

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	菊森将之
論文題目	Structural Optimization of a Simplified Analog of Aplysiatoxin as a Potential Seed for Anticancer Drugs (アプリシアトキシン単純化アナログの抗がん剤シードとしての構造最適化)		
(論文内容の要旨)			
天然物の多くは特異な生理活性を有していることから、医薬品の候補として注目されてきた。しかしながら、天然物は人間にとって有用な生理活性だけでなく毒性を合わせもつものがほとんどであり、天然物そのものが医薬品になった例は少ない。一方、天然物の多面的生理活性から望む生理活性のみを抽出できれば、有用な医薬品シードとなり得る。 植物由来の 12-<i>O</i>-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA) や放線菌由来の teleocidin B-4 は、様々な細胞の分化やアポトーシスを 10⁻⁹ M レベルで誘導するため、難治性がん治療薬としての可能性が期待されている。これらの生理活性は、細胞内情報伝達の鍵酵素であるプロテインキナーゼ C (PKC) を介していることが指摘されている。しかしながら、これらの天然物は発がん促進活性や強い炎症作用などを有するため、そのままでは医薬品として利用するのは難しい。 一方、天然には発がん促進活性を示さない特殊な PKC リガンドが存在する。海洋天然物である bryostatin 1 (Bryo-1) はその代表例であり、副作用の少ない抗がん剤として米国で第二相臨床試験が進められている。しかしながら、化学構造の複雑さや供給面の問題により、Bryo-1 の誘導体化による創薬研究は現時点ではあまり進展していない。最近、藻類由来の PKC リガンドである debromoaplysiatoxin (DAT) の構造単純化により創製された Aplog-1 が、Bryo-1 と同様に発がん促進活性を示さない PKC リガンドであり、新しい抗がん剤の候補になり得ることが示されている。ただし、Aplog-1 のがん細胞増殖抑制活性は DAT よりも明らかに弱かった。そこで本研究では、Aplog-1 の非発がん促進性を保持したまま、がん細胞増殖抑制活性のみを高めるための構造最適化を検討した。 先行研究により、Aplog-1 の側鎖芳香環部分はがん細胞増殖抑制活性にほとんど寄与していないのに対して、スピロケタール部分の 6 位ジメチル基はがん細胞増殖抑制活性にきわめて重要であることが明らかになっている。そこで、DAT の構造を参考にして、スピロケタール領域（4、10、12 位）にメチル基を立体選択的に導入したアナログ 3 種を候補化合物として設計し、合成を行なった。 第 1 章では、Aplog-1 の 12 位にジメチル基を導入した 12,12-dimethyl-Aplog-1 の合成と生物活性について述べている。12,12-dimethyl-Aplog-1 は、Aplog-1 よりも優れた PKC 結合能とがん細胞増殖抑制活性を示す一方で、マウス背部皮膚における発がん二段階試験において発がん促進活性を示さなかった。本結果は、Aplog-1 のスピロケタール部分に疎水性置換基を導入することにより、Aplog-1 の非発がん促進性を保持した上でがん細胞増殖抑制活性を高められることを示唆する。			

第2章では、Aplog-1のスピロケタール部分の4位と10位にメチル基をそれぞれ導入した4-methyl-Aplog-1と10-methyl-Aplog-1の合成と生物活性について述べている。10-methyl-Aplog-1のヒトがん細胞株に対する増殖抑制活性は、これまでに合成されたAplog類の中で最も優れており、DATやBryo-1をも凌ぐものであった。また、試験した39種のがん細胞株のうち、約30種類の細胞株に対する増殖抑制活性は低く、またAplog類の間での差がほとんどなかったのに対して、乳がん細胞MDA-MB-231や肺がん細胞NCI-H460などを含む数種の細胞に対する10-methyl-Aplog-1の増殖抑制活性は、Aplog-1より10倍以上高かった。このような10-methyl-Aplog-1の細胞種選択性のプロファイルは、既存の抗がん剤とはまったく異なっていたことから、作用機構がユニークである可能性が示唆された。一方で10-methyl-Aplog-1は、マウス背部皮膚における発がん二段階試験において発がん促進活性を示さなかった。以上の結果は、10-methyl-Aplog-1が新しい抗がん剤シードとして有望であることを強く示唆する。

第3章では、10-methyl-Aplog-1の改良合成による量的供給について述べている。当初は28工程の反応が必要であったが、連続不斉中心の構築方法の簡略化、および保護基を用いない官能基選択的反応を開発することにより、5つの工程を減らすとともに各工程の収率を上げることに成功した。その結果、*in vivo*での抗がん活性試験に適用できる高純度試料(98%以上)を、数百ミリグラム供給することができた(総収率1.1%)。これにより、10-methyl-Aplog-1の移植がん動物モデルを用いた抗がん試験並びに薬物動態の解析とともに、Aplog類高感受性がん細胞株に対する増殖抑制機構に関する研究が進展するものと期待される。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

がんは、現代における難治性疾患の一つであり、過去 30 年間にわたって日本人の最も主要な死因となっている。がん治療法には化学療法、外科手術、放射線療法などがあるが、転移がんに対して有効な方法は、抗がん剤を用いた化学療法である。しかしながら、既存の抗がん剤の多くは重篤な副作用を有するため、必ずしもクオリティ・オブ・ライフを満足するものではない。したがって、新しい作用機構を有する副作用の少ない抗がん剤の開発が強く望まれている。本論文では、藻類由来の debromoaplysiatoxin (DAT) の単純化アナログである 10-methyl-Aplog-1 が、既存の抗がん剤に匹敵するがん細胞増殖抑制活性、および既存の抗がん剤を凌駕するがん細胞種選択性（がん細胞増殖抑制プロファイル）を有することを明らかにした。評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. 最近開発された DAT の単純化アナログである Aplog-1 のスピロケタール部分の 4、10、あるいは 12 位に、系統的にメチル基を導入した新規化合物 3 種を合成し、それらの各種生物活性を詳細に検討した。いずれも、約 30 工程という多段階の反応を要するものであったが、活性試験に必要な量を 98%以上の高純度で合成し、DAT のスピロケタール部分の個々のメチル基の各種生物活性発現における役割を初めて明らかにした。特に、10 位へのメチル基の導入が、副作用である発がん促進活性や炎症作用を高めることなく、数種のがん細胞種に選択的に増殖抑制活性を示したことは、きわめて有用な知見である。
2. 当初 10 mg 程度しか供給できなかった 10-methyl-Aplog-1 の合成経路を大幅に改善することにより、*in vivo* の抗がん試験に用いることのできる高純度試料を数百ミリグラム供給することに成功し、本化合物の抗がん剤シードとしての今後の薬剤開発研究を可能とした。

以上の研究成果は、天然物の骨格を利用して新規抗がん剤シードを創出するとともに、その大量合成を行った先駆的事例であり、生命有機化学、農産製造学、および酵素化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成 27 年 2 月 10 日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規定第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、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。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から 3 ヶ月以内）