

氏名	田中 宏明		
学位の種類	博 士 (理 学)		
学位記番号	博 甲 第 10453 号		
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	Profiling of Naquotinib, a Small Molecule Kinase Inhibitor, as EGFR and BTK Inhibitor		
主査	(低分子キナーゼ阻害剤 (Naquotinib) の EGFR 阻害剤および BTK 阻害剤としてのプロファイリング) 筑波大学准教授 理学博士 坂本 和一		
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	原田 隆平
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	澤村 京一
副査	筑波大学助教	博士 (工学)	鶴田 文憲

論 文 の 要 旨

本論文は、低分子キナーゼ阻害剤である naquotinib の性質を明らかにするために、「Naquotinib の薬理作用と作用機序に関する研究」を行い、その成果について述べている。

肺腺がんの約半数は EGFR (上皮成長因子受容体) の活性化変異が原因とされる。エルロチニブやゲフィチニブなどの EGFR 阻害剤は高い治療成績を示すが、約 1 年でほぼ全ての患者に再発が認められる。この再発原因の約半数は EGFR T790M 耐性変異が原因とされる。EGFR T790M 耐性変異に有効な薬剤は開発されておらず、EGFR T790M 耐性変異酵素阻害剤の創製が試みられていた。本論文において著者は、EGFR T790M 耐性変異酵素に着目し、naquotinib の EGFR 阻害作用および EGFR 阻害機序を明らかにし、さらに同阻害剤が併せもつ BTK 阻害作用および BTK 阻害機序を明らかにすることを目的とした。

本論文の第一章で著者は、naquotinib の EGFR 阻害作用および EGFR 阻害機序を解析し、その成果について述べている。まず著者は、酵素阻害評価、細胞増殖阻害評価、免疫化学染色、抗腫瘍評価、PK/PD 解析を通じて、本化合物が腫瘍に分布し、腫瘍内 EGFR T790M 耐性変異酵素の活性化を阻害し、腫瘍の増殖を阻害することを見出した。また著者は、naquotinib の抗腫瘍作用を認める用量の全身性投与によりマウスの一般状態に影響しないこと、および本阻害剤が野生型 EGFR をはじめとする副作用を惹起することが広く知られている酵素に阻害活性を有さないことを見出した。第一章で著者は、naquotinib が野生型 EGFR 阻害に基づくものをはじめとする副作用を惹起することなく、EGFR に起因するがん抗腫瘍作用を発揮し得ることを明らかにしたと述べている。

第二章で著者は、naquotinib の BTK 阻害作用および BTK 阻害機序を解析し、その成果について述べている。著者は、酵素阻害評価、細胞増殖阻害評価、免疫化学染色、抗腫瘍評価、PK 解析を通じて、本化合物が腫瘍に分布し、BTK に起因する腫瘍の増殖を阻害することを見出した。また著者は、naquotinib の

抗腫瘍作用を認める用量の全身性投与によりマウスの一般状態に影響しないこと、および本阻害剤が副作用を惹起することが知られている酵素に阻害活性を有さないことを見出した。第二章で著者は、naquotinib が副作用を惹起することなく、BTK に起因するがん抗腫瘍作用を発揮し得ることを明らかにしたと述べている。また著者は、naquotinib と EGFR 酵素あるいは BTK 酵素の結晶学的な関係を解析し、その成果について述べている。著者は、*in silico* 構造解析を通じて、naquotinib の EGFR 酵素阻害様式と BTK 酵素阻害様式は同じであることを見出した。また著者は、naquotinib が阻害活性を示す酵素は本化合物が共有結合するシステイン残基とゲートキーパーの立体的な位置関係が EGFR と同じ酵素に限られることを明らかにしたと述べている。

本論文において著者は、*in vitro* および *in vivo* 薬理評価を通じて、共有結合型低分子キナーゼ阻害剤である naquotinib が EGFR 阻害剤あるいは BTK 阻害剤として、同酵素に起因するがん抗腫瘍作用を発揮し得ることを明らかにした。また著者は、*in silico* 構造解析を通じて、naquotinib が阻害活性を示す酵素は本化合物が共有結合するシステイン残基とゲートキーパーとの位置関係が EGFR と同じ酵素に限られることを明らかにした。共有結合型の阻害剤は標的を不可逆的に阻害するため、副作用も強力かつ持続的であることが懸念されるが、著者は、酵素選択性を高めることで、強力でありながら安全な共有結合型酵素阻害剤を創製し得ることが明らかになったと述べている。

審 査 の 要 旨

本論文は、低分子キナーゼ阻害剤である naquotinib の性質に着目し、(1) 本化合物が EGFR 阻害剤として同酵素に起因するがん抗腫瘍作用を発揮し得ること、(2) 本化合物が BTK 阻害剤として同酵素に起因するがん抗腫瘍作用を発揮し得ることを明らかにした。また、naquotinib が阻害活性を示す酵素は本化合物が共有結合するシステイン残基とゲートキーパーとの位置関係が EGFR と同じ酵素に限られることを明らかにした。これらの研究成果は、酵素選択性を高めることで、強力でありながら安全な共有結合型酵素阻害剤を創製し得ることを示唆したもので、学術的にも大きな意義があるばかりでなく、耐性変異酵素および競合型阻害剤では阻害できない標的に対する阻害剤創製の道を拓くもので、その功績は大きい。

令和4年1月25日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。