

氏 名	かわ 上 雅 之
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	論 工 博 第 3357 号
学位授与の日付	平 成 10 年 5 月 25 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	Synthesis and Biological Evaluation of Novel Rhodacyanine Dyes Possessing Antitumor Activity (抗腫瘍活性を有する新規ロダシアニン色素の合成と生物学的評価) (主査)
論文調査委員	教 授 齋 藤 烈 教 授 吉 田 潤 一 教 授 今 中 忠 行

論 文 内 容 の 要 旨

癌治療において薬剤による化学療法は重要な役割を果たしており、これまでも様々な抗癌剤が開発されている。しかし、これらの抗癌剤も強い副作用や薬剤耐性の問題を有しており、癌細胞に選択的で副作用が少なく、薬剤耐性克服の点から新規メカニズムを有する制癌剤が強く望まれている。

本論文は、全く新しいタイプの抗腫瘍活性を有する化合物(ロダシアニン色素)をデザイン・合成し、その生物学的評価により臨床試験化合物としてMKT077を創製するに至った結果をまとめたものである。更に、このMKT077の作用機序・血中濃度測定法・光反応についての研究結果についても論じたものであり、序論と6章から構成されている。

序論では、現在の癌化学療法において実際に臨床現場で使用されている抗癌剤について、その作用機序の点から分類し概説するとともに、本研究の背景についてまとめている。

第1章ではロダシアニン色素の合成法を確立し、これまで報告例のなかった絶対構造をX線結晶解析・NMRにより明らかにすると同時に、分光吸収・分子軌道計算により π 電子共役系が3つのヘテロ環に非局在化している事を証明した。また、構造活性相関検討の目的から、部分構造を有する化合物、部分構造の一部を変更した化合物についても合成している。

第2章では第1章で合成した化合物についての抗腫瘍活性評価を行い、構造活性相関について検討している。その結果、部分構造では抗腫瘍活性は低く、4-オキシチアゾリジン部分に2つのヘテロ環が共役したロダシアニン色素構造となって高い抗腫瘍活性が発現する事を見出した。また、これらロダシアニン色素は、*in vitro*において正常細胞に比べ腫瘍細胞に対して高い選択的な細胞毒性を示す事も明らかにした。

第3章では、上記知見を基に4-オキシチアゾリジン部分を固定し、種々のヘテロ環を有するロダシアニン色素を合成し、*in vitro*及び*in vivo*での抗腫瘍活性及び急性毒性について検討している。ベンゾチアゾール・ピリジニウム環を有する化合物が特異的に*in vivo*での抗腫瘍活性が高く、急性毒性も低い事が明らかとなった。更にカウンターアニオンは抗腫瘍活性に影響を及ぼさずに水溶性のみを改善できる事を見出し、最終的に臨床試験化合物として塩素イオンの塩であるMKT077を選択するに至った。

第4章では、臨床試験化合物として選択したMKT077について、動物モデルでの詳細な抗腫瘍活性の検討を行っている。*in vitro*においては、正常細胞に比べ種々の腫瘍細胞に対して高い選択毒性を示す事を、*in vivo*においては、難治性の固形癌においても良好な抗腫瘍活性を示す事を明らかにしている。更に、MKT077の作用機序について検討を行い、正常細胞に比較し腫瘍細胞に対して選択的に取り込まれる事を明らかにし、これが高い腫瘍細胞選択毒性の原因であると推定した。

第5章では、MKT077の臨床現場での使用時の血中濃度のモニタリングに必要な酵素免疫測定法(ELISA)について検討している。まず、MKT077誘導体-タンパク複合体を合成し、ウサギに投与する事でMKT077に特異的な抗体を得ている。この抗体を用い、測定系を検討し、検出限界20pg/mLという高感度測定法を確立した。更に、本測定法により実際のイヌの血中濃度推移を測定し、MKT077の体内動態を明らかにした。

第6章では、MKT077の水溶液中での光分解反応について検討している。その結果、MKT077の光励起により発生する一重項酸素の酸化を受け、その分解物がさらに転移する分解機構を光分解物の合成により明らかにした。

以上、本研究はロダシアニン色素が、高い腫瘍細胞選択性と抗腫瘍活性を有し且つ低毒性であり、その作用機序としてはミトコンドリアをターゲットとした新しい制癌剤となり得る可能性を示した。また、本研究において確立した酵素免疫測定法は、臨床現場での血中濃度モニタリング法として有用である事を示した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、癌細胞に選択的でかつ副作用が少なく、薬剤耐性克服の点でも新規なメカニズムを有する制癌剤の開発を目的とした研究について述べたものである。即ち、ロダシアニン色素系化合物のデザインと薬理評価を行いMKT077を臨床試験化合物として見出し、その作用機序、血中濃度測定法、および光反応についてまとめたものであり、得られた成果は以下のとおりである。

- (1) 2つのタイプのロダシアニン色素系化合物及びその類縁化合物を合成し、その絶対構造を明らかにした。
- (2) ロダシアニン色素及びその関連化合物の抗腫瘍活性の評価を行い、構造活性相関を明らかにした。
- (3) 種々のロダシアニン色素化合物の合成・薬理毒性評価により、MKT077を見出し、癌細胞へ選択的に取り込まれる事、ミトコンドリアの呼吸鎖を阻害する事を明らかにした。
- (4) MKT077の血中濃度モニタリング法として有用な酵素免疫測定法を確立し、実際にイヌの血中濃度を測定し、その体内動態を明らかにした。
- (5) MKT077は光照射により自己増感型の一重項酸素酸化を受け、一次分解物が更に転移した生成物を与える事を明らかにした。

以上要するに本論文は、ロダシアニン色素系化合物が癌細胞選択的で副作用が少ない、新しいタイプの制癌剤となり得る可能性を示したもので、制癌剤の設計・開発に重要な知見を与え、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成10年4月20日論文内容とそれに関連した事項に関して試問を行った結果、合格と認めた。