

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 花田 充治

doxorubicin などのアンスラサイクリン系制癌剤は、化学療法剤として広く使用されている。これらの誘導体の多くは、発酵品あるいは発酵品からの半合成品であり、化学構造の変換には一定の制限があった。これに対し、amrubicin は化学的全合成により見出されたアンスラサイクリン系制癌剤であり、9 位の水酸基の代わりにアミノ基を、アミノ糖の代わりに単純な糖部分を有する (図参照)。アンスラサイクリン系制癌剤は、13 位のカルボニル基が水酸基へ還元されると、一般に不活性化されるが、amrubicin は 13 位が還元されて amrubicinol になると、*in vitro* 細胞増殖抑制作用がむしろ増強する。本研究は、amrubicin が抗腫瘍効果を発現する機構を明らかにすることを目的としたものであり、三章よりなる。

第一章では、amrubicin と amrubicinol の DNA トポイソメラーゼ II に対する作用を検討した。両化合物とも、精製ヒト DNA トポイソメラーゼ II を阻害すること、その阻害様式は、切断された DNA と酵素が共有結合した複合体 (cleavable complex) の安定化であることを明らかにした。更に、ヒト白血病細胞株やヒト腎癌細胞株に対しても同様の阻害効果を示すことを見いだした。これらの結果から、amrubicin 及び amrubicinol は、doxorubicin よりも強く DNA トポイソメラーゼ II を阻害し、癌細胞の増殖を抑制することが示された。

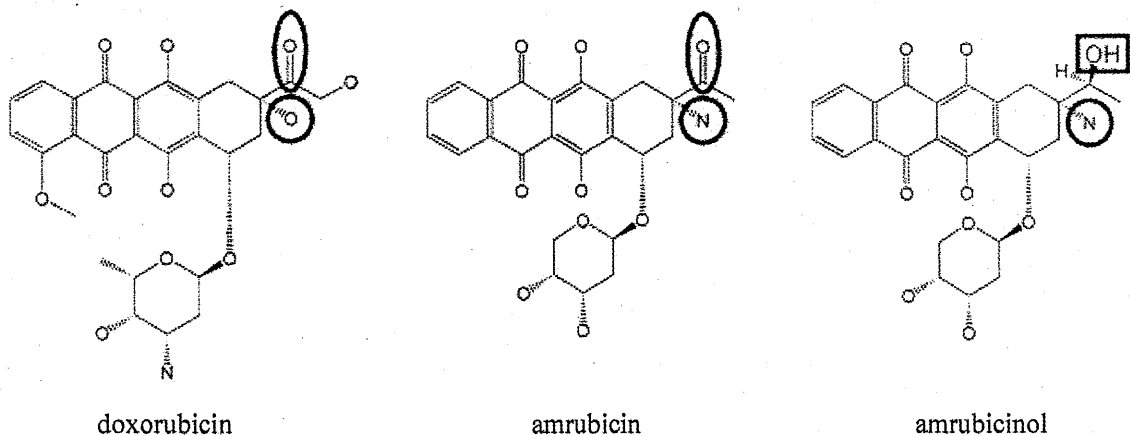


図 アンスラサイクリン系制癌剤の化学構造式  
9 位及び 13 位の水酸基、アミノ基、カルボニル基を枠で示した。

第二章では、抗腫瘍効果の発現に重要と考えられるアポトーシス誘導作用について、培養細胞系を用いて検討した。ヒト白血病細胞株に対し、amrubicin 及び amrubicinol は、カスパースの活性化に続き、ミトコンドリア膜電位の低下を引き起こし、典型的なアポトーシスを誘導すること、その作用は DNA トポイソメラーゼ II 阻害に起因することを明らかにした。一方、doxorubicin のアポトーシス誘導作用は、軽微であった。

第三章では、癌の化学療法においては、多剤併用が主流である実態をふまえ、amrubicin を併用することで抗腫瘍効果の増強が期待できる多数の既存制癌剤を *in vitro* 及び *in vivo* で探索した。その結果、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) に対する抗体 trastuzumab (商品名、ハーセプチン) と併用すると、ヒト胃癌細胞の消失が観察されるなど顕著な効果を示すことを明らかにした。更に、cisplatin や irinotecan と併用すると、体重減少を増悪することなく、ヒト肺癌細胞に対し細胞増殖抑制作用を増強することを示した。

これらの研究により、DNA へのインターカレーションを引き起こす doxorubicin とは異なり、amrubicin の抗腫瘍効果発現機構は、DNA トポイソメラーゼ II の阻害であることを明らかにした。また、amrubicin を amrubicinol へ代謝するのは、doxorubicin の場合と同様に、カルボニルレダクターゼ等の還元酵素と考えられることから、amrubicin が高い効果を発揮するのは、この酵素活性の高い癌細胞と考えられることを考察した。

以上、本研究は、amrubicin が抗腫瘍効果を発現する機構を詳細に明らかにしたものであり、学術的にも応用的にも寄与するところが多い。よって審査委員一同は、本研究が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。