

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---------|--|-----|-------|
| 報告番号 | 甲 先 第 301 号 | 氏 名 | 芝 一 休 |
| 審査委員 | 主査 中村 嘉利 副査 松木 均 副査 宇都 義浩 | | |
| 学位論文題目 | Drug Design of Anti-metastatic Agents Targeting Tumor Hypoxia (腫瘍低酸素を標的とした抗転移剤の薬剤設計) | | |
| 審査結果の要旨 | <p>低酸素微小環境は多くの固形腫瘍に見られる特徴であり、化学療法抵抗性、放射線療法抵抗性、血管新生、脈管形成、転移及び浸潤、細胞死からの抵抗性の増加を引き起こす。セリンスレオニンキナーゼとして知られているAKTは多くのヒトがん細胞で過剰発現しており、細胞の運動、生存、アポトーシスの抵抗性、転移・浸潤等、がん細胞にとって重要な役割を持っている。</p> <p>そこで本研究では、低酸素で引き起こされる転移を標的とするために低酸素サイトトキシンTirapazamineにAKT阻害能を付加した抗転移性低酸素サイトトキシンの創製を検討した。まず、Tirapazamine及びAKT1/2 inhibitorをリードとしてTX-2137を設計・合成した。TX-2137は種々の腫瘍細胞に対して強い細胞増殖阻害活性を示し、A549細胞に対して強い低酸素細胞毒性を示した。TX-2137はAKT2タンパク質のリン酸化を選択的に阻害し、AKTの下流標的であるMMP9産生を阻害した。TX-2137は腫瘍移植鶏卵モデルを用いた抗転移活性評価において、アドリアマイシンと同程度の抗転移活性を</p> | | |

示した。以上の結果より、AKT発現及びMMP9産生の阻害を有する抗転移性低酸素サイトトキシンTX-2137の創製に成功した。

次に、MK-2206及びAKT1/2 inhibitorに共通する骨格である2,3-diphenylquinoxalineに着目し、新規抗転移性低酸素サイトトキシンの開発を行った。まず、2,3-diphenylquinoxalineが抗転移性低酸素サイトトキシンのリード化合物となり得るか評価した。2,3-diphenylquinoxalineは種々の腫瘍細胞に対して細胞増殖阻害活性を示したが、N-オキシド体である2,3-diphenylquinoxaline 1,4-dioxideは有意な細胞増殖阻害活性を示さなかった。また、2,3-diphenylquinoxaline 1,4-dioxideはA549細胞に対して低酸素細胞毒性を示さなかった。2,3-diphenylquinoxalineは濃度依存的にMMP9産生の阻害を示したが、2,3-diphenylquinoxaline 1,4-dioxideは同様の阻害作用を示さなかった。2,3-diphenylquinoxalineについて腫瘍移植鶏卵モデルを用いて抗転移活性を評価したが、水溶性が低いためか有意な結果を示さなかった。そこで、quinoxaline誘導体であるQ39及びBPQを参考に、新たな抗転移性低酸素サイトトキシンを設計・合成したが、低酸素毒性を示さなかった。

以上本研究は、がんの転移に関わるAKTに対する阻害活性を有する新規な抗転移性低酸素選択的抗癌剤の創製に成功したものであり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。

なお、本論文の審査には、山田久嗣講師の協力を得た。