

# 低分子化合物との共役付加反応を利用した核内受容体修飾法の 開発研究

薬学専攻 医薬分子化学研究室 小島 拓之

## 【論文内容の要旨】

本研究は、共役付加による共有結合形成反応を用いて、核内受容体タンパク質を蛍光標識しようとするものである。

まず、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) の修飾研究を行った。PPAR $\gamma$ リガンドの中腹に Michael 受容体を、末端にアジドをもたせたリガンドを設計及び合成した。このリガンドをまず、PPAR $\gamma$ と反応させ、ポケット内部で共役付加反応をおこさせ、次いで、受容体ポケットからはみ出しているアジド部分に、蛍光団を末端に有するアルキンをクリック反応で連結し、PPAR $\gamma$ を蛍光標識することに成功した。これらが結合していることは ESI-質量分析および X 線結晶解析により明らかにしている。

次いで、ビタミン D 受容体 (VDR) の修飾を行っている。VDR と弱い結合能を有するリトコール酸部分と、共役付加をトリガーとしてクマリンを生成すると同時にリンカーが切断するように設計したクマリン前駆体とをリンカーで連結した低分子化合物を合成した。本化合物を VDR と反応させるとリトコール酸が VDR と結合したときに VDR のポケット近傍の求核種がエントロピー的に有利な分子内共役付加を起こす。これがトリガーとなって蛍光性クマリンが生成すると同時に、リンカーが切断し、リトコール酸部分はポケットから解離する。クマリン前駆体の誘導体を検討した結果、十分な蛍光強度が得られる化合物の創製にも成功している。小島氏が開発した方法の利点は、VDR に結合して初めて蛍光を示すプローブである点 (Turn-On 型プローブ)、リガンド結合部位をアポ型のまま VDR を蛍光修飾できる点にある。

## 【審査結果の要旨】

本研究は、化合物のデザイン、合成、標識実験、その評価という一貫性の高いものである。特に、リガンド結合部位をアポ型のまま VDR 核内受容体を Turn-On 型で蛍光修飾する手法は、その独創性が高い。さらに、研究の内容、また公開審査会での発表・質疑応答からも、博士 (薬学) 論文授与者に相応しい力を有していると判定した。

平成 28 年 3 月

(主査) 田村 修

(副査) 岡本 巖

(副査) 唐澤 悟