

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 394 号	氏 名	篠原 侑成
学位論文題目	Development of TX-816 and its derivatives as 5-Aminolevurinic acid-based photodynamic therapy sensitizer (5-アミノレブリン酸を用いた光線力学療法増感剤としてのTX-816及びその誘導体の開発)		
<p>5-アミノレブリン酸(5-ALA)を用いた光線力学療法(ALA-Photodynamic Therapy :ALA-PDT)は低侵襲的であるため、種々のがんに対し広く用いられている治療法である。ペプチドトランスポーターの1種であるPEPT1を介して細胞内へ取り込まれた5-ALAは、細胞質及びミトコンドリア内で8分子の5-ALAからProtoporphyrinIX (PpIX)へ変換される。正常細胞において、PpIXはFerrochelataseによりHemeへと変換され、続いてビリルビンへと代謝され、ABCCトランスポーターを介して細胞外へ速やかに放出される。一方、腫瘍細胞ではFerrochelataseの活性が低減しているため、PpIXは腫瘍細胞に選択的に蓄積する。ALA-PDTではPpIXが蓄積した腫瘍細胞への赤色可視光の照射により、PpIXからの活性酸素種の発生に伴い、アポトーシスが誘導されることで、腫瘍選択的に治療効果を発揮する。しかし、ペプチドトランスポーターやABCトランスポーターの発現量に変化、あるいはHemeの分解酵素が亢進している細胞はALA-PDTに対する抵抗性を獲得する。そこで本研究の目的は、ALA-PDTの効果を向上させるALA-PDT増感剤の創生である。</p> <p>当研究室が有するケミカルライブラリーより見いだしたシッフ塩基化合物TX-816は、ヒト胃がん細胞MKN-45細胞に対して5-ALA (50 μM)と併用した場合、TX-816の濃度依存的に殺細胞活性が向上した。また、併用による殺細胞活性の向上は相乗的であることがアイソログラム解析で明らかとなった。さらに、MKN-45細胞より分化したALA-PDT抵抗性細胞であるR、R1、R13、R400細胞に対して5-ALAとTX-816 (20 μM)を併用した場合、TX-816は全ての細胞に対してALA-PDTの効果を増感した。次に、TX-816の活性本体を調べるために、MKN-45細胞に対してTX-816、TX-816の加水分解産物であるDCSA (3,5-Dichlorosalicylaldehyde)およびCNA (2-Chloro-4-nitroaniline)をそれぞれ5-ALAと併用すると、DCSAはTX-816と同程度にALA-PDTの効果を向上させた。さらに、MKN-45細胞およびALA-PDT抵抗性細胞に対してDCSAと5-ALAを併用すると細胞内PpIXの蓄積量が上昇したため、TX-816の活性本体はDCSAであることが示唆された。</p> <p>DCSAがALA-PDT増感剤となり得ることが明らかとなったが、アルデヒドは生体内アミンとの反応性が高いため、副作用を引き起こす可能性がある。TX-816はシッフ塩基を形成することでアルデヒド基をマスクしているが、CNAの有するニトロ基やクロロ基の電子求引性によりTX-816は加水分解を受け、アルデヒド化合物を放出しやすい。そこで加水分解耐性の獲得のために、DCSAとカップリングさせる芳香族アミンとして電子供与性基のアルキル基を有する4-Alkylaniline (C=0~6)を選択し、UTX-122-128を常法により合成した。これらの誘導体は、5-ALAとの併用において、DCSAと同程度のIC50値を示し、細胞内PpIX蓄積量も増加した。さらに、加水分解耐性はTX-816と比較して顕著に向上し、UTX-127および128は、10%water/90%DMSO中で1時間後でも約70%がシッフ塩基の構造を維持していた。以上の結果から、UTX-127および128は高い加水分解耐性およびPpIX蓄積量の向上によるALA-PDT増感効果によって、有用なALA-PDT増感剤になり得ることが示された。</p>			