

論文審査結果の要旨

本論文では、これまで得られていた p 進アイゼンシュタイン級数とジーナス・テータ級数が一致するという現象が、一般的な多変数のモジュラー形式について拡張できることを示している。アイゼンシュタイン級数とテータ級数の一致の問題は古典的にはジーゲルによる先駆的な仕事があり、またこれは、非常に美しい結果で、その拡張は、様々な方面から研究されている。例えば、近年の表現論的枠組みからの解釈は興味深い。しかしながら、「素朴な」意味での拡張、すなわち、アイゼンシュタイン級数を全モジュラー群ではなく、レベルを付けて考察すること、またテータ級数の方もそれまで考えられてきたユニモジュラー行列に制限せずに、一般の対称行列を考えること等は、これまであまり調べられていなかったように思われる。この論文の評価できる点は、それまで、ジーゲル・モジュラー群の場合に確認されていた p 進アイゼンシュタイン級数とジーナス・テータ級数が一致するという「現象」が、より広範囲の多変数モジュラー形式に対して成り立つのではないかという「予想」に、一つの根拠を与えた点にある。

モジュラー形式の p 進理論は、整数論の様々な分野に貢献をしたフィールズ賞受賞者のセールによって始められたといつてよい。彼は、これまで得られていたモジュラー形式の持つ様々な p 進的な性質を「 p 進モジュラー形式」の概念を用いてまとめあげ、それによって、 p 進ゼータ関数を再構成するという成果を得た。しかし、その後、この理論の拡張、一般化は十分にはなされなかった。多変数モジュラー形式の典型的な例であるジーゲル・モジュラー形式の場合に発見された p 進アイゼンシュタイン級数に関する上記の「現象」の発見は当初ジーゲル・モジュラー形式がもつ固有の性質なのではないかという指摘が、発見当時からされていた。ジーゲル・モジュラー形式以外の多変数モジュラー形式としては様々なタイプのモジュラー形式が考えられる。この論文では、エルミート・モジュラー形式と呼ばれる多変数モジュラー形式を考察の対象としている。これは、ジーゲル・モジュラー形式が 2 次形式から派生したものと考えると、エルミート形式に対応するものといえる。この論文では、ジーゲル・モジュラー形式の場合に得られている諸結果をエルミート・モジュラー形式の場合に成立するか否かを丹念に調べているが、これまでに得られている結果があまり多くなく、それを克服している点が評価される。例えば、ジーナス・テータ級数のフーリエ係数を計算する上で必要となる局所密度の値も、定義に戻り多くの場合分けを実行することにより、その計算に成功している。この結果は、単に p 進アイゼンシュタイン級数とジーナス・テータ級数の一致を示しているのみならず、その一致したものを冪級数としてみた場合、その係数を具体的に与えてもいる。これは、この後、この一致することが確かめられた冪級数の係数の整数論的性質を研究していく上で非常に貴重な結果と言える。証明に用いた主な結果は、クリークによるエルミート・アイゼンシュタイン級数のフーリエ係数の明示公式と広中によるエルミート形式に関する局所密度の明示公式であるが、論文ではこれらの結果を縦横に使い、さらに加えて局所密度の無限大部分を巧妙に計算して結論に至っている。この論文の成果により、この分野において、さらに他の多変数モジュラー形式についての検証が課題となってくると思われる。

このように、本論文は、この分野で懸案であった問題の解決に肉薄する優れた結果を含んでおり、博士論文としての価値が十分にあると判断される。

氏名	服部 能英			
学位の種類	博士(理学)			
学位記番号	理第 49 号			
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 22 日			
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当			
学位論文題目	ガンの診断と治療への応用を目指したフッ素化 p -ボロノフェニルアラニン誘導体の合成と評価			
論文審査委員 (主査)	教授	若宮	建昭	
(副主査)	教授	岩森	正男	
(副主査)	教授	柏村	成史	

論文内容の要旨

ガンの診断と治療は、現在に至ってもますます重要な研究課題であり、さまざまな手法が研究・開発されている。

近年、ホウ素 - 中性子捕捉療法 (BNCT) が、新たな可能性を秘めたガンの治療法として注目を集めている。BNCT は、中性子と核反応を起こしやすい (中性子の吸収断面積の大きい) ^{10}B 原子をあらかじめガン細胞に選択的に集積させておき、そこへ中性子線を照射することにより核反応を起こさせ、そのエネルギーでガン細胞を破壊する手法である。BNCT において重要となるのは、ガン細胞に ^{10}B 原子を集積させる化合物、すなわちホウ素キャリアーである。現在、*p*-(^{10}B)ポロノフェニルアラニン (^{10}Bpa) (1) が臨床薬として、脳腫瘍やメラノーマの治療に利用されている (図 1)。

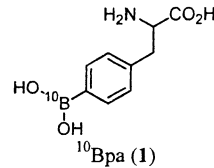


図 1 ホウ素キャリアーとして用いられている ^{10}B 濃縮型 *p*-ポロノフェニルアラニン (^{10}Bpa)

ガンの治療と同様その診断も重要な課題として、現在も多大な努力がなされている。一般に病気の診断という観点から見ると、磁気共鳴診断 (MRI) が有用な手法の一つとして広く利用されている。特に、 ^{19}F 原子を NMR の手法で検出する ^{19}F MRI は、ガンの診断の新たな手法として注目を集めている。

上記の事実に着目すると、フッ素原子を導入した ^{10}Bpa 誘導体がガン細胞に集積されれば、腫瘍部位を ^{19}F MRI で検出することができ、さらに、BNCT によるガンの治療にも応用できるのではないかと考えられる。

そこで本研究では、BNCT および ^{19}F MRI の両方に利用できる化合物の開発を目指し、フッ素を含む ^{10}Bpa すなわち、DL- β -[4-(^{10}B)ポロノ-2,6-ジフルオロフェニル]アラニン [DL- $^{10}\text{Bpa}(2,6\text{F}_2)$] (2) および DL- β -[4-(^{10}B)ポロノ-2-トリフルオロメチルフェニル]アラニン [DL- $^{10}\text{Bpa}(2\text{CF}_3)$] (4) をデザインし、それらの合成を行った。また、これらの化合物はいずれも水溶性が非常に低いことから、水溶性を向上させる

ために、それぞれのアルコール誘導体、DL-3-[4-(^{10}B)ポロノ-2,6-ジフルオロフェニル]アラニノール [DL- $^{10}\text{Bpa}(2,6\text{F}_2)\text{-ol}$] (3) および DL-3-[4-(^{10}B)ポロノ-2-トリフルオロメチルフェニル]アラニノール [DL- $^{10}\text{Bpa}(2\text{CF}_3)\text{-ol}$] (5) についても合成を行った (図 2)。

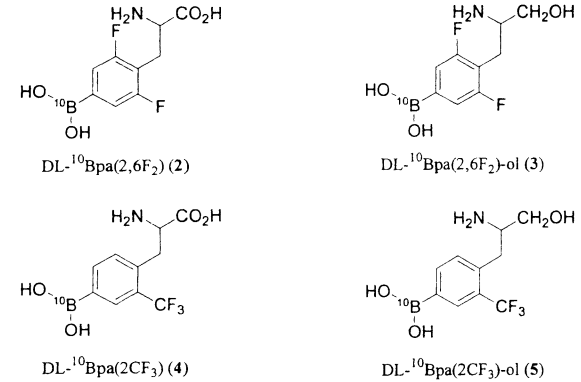
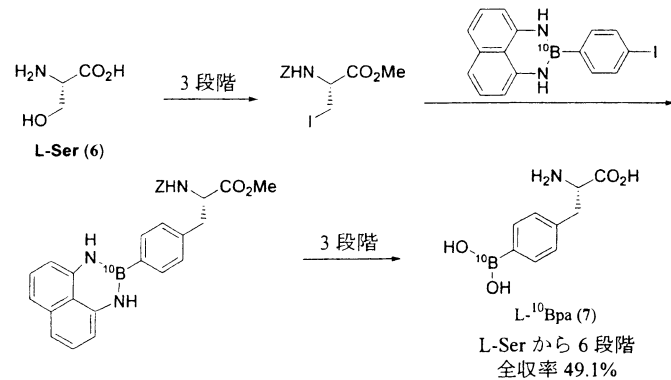


図 2 BNCT および ^{19}F MRI に用いるために開発されたフッ素化 ^{10}Bpa 誘導体

その結果、申請者はアセトアミドマロン酸エステル法を用いて、アミノ酸誘導体 2 および 4 を合成した後に、カルボキシル基を還元して 3 および 5 に導き、計 4 種のフッ素化 DL- ^{10}Bpa 誘導体を合成した。さらに、合成したアミノ酸 2 および 4 を対応するアルコール体 3 および 5 へ変換することによって、水への溶解度が 10 倍向上することを明らかにした。

これまでに合成したフッ素化 ^{10}Bpa 誘導体はすべてラセミ体であった。しかし、生体内では光学活性体の生物活性の相違が問題になることが多い。事実、 ^{10}Bpa においては、L-体の方が D 体よりも腫瘍細胞集積性が高いことが知られており、実際の BNCT には L- ^{10}Bpa が利用されつつある。しかし、効率的な L- ^{10}Bpa の不斉合成法は未だに確立されていない。そこで申請者は、光学活性なフッ素化 ^{10}Bpa 誘導体の調製にも適用できる、L- ^{10}Bpa の不斉合成法について検討を行った。

その結果、安価に入手可能な L-Ser から 6 段階、全収率 49.1% で L- ^{10}Bpa を得ることのできる不斉合成経路を確立した (図 3)。

図3 L-¹⁰Bpa の不斉合成

次に、合成したフッ素化 DL-¹⁰Bpa 誘導体 2~5 を用いて、*in vitro* および *in vivo* 条件における毒性試験、腫瘍細胞への取り込み試験、および殺細胞効果試験などを行い、ホウ素キャリアーとしての評価を行った。

合成した 4 種のフッ素化 DL-¹⁰Bpa 誘導体は、*in vitro* での試験の結果、いずれも ¹⁰Bpa より多く種々の腫瘍細胞に取り込まれ、高い殺細胞効果を示すことがわかった。特に DL-¹⁰Bpa(2,6F₂)-ol は、水溶性、取り込み量、殺細胞効果のいずれもが高く非常に有用な化合物であることが分かった。さらに、より実地的な BNCT への応用について検討するために *in vivo* での試験を行い、DL-¹⁰Bpa(2,6F₂) は腫瘍部位に選択的に集積し、DL-¹⁰Bpa と同程度の BNCT によるガンの治療効果を発揮するということを明らかにした。

さらに、¹⁹F MRI プローブへの応用について検討するために、溶液中や細胞中でのフッ素化 DL-¹⁰Bpa 誘導体の ¹⁹F NMR 測定を行った。その結果、合成した 4 種のフッ素化 DL-¹⁰Bpa 誘導体はいずれも、¹⁹F MRI プローブとして十分に利用できるだけの感度を有していることがわかった。特に、トリフルオロメチル基を有する化合物 4 および 5 はより短い測定時間で検出できるため、非常に有望な化合物であることがわかった。さらに、腫瘍細胞中に取り込まれたフッ素化 DL-¹⁰Bpa 誘導体を ¹⁹F NMR によって検出可能であることを明らかにした。

近年、ガンの診断と治療という現在に至ってもますます重要な研究課題に対して、磁気共鳴診断 (MRI) とホウ素 - 中性子捕捉療法 (BNCT) が新たな可能性を秘めた手法として注目を集めている。

BNCT は、中性子と核反応を起こしやすい ¹⁰B 原子をあらかじめガン細胞に選択的に集積させておき、そこへ中性子線を照射することにより核反応を起こさせ、そのエネルギーでガン細胞を破壊する手法である。BNCT において重要となるのは、ガン細胞に ¹⁰B 原子を集積させる化合物、すなわちホウ素キャリアーである。現在、*p*-(¹⁰B)ポロノフェニルアラニン (¹⁰Bpa) (1) が臨床薬として、脳腫瘍やメラノーマの治療に利用されている。

ガンの診断の分野においては、磁気共鳴診断 (MRI) が有用な手法の一つとして広く利用されている。特に、¹⁹F 原子を NMR の手法で検出する ¹⁹F MRI は、ガンの診断の新たな手法として注目を集めている。

本研究は、上記の事実に着目しフッ素原子を導入した ¹⁰Bpa 誘導体がガン細胞に集積されれば、腫瘍部位を ¹⁹F MRI で検出することができ、さらに、BNCT によるガンの治療にも応用できるのではないかとこの発想のもとに進められた。

そこで、BNCT および ¹⁹F MRI の両方に利用できる化合物の開発を目指し、フッ素を含む ¹⁰Bpa すなわち、DL-β-[4-(¹⁰B)ポロノ-2,6-ジフルオロフェニル]アラニン [DL-¹⁰Bpa(2,6F₂)] (2) および DL-β-[4-(¹⁰B)ポロノ-2-トリフルオロメチルフェニル]アラニン [DL-¹⁰Bpa(2CF₃)] (4) をデザインし、それらの合成が行われた。また、これらの化合物はいずれも水溶性が非常に低いことから、水溶性を向上させるために、それぞれのアルコール誘導体、DL-3-[4-(¹⁰B)ポロノ-2,6-ジフルオロフェニル]アラニノール [DL-¹⁰Bpa(2,6F₂)-ol] (3) および DL-3-[4-(¹⁰B)ポロノ-2-トリフルオロメチルフェニル]アラニノール [DL-¹⁰Bpa(2CF₃)-ol] (5) についても合成が行われた。

第一章では、フッ素化 ¹⁰Bpa 誘導体 2~5 の合成についてまとめられている。アミノ酸の合成法として一般的に用いられているアセトアミドマロン酸エステル法を用いて、アミノ酸誘導体 2 および 4 を合成した後に、カルボキシル基を還元してそれぞれのアルコール体 3 および 5 が合成された。さらに、アミノ酸 2 および 4 を対応するアルコール体 3 および 5 へ変換することによって、水への溶解度が 10 倍に向上することが論じられている。

これまでに合成したフッ素化 ¹⁰Bpa 誘導体はすべてラセミ体であった。しかし、生

体内では光学活性体の生物活性の相違が問題になることが多い。事実、 ^{10}Bpa においては、L-体の方がD体よりも腫瘍細胞集積性が高いことが知られており、実際の BNCT には L- ^{10}Bpa が利用されつつある。しかし、効率的な L- ^{10}Bpa の不斉合成法は未だに確立されていない。そこで第一章では、光学活性なフッ素化 ^{10}Bpa 誘導体の調製にも適用できる、L- ^{10}Bpa の不斉合成法についても検討が行われた。その結果、安価に入手可能な L-Ser から 6 段階、全収率 49.1% で L- ^{10}Bpa を得ることのできる新規で効率的な不斉合成経路の確立に成功している。

次に、第二章では合成したフッ素化 DL- ^{10}Bpa 誘導体 2~5 が BNCT によるガンの治療に応用できるかについて検討している。そのために、各フッ素化 DL- ^{10}Bpa 誘導体について、*in vitro* および *in vivo* 条件における毒性試験、腫瘍細胞への取り込み試験、および殺細胞効果試験などを行い、ホウ素キャリアーとしての評価が行われた。

合成した 4 種のフッ素化 DL- ^{10}Bpa 誘導体は、*in vitro* での試験の結果、いずれも ^{10}Bpa より多く種々の腫瘍細胞に取り込まれ、高い殺細胞効果を示すことが明らかにされている。特に DL- $^{10}\text{Bpa}(2,6\text{F}_2)\text{-ol}$ は、水溶性、取り込み量、殺細胞効果のいずれもが高く非常に有用な化合物であること結論づけられている。さらに、より実地的な BNCT への応用について検討するために *in vivo* での試験を行い、DL- $^{10}\text{Bpa}(2,6\text{F}_2)$ は腫瘍部位に選択的に集積し、DL- ^{10}Bpa と同程度の BNCT によるガンの治療効果を発揮するというを明らかにしている。

第三章では、 ^{19}F MRI プローブへの応用について論じられている。そのために、溶液中や細胞中でのフッ素化 DL- ^{10}Bpa 誘導体の ^{19}F NMR 測定が行われた。その結果、合成した 4 種のフッ素化 DL- ^{10}Bpa 誘導体はいずれも、 ^{19}F MRI プローブとして十分に利用できるだけの感度を有していることが明らかにされている。特に、トリフルオロメチル基を有する化合物 4 および 5 はより短い測定時間で検出できるため、非常に有望な化合物であること論じられている。さらに、腫瘍細胞中に取り込まれたフッ素化 DL- ^{10}Bpa 誘導体を ^{19}F NMR によって検出可能であると結論付けられている。

以上のように、本研究で得られた結果は、ガンの治療と診断という極めて重要な課題に対し、有機化学という立場から生物有機化学の分野のみならず、薬学・医学の分野にも大いに貢献したことが高く評価され、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認めた。

氏名	飯塚 貴幸			
学位の種類	博士（理学）			
学位記番号	理第 50 号			
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 22 日			
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当			
学位論文題目	5 個の確定特異点を持つフックス型微分方程式のストークス幾何とモノドロミー行列 (Stokes geometry of second order Fuchsian differential equations with five regular singular points and their monodromy matrices)			
論文審査委員 (主査)	教授	青木	貴史	
(副主査)	教授	泉	脩藏	
(副主査)	教授	田澤	新成	