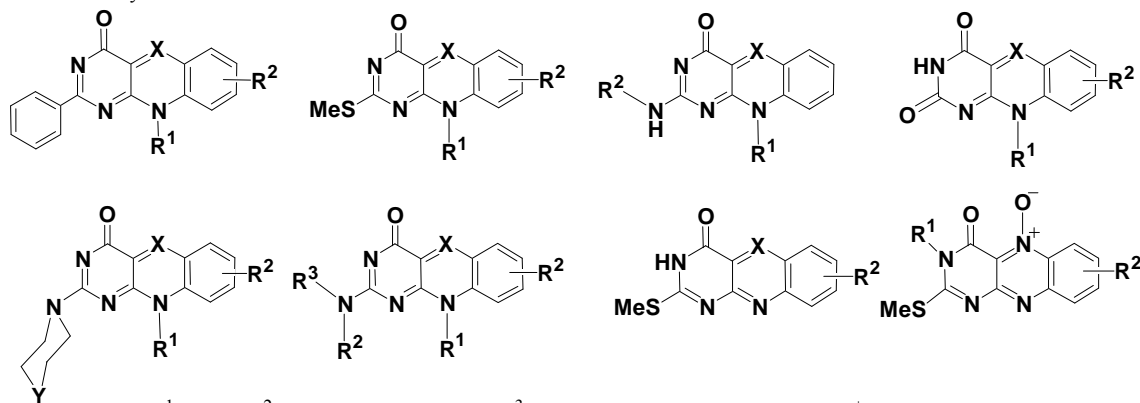


氏名	Hamed Ismail Ali Ismail
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第3478号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Novel Flavin Analogs as Antitumor Agents Based on Computer Aided Drug Design (コンピュータードラッグデザインに基づく抗腫瘍薬としての新規フラビン類縁体のデザイン, 合成および構造活性相関)
論文審査委員	准教授 永松 朝文 教授 佐々木健二 准教授 阿部 仁

学位論文内容の要旨

In this study, synthesis, functional elucidation, biological evaluation, and the structure-activity relationships (SAR) of various flavin analogs of potential antitumor agents were carried out. This study was applied involving the computer aided drug design (CADD) approach using the recent advanced modeling programs, namely: AutoDock 3.05, Accelrys Discovery Studio 1.7, and CAChe 6.1.10. The reasonable drug candidates were subjected to chemical synthesis and experimental investigated *in vitro* against different tumor cell lines.

Design, synthesis, antitumor activity, and AutoDock study were carried out for 2-deoxy-2-phenyl-5-deazaflavins and 2-deoxy-2-phenylflavin-5-oxides as a new class of antitumor agents. They showed significant *in vitro* antitumor activities against NCI-H 460, HCT 116, A 431, CCRF-HSB-2, and KB cell lines. Also *In vivo* investigation, 2-deoxy-10-methyl-2-phenyl-5-deaza-flavin exhibited its effective antitumor activity against A 431 human adenocarcinoma cells transplanted subcutaneously into nude mouse.



SAR study for various flavin analogs based on docking investigation into PTK was done by docking into PTK pp60^{src}. Results considering SAR revealed that the higher binding affinities were obtained with NH_2 or Ph group at the C-2 position, Ph group at the N-3 position, H or Ph group at the N-10 position, and the isosteric replacement of phenyl ring on the quinoline core by pyrimidin-6-one or pyrimidine-6,8-dione moiety.

Furthermore, different novel 2-deoxy-5-deazaflavins, 2-substituted 2-deoxyflavins, 2-deoxyalloxazines, and their corresponding 2-(substituted amino) derivatives and the 2-oxo analogs were synthesized. Their antitumor activities against CCRF-HSB-2 and KB cells and the antiviral activities against HSV-1 and HSV-2 have been investigated *in vitro*, and many compounds showed promising antitumor activities.

Moreover, comparative AutoDock and PMF Scoring functions and SAR of 2-substituted pyrazolotriazolopyrimidines and 4-substituted pyrazolopyrimidines as potent xanthine oxidase inhibitors were studied. This different study was carried out just to select the most efficient docking software program.

論文審査結果の要旨

本研究は、既に抗腫瘍活性の有効性が明らかにされたデアザフラビン類の抗癌剤開発研究の一環として、抗腫瘍活性を志向した新規なフラビンアナログのシステム設計、合成、*in vitro* 及び *in vivo* での抗腫瘍活性評価、構造活性相関 (SAR)、及びコンピュータ支援ドラッグデザイン (CADD) に関するものである。更に、最新のコンピュータプログラムの AutoDock 3.05, Accelrys Discovery Studio 1.7, や CAChe 6.1.10.を用いたキナーゼ酵素阻害の研究より抗腫瘍活性評価を行った研究である。

新規な抗腫瘍活性化合物として、2-deoxo-2-phenyl-5-deazaflavin 類と 2-deoxo-2-phenylflavin-5-oxide 類の合成法を開発し、合成したこれらの多くの誘導体に癌細胞の NCI-H460, HCT 116, A 431, CCRF-HSB-2, 及び KB 細胞に対して有効な抗癌活性を明らかにした。更に、*in vivo* 試験に於いて、この 5-deazaflavin 類がヌードマウスに移植された人間の A 431 adenocarcinoma 細胞に対して、ガン細胞への直接投与、経口投与、腹腔内投与で有効な増殖阻害活性を示すことも明らかにした。フラビン類縁化合物の protein tyrosine kinase (PTK pp60^{c-src})へのドッキング調査に基づいた構造活性相関研究が行われた。その結果、フラビン類縁化合物の PTK へのより強い結合親和性 (酵素阻害活性) に基質の NH₂ 基や Ph 基が有効であることを明らかにした。更に、新規の 2-deoxo-5-deazaflavin, 2-substituted 2-deoxyflavin, 2-deoxoalloxazine, 及び 2-(substituted amino) derivative 類を種々合成し CCRF-HSB-2 と KB 癌細胞に対しての抗腫瘍活性や HSV-1 と HSV-2 の抗ウイルス活性を試験した結果、多くの化合物に有望な抗腫瘍及び抗ウイルス活性を見出した。

以上の研究成果に対し、学位審査委員会は本研究が学位に値する研究と判断する。