

京都大学	博士 (総合学術)	氏名	前田里菜
論文題目	Synthesis and Evaluation of the Pyrrole-Imidazole Polyamides for Cancer Treatment(がん治療を目指したピロール-イミダゾールポリアミドの合成と評価)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文は三章から構成されている。</p> <p>DNA を標的とする抗癌剤の種である DNA アルキル化剤は、癌治療に広く適用されている。しかしながら、これらの化合物の多くは DNA 配列と非特異的に相互作用することから、深刻な副作用を引き起こす。この問題に対処するために、慢性骨髄性白血病 (CML) の治療のためのイマチニブなどの分子標的薬が研究されてきた。これらの薬剤は、がんに関与する特定の分子を標的とすることによって癌の増殖を阻害する。分子標的薬は、癌細胞への選択性をもたない従来の DNA アルキル化剤の副作用を軽減することが期待されている。新たな分子標的薬の開発に向けて、PI ポリアミドと seco-CBI やクロラムブシルなどの DNA アルキル化剤を組み合わせることにより、多くの種類の DNA アルキル化ピロールイミダゾール (PI) ポリアミドの研究開発に携わった。PI ポリアミドは、特定の DNA 配列を認識する化合物である。DNA アルキル化 PI ポリアミドは、現在の抗がん剤の副作用を軽減することが期待されるため、新たな薬剤の候補として注目を集めている。</p> <p>第一章では序論として、DNA アルキル化剤のこれまでの研究についてまとめている。本研究においては、癌治療の新たな標的となっている Runt-Related-Transcription-factor (RUNX) ファミリーに作用する新しいタイプの DNA アルキル化 PI ポリアミドの合成と評価を行なった。RUNX ファミリーは、癌の発生に関連する必須の転写因子として広く認識されている。RUNX ファミリーの各メンバーは、特定の DNA 配列 (5' -TGTGGT-3') に特異的に結合する。RUNX と DNA の結合は、下流遺伝子の発現を促進し、癌の増殖を引き起こすと仮定されている。この癌増殖のメカニズムに基づいて、申請者らのグループは、RUNX 結合配列を標的とするように設計されたクロラムブシル-PI ポリアミド (化合物 1) を開発した。化合物 1 は、急性骨髄性白血病のマウスモデルで顕著な抗がん効果があることが報告されている。その有効性は生体内で実証されているが、DNA をアルキル化する詳細なメカニズムは不明であった。</p> <p>第 2 章では、申請者は化合物 1 の特性を化学的に解明し、RUNX 阻害薬としての可能性を検討した。化合物 1 は、配列特異性および標的配列への結合親和性に関して優れた結果を示した。この研究では、1 つのピロールを β-アラニンに置き換えることにより、同じ DNA 配列をターゲットとする代替化合物も生成した。β-アラニンを導入することで、化合物の反応選択性と RUNX 結合配列への結合親和性が向上することが示唆された。これらの発見は、癌治療の候補としての化合物 1 および 2 の有用性を示している。</p> <p>第 3 章では、薬剤としてより最適な構造を探索するために、第 2 章で評価した化合物に基づいて RUNX 結合配列をターゲットとする新たな CBI-PI ポリアミドを合成した。これらの化合物は、アルキル化部位をクロラムブシルから seco-CBI へ切り替えることによって合成された。先行研究で行われた Bind-n-Seq 分析より、これらの CBI-PI ポリアミドはそれぞれの標的部位に特異性があることが示唆された。この研究で、申請者は PAGE および HPLC 分析を使用して、これらの CBI による DNA アルキル化の化学的性質を確認した。さらに、CBI-PI ポリアミドは、第 2 章において生体内で高い抗腫瘍効果があると報告されているクロラムブシル-PI ポリアミドよりもかなり高い細胞毒性を示した。seco-CBI の適用により、PI ポリアミドのアルキル化の抗がん効果が向上することが示された。またこの一連の結論として、本論文において</p>			

は、RUNX 阻害薬の候補としての DNA アルキル化 PI ポリアミドの可能性を明らかにし、新たな抗癌剤の開発に貢献したことが結論づけられている。

さらに申請者は、日本における医療分野のイノベーションを支援するため、英国にある医療系コンサルティング企業でのインターンシップ、および、医療系ベンチャー企業と医療関係者の連携 促進に向けたオンラインプラットフォームの開発に関するプロジェクトを実施したが、これについて APPENDIX で述べられている。ケンブリッジでのインターンシップでは、英国で実施されている 2 つの医療イノベーションプログラムに携わり、医療機器開発を行うベンチャー企業に対するコンサルティング業務として、6 つのプロジェクトに従事した。これらの活動を通じて、医療系ベンチャー企業がイノベーションを達成するためには、医療従事者との連携が重要であることについて体系的に述べられており、これらをもとに、医療系ベンチャー企業および医療従事者が自由に意見交換することができる、会員制コミュニティサイト

「MION」のプロトタイプを作成した。また、計 9 名の利用対象者に対するインタビューを実施し、本サイトの特色やオンライン上でのネットワーク形成、サイトの規模拡大に関する、MION の構築を促進するためのフィードバックを得た。

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、新たながん治療薬の開発を目指し、ピロール-イミダゾールポリアミド (PI ポリアミド-PIP) と呼ばれる化合物の研究に取り組んできた。PI ポリアミドは特定の DNA 配列に選択的に結合する化合物である。この特性を利用することで、がんを引き起こす様々な DNA 結合タンパクを標的とした薬剤の設計が可能となる。これより PI ポリアミド化合物を用いた薬剤が、新たながん治療のアプローチとして注目されてきた。

DNA 結合タンパクの一つである RUNX 分子は、特定の DNA 塩基配列に結合することで、がんの増殖を引き起こすと考えられている。申請者は、RUNX 分子の働きを阻害するよう設計された PI ポリアミド化合物について、その化学的特性を解明した。さらに、より優れた特性を示す PI ポリアミド誘導体を得ることに成功した。申請者が行った研究により、これらの PI ポリアミド化合物は、がん治療薬として非常に有用であることが、化学的側面から明らかとなった。これらの研究成果は、化学分野のトップジャーナルである Journal of the American Chemical Society および Chemistry A European Journal で報告されている。

本化合物は、白血病を移植したマウスの生体内で、優れた抗がん活性を示すことが明らかにされていた。さらに、白血病に加え、肺がんや胃がんなど様々な種類のがんに対しても有効性が示されたことから、がん治療薬としての応用が期待されている。しかし、臨床応用を推進するためには、本化合物の特性を解明する必要がある。これより、本 PI ポリアミド化合物の特性を評価し、生体内での効果を化学的に裏付けた本研究は、がん治療薬の創出において非常に重要であると考えられる。

現在も、本研究で得た成果をもとに、これらの化合物の臨床応用に向けた研究が進められている。これまで数多くの PI ポリアミド化合物を用いた薬剤研究が行われてきたが、いまだこれらの臨床応用には至っていない。本成果は、PI ポリアミド化合物を用いた初めてのがん治療薬開発を大いに促進した。

このように、本論文は、癌治療薬の開発分野の研究に多大な貢献を行ったことが明白である。よって、本論文は博士 (総合学術) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和 3 年 1 月 20 日、論文内容とそれに関連した事項について試問した結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、(期間未定) 当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める

要旨公表可能日：年 月 日以降