

氏名	横川 達史		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位授与番号	博甲第2930号		
学位授与の日付	平成17年 3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	抗腫瘍性ヌクレオシド, 1-(3- <i>C</i> -ethynyl-β-D- <i>ribo</i> -pentofuranosyl)cytosine (ECyd, TAS-106) 及び 1-(3- <i>C</i> -ethynyl-β-D- <i>ribo</i> -pentofuranosyl)uracil (EUrd) の RNA 合成阻害機構の解析, 並びに RNA 合成阻害により誘導される細胞死の分子機構の解析		
論文審査委員	教授 綿矢 有佑	教授 木村聰城郎	助教授 金 恵淑

学位論文内容の要旨

1-(3-*C*-ethynyl-β-D-*ribo*-pentofuranosyl)cytosine (ECyd, TAS-106) 及び 1-(3-*C*-ethynyl-β-D-*ribo*-pentofuranosyl)uracil (EUrd) は, RNA 合成阻害を主作用として *in vitro* 及び *in vivo* において優れた抗腫瘍効果を示す新規抗腫瘍性ヌクレオシドアナログである. がん化学療法において抗がん剤の作用機序を明確にすることは, 抗腫瘍効果及び副作用の発現を予測するうえで極めて重要である. そこで, ECyd 及び EUrd の抗腫瘍効果に直接影響すると考えられる RNA 合成阻害機構, 及びそれに伴い誘導される細胞死の分子機構について解析した.

ECyd 及び EUrd は細胞内においてトリリン酸体である ECyd 5'-triphosphate (ECTP) 及び EUrd 5'-triphosphate (EUTP) に代謝活性化され, 細胞のRNA 合成を選択的に阻害することで抗腫瘍効果を発揮する. 本論文において, ECTP 及び EUTP は RNA 合成においてそれぞれ CTP 及び UTP に対して競合的かつ可逆的に阻害し, RNA polymerase I に対して ECTP は CTP の約 380 倍, EUTP は UTP の約 150 倍の親和性を有することが明らかとなった. また, RNA 合成阻害に伴って誘導される細胞死の分子機構について ECyd を用いて解析した結果, ECyd が誘導する細胞死においてrRNA が断片化されることが明らかとなった. ECyd が誘導する rRNA の断片化には RNase L が関与していることが示され, さらにRNase L の発現レベルを上昇及び抑制することで ECyd の殺細胞作用が増強及び減弱することが明らかとなった. これらの基礎的知見は, 今後 ECyd 及び EUrd が臨床応用されるうえで有益な情報を与えることと期待される.

論文審査結果の要旨

1-(3-*C*-ethynyl- β -D-*ribo*pentofuranosyl)cytosine (ECyd, TAS-106) 及び 1-(3-*C*-ethynyl- β -D-*ribo*pentofuranosyl)uracil (EUrd) は, RNA 合成阻害を主作用として *in vitro* 及び *in vivo* において優れた抗腫瘍効果を示す新規抗腫瘍性ヌクレオシドアナログである. がん化学療法において抗がん剤の作用機序を明確にすることは, 抗腫瘍効果及び副作用の発現を予見するうえで極めて重要である. そこで, ECyd 及び EUrd の抗腫瘍効果に直接影響すると考えられる RNA 合成阻害機構, 及びそれに伴い誘導される細胞死の分子機構について解析した.

ECyd 及び EUrd は細胞内においてトリリン酸体である ECyd 5'-triphosphate (ECTP) 及び EUrd 5'-triphosphate (EUTP) に代謝活性化され, 細胞の RNA 合成を選択的に阻害することで抗腫瘍効果を発揮する. 本論文において, ECTP 及び EUTP は RNA 合成においてそれぞれ CTP 及び UTP に対して競合的かつ可逆的に阻害し, RNA polymerase I に対して ECTP は CTP の約 380 倍, EUTP は UTP の約 150 倍の親和性を有することが明らかとなった. また, RNA 合成阻害に伴って誘導される細胞死の分子機構について ECyd を用いて解析した結果, ECyd が誘導する細胞死において rRNA が断片化されることが明らかとなった. ECyd が誘導する rRNA の断片化には RNase L が関与していることが示され, さらに RNase L の発現レベルを上昇及び抑制することで ECyd の殺細胞作用が増強及び減弱することが明らかとなった. これらの基礎的知見は, 今後 ECyd 及び EUrd が臨床応用されるうえで有益な情報を与えることと期待される.

本論文は博士の学位に値する.