HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A Study on a New Caging Method Aimed at Visible Light-Activable Anticancer Drugs [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	斉, 嘉俊
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第16103号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93288
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Jiajun_Qi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（生命科学）　氏 名　斉　嘉俊

審査担当者	主査	教 授　玉置　信之
	副査	教 授　門出　健次
	副査	教 授　居城　邦治
	副査	准教授　津田　真寿美

学 位 論 文 題 名

A Study on a New Caging Method Aimed at Visible Light-Activable Anticancer Drugs
（可視光活性化抗がん剤を目指した新しいケージド手法の研究）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、光の作用で薬効を変化させうる新しい薬を開発して、望みのタイミングと場所で光を照射して薬効を発揮することで、正常細胞に悪影響を与えることなく患部のみで疾病を治癒するphotopharmacology と呼ばれる手法が注目を集めている。しかし、薬に官能基を介して光脱離部を導入することで光応答性プロドラッグを得る従来の手法では、多くの場合、生体に本質的に有害な紫外光を用いる必要があり、また、光脱離基が芳香族を含む大きな構造を有し、脱離後に生体に悪影響を与える可能性があるなどの問題点があった。そのため、応答波長がより長波長の可視域にあり、光脱離基がより小さい光応答性プロドラッグを得る手法が望まれている。

本論文は、このような現況にある光応答性プロドラッグを得る手法について、イミダゾール誘導体に対する新規な反応の発見をきっかけに、その反応を使って生理活性が知られているイミダゾール誘導体を、脱離基が小さい可視光応答性プロドラッグへと誘導することに成功し、得られたプロドラッグをがん細胞へ適用した際の可視光応答的な生理活性の変化を調べ、その成果をまとめたものである。以下に研究の成果を簡単にまとめてそれを評価する。

本研究では、がん細胞の増殖や運動に密接に関係がある TGF - β1 シグナル伝達経路を阻害するイミダゾール系化合物 SB431542 をジメチルアミンの存在下で酸化すると、ジメチルアミノ基がイミダゾール環の C2 炭素に挿入された化合物（ASB）を生成することを見出した。ASB は青色光である波長 450 nm までの光を吸収し、当該青色光下で 96%の収率で SB431542 を再生した。その際の副生成物は、脱離基であるシメチルアミノラジカル由来の低分子量の化合物のみであった。がん細胞に ASB を添加したところ、暗所では TGF - β1 シグナル伝達経路の阻害の指標である Smad2 のリン酸化や細胞運動の阻害が見られなかった。一方で ASB を添加して、405 nm 光を照射した場合、SB431542 を添加したときと同様に Smad2 のリン酸化や細胞運動の阻害が見られた。すなわち、ASB は可視光応答的に TGF-β 1 シグナル伝達経路を阻害するプロドラッグとしての働きを示すことが明らかとなった。同様の方法で、他のイミダゾール系生理活性物質であるニューロダジンやロフィンにおいても SB431542 と同様のプロドラッグ化と光反応が確認できた。すなわち、本手法の一般性が確認できた。

これを要するに、著者は、生体機能を光で制御する光応答性プロドラッグ分野において新たなプロドラッグ化の手法を発見したものであり、生命科学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。