

(様式 13)

氏名(本籍) 阿部 智之(福島県)
学位の種類 博士(歯学)
学位記番号 甲 第404号
学位授与日 2023年3月15日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第1項該当者)
学位論文題目 クロモン誘導体及び抗がん剤の抗腫瘍性と神経毒性の in vitro 定量化の試み

論文審査委員 (主査) 教授 竹島 浩
(副査) 教授 天野 修
(副査) 教授 坂上 宏
(副査) 教授 横瀬 敏志

論文内容の要旨

抗がん剤の多くは、口腔粘膜炎、神経毒性、血管外漏出などの副作用を起こすことが報告されている。坂上らは、3-スチリルクロモン誘導体の 7-methoxy-3-[(1E)-2-phenylethenyl]-4H-1-benzopyran-4-one (化合物 A) および 3-[(1E)-2-(4-hydroxyphenyl) ethenyl]-7-methoxy-4H-1-benzopyran-4-one (化合物 B) が高い腫瘍選択性を示し、ケラチノサイト毒性も軽微であることを報告した。しかし、G2/M 期集積性を示すことから、強い神経毒性を示す可能性が生じた。本研究では、新規誘導体が化合物 A の腫瘍選択性を凌ぐか否か、また、クロモン誘導体の神経毒性について、歯科で使用されている抗がん剤と比較して検討した。腫瘍選択性 (TSM, TSE 値) は、ヒト間葉系あるいは上皮系口腔細胞とヒト口腔扁平上皮癌 (OSCC) 細胞に対する CC50 の比で、抗腫瘍活性と神経毒性の比 (TSN) は、神経様細胞と OSCC 細胞に対する CC50 の比で算出した。アポトーシスの誘導はセルソーターを用いて、subG1 期への集積により評価した。化合物 A と B は、5 シリーズ計 65 の新規誘導体より高い TS 値を与えた。Ca9-22 細胞に対して、24 時間処理で near-plateau の細胞傷害を与え、G2/M 期および subG1 期の集団を増加させた。TS 値は、ドセタキセル (DTX) が最大であり、化合物 A、化合物 B、ドキソルビシン (DOX)、5-FU、シスプラチン (CDDP) の順に低下した。DTX は強いケラチノサイト毒性を示した。TSN 値は、不死化神経細胞、分化した神経細胞いずれを用いても、化合物 A が最大であった。化合物 A、化合物 B は、腫瘍選択性 (TSM, TSE)、抗がん活性 / 神経毒性比 (TSN) が、DOX、5-FU、CDDP よりも高く、神経毒性が発現する濃度以下で、OSCC を傷害するため、口腔癌治療のリード化合物としての可能性が示唆された。

論文審査および試験結果の要旨

本論文では、クロモン誘導体の臨床応用の可能性を探るために、腫瘍選択性と神経毒性を抗癌剤と比較検討した。その結果、3-スチリルクロモン誘導体の 7-methoxy-3-[(1E)-2-phenylethenyl]-4H-1-benzopyran-4-one (化合物 A) は、低分子ポリフェノール類や各種抗がん剤よりも腫瘍選択性が高く、かつ、ケラチノサイト毒性、神経毒性が弱いことが確認された。化合物 A は、新規口腔癌治療薬創製のリード化合物としての可能性が示唆された。

明海大学大学院歯学研究科歯学専攻阿部智之に対する最終試験は、2022年12月22日、主査 竹島 浩教授、副査 天野 修教授、坂上 宏教授、横瀬 敏志教授の4名により行われた。論文審査ならびに専攻学術に関し、口頭試問をもって実施し、合格と認めた。また、阿部智之の語学試験は、大学院入学試験の外国語試験の結果をもって合格とした。

よって、申請者：阿部 智之は、博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判断した。