

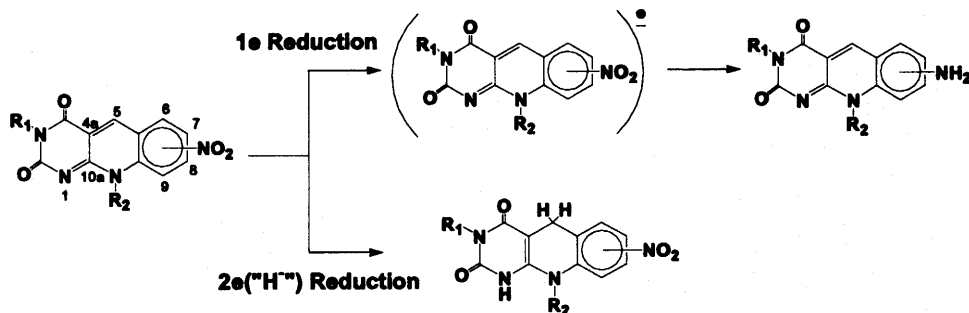
氏名 池内 義弘  
 学位の種類 博士 (薬学)  
 学位記番号 論薬博第 704 号  
 学位授与の日付 平成 16 年 3 月 23 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
 学位論文題目 新規な Bioreductive drug としてのニトロ 5-デアザフラビン誘導体の合成, 抗腫瘍活性ならびに DNA との相互作用に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 杉浦幸雄 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝

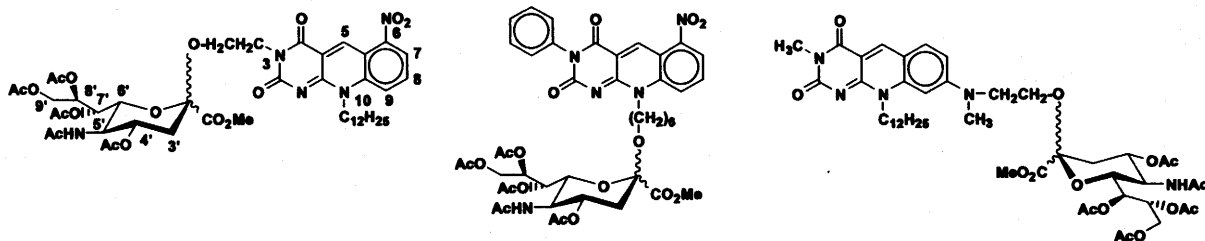
### 論文内容の要旨

著者は固形癌など多くの腫瘍の内部で放射線治療や薬物療法など従来の癌治療法に抵抗性を示す低酸素性細胞 (Hypoxic cell) に対して有効な新規 Bioreductive drug として, 酸化還元補酵素 5-デアザフラビン骨格にニトロ基を導入した一連のニトロ 5-デアザフラビン誘導体に関する研究を遂行し, 次のような成果を得た。

- (1) ニトロ基の置換位置が異なり, 側鎖部分に異なった物理化学的性質を有する置換基が結合した一連のニトロ 5-デアザフラビン誘導体を合成した。
- (2) 二つの酸化還元反応中心を有するニトロ 5-デアザフラビン誘導体の酸化還元反応の特性について明らかにした。

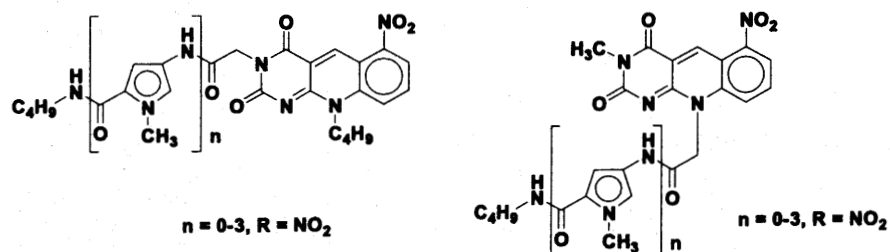


- (3) 一連のニトロ 5-デアザフラビン誘導体の抗腫瘍活性を明らかにし, 化合物の一電子還元中間体の安定性が低酸素性細胞に対する選択毒性に大きな影響を及ぼしていることを明らかにした。
- (4) 化合物の抗腫瘍活性を高める目的で, 腫瘍細胞への移行の改善が期待できるシアル酸-ニトロ 5-デアザフラビン結合体を設計, 合成し, 化合物の物理化学的性質ならびに生物活性について明らかにした。

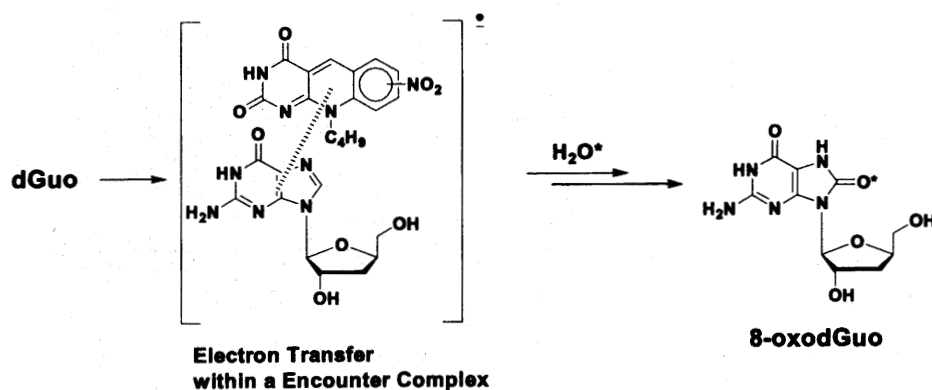


- (5) DNA に親和性を示す化合物を結合したニトロ 5-デアザフラビン誘導体を設計, 合成し, 還元的に活性化された 6-

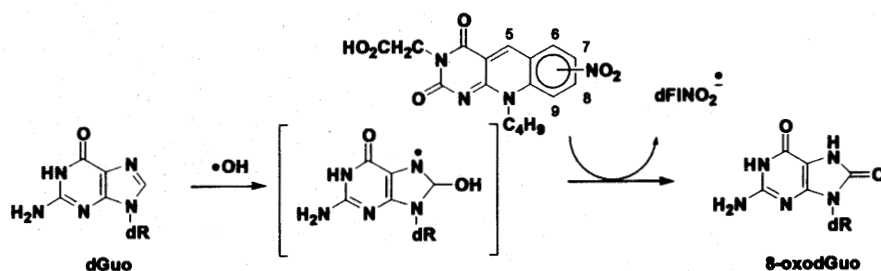
ニトロ-5-デアザフラビン-オリゴピロールカルボキサミド誘導体がDNA損傷を引き起こすことを明らかにした。



(6) 還元的に活性化された6-および8-ニトロ-5-デアザフラビン誘導体がグアニン塩基と特異的に相互作用し、2'-デオキシグアノシンを8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンに酸化することを明らかにした。



(7) ニトロ5-デアザフラビン誘導体による8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシン生成における放射線増感作用について明らかにした。



以上の研究で得られたニトロ5-デアザフラビン誘導体の合成、生物活性ならびにDNAとの相互作用に関する新しい知見は、今後新しいBioreductive drugや放射線増感剤などの癌化学療法剤を開発していく上で非常に重要であると思われる。

### 論文審査の結果の要旨

固形癌など多くの腫瘍の内部に存在する低酸素性細胞は、放射線治療や従来の癌治療法に抵抗性を示すことが知られており、腫瘍中の低酸素性細胞を消滅させることは、現在の癌治療において重要な問題の一つとなっている。低酸素性細胞に対して選択性を示す化合物として、現在最も注目されているのは、バイオリダクティブドラッグと呼ばれる化合物である。これは生体内の酵素によって還元的活性化を受け、細胞毒性などの生物活性を発現する化合物の中で、特に低酸素性細胞に対して優れた選択毒性を示す化合物を指している。実際、ミソニダゾールなどのニトロイミダゾール系化合物が放射線増感効果だけでなく低酸素性細胞に対して選択毒性を示すことが示唆されている。そこで、強い抗腫瘍活性と優れた低酸素性細胞

選択毒性を示す新しいバイオリダクティブドラッグを開発する目的で、生体内の主要酸化還元補酵素である5-デアザフラビンの高い電子親和性と酸化還元特性に注目し、5-デアザフラビンを基本骨格とする新規なバイオリダクティブドラッグを初めて設計、合成、生物活性および作用機作について研究を行い、以下のような価値ある知見を得た。

- (1) 5-デアザフラビン骨格にニトロ基を導入した一連のニトロ5-デアザフラビン誘導体を設計し、ニトロ基の置換位置が異なり、側鎖部分に異なった物理化学的性質を有する置換基が結合した多数のニトロ5-デアザフラビン誘導体を合成し、特異な酸化還元特性について明らかにした。
- (2) 一連のニトロ5-デアザフラビン誘導体の抗腫瘍活性を検討し、化合物の一電子還元中間体の安定性が低酸素性細胞に対する選択毒性に重大な影響を及ぼしていることを示した。
- (3) 化合物の抗腫瘍活性を高める目的で、腫瘍細胞への移行の改善が期待できる幾つかのシアル酸-ニトロ5-デアザフラビン結合体を設計、合成を行い、それら化合物の物理化学的性質および生物活性について明らかにし、シアル酸の効果を評価した。
- (4) ディスタマイシンのようなDNAに結合親和性を示す化合物を結合したニトロ5-デアザフラビン誘導体を設計、合成し、還元的に活性化された6-ニトロ5-デアザフラビン-オリゴピロールカルボキサミド誘導体が顕著なDNA切断能を有することを認めた。
- (5) 還元的に活性化された6-および8-ニトロ5-デアザフラビン誘導体がグアニン塩基と特異的に反応し、2'-デオキシグアノシンを8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンに酸化することが判明した。さらに、ニトロ5-デアザフラビン誘導体による8-オキソ-7, 8-ジヒドロ2'-デオキシグアノシン生成における放射線増感作用を明らかにした。

以上本研究はニトロ5-デアザフラビン誘導体の合成・物性・生物活性に新しい情報を与えるばかりでなく、新規バイオリダクティブドラッグの開発に対しても有益な知見を提供するものである。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成16年2月25日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。