

| | | | |
|---------|---|---------|---------|
| 氏名 | 東 幸 雅 | | |
| 授与した学位 | 博 士 | | |
| 専攻分野の名称 | 薬 学 | | |
| 学位授与番号 | 博乙第 3452 号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成12年 3月25日 | | |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当) | | |
| 学位論文の題目 | 新規アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害薬 NTE-122の薬理学的特性に関する研究 | | |
| 論文審査委員 | 教授 亀井千晃 | 教授 篠田純男 | 教授 川崎博己 |

学位論文内容の要旨

新規アシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬 NTE-122 (*trans*-1,4-bis {[1-cyclohexyl-3-(4-dimethylaminophenyl)ureido]methyl} cyclohexane) のコレステロール (Chol) 代謝に対する薬理学的特性の解明を行った。その結果、NTE-122 は HepG2 細胞 (ヒト肝細胞株)、CaCo-2 細胞 (ヒト腸粘膜細胞株) および実験動物の肝臓 (ウサギ、ラット、マウス)、小腸 (ウサギ、ラット) ミクロソームの ACAT 活性を $1.2 \sim 8.2 \times 10^{-9}$ M の IC_{50} 値で阻害した。一方、マクロファージでは、NTE-122 は実験動物 (ラット、マウス) に比べヒト培養細胞 (フォルボールエステル (PMA) 処理 THP-1) の ACAT 活性をより強く阻害した。また、NTE-122 は ACAT 活性を拮抗的に阻害し、他の脂質代謝系に影響を与えなかった。NTE-122 は HepG2 細胞のコレステロールエステル (Chol-E)、トリグリセリド (TG) ならびにアポリポタンパク質 B の分泌を減少させ、胆汁酸分泌を増加させた。CaCo-2 細胞においても、NTE-122 は Chol-E および TG 分泌を減少させた。NTE-122 は PMA 処理 THP-1 細胞の泡沫化を抑制し、また、泡沫細胞からの高比重リポタンパク質による脱泡沫化作用を促進した。さらに、NTE-122 は Chol 負荷ラットおよびウサギにおいて強力な Chol 低下作用を示した。

以上の成績から、NTE-122 は肝臓および小腸の ACAT 活性を阻害し、小腸の Chol 吸収および肝臓の VLDL 分泌を抑制すると共に、肝臓の胆汁酸排泄を促進することによって強力な Chol 低下作用を示すことが示唆された。また、本化合物は血管壁に直接作用してマクロファージの泡沫化抑制ならびに脱泡沫化促進によって抗動脈硬化作用を示す新規な高脂血症治療薬として効果を発揮する可能性が示された。

論文審査結果の要旨

本研究は新規アシルCoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬NTE-122 (*trans*-1,4-bis {[1-cyclohexyl-3-(4-dimethylaminophenyl)ureido]methyl} cyclohexane) のコレステロール代謝に対する薬理学的研究を行い、新規高脂血症治療薬としての可能性を見出す目的で行われた。NTE-122 はヒト HepG2 細胞, CaCo-2 細胞および実験動物の肝臓, 小腸, ミクロソームの ACAT 活性を強力に阻害した。特に, ACAT-1 のみが発現していると考えられているマクロファージおよび大動脈では, マウスやウサギに比べヒトにおいてより強力な阻害作用を示した。また, その阻害様式は拮抗阻害であった。NTE-122 は 25-ヒドロキシコレステロール処理 HepG2 細胞のコレステロールエステル, トリグリセリドおよびアポリポタンパク質Bの分泌を減少させ、胆汁酸分泌を増加させた。NTE-122 はフォルボル処理 THP-1 細胞の泡沫化を抑制し, 泡沫化細胞からの高比重リポタンパク質による脱泡沫化作用を促進した。NTE-122 をコレステロール負荷動物に連続経口投与した結果, 血清コレステロール値および肝臓コレステロール含量を低下させた。

以上の研究はマクロファージの泡沫化抑制ならびに脱泡沫化促進によって動脈硬化病変の抗動脈硬化作用を示す新規なメカニズムを有する高脂血症治療薬の開発という点で有意義であり, 博士の学位に値すると判断した。