

論文内容の要旨

博士論文題目 Development of S-Glycosylated Porphyrins for Photodynamic
Therapy Photosensitizers

(光線力学療法剤としてのチオグルコース連結ポルフィリン類の開発)

氏 名 Arif Fadlan

(論文内容の要旨)

光線力学療法 (Photodynamic Therapy, PDT) は外科的治療が極めて困難な個所や微細な腫瘍の治療に適した治療法として実際に利用されている。本手法は光増感作用ならびに腫瘍集積性を持つ薬剤分子を用い、低エネルギーレーザーなどの光照射によって活性酸素を発生させることで、分子近傍の腫瘍組織のみを殺傷するものである。また、光非照射下では毒性を示すことなく正常組織へのダメージが少ないことから、患者に対する負荷を大きく軽減した治療法として注目されている。しかし、光増感薬剤分子 (PS 分子) の腫瘍集積性がいまだ満足のいくものではないといったことが長らく問題となっている。一方、糖鎖による PS 分子の修飾により、組織への取り込み能と水溶性が向上することが分かっているが、その糖連結位置の違いによって活性や取り込み能がどのように変化するのかといったことはあまり知られていない。本論文では、糖の連結位置を変化させたポルフィリン-グルコース連結 PS 分子を合成し、その結合位置の違いによる物性ならびに生物活性の差異を明らかにした。

第1章は緒言として、PDT の原理および手法と、それに用いられる PS 分子について概説した。そしてそれら PS 分子設計における最近の展開と問題点を挙げ、本研究の目的と解決法、分子デザインを提案した。

第2章では、ポルフィリンとの連結させる D-グルコース誘導体の合成について述べた。ポルフィリンとの連結を容易にし、加水分解の影響を受けにくくするため、連結部位としてチオール基を有した糖、すなわちデオキシチオグルコ

ース誘導体を合成した。2 位置換体は D-マンノース、3 位置換体はジアセトン-D-グルコース、4 位置換体は D-ガラクトース、6 位をチオール化した化合物は D-グルコースより導いた。これらチオグルコース誘導体は無保護ではチオール部位が酸化を受けやすいため、全てアセチル化した保護体として合成した。

第 3 章では、前章で合成したチオグルコース誘導体を用い、テトラキス（ペンタフルオロフェニル）ポルフィリン（TFPP）との 1:1 連結化合物を合成した。続いて加水分解による水酸基の脱保護を経て、スルフィド結合を介してグルコースの 2 位、3 位、4 位、6 位で連結した TFPP-グルコース連結体へと導いた。

第 4 章では、前章にて得た TFPP-グルコース連結体を用い、物性ならびに生物活性を調査した。物性では、一重項酸素発生の量子収率は差異が見られなかったものの、水酸化物ラジカル発生の量子収率は $2 < 1 < 4 < 3 \ll 6$ 位連結体の順で向上した。生物活性に向けた RGK 細胞による取り込み実験では 4 位連結体が最も良好な結果を与えた。これら連結体は暗所では細胞毒性を示すことなく、光照射によって活性を発現することが確かめられ、HeLa 細胞株、U251 細胞株、ならびに RGK 細胞株に対する光細胞毒性試験においては 1 位、3 位、4 位連結体が、2 位および 6 位連結体より強い活性を示すことを明らかにした。

第 5 章では、前章までの TFPP-グルコース 1:1 連結体での結果を踏まえ、TFPP に対するグルコースの付加様式ならびに付加数と生物活性との相関を解明するために、3-および 4-チオグルコース誘導体を用いて、多連結体（1:2（*cis*-および *trans*-置換）、1:3、及びならびに 1:4 結合体）のアセチル保護体を合成した。

第 6 章では、本研究の成果について総括した。本論文で合成したポルフィリン-グルコース連結化合物群は、現在課題となっている PDT における薬剤の腫瘍細胞集積性を改善し、PDT への実用的臨床応用へ展開されることが期待できる展望を述べた。

氏 名	Arif Fadlan
-----	-------------

(論文審査結果の要旨)

光線力学療法 (Photodynamic Therapy, PDT) は薬剤と光照射を活用した治療法であり、主にポルフィリン類を中心とした感光ユニットを有する腫瘍集積性分子を細胞組織に導入、光照射を行うことで治療を行う。用いられる光増感分子は暗条件下では活性および毒性を示さない一方、光照射化において励起状態からのエネルギー移動によって一重項酸素やラジカル種を発生させることで、その分子が集積する腫瘍組織のみを選択的に殺傷することができる。そのため、正常組織に大きな障害を与えることがなく、低エネルギーレーザーを照射した組織を選択的に治療できる。しかしながら、光増感分子の腫瘍に対する選択的集積性の問題が長らく解決されておらず、光増感分子のデザインが腫瘍選択性に与える影響の解明が必要となっている。本博士論文は、水溶性向上ならびに腫瘍組織集積の選択性に影響する D-グルコースを、加水分解が起こりにくくポルフィリン骨格への導入が容易となるスルフィド結合によって連結させたポルフィリン-グルコース連結誘導体を合成し、グルコースの連結位置による抗腫瘍活性、細胞毒性の変化を解明する研究に従事したものである。主な成果は、以下のように要約される。

1. スルフィド結合を介したポルフィリン-グルコース連結誘導体の合成に向け、D-グルコースの 2 位、3 位、4 位、または 6 位にチオール基を導入したグルコース誘導体を合成した。グルコースの保護基は、チオール基と水酸基上とで選択的に除去が可能なアセチル基とし、すべての官能基をアセチル基にて保護した化合物として得た。3-および 6-チオグルコース類縁体は D-グルコースとその誘導体より、2-チオ体は D-マンノース、4-チオ体は D-ガラクトースより合成した。3-および 4-チオ体はアノマー位の立体化学が α/β の混合物として得られ、2-および 6-チオ体は単独の β 配向体として得られた。
2. これらのチオグルコース誘導体のテトラキス (ペンタフルオロフェニル) ポルフィリン (TFPP) への芳香族求核置換反応により、1:1 付加体を合成した。6-チオ体の反応性が著しく低下したものの、チオール上アセチル基の選択的脱保護の条件下にて、4 つのグルコースすべてで TFPP との 1:1 付加体を得

た。こうして得られた付加体の水酸基上アセチル基をすべて除去することで、スルフィド結合によって連結し、グルコースの付加位置が異なる 4 つの TFPP-グルコース 1:1 連結体を得た。

3. 得られた TFPP-グルコース 1:1 結合体を用い、これまでの 1 位連結体とともに、物性並びに生物活性の調査を行った。水溶性は $1 < 3 < 4 < 6 < 2$ 位連結体の順で向上し、RGK 細胞による取り込み実験では 4 位連結体が最も良好な結果を与えた。一方、一重項酸素発生量子収率には差異が見られなかったものの、ヒドロキシラジカル発生量子収率は $2 < 1 < 4 < 3 < 6$ 位連結体の順で向上した。これら連結体は暗所では細胞毒性を示すことなく、光照射によって活性を発現することが確かめられ、HeLa 細胞株、U251 細胞株、ならびに RGK 細胞株に対する光細胞
4. 毒性試験においては 1 位、3 位、4 位連結体が、2 位および 6 位連結体より強い活性を示した。
5. 上記の TFPP-グルコース 1:1 連結体での結果を踏まえ、TFPP に対するグルコースの付加様式ならびに付加数と生物活性との相関を解明するために、3-および 4-チオグルコース誘導体を用いて、多連結体 (1:2 (*cis*-および *trans*-置換)、1:3、及びならびに 1:4 結合体) のアセチル保護体を合成し、構造決定を行った。

以上のように、本論文では、スルフィド結合にてポルフィリン誘導体と D-グルコースが連結した分子を合成し、そのグルコースの結合様式が抗がん活性に大きく影響することを明らかにした。また、これら TFPP-グルコース連結体は暗所では細胞毒性を示さず、光照射によってのみ活性を示すことから、PDT への応用に充分適用できることを見出した。本論文の研究成果は、PDT におけるさらなる腫瘍集積性の向上に向けた研究として、学術上高い貢献が認められる。以上より、審査委員一同は、本論文が関連の物質科学の発展に資するものと認め、博士 (理学) の学位論文として価値あるものと認めた。