

様式10

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 275 号	氏 名	多 田 竜
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			
Design, Synthesis and Evaluation of Boron-Containing Drug Having Pharmacological Activity and Physical Destructive Activity (薬理活性及び物理的破壊能を有するホウ素含有医薬品の設計・合成及び評価)			
審査結果の要旨			
本研究は、医薬品にホウ素を導入することで、従来の薬理活性を保持しつつ、ホウ素中性子捕捉反応による標的分子の物理的破壊及び即発 γ 線分析による薬物動態解析が可能なホウ素含有医薬品“ボロントレースドラッグ”の創生である。 まず、Advanced glycated-end products (AGEs) モデルである糖化BSAに対するボロントレースドラッグUTX-51の分子破壊力評価について検討した。AGEsは生体内で糖とタンパク質が非酵素的に反応することで生じる凝集性タンパク質であり、糖尿病やアルツハイマー、心疾患などの病態の進行に関連があると考えられている。糖化BSAに対してUTX-51存在下で熱中性子照射を行ったのちにSDS-PAGE電気泳動を行い、バンド濃度の減少から糖化BSAの破壊を確認した。この結果から、ボロントレースドラッグUTX-51はAGEsに関わる多くの疾患に対する治療薬になりうることが示唆された。			

次に、新規ボロントレースドラッグとして分子設計・合成したホウ素修飾Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤について検討した。PARP1は塩基除去修復によってDNAの一本鎖切断を修復するが、PARP1が阻害された場合一本鎖切断は修復されず、DNA二本鎖切断を介した相同組換え修復により修復される。しかし、相同組換え修復に関わるタンパク質をコードするBRCA1/2遺伝子が欠損した細胞においては、PARP1機能を阻害すると、DNA修復機構が働く細胞は致死となる。そこで、PARP阻害剤であるVeliparibをリードとしたホウ素修飾PARP阻害剤o-、m-、p-ABIPを設計・合成した。o-ABIPはPARP酵素に対してIC₅₀=37.3 μM、m-ABIPは58%阻害 (1.0 μM)、そしてp-ABIPは56%阻害 (1.0 μM) の阻害活性を示した。さらにm-ABIPは中性子照射によるPARP阻害活性の向上を確認した。また、ヒト乳がん細胞であるMDA-MB-231及びMCF7を用いた放射線増感活性評価を行った結果、p-ABIPが最も高い放射線増感活性を示し、100 μM添加、4 Gy照射においてMDA-MB-231及びMCF7の細胞生存率はそれぞれ31.3%と4.4%であった。また、MDA-MB-231細胞に対する2時間の中性子増感活性評価においては、p-ABIPが最も高い中性子増感活性を示した。これらの結果から、新規ボロントレースドラッグであるo-、m-、p-ABIPはBRCA1/2変異陽性がんに対する治療薬になりうることが示唆された。以上の結果はボロントレースドラッグの創生について分子設計・合成および生物活性を評価したものであり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。