



Title	Development of Poly(glutamic acid) Derivatives Conjugated with Ligands of Proximal Enzymes for Synergistic Inhibition of Cancer Cell Metabolism
Author(s)	木場, 勇希
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105414
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (木場 勇希)	
論文題名	Development of Poly(glutamic acid) Derivatives Conjugated with Ligands of Proximal Enzymes for Synergistic Inhibition of Cancer Cell Metabolism (がん細胞代謝の相乗的な阻害を目的とした近接酵素群リガンドを有するポリグルタミン酸誘導体の創製)
論文内容の要旨	
がんは治療の困難な疾患で、2020 年の全世界の死亡者数のうち約 17%はがんが原因である。現在のがん治療は手術療法、放射線療法、化学療法という三つの大きな柱からなる。中でも、切除不可能ながんや、転移性のがんに対して最も有効なのは化学療法であり、新規抗がん剤の創薬研究が盛んに行われている。従来の抗がん剤は、細胞の DNA や RNA の合成阻害といった細胞非選択的な毒性を有しており、その重篤な副作用が問題である。そのため、近年は選択性の向上を目指し、がん細胞に過剰発現するタンパク質や酵素を標的とした分子標的薬が開発されてきた。しかしながら、従来の分子標的薬は非特異的な細胞毒性や正常細胞上に発現した同一のタンパク質またはアイソフォームの阻害等による副作用が課題である。 タンパク質などの生体分子は種々の弱い相互作用を組み合わせ、標的分子と多価的に相互作用することで、特異的な分子認識を行っている。この分子認識に着想を得て、分子標的薬のがん細胞選択性の向上を目的として、多数のリガンドに由来する多価相互作用によって標的の生体分子や細胞を認識する高分子やナノ粒子が開発されてきた。しかしながら、依然として副作用が課題であり、高い抗がん効果と選択性を併せ持つ革新的な分子設計戦略が求められている。 がん細胞の生存や増殖といった特徴的な代謝は限られた分子メカニズムに大きく依存するため、作用機序の異なる薬剤を適切に併用し、そのような代謝メカニズムを同時に阻害することで相乗的に薬効を増強し、選択性を向上可能であることが報告されている。近年、時空間的に制御され近接した複数種の酵素（近接酵素群）が協同的ながん細胞の代謝を促進することが報告されている。そのため、近接酵素群を阻害することができれば副作用を軽減しつつ、高い治療効果が実現できると考えられる。しかしながら、近接酵素群を標的として、がん細胞機能を選択的かつ相乗的に阻害する高分子材料の報告例はなかった。 本研究では、がん細胞の増殖や遊走を協同的に促進する炭酸脱水酵素 IX (CAIX) とマトリックスメタロプロテアーゼ 14 (MMP14) からなる近接酵素群に着目した。CAIX は、低酸素誘導性の膜貫通型酵素であり、解糖系により酸性化した細胞内 pH を中和することでがん細胞の生存を促進する。また、MMP14 は CAIX により活性化を受け、細胞外マトリックスを分解することでがん細胞の遊走や転移を促進する。そのため、CAIX と MMP14 からなる近接酵素群を阻害できれば、相乗的ながん細胞の代謝を阻害可能であると期待される。そこで、CAIX と MMP14 からなる近接酵素群を標的として、それぞれの酵素に対する低分子阻害剤 U 及び T をポリグルタミン酸 (PGA) に導入した近接酵素群標的の高分子 PGA-UT を合成し、本高分子が多価相互作用によりがん細胞の増殖及び遊走に及ぼす影響を明らかにした。 第一章では主鎖長が 800-mer の PGA-UT を合成し、ヒト乳がん細胞 (MDA-MB-231) の増殖及び遊走に対する阻害効果を評価した。第二章では高分子主鎖長やリガンドの密度とその比率が、がん細胞増殖阻害能、相乗性、及び選択性へおよぼす影響を体系的に評価することで近接酵素群を標的とした高分子の設計指針を示した。第三章では三次元がんスフェロイドモデルを作製し、PGA-UT の主鎖長が有効性に与える寄与を <i>in vitro</i> で検証した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (木場 勇希)			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	教授	松崎 典弥
	副 査	教授	平野 康次
	副 査	教授	劔 隼人
	副 査	教授	木田 敏之
	副 査	教授	安田 誠
	副 査	教授	正岡 重行
	副 査	教授	鳶巢 守
	副 査	教授	菊地 和也
	副 査	教授	森 直
	副 査	教授	藤塚 守
	副 査	教授	家 裕隆

論文審査の結果の要旨

がんは治療の困難な疾患で、2020 年の全世界の死亡者数のうち約 17%はがんが原因である。現在のがん治療は手術療法、放射線療法、化学療法という三つの大きな柱からなる。中でも、切除不可能ながんや、転移性のがんに対して最も有効なのは化学療法であり、新規抗がん剤の創薬研究が盛んに行われている。従来の抗がん剤は、細胞の DNA や RNA の合成阻害といった細胞非選択的な毒性を有しており、その重篤な副作用が問題である。そのため、近年は選択性の向上を目指し、がん細胞に過剰発現するタンパク質や酵素を標的とした分子標的薬が開発されてきた。しかしながら、従来の分子標的薬は非特異的な細胞毒性や正常細胞上に発現した同一のタンパク質またはアイソフォームの阻害等による副作用が課題である。タンパク質などの生体分子は種々の弱い相互作用を組み合わせ、標的分子と多価的に相互作用することで、特異的な分子認識を行っている。この分子認識に着想を得て、分子標的薬のがん細胞選択性の向上を目的として、多数のリガンドに由来する多価相互作用によって標的の生体分子や細胞を認識する高分子やナノ粒子が開発されてきた。しかしながら、依然として副作用が課題であり、高い抗がん効果と選択性を併せ持つ革新的な分子設計戦略が求められている。がん細胞の生存や増殖といった特徴的な代謝は限られた分子メカニズムに大きく依存するため、作用機序の異なる薬剤を適切に併用し、そのような代謝メカニズムを同時に阻害することで相乗的に薬効を増強し、選択性を向上可能であることが報告されている。近年、時空間的に制御され近接した複数種の酵素（近接酵素群）が協同的にがん細胞の代謝を促進することが報告されている。そのため、近接酵素群を阻害することができれば副作用を軽減しつつ、高い治療効果が実現できると考えられる。しかしながら、近接酵素群を標的として、がん細胞機能を選択的かつ相乗的に阻害する高分子材料の報告例はなかった。

本研究では、がん細胞の増殖や遊走を協同的に促進する炭酸脱水酵素 IX (CAIX) とマトリックスメタロプロテアーゼ 14 (MMP14) からなる近接酵素群に着目した。CAIX は、低酸素誘導性の膜貫通型酵素であり、解糖系により酸性化した細胞内 pH を中和することでがん細胞の生存を促進する。また、MMP14はCAIXにより活性化を受け、細胞外マトリックスを分解することでがん細胞の遊走や転移を促進する。そのため、CAIXとMMP14からなる近接酵素群を阻害できれば、相乗的にがん細胞の代謝を阻害可能であると期待される。そこで、CAIXとMMP14からなる近接酵素群を標的として、それぞれの酵素に対する低分子阻害剤U及びTをポリグルタミン酸 (PGA) に導入した近接酵素群標的高分子PGA-UTを合成し、本高分子が多価相互作用によりがん細胞の増殖及び遊走に及ぼす影響を明らかにした。

以上のように、本論文は博士論文として価値あるものと認められた。