

Title	Synthesis and Antitumor Activity of New Duocarmycin Derivatives
Author(s)	網城, 宣善
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42870">https://hdl.handle.net/11094/42870</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>〉</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	あみ 網	しろ 城	のぶ 宣	よし 善
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)			
学位記番号	第 1 5 7 3 0 号			
学位授与年月日	平成12年9月29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	Synthesis and Antitumor Activity of New Duocarmycin Derivatives (新規デュオカルマイシン誘導体の合成と抗腫瘍活性)			
論文審査委員	(主査) 教授 村井 眞二			
	(副査)			
	教授 井上 佳久	教授 馬場 章夫	教授 黒澤 英夫	
	教授 真嶋 哲朗	教授 田中 稔	教授 野村 正勝	
	教授 池田 功	教授 神戸 宣明	教授 松林 玄悦	
	教授 坂田 祥光			

#### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、新規デュオカルマイシン誘導体を合成し、その抗腫瘍活性について検討したものである。本論文は緒言と本論六章および総括で構成されている。

緒言では、本研究の背景と目的および概要について述べている。

第一章では、デュオカルマイシン類のセグメントB部位を6員環ヘテロアリアルアクリロイル基に化学変換した誘導体の合成法を示している。そして、その抗腫瘍活性、毒性、物性（水溶性）と構造との相関関係について明らかにしている。

第二章では、デュオカルマイシン類のセグメントB部位を5員環ヘテロアリアルアクリロイル基及びディスタマイシントタイプへ化学変換した誘導体の合成法を示している。さらに、デュオカルマイシン誘導体の作用機構を解析し、その生物活性との相関関係について考察している。

第三章では、デュオカルマイシン類の天然型セグメントBのトリメトキシインドールにスペーサーとして二重結合を挿入した誘導体の合成法を示している。そして、その抗腫瘍活性、毒性と構造との相関関係について明らかにしている。

第四章では、デュオカルマイシン類のセグメントA部位A環3位を修飾した新規誘導体の合成手法について論じ、その生物活性の結果から、その構造と抗腫瘍活性および毒性の相関について考察している。さらに、新規デュオカルマイシン誘導体の有する毒性について詳細な試験を行い、毒性が軽減している誘導体をいくつか見出している。

第五章では、デュオカルマイシン類のセグメントA部位7位への官能基の新しい導入法を示し、その生物活性の結果から、その構造と抗腫瘍活性および毒性の相関について示している。

第六章では、デュオカルマイシン類の8位フェノール性水酸基へ新しい保護基の導入を行うことにより、新規なプロドラッグを合成し、そのプロドラッグとしての性質について明らかにしている。

総括では、上記の結果をまとめるとともに、本研究の意義について論じている。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、天然物デュオカルマイシン類の各部位について誘導体の合成を展開し、その生物的活性を研究することで、その構造と生物的性質の相関関係について明らかにするものである。主な成果を要約すると以下の通りとなる。

- (1) セグメントB部位のスペーサーとしての二重結合が、活性発現には必要であり、毒性の軽減効果を示すことを明らかにしている。また、水溶性が改善された新規誘導体を見出している。さらに、新規誘導体とウシ胸腺 DNA との反応性の解析から、生物活性と作用機構との相関関係について示している。
- (2) セグメントA部位A環3位の効率的な官能基の導入法について示し、その誘導体の詳細な生物的性質の検討より、臨床化合物 KW-2189 の活性本体よりも毒性が軽度である3位誘導体を見出している。
- (3) これまで官能基の導入が達成されていないセグメントAの7位への官能基の新しい導入法を見出している。さらに、新規7位誘導体は、これまでとは異なる活性プロファイルを有していることを示している。
- (4) セグメントAの8位フェノール性水酸基へ新しい保護基の導入を行うことにより、臨床化合物 KW-2189 とは異なるヒト血清中でも代謝活性化される種差のない新規プロドラッグを見出している。

以上のように本論文は、天然物デュオカルマイシン類の新しい誘導体の合成法について示し、それぞれの新規誘導体の抗腫瘍活性、毒性、物性を明らかにしている。これらの成果は、有機合成化学の分野のみならず医薬品化学の発展にも寄与するものと期待される。よって、本論文は、博士論文として価値あるものと認める。