

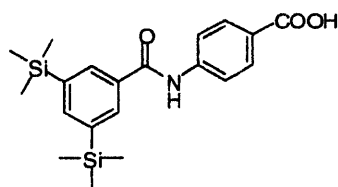
審査の結果の要旨

氏名 柴田 治郎

本研究は、合成レチノイド TAC-101 の抗癌剤としての応用開発に関するものである。TAC-101 は、現在米国でレチノイドとしては初めて、固形癌に対する臨床第Ⅱ相試験が準備されている。本論文の重要なポイントは、

- ①多数の合成レチノイドからの、開発に導入する候補化合物の選択、
 - ②真に臨床を反映する、活性評価方法の確立、
 - ③今後のレチノイド開発の指針となる、作用機序の解明に関する基礎的研究、
- の3点である。これらをクリアーすることにより、新しい作用様式を持つ抗癌レチノイド剤開発の成功例を見事に提示したものである。

第①項については、集積した数々のレチノイドに関する分子生物学的知見の総合的考察から、分子内疎水性官能基として2つのトリメチルシリル基を有する、構造的にユニークな合成レチノイド、TAC-101、を選択することによって本研究を成功に導いている。



TAC-101

第②項に関する部分は本研究において最も重要な位置を占める。そもそもレチノイドの制癌作用は、既存の抗癌剤とは異なる作用様式によるため、既存の制癌試験にて効力を確認できるものではない。従って、いかに TAC-101 の臨床における有効性をデータとして引き出せたか、が重要である。柴田は、ヒトの臨床を反映する試験法の確立を目指し、未だ化学療法に適応がない肝癌及び増加しつつある肺癌に焦点を当て、「実験的肝転移モデル」及び「肺癌原発モデル」の2種の病態モデルを確立し、抗癌剤の一般的スクリーニング法としての有用性を実証した。

実験的肝転移モデルは、マウス脾臓にヒト培養癌細胞を移植して肝転移を生じせしめるモデルであり、原発性腫瘍の影響を排除するために当該の脾臓を摘出する事によって完成する。肺癌原発モデルは、マウス尾静脈よりヒト培養肺癌細胞を移植し、同所である肺に癌を生じせしめることによって完成する。い

ずれのモデルも延命効果にて化合物の評価を実施する点がユニークかつ本質的であり、これらのモデル系の確立は、それ自体、学位に値する重要な研究成果である。

TAC-101 はこれらのモデルにおいて、シスプラチンや 5-フルオロウラシル等の既存の抗癌剤に遙かに勝る延命効果を示し、抗癌剤としての有効性が強く期待された。本結果を基に TAC-101 は米国にて臨床試験が進行し、第 I 相試験において肺癌の肺縦隔リンパ節転移の患者で完全寛解が 1 例認められ、第 II 相試験に入りつつある。

第③項に関しては、複数の明確な作用を解析して今後のレチノイドもしくは関連する抗癌剤開発の指標となる知見を提示している。

その第一は、TAC-101 の強力な癌細胞浸潤阻害作用の発見であり、本作用は既知のレチノイドである ATRA と本剤の生物作用の違い、すなわち固形癌に対する有効性、中でも転移抑制活性を説明する主要な因子の一つである。

第二は、TAC-101 の強力な血管新生阻害作用である。本過程においては、TAC-101 が核内レセプター RAR を介して転写調節因子 AP-1 の当該応答配列 TRE への結合を阻害して特異的な遺伝子の発現を制御する分子機構を提示している。

そして第三に、TAC-101 が癌細胞に対してアポトーシスを強力に誘導することを見いだしている。このことによって原発巣から離脱した癌細胞の血流中での増殖や転移腫瘍の形成が本剤により抑制される可能性を提示した。アポトーシスに関しては、各種阻害剤を用いた検討により、カスパーゼを介する経路を TAC-101 が誘導することが示唆されている。

以上の研究は、固形癌に有効な合成レチノイドの開発の成功例であるにとどまらず、新たな作用様式を有する抗癌剤の開発戦略におけるモデルケースを提示するものである。過程において確立された各種病態モデルは、ヒトの臨床を反映する評価方法として有用であり、今後の新規抗癌剤開発研究に貢献するものである。

よって本研究は、医薬化学、創薬化学、薬理学、癌病理学の発展に大きく寄与するものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。