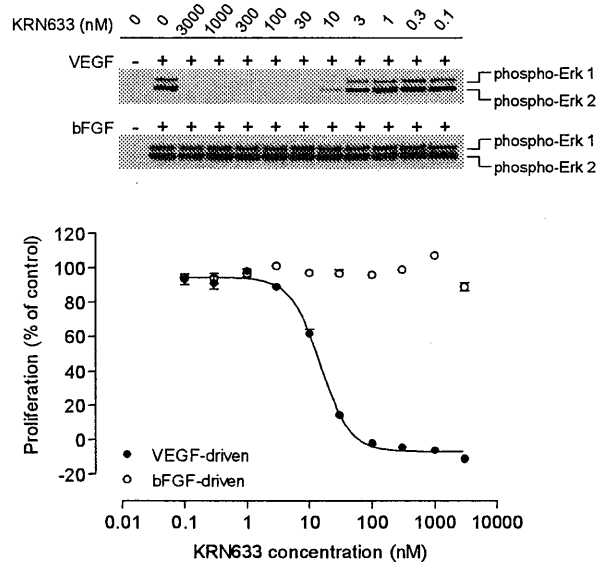


審査の結果の要旨

氏名 中村一英

申請者、中村一英の論文は、腫瘍血管新生において中心的な役割を担う因子 VEGF を標的とした新規抗腫瘍薬の作用に関する細胞生物学的、薬理学的研究の成果を述べたものである。VEGF は血管内皮細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼ VEGFR-2 と結合し、VEGFR-2 の自己リン酸化を引き起こし血管内皮細胞に血管新生のシグナルを伝達する。従って、血管新生阻害の人為的制御による癌の治療を考えた場合、VEGFR-2 は魅力的な標的の 1 つである。

論文の第一部は、新規 VEGFR-2 チロシンキナーゼ阻害剤 KRN633 の抗腫瘍効果と機序の解明、である。新規キナゾリンウレア化合物 KRN633 は血管内皮細胞における VEGF 依存的な VEGFR-2 自己リン酸化を選択的かつ強力に阻害した ($IC_{50} = 1.16 \text{ nM}$)。KRN633 は血管内皮細胞における VEGF 依存的な MAPK の活性化および細胞増殖を抑制したが ($IC_{50} = 3.5 \sim 15 \text{ nM}$)、bFGF 依存的な MAPK 活性化および増殖をほとんど抑制しなかった ($IC_{50} > 3000 \text{ nM}$)。KRN633 はヒト腫瘍のヌードマウス皮下移植モデルにおける腫瘍微小血管密度を用量依存的に減少させ、さらにこれらと同様の用量で、同モデルにおけるヒト肺癌、大腸癌、前立腺癌の腫瘍増殖を有意に抑制した。以上より、KRN633 は VEGFR の自己リン酸化を標的とする新規の血管新生阻害剤で、*in vivo* において幅広い抗腫瘍スペクトルを発揮することが期待される。



論文の第二部は、KRN633 固体分散体による *in vivo* 抗腫瘍効果の改善に関する研究、である。KRN633 は難溶解性物質であり、経口投与で十分な *in vivo* 活性を発揮するには比較的高用量や頻回投与が必要であった。そこで、溶解性を改善し *in vivo* の吸収性を向上させるため、PVP を担体とする KRN633 の固体分散体を調製した。KRN633 固体分散体は、均質に非晶質化することによって、JP 1st に対する溶解性が結晶形と比較して大幅に改善していた。また、固体分散体は結晶形と

比較して、*in vivo*における血管新生阻害活性および抗腫瘍活性が顕著に向上した（マウスにおいて25倍以上）。従って、KRN633 固体分散体は優れた *in vitro* 特性を損なうことなく、吸収性の向上によって *in vivo* 活性を劇的に改善したものと考えられる。さらに、固体分散体の高い生物学的利用率を利用して、ヌードラットモデルにおける KRN633 の腫瘍増殖抑制効果と毒性（指標として体重変化および尿タンパクを観察）との間の安全域について検討した。その結果、KRN633 は毒性指標で影響を認めない用量の、さらに10分の1の用量で有意な抗腫瘍効果を示した。以上より、KRN633 固体分散体は低用量から強い抗腫瘍効果を発揮し、かつ十分な安全域を有す新規抗腫瘍薬となることが期待される。

本研究は、薬物の抗腫瘍効果に関する細胞生物学、薬理学に大きく貢献するものである。よって、申請者の中村一英は、博士（薬学）の学位を授与されるにふさわしいと判断する。

