

氏名	数野 裕美
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第 4312 号
学位授与の日付	平成 21 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	抗腫瘍性ヌクレオシド TAS-106 (1-(3-C-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine)の臨床 推進及び応用を目指した基礎的研究
論文審査委員	教授 綿矢 有佑 教授 佐々木 健二 准教授 根岸 友恵 准教授 金 恵淑

学位論文内容の要旨

TAS-106 (1-(3-C-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine, ethynylcytidene (ECyd)) は *in vitro* のみならず *in vivo* においても強力な抗腫瘍効果と広い抗腫瘍スペクトラムを持つ新規抗腫瘍性ヌクレオシドである。その主作用機序は RNA 合成阻害によることが既に明らかになっており、既存の抗癌剤の多くが DNA に作用するものが多いなかで、この作用機序は抗癌剤のターゲットとしても興味深いものである。既に、基礎における優れた結果から臨床における抗腫瘍効果が期待され、至適投与用量を算出することが目的である臨床第 I 相試験が既に実施された。そこで、著者は TAS-106 が様々な特徴を持った腫瘍を標的とした臨床試験のなかにおいて、より高い有効性を示し、今後の癌化学療法において貢献できる抗癌剤となることを目的とした臨床推進に関する研究を実施した。対象癌種の選定という観点では膵臓癌の第一選択薬である gemcitabine の耐性株の樹立とその性状解析により TAS-106 の膵臓癌に対する有用性明示を行った。また、多くの化学療法が作用機序や副作用の分散を目的にした併用療法として実施されている現状を踏まえて、多くの癌種で効能が認められているプラチナ系抗癌剤である Cis-diamminedichloroplatinum(II) (CDDP) と TAS-106 の併用についての有効性提示とその併用機序解明を行った。更に、TAS-106 の機序検討により得られた知見からは、これからの抗癌剤に求められる proof of concept (POC) 検証の方法について基礎的立場から立案及びその可能性を検証した。

論文審査結果の要旨

TAS-106 (1-(3-C-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine, ethynylcytidene (ECyd)) は *in vitro* のみならず *in vivo* においても強力な抗腫瘍効果と広い抗腫瘍スペクトラムを持つ新規抗腫瘍性ヌクレオシドである。その主作用機序はRNA合成阻害によることが既に明らかになっており、既存の抗癌剤の多くがDNAに作用するものが多いなかで、この作用機序は抗癌剤のターゲットとして新規性がある。TAS-106の基礎研究における優れた結果から、TAS-106は臨床における高い抗腫瘍効果が期待され、至適投与用量を算出することを目的とする臨床第I相試験が既に実施された。学位論文提出者はTAS-106を様々な特徴を持った腫瘍を用いて前臨床試験を実施した。その研究成果からTAS-106は、きわめて高い有効性を示し、次世代の癌化学療法において貢献できる可能性を有していることから、新規抗癌剤とすることを目指した臨床推進に関する研究を実施した。対象癌種を選定する目的で、膵臓癌の第一選択薬であるgemcitabineの耐性株を樹立し、作用機序解析によりTAS-106の膵臓癌に対する有用性を明らかとした。また、多くの化学療法が作用機序の分散や副作用の軽減を目的にした併用療法として実施されている現状を踏まえて、多くの癌種で効能が認められているプラチナ系抗癌剤であるCis-diamminedichloroplatinum(II) (CDDP) とTAS-106との併用について検討し、その有効性を提示すると共に、その併用機序を解明した。更に、TAS-106の機序解明により得られた知見からは、これからの抗癌剤に求められるproof of concept (POC) 検証の方法について基礎的立場から立案し、その可能性をも検証した。

本論文は学位（博士）に値する。