

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 301 号	氏 名	芝 一 休
学位論文題目	Drug Design of Anti-metastatic Agents Targeting Tumor Hypoxia 腫瘍低酸素を標的とする抗転移剤の薬剤設計		
<p>低酸素微小環境は多くの固形腫瘍に見られる特徴であり、化学療法抵抗性、放射線療法抵抗性、血管新生、脈管形成、転移及び浸潤、細胞死からの抵抗性の増加を引き起こす。セリンスレオニンキナーゼとして知られているAKTは多くのヒトがん細胞で過剰発現しており、細胞の運動、生存、アポトーシスの抵抗性、転移・浸潤等、がん細胞にとって重要な役割を持っている。Tirapazamineは低酸素環境下において一電子還元を受け、放出したヒドロキシラジカルによりDNAを損傷することで抗腫瘍効果を示すプロドラッグである。私は、低酸素で引き起こされる転移を標的とするために低酸素サイトトキシンTirapazamineにAKT阻害能を付加した抗転移性低酸素サイトトキシンの開発を行っている。</p> <p>Chapter 1では、Tirapazamine及びAKT1/2 inhibitorをリードとしてTX-2137を設計・合成した。TX-2137は腫瘍細胞にたいして強い細胞増殖阻害活性を示した。さらに、ヒト肺がん細胞A549細胞に対して強い低酸素細胞毒性を示した。TX-2137はAKT2タンパク質のリン酸化を選択的に阻害し、AKTの下流標的であるMMP9産生を阻害した。TX-2137は発育鶏卵を使用した抗転移活性評価においてアドリアマイシンと同程度の抗転移活性を示した。AKT発現及びMMP9産生の阻害を有する抗転移性低酸素サイトトキシンの開発に成功した。</p> <p>Chapter 2では、MK-2206及びAKT1/2 inhibitorに共通する骨格である2,3-diphenylquinoxalineに着目し、新規抗転移性低酸素サイトトキシンの開発を行った。まず、2,3-diphenylquinoxalineが抗転移性低酸素サイトトキシンのリード化合物として有望であるか評価した。2,3-diphenylquinoxalineは種々の腫瘍細胞に対して細胞増殖阻害活性を示したが、N-オキシド体である2,3-diphenylquinoxaline 1,4-dioxideは有意な細胞増殖阻害活性を示さなかった。また、2,3-diphenylquinoxaline 1,4-dioxideはA549に対して低酸素細胞毒性を示さなかった。2,3-diphenylquinoxalineは濃度依存的にMMP9産生の阻害を示したが、2,3-diphenylquinoxaline 1,4-dioxideは阻害を示さなかった。2,3-diphenylquinoxalineについて発育鶏卵を用いた抗転移活性を評価したが、水溶性が低いため有意な結果を示さなかった。N-オキシドにすることで水溶性は向上するが低酸素細胞内にて還元を受けず低酸素選択性及び抗転移活性を示さなかった。そこで、細胞内にて一電子還元を受けるようquinoxaline誘導体である、Q39及びBPQを参考に新規抗転移性低酸素サイトトキシンを設計・合成した。化合物14は2,3-diphenylquinoxaline 1,4-dioxideと比較して細胞毒性を示したが、有意な低酸素細胞毒性を示さなかった。</p>			