

氏名	安藤潤子		
学位(専攻分野の名称)	博士(薬学)		
学位授与番号	博乙第2339号		
学位授与の日付	平成3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4条第2項該当)		
学位論文題目	抗腫瘍性トロポロン誘導体の創製と作用機序に関する研究		
論文審査委員	教授 大和正利	教授 廣田 喬	教授 土屋友房
	教授 三浦嘉也	教授 高木茂明	

学位論文内容の要旨

先に、大和らは分子内に2個のトロポロン環を有する新規なビストロポロン誘導体を合成し、このものが強い抗腫瘍作用を発現することを見出した。このものは既存の抗癌薬と異なる構造的な特徴を有し、抗癌薬開発の新しいリード化合物として有望であると考えられたが、その作用機序は全く不明であった。

本研究は、この新規な抗腫瘍性ビス(トロポロン)誘導体について、活性発現のための必須構造ならびに作用機序を解明し、新規な抗癌薬を開発することを目的に行なったものである。まず、系統的に分子修飾した多岐にわたる化合物を合成し、抗腫瘍作用と構造との相関を明らかにした。この活性相関研究で得た知見をもとにリード化合物の生物化学的試験を行ない、その作用機序がリボヌクレオチドリクターゼ阻害によるDNA合成抑制であると解明した。また、生体内動態の改善を目的としたプロドラッグ化合物の開発について検討し、数種のプロドラッグの分子設計に成功した。

本研究で得た知見は新しい作用機序をもった抗癌薬創製研究の上で意義あるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

癌の治療において、外科、放射線治療とともに抗癌薬を活用する化学療法は重要不可欠である。現在では多種の抗癌薬が用いられて、ある程度の効果をあげている。しかしながら、細菌感染症に対する抗生物質のような効果が期待できる抗癌薬はいまだ見出されていない状況であり、画期的な新しい抗癌薬を開発することは癌治療にとって急務の課題である。そのためには従来の抗癌薬の概念にとらわれない新規な特徴をもった新しい抗癌性化

合物を探索する研究が必要である。

本研究は当研究室において見出されたトロポロン誘導体が白血病（P388）担癌マウスに対して有効であることに注目し、この系の化合物の系統的構造変換をした化合物の合成を通じて、化学構造と抗腫瘍作用との相関の解明、及びこの系の化合物の抗癌作用発現のメカニズムを明らかにすることを目的として行なったものである。

その結果、強い抗腫瘍作用を呈するためには2個のトロポロン環が炭素数1-3個の距離を隔てて存在すること、及びトロポロン環の水酸基とカルボニル基が隣接した位置に存在し、金属とキレートを形成することが必須であることを明らかにした。また、この系の化合物の抗腫瘍作用は天然に存在するトロポロン類であるコルヒチンの作用とは異なり微小管に対する作用はほとんど認められず、DNA合成阻害作用をもっていることを明らかにした。また、この系の化合物は細胞内のribonucleotide reductaseの阻害により、細胞内デオキシリボヌクレオチド（dNTP）プールの不均衡を起こし、結果的にDNA二本鎖の切断を経て細胞死をきたすことを証明した。

さらに、この系の化合物の血液中での安定化のためのProdrug化を目的とした誘導体を開発し、実用化のための基礎的情報を提供した。

上記の研究は新規な作用機序をもった新しい抗癌薬の創製のための有益な知見を提供したものと評価することができ、学位論文に値するものと判定した。