

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 47 号	氏 名	伊勢(土橋) 有希
学位論文題目	分岐鎖オリゴグリセロールを用いた新規水溶性カンプトテシン誘導体のヒト肺癌モデルマウスに対する効果の検討		
<p>【研究目的】 カンプトテシンはさまざまな癌に対して幅広い抗腫瘍スペクトルを持っている。カンプトテシンは強い抗腫瘍効果を持つにもかかわらず、難水溶性であるため現在臨床使用されていない。イリノテカン (以下、CPT-11) は、カンプトテシンの水溶性誘導体の 1 つであり、白血病や肺癌などの治療に広く使用されている。しかし、その水溶性はまだ低く、さらに副作用として重度の下痢を引き起こすことが知られている。そのため、我々は、CPT-11 の利点を最大限に引き出すために、疎水性分子に多くの親水性を付与する独自の戦略として開発してきた分岐鎖オリゴグリセロール (BGL) と CPT-11 の活性代謝物である SN38 を結合することにより、新規水溶性カンプトテシン誘導体 (SN38-BGL) を設計および合成し、その活性を評価した。</p> <p>【方法】 SN38-BGL の水溶性を調べるために、HPLC を用いて Po/w を算出した。ヒト肺癌細胞株を用いて MTT assay を行い、細胞増殖に対する影響について検討した。次に、ヒト肺癌細胞株を皮下移植したヒト肺癌モデルマウスに対して、SN38-BGL を腹腔内投与し抗腫瘍効果の検討をした。SN38-BGL により引き起こされる下痢の発症頻度、腸障害について HE 染色を行い検討した。肝ミクロソームを用いて SN38-BGL の肝代謝の有無、代謝産物の同定を行った。</p> <p>【結果】 SN38-BGL は CPT-11 と比較して水溶性が有意に向上しており、ヒト肺癌モデルマウスで同等またはわずかに強い腫瘍抑制効果を示した。ただし SN38-BGL を投与した場合、早発性または遅発性の下痢は観察されなかった。空腸および回腸の絨毛の長さは CPT-11 投与マウスの絨毛よりも長く、SN38-BGL は CPT-11 よりも有害性が低いことが示された。肝ミクロソームによる代謝に関する実験では SN38 とは異なる別の新しい代謝産物が得られた。</p> <p>【考察および結論】 SN38-BGL は、重度の下痢を引き起こすことなく、CPT-11 のような新規水溶性カンプトテシン誘導体が適用できる癌に対する薬剤として有益であることが示唆された。さらに、分岐鎖オリゴグリセロールによる修飾は、抗がん剤などの難水溶性薬剤の親水性を改善するための単純かつ汎用性のある戦略であると考えられる。</p>			