




博士論文審査の結果の要旨および担当者

学位申請者 上田 昌宏

論文担当者	主査	青木 俊二	
	副査	戴 毅	
	副査	藤野 秀樹	

博士論文名 Research for discovery of novel PCA-1 inhibitor for hormone-refractory prostate cancer ～Structure-metabolic stability relationship study on a known PCA-1 inhibitor HUHS015 and derivatives～  
 (臨床で有効なホルモン非依存性前立腺がん治療薬の創製研究～体内安定性を考慮した評価系構築と新規 PCA-1 阻害薬創製～)

【論文審査の結果の要旨】

本研究は、臨床検体から見いだされた前立腺がんの増悪因子 PCA-1 の新たな阻害薬を創出する目的で行われたものである。PCA-1 は、新しい抗がん剤ターゲットとして見いだされたタンパク質で、PCA-1 阻害薬は副作用の少ない新たな抗がん剤として展開が期待できる。当該研究室では、PCA-1 阻害薬の候補物質として HUHS015 をすでに見いだしていたが、長期間投与では抗がん活性が持続しないという問題点を有していた。本研究では、その原因が HUHS015 の体内動態に問題があるとの仮説に基づき、薬理活性のみならず、生体内での代謝安定性や経口吸収性にも着目してドラッグデザインを試み、長期投与で抗がん活性を示す新たな化合物の創出に成功している。

本研究は、当該薬物の臨床での有効性を高めることを目指しており、薬学研究として適切な課題設定がされていると考えられ、医薬品としての発展を考えると意義深い。研究の背景については簡潔に且つわかりやすくまとめられ、それに基づく研究目的 (HUHS015 の体内動態改善) も明確である。代謝酵素耐性や血中濃度の測定など新たな評価系を導入することで研究目的にかなう化合物の創出を目指しており、研究手法も適切である。しかし、過去のデータ (Xenograft モデルでの評価) の解釈において若干の独善的部分が見られることは否定できない。データの収集についても概ね適切に行われているが、最も重要な Xenograft モデルでの評価において改良前の HUHS015 を今回創出した新規化合物と同時評価していない点は惜しまれる。文献も適切に引用され、今回創出した化合物の経口投与での有用性が各種パラメータを元に論理的に説明・考察されており、評価できる。ただし、引用論文が PCA-1 に関するものが中心で、各種誘導体合成における方向性等をサポートする論文の引用と、各種誘導体の活性に関する構造活性相関的考察が加えられるとさらに優れた論文となると考えられる。論文の趣旨は、論理的に且つ一貫性をもって展開されており、倫理的事項の遵守にも問題ない。また、研究成果は、査読付国際学術雑誌にも受理されており、その成果は研究者に広く評価されている。

以上、若干の改善点は有するものの、総合的に判断して、本論文は充分博士論文に相応しいものと評価できる。