

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 塩 津 行 正

本論文は、医薬の開発をめざし微生物代謝産物のスクリーニングを行い、活性物質の血球細胞に対する作用、ヒト慢性骨髄白血病の原因蛋白に対する作用についての知見を述べたものである。また、活性物質から誘導した種々の合成化合物の活性についても述べている。

無血清巨核球コロニー形成系を構築し、IL-3存在下で造血前駆細胞に直接作用して巨核球コロニー数を増加させる活性 (Meg-POT) を指標に低分子化合物のスクリーニングを行なった。その結果、インドロカルバゾール骨格を有するKT6352: 6-methyl staurosporineがマウス巨核球コロニー数を増加させることを見出した。さらにKT6352をマウスに腹腔内投与したところ末梢血小板数の増加、巨核球前駆細胞の増加、巨核球細胞の成熟が認められた。しかしながら、KT6352は経口投与での血小板増加作用は示さなかった。

一方、アルキル化剤ニムスチン (nimstine : ACNU) で誘導されるマウス血小板減少モデルにおいて、KT6352を母骨格とする誘導体をスクリーニングをした。その過程でACNUやマイトマイシンC、X線照射で誘導される血小板減少に対してKF41399を含むカルバゾール (carbazole) 系化合物が経口投与により血小板減少を軽減する作用を示すことを見出した。KF41399のACNUに対する血小板減少効果は投与スケジュール依存性で、ACNU処理前にKF41399投与することが必須で、ACNU処理後にKF41399を投与しても血小板減少の抑制効果は見られなかった。KF41399投与マウス由来の造血前駆細胞は非投与群と比較して、細胞周期の静止期に留まっており、さらに細胞の自殺: アポトーシス (apoptosis) を抑制する蛋白Bcl-2の発現増加およびBcl-2のリン酸化が見られた。KF41399は造血前駆細胞を静止期に留め、apoptosis抑制蛋白の発現増加によりACNUの誘発する細胞死を回避している可能性が示された。

ヒト慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) は第9番目の染色体にある癌遺伝子 *abl* が第22番目の染色体 *bcr* の下流部に転座することにより生じる *bcr-abl* 融合遺伝子が強いチロシinkinase活性を示すことにより生じる白血病である。この転座により分子量210 kDaの $p210^{Bcr-Abl}$ と185 kDaの $p185^{Bcr-Abl}$ の2種類の遺伝子産物が生じる。 $p210^{Bcr-Abl}$ は95%以上のCMLで検出されCMLの原因遺伝子と言える。CMLに対しては代謝拮抗剤やアルキル化剤が治療薬として施されてきたが、近年ではインターフェロンにより生存率の増加も報告されている。また *bcr-abl* 融合遺伝子である

p210^{Bcr-Abl}のチロシンキナーゼ阻害を指標にした薬剤の研究・開発も進められており、2-phenylaminopyrimidine骨格を有する化合物CGP57148が*in vitro*および*in vivo*でCML細胞の増殖を抑制することが報告されている。一方、ansamycin系薬剤herbimycin Aは、ヒトCML、K562細胞株に対して赤芽球系への分化誘導作用を示し、そのメカニズムはCMLの原因遺伝子の産物であるp210^{Bcr-Abl}の阻害であることが示されてきた。Radicicolは様々な生理活性を示す新規抗がん剤としての可能性を秘めているが、生体内（血清中）で不安定なため、マウス白血病細胞P388やヒト乳癌腫瘍MX-1を移植したマウスモデル系においては十分な延命効果、抗腫瘍効果が認められなかった。そこで活性の増強および安定性の向上を目指したradicicol誘導体合成を展開した結果、オキシム側鎖の誘導体が強い抗腫瘍効果を示すことを見出した。本誘導体はHSP90蛋白に結合してHSP90とp210^{Bcr-Abl}の結合を阻害することによってp210^{Bcr-Abl}蛋白の消失をもたらすことが明らかになった。

以上、本論文はスクリーニングの過程で見出した微生物代謝産物およびその誘導体を医薬へ応用するための基礎的知見を述べたもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。