

氏 名	たち 城 幸 弘
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	工 博 第 2670 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	工 学 研 究 科 物 質 エ ネ ル ギ ー 化 学 専 攻
学位論文題目	Design, Synthesis and Evaluation of Novel Radiation- and Photo-Activated Antitumor Prodrugs (放射線・光活性化型新規抗腫瘍性プロドラッグの設計、合成および評価)
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 本 清 一 教 授 大 江 浩 一 教 授 木 村 俊 作

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、腫瘍細胞に特異的な変異 DNA 塩基配列ならびに腫瘍組織で発現する低酸素生理環境に着目し、これらの腫瘍特性を標的とする抗腫瘍性プロドラッグの開発を目的として、分子設計、合成および評価に関する結果をまとめたものであり、序論、本論6章、および総結論から成っている。

序論は、抗腫瘍剤である5-フルオロ-2'-デオキシウリジン(5-FdUrd)のプロドラッグ化に関する研究、天然物由来のエンジイン抗腫瘍性抗生物質およびエンジイン類縁化合物に関する研究、あるいは機能性核酸の遺伝子検出への応用に関する研究を概観した上で、本論文を構成する各章の研究課題を位置づけ、各章の研究について、その背景と目的を示している。

第1章では、抗腫瘍剤である5-FdUrdのN(3)位に各種の2-オキソ含有置換基を導入することにより、新規な放射線還元活性化プロドラッグを合成した。これらのプロドラッグは低酸素条件下で水の放射線分解を経て発生する水和電子によって一電子還元され、抗腫瘍活性な5-FdUrdを効率よく遊離することを明らかにした。また、これらの化合物は、低酸素腫瘍細胞の放射線感受性を高めて生存率を顕著に低下させる増感作用を示し、腫瘍の低酸素生理環境を標的とする新規な抗腫瘍性プロドラッグとなり得ることを明らかにした。

第2章では、第1章において高い効率で5-FdUrdを遊離した複数のプロドラッグについて、培養細胞実験で*in vitro*増感活性を調べた結果、低酸素細胞選択的に放射線増感効果を発揮することを確認した。他方、大腿部に固形がんを担持したマウスを用いた動物実験では、顕著な*in vivo*増感活性は認められなかった。これらの結果から、5-FdUrdよりも強い抗腫瘍剤に2-オキソ含有置換基を導入したプロドラッグ化が今後の課題であることを明らかにした。

第3章では、培養細胞実験において、5-フルオロウラシル(5-FU)と5-FdUrdの*in vitro*抗腫瘍活性を比較評価した結果、活性の優劣は腫瘍細胞の種類に依存することを示した。他方、固形がん担持マウスを用いた*in vivo*増感活性の評価では、5-FUの方が5-FdUrdより強い抗腫瘍活性を示し、従来の考え方とは異なり、5-FdUrdの*in vivo*抗腫瘍活性は必ずしも5-FUよりも高いとは限らないことを明らかにした。

第4章では、一電子還元反応による脱離基としてインドールキノンを5-FdUrdのN(3)位に導入した新規な抗腫瘍性プロドラッグを合成した。このプロドラッグは、低酸素条件下における放射線照射によって5-FdUrdを遊離し、2-オキソ含有置換基を導入した5-FdUrdプロドラッグよりも著しく高い低酸素細胞選択的な増感活性を示すことを確認し、腫瘍の低酸素生理環境を標的とする新規な抗腫瘍性プロドラッグとして有望であることを示した。

第5章では、標的DNAの2分割した塩基配列領域とそれぞれ相補的な塩基配列をもち、それぞれの片末端にプロドラッグおよび還元性光増感還元剤であるフラビンを導入した2種類の機能性DNAを合成した。これらの標的DNAおよび機能性DNAの間で二重鎖を形成すること、および二重鎖形成を通じてプロドラッグとフラビンが互いに近接する結果、低酸素条件下の紫外光照射によって5-FdUrdが効率よく遊離することを明らかにした。これらの結果から、特定の遺伝子配列を標的とする光活性化型プロドラッグとしての応用が可能であることを示した。

第6章では分子内に水酸基をもつ各種エンジインプロドラッグを合成した。これらのプロドラッグは水酸基の求核攻撃によって生理条件下でアリル転位を起こし、DNA切断活性を有するエンジインに活性化されることを明らかにした。また、水酸基をシリル基で保護したエンジインプロドラッグは、紫外光照射によって同様にアリル転位を起こし、DNA切断活性を発現することを明らかにした。これらの結果から、紫外線照射によって活性化される光活性化型プロドラッグとなる可能性、および副作用を低減しつつがん治療効果を高める可能性について論じた。

総結論では、本論文で得られた成果を要約するとともに、今後の研究課題を提示している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、腫瘍細胞に特異的な変異DNA塩基配列ならびに腫瘍組織で発現する低酸素生理環境に着目し、これらの腫瘍特性を標的とする抗腫瘍性プロドラッグについて分子設計、合成および評価に関する結果をまとめたものであり、主な成果の概要は下記の通りである。

(1) 抗腫瘍剤の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン(5-FdUrd)のN(3)位に各種の2-オキシ含有置換基を導入した新規な放射線還元活性化プロドラッグを合成した。これらのプロドラッグは、低酸素腫瘍細胞内で水の放射線分解を経て発生する水和電子によって一電子還元され、抗腫瘍活性な5-FdUrdを遊離する結果、低酸素細胞に選択的な毒性を示すことを明らかにした。

(2) 一電子還元反応による脱離基としてインドールキノンを5-FdUrdのN(3)位に導入した新規な抗腫瘍性プロドラッグを合成した。このプロドラッグは、低酸素条件下における放射線照射によって5-FdUrdを遊離し、2-オキシ含有置換基を導入したプロドラッグよりも強い低酸素細胞選択的毒性を示すことを確認した。また、標的DNAの2分割した塩基配列領域とそれぞれ相補的な塩基配列をもち、それぞれの片末端にプロドラッグおよび光増感還元剤であるフラビンを導入した2種類の機能性DNAを合成した。これらの標的DNAおよび機能性DNAの間で二重鎖を形成すること、および二重鎖形成を通じてプロドラッグとフラビンが互いに近接する結果、低酸素条件下の紫外光照射によって5-FdUrdが効率よく遊離することを明らかにした。

(3) 分子内に水酸基をもつ各種エンジインプロドラッグを合成した。これらのプロドラッグは水酸基の求核攻撃によって生理条件下でアリル転位を起こし、DNA切断活性なエンジインを生成することを明らかにした。また、水酸基をシリル基で保護したエンジインプロドラッグは、紫外光照射によってアリル転位を起こし、DNA切断活性を発現することを明らかにした。

以上のように、本論文は低酸素固形腫瘍細胞を標的とする放射線・光活性化型抗腫瘍性プロドラッグの開発に対して有用な知見を得ており、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18年2月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。