




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 8 号	氏 名	飯塚 健蔵
審査委員	主 査	石田 亮弘 	
	副 査	小暮 健太郎 	
	副 査	南川 典昭 	

学位論文題目

Proposal and Practical Research for “Module Drug Discovery” Regarding Anticancer Drugs

(抗がん剤におけるモジュール創薬の提唱と実践的研究)

審査結果の要旨

本研究では、個々の化合物だけではなく、投与方法、製剤化技術をもモジュール単位としてとらえ、これらを組み上げることで至適な抗がん剤とその治療法を得る独自の“モジュール創薬”を提案し、実際に実践した。新規代謝拮抗剤 (DFP-11207) では、既存の薬剤(S-1)が有する課題 (5-FUの血中濃度が高く維持される) の解決を試み、S-1が3剤の合剤であるのに対して、DFP-11207では3剤を化学的に結合してプロドラッグ化するとともに分子量を増加させ小腸における吸収速度を抑制することで5-FUの最高血中濃度を抑制することに成功した。S-1と比較して低い血液毒性を示すことを確認している。更に、新規デオキシシチジン類似物(DFP-10917)では、臨床試験でドロップしたCNDACの有効性を高めるため、投与量、投与方法、対象がん種を変更し、検討を行った。その結果、薬剤が曝露されやすい急性骨髄性白血病に対して、薬剤を低用量で長期間 (1週間) 持続静脈内投与することで、特徴的なDNA切断活性があらわれ、高い薬理効果が得られるようになることを示した。最後に、新規核酸医薬(DFP-10825)では、生体内で不安定でかつ免疫賦活効果があり、さらには生体膜不透過性であるshRNAの安定性の向上と免疫活性化の抑制および細胞内移行性を高めることを目的として、正電荷リボソームとの複合体化をはかるとともに、静脈内投与を避けて腹腔内投与を行った。その結果、既存の抗がん剤との併用卵巣がんや胃がんの腹膜播種モデルにおいて高い遺伝子抑制効果に基づく良好な薬理効果と副反応の抑制が実現された。

以上のように、本論文は臨床応用可能な新規創薬開発法を提案するだけでなく、3種の製剤を構築し、これらの薬理効果を動物モデルで評価し、良好な結果を得ている。したがって、本論文は量的・質的にも博士論文として十分であると判定した。