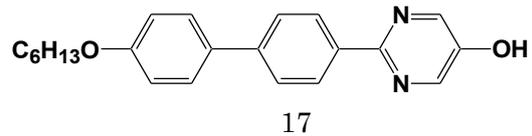
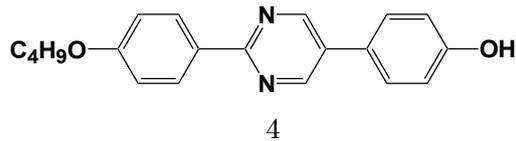


# 学位論文の要旨

専攻	機能創成科学 専攻	ふりがな 氏名	ふくしゆかこ 福士 由佳子
学位論文題目	「両親媒性液晶化合物が示す薬理活性作用」 (Biological activity of amphiphilic liquid-crystalline compounds)		
<p>液晶材料は、これまでディスプレイ材料として発展してきた。一方で、生体組織に多くの液晶状態が存在していることから、液晶材料の生物学的な応用に興味もたれている[1]。また、既存の薬剤が液晶性を有することも報告されている[2, 3]。しかしながら、薬剤の液晶性についての報告は少なく、さらなる知見は得られていない。本研究では、生体機能の発現に液晶性が重要な役割を果たしていることに着目し、液晶性化合物の薬剤としての応用を目指し、血小板産生過程及び血液系腫瘍や固形腫瘍に対する液晶性化合物の薬理活性作用を検討した。現在、低分子化合物を用いて、血小板造血薬や癌治療のための分子標的薬の開発が積極的に進められているものの、完治する薬剤は得られていない。</p> <p>第一章では、棒状液晶性化合物が末梢血由来の血小板産生過程に及ぼす影響を評価した。血小板は、造血幹細胞が分化・成熟してできた成熟巨核球から産生放出され、その過程はサイトカインによって促進される。造血幹細胞、成熟巨核球、そして血小板それぞれに対する増殖促進作用の有無を調べた。特に、17はサイトカインである IL-3 より高い血小板増殖促進能を示した。また、2と17によって増殖促進された血小板は、生体内で産生されたものと同等の機能をもつことも分かった[4]。棒状液晶化合物の作用を検討することで、ポジティブコントロールとして用いた既存のサイトカイン IL-3 や GM-CSF とは異なる作用をもつ新たな低分子化合物を提案できた。</p> <div style="text-align: center;"><p>2 <span style="margin-left: 200px;">17</span></p></div> <p>第二章では、棒状液晶性化合物を用いて、血液系腫瘍である慢性骨髄性白血病細胞株 K562 の増殖に及ぼす影響を評価した。コア部分に一つのピリミジン環を含む3つの芳香環をもち、フェノール性ヒドロキシル基をもつ4と17が10 μM で顕著な細胞増殖抑制作用を示した。4の作用機序を調べたところ、DNA断片化を伴うアポトーシスを誘導し、17は細胞増殖を抑制したものの細胞死を誘導しないことが分かった[5]。4と17が細胞増殖を50%抑制する濃度(IC<sub>50</sub>値)は、それぞれ7.2 μM および9.0 μM だった。既存の分子標的薬のIC<sub>50</sub>値が数十～数百 nM であるのに対して、高いIC<sub>50</sub>値であった。しかしながら、ピリミジン環とアルコキシ鎖が細胞周期の調節に重要な役割をもつことが分かり、新たな構造-活性相関を示せた。</p>			



第三章では、分子末端にパラフィン系ヒドロキシル基を有するフェニルベンゾエート誘導体を合成し、非小細胞肺癌細胞株 A549 の増殖に及ぼす影響を評価した。サーモトロピック液晶性、Chem. Draw Ultra ver. 12.0 により算出した Log P 値(オクタノール/水 分配比)と tPSA 値(分子極性表面積)に基づく細胞膜透過性、偏光顕微鏡観察及び DLS を用いた DMSO/水系での集合体形成能について調べ、構造-活性相関を検討した。評価した化合物の抗腫瘍効果は、Log P 値と tPSA 値から推測される細胞膜透過性に違いがなかった。高い抗腫瘍効果を示す化合物はいずれも、DMSO/水系で 100-200 nm 程度の平均粒径の集合体を形成でき、サーモトロピック液晶性を有するものだった。これらの結果から、抗腫瘍効果の発現には、分子の両親媒性に基づく集合体形成能だけでなく、サーモトロピック液晶形成能が重要な役割を示すとわかった。

評価した化合物の中で最も高い抗腫瘍効果を示した 24 の細胞周期に及ぼす影響を調べると、10  $\mu\text{M}$  では細胞周期の停止を引き起こすのみであるのに対して、20  $\mu\text{M}$  では DNA 断片化を伴う細胞死を誘起したことから、24 は濃度によって異なる増殖抑制メカニズムを示すと考えられる。24 の抑制作用メカニズムを検討するために、モデル化合物 28 と 29 を合成し、A549 細胞の増殖に及ぼす影響を評価した。28 では 24 が 10  $\mu\text{M}$  の場合と同様に細胞周期の停止を引き起こし、29 では 24 が 20  $\mu\text{M}$  の場合と同様に細胞死を誘導した。28 と 29 における抑制作用の濃度依存性及びエステル基とヒドロキシル基の作用の違いから、24 が 10  $\mu\text{M}$  の場合には、ヒドロキシル基のみで作用し、20  $\mu\text{M}$  においては、29 のようにエステル部位とヒドロキシル基の両方で作用すると考えられる。24 の抑制作用発現機構の概略図を以下に示す。

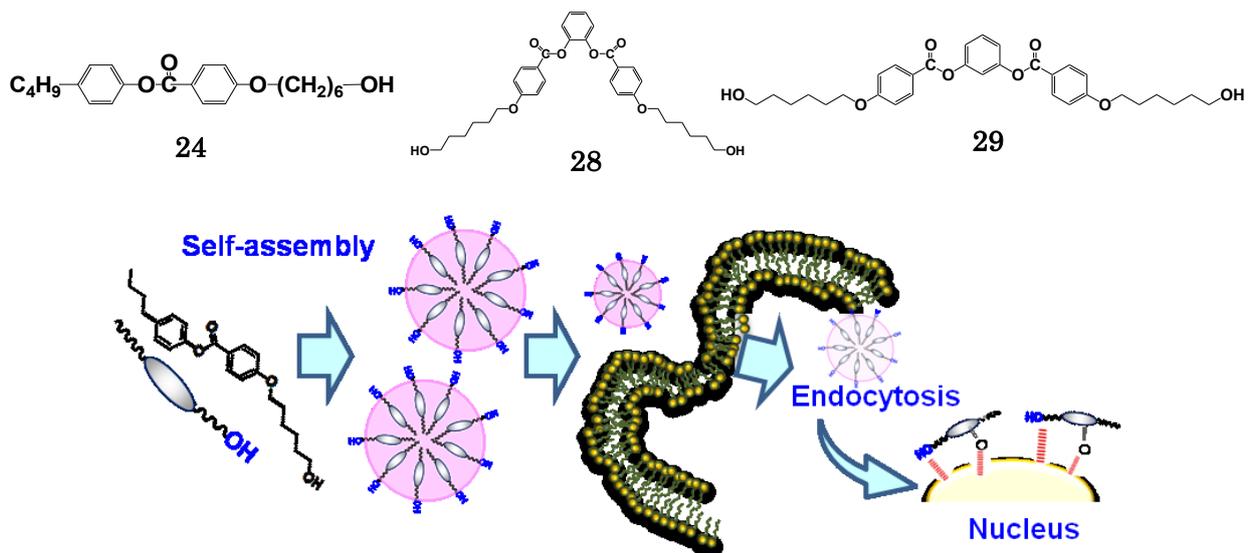


図. 化合物 24 の A549 細胞の増殖抑制作用メカニズム発現の模式図 [8]

24 は集合状態を形成して、エンドサイトーシスによって細胞内に侵入し、細胞内においてヒドロキシル基及びカルボニル基によって核と相互作用することで細胞死を誘起すると考えられる[8]。自己集合能を有する単純な液晶性分子で、A549 細胞にアポトーシスを誘起できた。

本研究において、血小板産生機構、血球系癌細胞、そして肺癌などの固形癌細胞に及ぼす液晶性化合物の薬理活性作用を検討した。液晶性化合物の自己集合能が薬剤の設計指針において有用であると分かった。単純な棒状液晶性分子による薬理活性作用の発現は、複雑化する薬剤開発に対して、新たな分子設計指針となる。

#### 参考文献

- [1] J. Goodby, V. Görtz, S. Cowling, G. Mackenzie, P. Martin, D. Plusquellec, T. Bevegnu, P. Boullanger, D. Lafont, Y. Queneau, S. Chambert and J. Fitremann, *Chem. Soc. Rev.*, **36** 1971 (2005).
- [2] C. Stevenson, D. Bennett, D. Lechuga-Ballesteros, *J. Pharm. Sci.*, **94**, 1861 (2005).
- [3] H. Bunjes and T. Rades, *Pharm. Pharmacol.*, **57**, 807 (2005).
- [4] R. Terasawa, Y. Fukushi, S. Monzen, T. Miura, K. Takahashi, A. Yoshizawa, and I. Kashiwakura, *Biol. Pharm. Bull.*, **32**(6), 976 (2009).
- [5] Y. Fukushi, M. Hazawa, K. Takahashi, A. Yoshizawa, I. Kashiwakura, *Invest. new drugs*, **29**, 827 (2011).
- [6] A. Yoshizawa, Y. Takahashi, A. Nishizawa, K. Takeuchi, M. Sagisaka, K. Takahashi, M. Hazawa, and I. Kashiwakura, *Chem. Lett.*, **38**, 530 (2009).
- [7] L. A-Goretta, L.J. Romanczyk, CA. Rodriguez, C. K-Urbe, CL. Keen, *J. Nutritional Biochem.*, **19**, 797 (2008).
- [8] Y. Fukushi, H. Yoshino, J. Ishikawa, M. Sagisaka, I. Kashiwakura, A. Yoshizawa, *J. Mater. Chem. B*, **2**, 1335 (2014).