

氏名(本籍)	遠藤美香(東京都)			
学位の種類	博士(生物科学)			
学位記番号	博甲第5718号			
学位授与年月日	平成23年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	生命環境科学研究科			
学位論文題目	Studies on Novel Pharmacological Therapies That Improve Efficacy and Safety of Cytotoxic Anti-cancer Drugs (細胞障害性抗がん剤の効果と安全性を改善する新規薬剤治療に関する研究)			
主査	筑波大学准教授	博士(理学)	中田和人	
副査	筑波大学教授	理学博士	漆原秀子	
副査	筑波大学教授	理学博士	林純一	
副査	筑波大学教授	理学博士	沼田治	

論文の内容の要旨

現在までに、がん細胞の増殖能を利用した抗がん剤(細胞障害性抗がん剤)が数多く開発され、がん患者さん治療に適用されてきた。しかし、このような細胞障害性抗がん剤は増殖性の正常細胞(骨髄細胞や腸上皮細胞)にも同様に作用してしまうため、副作用として重篤な骨髄抑制や下痢などを引き起こすことが知られている。そこで本研究では、実際の治療において有効性が確認されているものの、重篤な副作用を呈する2つの細胞障害性抗がん剤に着目し、それらの薬効を更に増強し、逆に副作用を軽減できる以下に示す3つの新規治療戦略を設計した。そして、それらの効果をヒトがん細胞やマウスモデルを用いて評価し、細胞障害性抗がん剤を駆使した新規治療法の有用性を示すことに成功した。

<新規トポイソメラーゼ1(Topto1)阻害剤TP300による新規治療戦略>

現在、臨床で最も使用されているTopto1阻害剤のイリノテカン[®]はカルボキシエステルゼにより活性本体SN-38に変換される水溶性プロドラッグである。イリノテカン[®]の問題点は重篤な下痢と個人差である。重篤な下痢は、イリノテカン[®]がアセチルコリンを阻害することで発症する投与直後の下痢と、イリノテカン[®]が肝臓でUGT1A1により無毒化され、腸管内に排出されたグルクロン酸抱合SN-38が腸内細菌酵素によりSN-38に戻され、腸と肝臓を循環することで発症する遅延性の下痢に分けられる。薬効と毒性の個人差はカルボキシエステルゼ活性とUGT1A1のSNPsに起因する。さらに、SN-38はがん細胞で高発現している薬剤排出ポンプBreast cancer resistance protein(BCRP)により細胞外へ排出されてしまうため、その薬効が低下することも問題になっている。そこで、SN-38とは異なる構造をもつ約80のTopto1阻害化合物を合成し、BCRP陽性のがん細胞にも強い細胞増殖抑制活性を示す3076を見出した。3076は疎水性のため、非酵素的に速やかに3076に変換されるプロドラッグTP300を見出した。このTP300はイリノテカン[®]とは異なり、アセチルコリン阻害活性を示さず、グルクロン酸抱合を受ける部位を有していないため、重篤な下痢の発症を抑えることが期待できる。事実、ヒトがん細胞株を移植したマウスモデルにおいて、BCRPの発現の有無に

関わらず TP300 がイリノテカンよりも強い抗腫瘍活性を示すことを確認した。現在、TP300 は胃がんに対する臨床試験（Phase 2）に進んでいる。

<腫瘍選択的な新規 DPD 阻害剤とカペシタビンとの併用治療戦略>

カペシタビンは生体内酵素により活性本体の 5-FU へ変換されるプロドラッグである。最終変換酵素 thymidine phosphorylase (TP) が腫瘍組織で高発現しているため、5-FU 濃度は正常組織中よりも腫瘍組織中で高くなることが期待できる。しかし、5-FU は代謝酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) により不活性化されるため、DPD 活性の高い腫瘍ではカペシタビンの効果が弱い。腫瘍中の DPD 活性を抑制することで、カペシタビンの効果を増強できると考えられるが、全身の DPD を阻害した場合には、カペシタビンの効果を増強すると同時に細胞毒性も増強してしまう。そこで、カペシタビンと同様の変換酵素を利用して、腫瘍選択的に DPD 阻害剤 5-vinyluracil (5-VU) を産生するようにデザインした化合物群を合成し、4889 を見出した。本研究では、DPD 高発現のがん細胞を移植したマウスモデルに対して、カペシタビンと 4889 を併用することで細胞毒性の増強なく抗がん効果を増強できることと、逆に全身性の DPD 阻害剤と併用した場合には薬効と毒性が共に増強する安全性の低い治療法になることを確認した。これらの結果は、カペシタビンと 4889 の併用治療が DPD 高発現の腫瘍をもつがん患者さんに対して有効であることを示唆している。

< TP を腫瘍選択的に誘導できる Cyclophosphamide (CPA) とカペシタビンとの併用治療戦略>

カペシタビンの薬効発現にはがん細胞における TP 活性の亢進が必須である。しかし、TP 活性の低いがん細胞も存在するため、その薬効発現には患者差が生じてしまう。そこで、TP 活性の低いがん細胞においては、TP の活性を腫瘍選択的に誘導できる薬剤とカペシタビンとの併用治療が有用であるという作業仮説のもと、カペシタビンとの併用抗がん剤を各種検討した。その結果、細胞障害性抗がん剤の CPA が腫瘍組織選択的に TP 活性を誘導できることを見出した。さらに、マウスモデルにおいて、CPA とカペシタビンとの併用治療が TP 活性の低い腫瘍に対し、毒性の増強無く抗がん作用を示すことを確認できた。現在、CPA とカペシタビンの併用治療戦略は乳がんに対する臨床試験（Phase 2）に進んでいる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、薬効と副作用のバランスが常に問題となる細胞障害性の抗がん療法において、生化学・細胞生物学・実験動物学的な裏づけを基に一定の治療効果を証明し、さらにそのうち 2 種の治療戦略が実際の臨床試験に進んでいることから、本研究は抗がん研究の飛躍に貢献していると言える。特に、薬理効果と副作用の発現機構が既知の細胞障害性抗がん剤に着目し、同様またはそれ以上の薬効を発現するものの、副作用を軽減できるプロドラッグ群を合成・併用することで、巧みに細胞障害性抗がん剤の効果と安全性を向上させている点は独創性に秀でていと評価した。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。