

氏名(本籍) 嶋田 智哉子(東京都)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 乙 第605号  
学位授与日 2015年3月26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3項該当者)  
学位論文題目 天然有機化合物に置換基を導入した新規化合物群のヒト口腔扁平上皮癌細胞  
に対する細胞毒性の解析  
論文審査委員 (主査)教授 坂上 宏  
(副査)教授 友村 明人  
(副査)教授 草間 薫  
(副査)教授 横瀬 敏志

### 論文内容の要旨

リグニンの基本骨格の phenylpropanoid やアルカロイドへのアミド基の導入や、フラボノイド中のクロモン環への styryl 基の導入により新しい生物活性が派生することが報告されている。本研究では、ヒト口腔扁平上皮癌細胞を選択的に傷害する物質を探索する一環として、phenylpropanoid にアミド基を導入した誘導体 12 種、piperine にアミド基を導入した誘導体 12 種、クロモン環の 3 位に styryl 基を導入した誘導体 15 種の、ヒト口腔扁平上皮癌細胞及び正常ヒト口腔細胞に対する細胞傷害活性および抗 HIV 活性について検討した。

生細胞数は、MTT 法で測定した。選択毒性(TS 値)は、正常細胞に対する腫瘍細胞の  $CC_{50}$  値の比により評価した。最安定 3 次元構造を初期配座として分子軌道計算に基づき多様な物理化学的特徴を算定し、各特徴量の  $CC_{50}$  値及び選択毒性に対する相関を解析した。抗 HIV 活性は、非感染/感染細胞に対する  $CC_{50}/EC_{50}$  比により計測した。細胞内微細構造は透過型電子顕微鏡下で観察した。細胞内代謝物は、メタノール液で抽出してメタボローム解析用試料とした。

Phenylpropanoid amide 誘導体は若干の選択毒性を示した。特に、vanillylamine や tyramine と結合した *N*-caffeoyl 誘導体は比較的高い選択毒性を示した。正常細胞に対する細胞毒性は、極性表面積等の静電的相互作用を反映する特徴と、腫瘍細胞に対する細胞毒性は、自由エネルギー、分子表面積、分子の楕円率と、選択毒性は分子サイズと静電的相互作用に相関した。

Piperic acid amide 誘導体は若干の選択毒性を示した。腫瘍細胞に対する傷害活性は部分電荷を反映する構造記述子と、正常細胞に対する細胞傷害活性は親水性相互作用エネルギーおよび水素結合と関連する構造的な特徴と、選択毒性は親水性相互作用と分子形状を反映する構造記述子と有意に相関した。

3-Styrylchromone 誘導体は最大の選択毒性を示した。特に、chromone 環の 6 位の炭素に  $OCH_3$  基が結合した 3 種の新規化合物[4], [6], [11]は抗癌剤(doxorubicin, 5-FU)に匹敵する選択毒性を示した。[11]はミトコンドリアの空胞化、細胞内のジエタノールアミン濃度の急上昇を誘導した。選択性は、置換基、分子形状、疎水性相互作用を組み合わせた重回帰分析で推定できた ( $R^2=0.76$ ,  $Q^2=0.57$ )。上記 3 系統の化合物はいずれも抗 HIV 活性を示さなかった。[11]のクロモン環の 5~7 位に置換基の導入が可能であるので、この置換基導入化合物の選択毒性を検証し、口腔ケラチノサイト細胞および歯肉上皮前駆細胞を用いた細胞傷害試験を行うことが今後の課題である。

### 論文審査および試験結果の要旨

本論文は、天然有機化合物に置換基を導入し、より選択毒性に高い新規化合物 (*E*)-3-(4-Hydroxystyryl)-6-methoxy-4*H*-chromen-4-one [11]を同定したこと、さらに、この化合物をリード化合物として、ヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する選択性の高い化合物を創製できる可能性を示唆したことに、その学問的な意義があると考えられる。

論文審査ならびに申請者・嶋田智哉子に対する試験は、2014年12月25日に、主査・坂上 宏教授、副査・友村明人教授、草間 薫教授ならびに横瀬敏志教授により実施した。主論文の内容については口頭試問を行い、英文読解試験をもって語学試験とした。その結果いずれも合格と判定した。よって、申請者・嶋田智哉子は、博士(歯学)の学位を授与されるに値すると判定した。