

称号及び氏名 博士（工学） 福本 圭介

学位授与の日付 平成 29 年 3 月 31 日

論文名 「がん治療のためのグルコース導入光増感剤および糖またはアミノ酸
エステル部位を有する金属錯体の合成に関する研究」

論文審査委員 主査 小川 昭弥
副査 八木 繁幸
副査 久本 秀明

論文要旨

がんは死亡率の高い深刻な病であり、治療法は、光線力学療法、外科治療、放射線療法、温熱療法、化学療法など様々であり、継続的に研究が進められているが、未だその死亡率は高く、しかも人口の高齢化が進む我が国では、最近では総死亡数の約3割を占めるに至っている。本研究では、このような治療法の中で、身体への負荷が少ない光線力学療法と即効性が高い化学療法の2点に着目した。

PDT (photodynamic therapy: 光線力学療法) は、光感受性物質をがん患者に投与し、一定時間後に患部に対し光感受性物質に対応する波長の光線（レーザー光）を照射することで光化学反応により一重項酸素を発生させ、患部のがん細胞を破壊する治療法である。低侵襲かつレーザー照射局所での根治が可能であるため、身体への負荷が少なく、高齢化社会を迎える諸国においてはその開発が切望されている。現在、我が国では Porfimer sodium が食道癌、胃癌、肺癌、子宮頸癌に、第2世代の Talaporfin sodium が肺癌、脳腫瘍に用いられているが、がん細胞特異性、選択性が十分とは言えず、より抗腫瘍効果の高い PDT 用薬剤色素の開発が望まれている。

一方、光線力学療法とは全く対照的に、化学療法は用いる薬剤による激しい副作用や耐性がんの発現などの問題が多いが、その中でも白金製剤であるシスプラチン誘導体は、若年の進行性がんや胆管など毛細部のがんに対する即効性が高い化学療法として副作用を抑えるためのが現れにくいカクテル療法により現在も用いられている。しかしながら抗がん性白金錯体薬剤は、副作用が小さいカーボプラチンなどわずか数種が臨床薬として用いられているのみであり、より高活性な薬剤開発が強く望まれている。

本論文は、がんの治療薬として光線力学療法と化学療法に用いるシスプラチン誘導体について、有機合成手法を用いて新薬剤群を合成し、細胞、マウスに投与することで抗がん剤としての適用性について述べたものである。本論文は全5章から構成されており、各章の内容は以下の通りである。

第1章では、本研究の背景と目的、および概要について述べた。

第2章では、がん治療のための化学薬剤として、アミノ酸部位を導入したピリジノイミンを配位子に有する白金およびパラジウム錯体の合成法と錯体分子構造の詳細について述べるとともに、がんの転移における細胞の足場非依存的な増殖に対する薬剤効果について調べた。がん細胞は Warburg 効果と呼ばれるグルコースを多く取り込む性質を有することが知られており、PET (Positron emission tomography: 陽電子放出断層撮影) 診断ではグルコースの誘導体である FDG (^{18}F -フルオロデオキシグルコース) が使用されているように、抗がん薬剤やがん診断薬剤に対する糖の導入はがん細胞のをターゲティングするの手法の一つとして様々な試みがなされている。これまでに、糖の誘導体であるアミノ糖を導入したピリジン系配位子を有する白金およびパラジウム錯体が、抗がん作用を有することが明らかとなっているが、一部の胃がん、大腸がん細胞などに対する効果が観測されたのみであった。そこで、アミノ糖を導入した白金およびパラジウム錯体の細胞毒性評価について、他のがん細胞に検査対象を広げるとともに、糖と同じく細胞内への吸収が期待されるアミノ酸に着目し、アミノ酸エステル部位を有する白金およびパラジウム錯体の合成について検討した。一般法に従い、アミノ酸を対応するエステル塩酸塩とした後、2-ピリジンカルボキシアルデヒドと反応させることでイミン配位子を合成し、白金およびパラジウムとの錯形成を行った。その結果、良好な収率で種々のアミノ酸エステル部位を有する白金およびパラジウム錯体を得ることに成功した。これらの錯体について、胃がん細胞に対する毒性評価を行ったところ、フェニルアラニンエステルを導入したパラジウム錯体について、抗がん活性が確認された。これら白金およびパラジウム錯体の分子構造を調べるために、単結晶化を行ったところ、いずれも適切な単結晶が得られ、X線結晶構造解析に成功し、詳細な分子構造が明らかとなった。これらの錯体の構造を比較すると、中心金属は異なるが、互いに同様の分子構造を有しており、平面4配位型の錯体であった。次にアミノ糖を導入した白金およびパラジウム錯体について、他のがん細胞に対する抗がん特性を調べることを目的として、がんの転移において見られる、がん細胞の足場非依存的な増殖に着目し、がん細胞の増殖抑制効果について調べたところ、転移因子となるたんぱく質のリン酸化の阻害により、足場非依存的な増殖が抑制された。さらにアミノ酸導入錯体についても検討したところ、いくつかのがん細胞の増殖を抑制するとともに、がんの転移を抑制可能であることが示唆された。これらの結果は、糖またはアミノ酸部位を有する白金およびパラジウム錯体が胃がんなどのがん細胞に対する毒性を有するだけでなく、腹膜播種などのがんの転移を抑制することも可能であることが示された。

第3章では、一重項酸素の発生能を有する光増感剤に対する糖鎖の導入反応について検討した。一般に一重項酸素の発生効率が高いとされているイリジウム錯体に着目し、これまでの研究において用いてきたアミノ糖について、縮合剤を用いたアミド結合形成反応により、2,2'-ビピリジン-4,4'-ジカルボン酸に対する導入を行った。グルコサミン、マンノサミン、ガラクトサミンの各アミノ糖を種々の縮合反応条件において検討したところ、いずれの場合も反応は進行せず、配位子の合成には至らなかった。糖鎖部のヒドロキシ基が本縮合反応を阻害していると考え、グルコサミンのヒドロキシ基の全てをアセチル保護した後、同様の縮合反応を試みたところ、反応は良好に進行し、対応する糖鎖導入配位子を合成した。しかしながら合成したグルコサミン導入配位子とイリジウムとの錯形成は進行しなかった。そこで、イオウの求核性を利用するために、チオ糖を用いた共有結合による糖鎖導入について検討した。一般法に従って、4,4'-ビス(プロモメチル)-2,2'-ビピリジンに対し、チオグルコースのアセチル保護体を反応させた。反応は良好に進行しチオグルコース導入配位子を合成した。この配位子を用いてイリジウム錯体の合成を行ったところ、対応するイリジウム錯体の合成に成功した。このアセチル保護を行った錯体では、水、および有機溶媒の両方に可溶性錯体であることが明らかとなった。

第4章では、光がん治療に適用可能な薬剤開発に必要とされる、光照射による一重項酸素の発

生能について詳細に調べた。光がん治療は化学治療と異なり、身体への副作用が小さく、近年注目されているがん治療法である。治療部位にレーザー光を照射することにより薬剤分子を励起し、三重項エネルギー移動により酸素を活性な一重項に励起することでがん細胞の治療を行うもので、切開などを必要としないことが多い。そこで一般に一重項酸素の発生効率が高いとされているイリジウム錯体に着目し、一重項酸素の発生量を発光量子収率の測定によって定量化することについて検討した。従来、一重項酸素の発生量は化学的な反応によるトラップ実験によって定量化されてきたが、近年、一重項酸素の発光である 1270 nm 付近のスペクトルから一重項酸素の発生量を定量化することが可能となっている。そこで糖鎖を有するイリジウム錯体を合成し、各種溶媒中における一重項酸素の発生量について詳細に調べた。イリジウム錯体は生体に用いる薬剤として十分な水溶性をもつが、水溶媒中における検知可能な一重項酸素の発光量は非常に少なく、微小発光を検知する必要があることから、まず DMSO (ジメチルスルホキシド) や THF (テトラヒドロフラン) に可溶性糖鎖部位をアセチル化した合成イリジウム錯体について詳細に調べた。その結果、酸素飽和条件下において、光がん治療に必要とされる一重項酸素の発生について、明確に発光スペクトルとして定量化することに成功した。また同様に一重項酸素発生能を有するポルフィリン誘導体の合成についても検討し、目的の化合物の合成に成功した。

第 5 章では、本論文で得られた結果を総括した。

以上、本論文では、PDT に適用可能な光感受性物質である糖鎖導入クロリン誘導体の合成法、および糖またはアミノ酸部位を有する白金およびパラジウム錯体の合成法について述べた。さらにこれら新薬剤をがん細胞、またはがん細胞移植マウスに適用し、抗がん治療薬として機能することについても明らかにした。

審査結果の要旨

本論文は、現在も深刻ながんに対する治療のためのグルコース導入光増感剤、および糖またはアミノ酸エステル部位を有する金属錯体の合成に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) がん治療のための化学薬剤として、アミノ酸部位を導入したピリジノイミンを配位子に有する白金およびパラジウム錯体の合成法と錯体分子構造の詳細について述べるとともに、これらの錯体のがん細胞に対する薬剤効果を有していることを明らかにしている。
- (2) アミノ糖を導入した白金およびパラジウム錯体のがん細胞に対する抗がん活性を調べることを目的として、がんの転移において見られる、がん細胞の足場非依存的な増殖に着目し、がん細胞の増殖抑制効果について調べた結果、転移因子となるたんぱく質のリン酸化の阻害により、足場非依存的な増殖が抑制されることを明らかにしている。
- (3) イリジウム錯体への糖鎖の導入反応について検討し、新規なアセチル糖を有する錯体の合成に成功するとともに、一重項酸素の直接および間接的な測定によって、この錯体が一重項酸素の発生効率が高いイリジウム錯体であることを明らかにした。
- (4) 光がん治療に適用可能な薬剤開発に必要とされる、光照射による一重項酸素の発生能について詳細に調べるために、天然系クロリン色素の合成法を確立するとともに、合成したクロリン色素が、がん細胞の減少に大きく寄与することを示した。

以上の諸成果は、がん治療に適用可能な種々の薬剤を有機合成の手法を用いて生成し、その機能について詳細に調べており、有機合成化学の分野に大きく貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。