

Title	新規抗腫瘍セレブロシドの構造活性相関とその作用メカニズムの研究
Author(s)	小林, 栄一
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40303">https://hdl.handle.net/11094/40303</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	こ ばやし えい いち 小 林 栄 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 7 9 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 1 月 27 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	新 規 抗 腫 瘍 セ レ プ ロ シ ド の 構 造 活 性 相 関 と そ の 作 用 メ カ ニ ズ ム の 研 究
論 文 審 査 委 員	(主 査) 教 授 卜 部 格 (副 査) 教 授 山 田 靖 宙 教 授 室 岡 義 勝 教 授 小 林 昭 雄

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は全5章より構成され、海洋生物のカイメンより単離した新規なセレプロシド（アゲラスフィンと命名）の抗腫瘍活性、免疫賦活活性、構造活性相関を調べ、構造活性相関に基づき活性の高い新規抗腫瘍物質 KRN7000 を合成し、その薬理活性、作用メカニズムについての一連の研究をまとめたものである。

第1章では、カイメンから単離された新規なセレプロシドであるアゲラスフィン類の抗腫瘍作用について述べている。単離された糖脂質は、糖の部分とセラミドの部分から成り、これらの結合様式（ $\alpha$ 結合または $\beta$ 結合）により2つのグループに大別している。構成糖はグルコースまたはガラクトースである。アゲラスフィン類は、腫瘍細胞に対し直接の細胞毒性を示さず、宿主を介して抗腫瘍活性を示すものと思われる。アゲラスフィン類のうち $\alpha$ 結合を持つものは、ここで使用したいくつかの腫瘍に対して、ペスタチンやレンチナン等の既存の免疫賦活物質よりもかなり強い抗腫瘍活性を持つことを示している。

第2章では、抗腫瘍作用の発現は、宿主の免疫機能の活性化を介したものであることを示している。アゲラスフィン類は正常のマウスのナチュラルキラー活性（NK活性）を増強するほか、担ガンにより低下したマウスNK活性を正常マウスレベル以上に上昇させることを示している。なお、NK活性はリンパ球の一種であるナチュラルキラー細胞（NK細胞）によって担われ、NK細胞は、ガンに対するエフェクター細胞の一つとして知られている。

第3章では、種々のアゲラスフィン類を化学合成し、天然物由来の微量不純物の影響の可能性を排除するとともに、合成したセレプロシドの構造活性相関を調べている。構成成分であるセラミド（アゲラスフィン類のセラミドの長鎖部分を短くしたもの）といくつかの糖の組合せ、結合様式を中心に検討している。その結果、強い抗腫瘍活性を示すためには、糖とセラミドが $\alpha$ 結合であること、構成糖はピラノース型で2, 4位の水酸基の存在およびその立体配置が重要であることを示している。

第4章では、医薬の開発候補品選定のため、構造活性相関を基に多数の化合物を合成し、マウスに対する抗腫瘍活性とリンパ球増殖促進活性、ヒトのリンパ球の増殖促進活性を調べている。脂肪酸の鎖長、スフィンゴシンの長鎖塩基の鎖長の他、セラミド部分の不斉炭素に結合する水酸基の立体配置も抗腫瘍活性に重要であることを示している。

こうした検討を基に最も強力な抗腫瘍性を期待できる物質として KRN7000 を選定している。

第 5 章では、KRN7000 の抗腫瘍活性、作用メカニズムについて検討している。KRN7000 は、様々な腫瘍モデルに対し従来の免疫賦活物質をはるかに凌ぐ抗腫瘍活性を持っており、また生体で抗原提示機能を担う主役とされる樹状細胞を第一ターゲットとし、強い NK 細胞活性化作用を持つなど従来にない、特徴のある作用メカニズムを持つことを示している。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、新しい抗腫瘍剤として開発に値する優れた免疫調節物質を合成し、その薬理活性、作用メカニズムを明らかにすることを目的としたもので、主な成果を要約すると次の通りである。

- (1) 海洋生物のカイメンより単離した新規なセプレロシドであるアゲラスフィンの抗腫瘍作用は、腫瘍細胞に対し直接の細胞毒性を示すものではなく、宿主を介して抗腫瘍活性を示すものであることを明らかにしている。そして、その抗腫瘍活性が、既存の免疫調節物質よりもかなり強いことを見出し、アゲラスフィンが目的とする新しい抗腫瘍剤のリード化合物になりうることを明らかにしている。
- (2) アゲラスフィンは正常マウスのナチュラルキラー活性を増強するほか、担ガンにより低下したマウスのナチュラルキラー活性を正常マウスレベル以上に上昇させることを明らかにし、その抗腫瘍作用の発現が、宿主の免疫機能の活性化を介したものであることを示している。
- (3) 種々のアゲラスフィン類を合成し、その構造活性相関を調べ、強い抗腫瘍活性を示すためには、糖とセラミドが  $\alpha$  結合であること、構成糖はピラノース型で、2, 4 位の水酸基の存在およびその立体配置が重要であることを明らかにしている。
- (4) マウスに対する抗腫瘍活性とリンパ球増殖促進活性、および、ヒトのリンパ球増殖促進活性について、構造活性相関をさらに詳しく検討し、脂肪酸の鎖長、スフィンゴシンの長鎖塩基の鎖長、セラミド部分の不斉炭素に結合する水酸基の立体配置が抗腫瘍活性に重要であることを明らかにしている。
- (5) 上記の構造活性相関に関する知見をもとに、新しい抗腫瘍剤の開発候補物質として、KRN7000 を合成している。
- (6) KRN7000 が、従来の免疫賦活物質をはるかに凌ぐ抗腫瘍活性を持ち、樹状細胞を第一ターゲットとする強いナチュラルキラー細胞活性化作用を持つという、従来にない特徴ある作用メカニズムであることを明らかにしている。

以上のように、本論文は、天然から単離したアゲラスフィンをリード化合物とし、その構造活性相関をもとに、抗腫瘍活性を持つ KRN7000 を合成し、その作用メカニズムを明らかにしたもので、これらの成果は生化学および応用生物工学の分野に貢献するところ大である。よって本論文は、博士論文として価値あるものと認める。