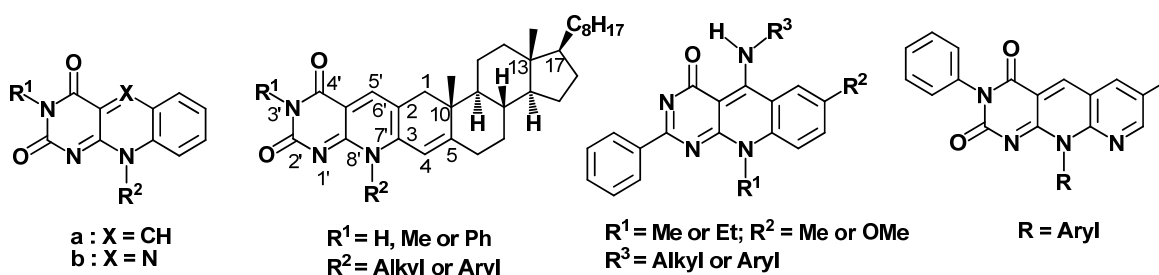


氏 名	AJAYA RAM SHRESTHA
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位記授与番号	博甲第 3985 号
学位授与の日付	平成 21 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Antitumor Active Molecular Design and Synthesis of Novel 5-Deazaflavin Analogues Based on Computer Aided Drug Design (コンピューター計算化学に基づく 5-デアザフラビン類縁体の抗腫瘍 活性分子設計と合成)
論文審査委員	准教授 永松 朝文 教授 佐々木 健二 准教授 有元 佐賀恵

学位論文内容の要旨

This thesis describes synthesis, functional elucidation, biological evaluation and the structure-activity relationships (SAR) of novel steroid-deazaflavin hybrid compounds and 5-deazaflavin analogs as potential antitumor agents. The study was based on the approaches of computer-aided drug design (CADD) using the recent advanced modeling programs like AutoDock 3.0.5 and Discovey Studio 1.7. The reasonable drug candidates were undertaken for chemical synthesis and *in vitro* antitumor potencies against different lines of tumor cells.

The major achievements of this study are the design, synthesis, antitumor activity, and molecular docking studies of novel 5-deazaflavin-cholestane hybrid compounds and 5-(monosubstituted amino)-2-deoxo-2-phenyl-5-deazaflavins as the new class of potential antitumor therapeutics. These compounds exhibited promising *in vitro* antitumor potencies against CCRF-HSB-2 and KB cell lines. The *in silico* study revealed reasonably promising binding affinities of these compounds towards the binding pocket of protein tyrosine kinase (PTK).



Moreover, apart from the antitumor potencies of the 5-deazaflavin-cholestane hybrid compounds, their potencies towards autorecycling oxidation of alcohols and amines were also investigated. These compounds have been studied as the model of NADP(H) and it has been expected that due to the high lipophilicity of the compounds, they can perform as the autorecycling redox catalysts even in biological systems.

Furthermore, novel 10-substituted 9-aza-3-phenyl-5-deazaflavins have been designed and synthesized. These compounds are expected to exhibit promising antitumor activities due to the presence of highly electronegative nitrogen atom at the aromatic moiety of deazaflavin skeleton. The *in silico* study revealed reasonable binding affinities towards PTK. Also, they are expected to serve as better and efficient autorecycling redox catalysts than the corresponding deazaflavin derivatives.

論文審査結果の要旨

Shrestha 君は最近当研究室で明らかとなったデアザフラビン誘導体が抗腫瘍活性を持つことに着目し、抗腫瘍活性分子設計を目的として種々の新規 5-デアザフラビン類縁化合物を合成した。これらの合成法は、尿素誘導体を出発原料として数工程で合成でき、安価で、使用した試薬も金属等の有害物質は用いず安全で、環境にも配慮された試薬を用いており、5-デアザフラビン関連の新薬開発の合成方法として期待が持てる。更に、これまで全く例のない 5-デアザフラビンとコレステロールを融合させたハイブリッド化合物も合成し、各種機器分析結果より、これらの化学的・物理的性質を明らかにした。実験結果の記述、図表も正確で、実験方法並びに実験結果はすべて信頼性があると審査員会は認める。これらの新規化合物に関してヒト由来の癌細胞（CCRF-HSB-2 と KB 細胞）抑制効果を測定し、これらの中に多くの有効な抗腫瘍作用を見出した。また、コンピューター計算化学により、チロシンキナーゼ蛋白への阻害作用を、ドッキングの手法を用い阻害様式やチロシンキナーゼへの結合自由エネルギーを求め、それと *in vitro* での抗腫瘍活性データとの相関よりバーチャルスクリーニング系を構築しており、この新しいスクリーニング系は新抗腫瘍薬開発研究領域の進歩に貢献するものと思われる。これらの成果に関しては国内外の学会等で公表しており、また国際誌 (Bioorg. & Med. Chem.) に 2 報に分けて発表されている。Shrestha 君の本研究は、新しい合成方法、多くの新規化合物の合成、正確な機器分析、新しいタイプの化合物の抗腫瘍活性の発見、キナーゼ蛋白への結合様式の解明、将来応用可能な抗腫瘍薬開発のバーチャルスクリーニング系の構築など、多くの新しい研究成果を挙げている。したがって、学位審査委員会は本研究が博士論文の学位に値すると判断する。