

(第5号様式)

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	石山 大展
審査委員	主査 川浪 康弘
	副査 柳田 亮
	副査 山内 聡
	副査 手林 慎一
	副査 西脇 寿

論文名 Evaluation of Anti-Proliferative Activity of Rare Aldohehexoses, and Development of D-Allose Derivatives with Biological Activities

(希少アルドヘキソースのがん細胞増殖抑制活性の評価および生物活性を有する D-アロース誘導体の開発)

### 審査結果の要旨

天然存在量の少ない単糖（希少糖）は、近年その生物活性が注目されている。中でも D-glucose (D-Glc) の C-3 位エピマーである D-allose (D-All) は、植物成長抑制活性、抗酸化活性、神経保護作用、がん細胞増殖抑制活性など多彩な生物活性を示すことが明らかにされている。しかし、D-All が生物活性を示すにはミリモラーオーダー以上の比較的高い濃度が必要であり、実用面では課題がある。また、D-All 以外の希少アルドヘキソースについて、網羅的に生物活性を評価した例はほとんどない。本論文では、これらの問題を解決するために、D-All の誘導体化による活性向上と、希少アルドヘキソースのがん細胞増殖抑制活性の網羅的評価を行った結果がまとめられている。

学位論文は5つの章から構成されており、その構成と内容は以下の通りである。

第1章は総序であり、研究の背景と目的について述べられている。

第2章は D-All C-6 脂肪酸エステルおよび C-6 アルキルエーテルの殺線虫活性の評価について記されている。全世界で15億人を超える人々が寄生性線虫に感染しており、発展途上国においてヒトの健康に悪影響を及ぼしており、家畜へも深刻な被害をもたらす。D-All は寄生性線虫のモデル生物 *C. elegans* に対して、50%成長阻害濃度 (GI<sub>50</sub>) 200 mM でその成長を阻害するが、殺線虫活性は示さないことが明らかにされている。本論文では、D-All の C-6 位を中鎖脂肪酸エステルとした誘導体は D-All よりも高い植物成長抑制ならびにがん細胞増殖抑制活性が見出されていることから、D-All C-6 位エステル誘導体の *C. elegans* に対する活性を評価した。D-All C-6 位の酪酸、ヘキサン酸、オクタン酸、およびデカン酸エステルの中でオクタン酸エステルのみが殺線虫活性を示した。加水分解を受けない誘導体として合成した D-All C-6 オクチルエーテルも殺線虫活性を示した。また、糖部分に D-Glc を持つ D-Glc C-6 オクタン酸エステルおよびオクチルエーテルは殺線虫活性を示さなかった。これらの結果から、D-All C-6 オクタン酸エステルの殺線虫活性には D-All 構造が必要であること、エステル部位は生体内で加水分解を

受けずに作用していることが示唆された。

第 3 章はがん細胞増殖抑制活性を示す膜透過性 D-All-6-phosphate (A6P) 誘導体の開発について記されている。D-All が生物活性を示すためには細胞内のヘキソキナーゼによるリン酸化が必須である。著者は D-All の生物活性を向上するため、リン酸基および水酸基を修飾することで膜透過性を付与した A6P 誘導体の開発に取り組んだ。設計された A6P-cycloSal はヒト白血病細胞株 MOLT-4F に対して D-All の約 250 倍高い増殖抑制活性を示した。D-All の生物活性発現に関与する TXNIP タンパク質の発現解析、D-Glc-6-phosphate 型誘導体およびリン酸保護基を持たない A6P 誘導体の活性評価から、A6P-cycloSal の活性には TXNIP 非依存的な経路が関与していること、D-All 部位およびリン酸保護基が必要であることが示された。これらの結果は、希少糖を誘導体化することでそれらの生物活性を向上できることを実証したものであり、重要な成果である。

第 4 章はヒトがん細胞株 MOLT-4F および DU-145 に対する希少アルドヘキソースの増殖抑制活性の評価とそこで見出された D-idose (D-Ido) の構造活性相関研究について記されている。13 種類の希少アルドヘキソースの中で、D-All を除くと、D-Ido のみが 5 mM で MOLT-4F に対して有意な増殖抑制活性を示した。鏡像体の L-Ido は 5 mM で細胞増殖を全く抑制しなかった。ヒト前立腺がん細胞株 DU-145 に対しては、13 種類の希少アルドヘキソースは 5 mM でほとんど活性を示さなかった。D-Ido の潜在的異性化ならびに 6 位水酸基の活性への影響を調べるため、D-sorbose、6-deoxy-D-Ido、L-xylose の活性を評価したところ、これらは 20 mM までの濃度でほとんど MOLT-4F の増殖を抑制しなかった。さらに、2-deoxy-D-Glc 細胞取り込み試験と TXNIP タンパク質の発現解析から、D-Ido は TXNIP 非依存的な経路で D-Glc の細胞内取り込みを抑制することで、細胞増殖を阻害していることが示唆された。D-Ido の生物活性についてはこれまで全く報告はなく、本研究が初めてである。また、新規生物活性物質の探索源としての希少糖の潜在性に光を当てた成果でもある。

第 5 章は結論であり、本研究の総括と展望が述べられている。

以上のように、著者は希少糖を誘導体化することで、顕著な殺線虫活性ならびにがん細胞増殖抑制活性を示す化合物を見出すことに成功した。また、これまで注目されてこなかった希少アルドヘキソースのがん細胞増殖抑制活性を網羅的に調べることで、D-Ido が生物活性を示すことを初めて見出した。

本論文の公開審査会は令和 2 年 8 月 1 日にリモートシステムを利用して開催され、申請者の学位論文の口頭発表およびこれに関する質疑応答が行われた。引き続き開催された学位論文審査委員会において、学位論文の内容を慎重に審査した結果、審査委員全員一致して博士(農学)の学位を授与するに値するものと判定した。