

PPAR γ アゴニストへのクマリン骨格導入法の開発

薬学専攻 医薬分子化学研究室 吉川 智理

【論文内容の要旨】

本研究は、生体内に於いて有効に活用できる蛍光プローブを開発することを目的とし、種々の条件下でも有用な蛍光団でありまた低分子生理活性物質に導入する場合の汎用性を有するクマリン誘導体の導入法開発に挑んだものである。

クマリン標識が Turn-On 型プローブとしても有用であることを念頭に置き、蛍光標識化反応をデザインすると共に、導入可能な誘導体の設計を行い、各種官能基に対する反応性の検討を行った。これにより、標識化反応を行う上での条件最適化を行い、一般的に利用できる方法を見出した。

またクマリン7位に於いて幾つかの置換基を導入することにより、蛍光プローブとしての感度に関する知見を得た。その上で、PPAR γ アゴニストとして知られるロシグリタゾンを取り上げ、開発した導入法が有効に働くことを示した。即ち、ロシグリタゾンへの蛍光団導入により、十分な蛍光強度を示す蛍光プローブが得られることが明らかとなった。標識体の結合親和性については同程度の親和性を有することが示され、また遺伝子転写活性化能を調べたところ、このクマリン誘導体の導入によって活性が消失すること無く、目的通りに導入されていることを見出した。

更に X 線結晶構造解析により、蛍光標識体と元のロシグリタゾンとは、PPAR γ に対して同様の結合様式を示すことを見出し、本研究の目的である低分子生理活性物質への有用な蛍光標識化が達成されていることを確認した。

【審査結果の要旨】

博士論文におけるこれらの結果は、生体内の様々なリガンドに対して有効と期待される蛍光プローブ生成の反応を開発したものである。これは生体内における活性物質探索及び活性発現機構の解明において非常に有用であり、今後の創薬開発へ大きく貢献することが期待される。

提出された論文および公開口頭発表における内容は、新規且つ有益であると認められ、またそれを踏まえ、学位授与にあたり申請者を総合的に評価したところ、申請者は提出されている自身の研究課題を十分に理解し、科学的に説明する能力があることが認められた。

従って申請者は、博士(薬学)を授与するに相応しい学力を備えていると判定する。

令和3年3月

(主査) 岡本 巖

(副査) 唐澤 悟

(副査) 田村 修