

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 418 号	氏 名	山花 啓梨
審査委員	主査 中村 嘉利 副査 松木 均 副査 宇都 義浩 副査 浅田 元子		
学位論文題目 Development of UTX-121 and its derivatives as novel matrix metalloproteinase-2/9 inhibitors using celecoxib as a lead compound (Celecoxibをリードとした新規MMP-2/9阻害剤UTX-121およびその誘導体の開発)			
審査結果の要旨 <p>癌の浸潤・転移は細胞外マトリックス (ECM)、中でも基底膜の分解により誘導されることが知られており、MMPs を産生する癌細胞が基底膜を破壊する能力は転移能の指標の1つと考えられている。そこで、抗転移活性を有する COX-2 選択的阻害剤 celecoxib を抗癌剤・抗転移剤のヒット化合物とし、高いMMPs阻害能を有する新たな薬剤の開発を目指した。</p> <p>まず、celecoxib のスルホンアミド基をメチルエステルに変換した UTX-121 を設計・合成し、種々の活性を評価した。その結果、UTX-121 が MT1-MMP を介した MMP-2 の活性化と MMP-9 の産生を抑制することが明らかとなった。さらに、UTX-121 は、癌細胞の遊走・浸潤も阻害しており、UTX-121 が効果的な抗癌剤・抗転移剤の開発において有用なリード化合物となりうることを見出した。上記の結果を踏まえ、UTX-121 に対して構造活性相関的手法を適用することにより、より高いMMPs阻害活性を有する化合物の探索を行った。UTX-121 のメチルエステルにおける水素結合の必要性や最適なアルキル鎖長を検討したところ、抗腫瘍効果・MMPs阻害効果を発揮するためにはメチルエステルが重要であることが示唆された。そこで次に、UTX-121 の p-トリル基に着目し、種々の UTX-121 誘導体の設計・合成を行った。その中で、UTX-121 の p-トリル基のメチル基を F あるいは Cl で置換した化合物 9c および 10c が UTX-121 よりも高い抗腫瘍活性を有し、MMP-2/9 の発現および pro MMP-2 の活性化を大きく抑制することが明らかとなった。以上の結果から、効果的な抗癌剤・抗転移剤となりうる化合物 9c および 10c の創出に成功した。</p> <p>以上本研究は、適用疾患の異なる既知の医薬品をリード化合物としてより有用な抗転移剤を分子設計する手法と新規抗転移剤の創製を提案したものであり、本論文は博士 (工学) の学位授与に値するものと判定する。</p>			