、本研究によって初めて明らかとなった。

標準的な β 受容体遮断薬であるプロプラノロールは、その構造中の各グループ（水酸基、アミノ基、芳香環）がそれぞれ対応する β 受容体のアミノ酸残基と相互作用して β 受容体遮断作用を現すと考えられるが、molecular modeling（分子設計モデル）の観点からニプラジロールをさらに解析してみると、benzopyran 環の3位に結合するnitroxy 基の配置の違いに起因する受容体との距離、および対応する受容体のアミノ酸残基の荷電の違いが受容体との親和性に影響することが、本研究より推測された。

以上より、ニプラジロールと4種の光学異性体および脱ニトロ体の β 受容体遮断作用の強さの違いに関しては、isopropylaminopropoxy 基の2位の炭素に結合する水酸基の絶対配置が最も重要であり、さらにnitroxy 基の有無やその絶対配置の違いが関与していると考えられた。

3. 研究成果の意義と学術的水準

研究者らは、ニプラジロールとその光学異性体および脱ニトロ体のブタ冠動脈における β 受容体遮断作用を pA_2 値を用いて比較し、その構造活性相関について詳細に検討している。ここで得られた知見は、今後の β 受容体遮断薬の開発に寄与するものと考えられた。

以上により、この研究成果は、国際的に認められる高水準にあるものと判断され、学位授与に十分に値するものであると判断した。