



論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 80 号	氏 名	辻 貴志
審査委員	主 査 難波 康祐		
	副 査 大高 章		
	副 査 佐野 茂樹		

学位論文題目

Studies on Prodrug Systems Enabled by Intramolecular Cyclization Reaction toward Cancer Therapy

(抗がん剤治療に利用可能な分子内環化反応を応用したプロドラッグシステムに関する研究)

審査結果の要旨

辻貴志氏は、がん組織の低酸素環境に応答して薬物を放出するプロドラッグ手法の開発に成功した。辻氏は 2-nitroimidazole の低酸素環境下における還元をトリガーとする分子内環化を経て、がん増殖に関与する PYG (glycogen phosphorylase) 阻害剤と固形がん治療薬 gemcitabine が同時に放出するデュアルプロドラッグを設計した。2 種合成したプロドラッグのうち、アミド型プロドラッグが生理条件下で安定であることを示し、ヒト膵臓癌細胞株に対する抗がん作用の検討により合成したプロドラッグが通常酸素下に比べ低酸素条件下においてより強力な抗増殖効果を示すことが明らかとした。

また、辻氏は持続的放出プロファイルを示すことが予想される低分子を対象とする脂質型プロドラッグの開発を行うべくシステインプロリルエステル (CPE) に着目し、CPE を含む低分子薬物・脂質コンジュゲートの開発に成功した。本研究において、生理的条件下 (pH 7.4、37 °C) での CPE からの放出遊離は、システイン残基の α 位に Me 基を導入した α -Me CPE において環化反応が速やかに進行することを見出した。続いて辻氏は、gemcitabine が結合した α -Me CPE の SH 基を脂肪鎖付加マイケルアクセプターで修飾した脂肪鎖-薬物複合体を合成し、ウシ血清アルブミン (BSA) 存在下、生理的条件下において緩やかな gemcitabine の放出が起こることを明らかにした。

以上、本研究成果は博士学位を授与するに値するものと判定された。