

氏名	前田 健太郎
学位の種類	博士 (理学)
学位記番号	第 6232 号
授与報告番号	甲第 3517 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文名	スクアリン酸含有アミノ酸のペプチド化と機能 (Studies on Peptide Analogs Bearing Squaric Acid-containing Amino Acids)
論文審査委員	主査 教授 品田 哲郎 副査 教授 岡田 恵次 副査 教授 森本 善樹

論文内容の要旨

ペプチドは生命の維持、機能を司る重要な生体物質である。ペプチドの内部に非天然型アミノ酸やペプチド結合等価体を導入する手法は、ペプチドの酵素に対する安定化や立体制御を行うために用いられている。筆者の所属する研究室では、芳香族性や強酸性、水素結合形成、金属錯体形成、求電子的性質といった多彩な機能を備えたスクアリン酸 (SqA) に着目し、新規なアミノ酸等価体として α -アミノスクアリン酸 (α -Asq) の合成を報告している。SqA はその高い求電子的性からアミン類と容易に反応し、化学的に安定なアミド結合を形成する。そのため、 α -Asq は柔軟にペプチド化可能なアミノ酸等価体として利用できると考えられる。本論文では、 α -Asq のペプチド化とそれに伴うペプチドアナログの機能調査について述べたものである。

本論文は全五章からなり、第一章ではスクアリン酸およびスクアラミドについての背景、並びにこれまでの α -Asq の研究経過について述べる。第二章では、液相における α -Asq のペプチド化について述べる。 α 炭素に置換基をもつ α -Asq (例えば、フェニルアラニンおよびロイシンの等価体) をペプチド内部または C 末端に導入したペプチドアナログの初の合成に成功した。これにより、二つの新規なエンケファリンアナログの合成を達成した。また、 α -Asq のダイマーおよびトリマーの合成を併せて述べる。第三章では、簡便かつ迅速なペプチドアナログの合成法として、 α -Asq の固相合成法への適用について述べる。固相合成法の確立によって、 α -Asq 含有ペプチドアナログライブラリーの構築が可能となった。ライブラリーの生物活性評価、並びに消化酵素に対する抵抗性評価について併せて述べる。第四章では、 α -Asq を利用した Caspase-3 阻害剤の開発について述べる。SqA の電子不足な性質に着目し、システインプロテアーゼである Caspase-3 の酵素活性中心のチオールに作用する阻害剤の開発を行った。その結果、数十 nM レベルでの阻害活性を有するペプチドアナログの開発に成功した。最後に第五章では、新規な SqA 誘導体として、 α, β -不飽和- γ -アミノスクアリン酸の光学活性体としての合成、並びにペプチド化、酵素阻害剤への適用について述べる。

論文審査の結果の要旨

アミノ酸アナログの組み込みによる新規ペプチドアナログの創製は、ペプチドをベースとする創薬研究において有効な研究手法となっている。本学位論文は、スクアリン酸を組み込んだアミノ酸アナログ (α -Asq) を用いた、新規ペプチドアナログの合成と生物活性に関する知見をまとめたものである。

本研究の新たな点を浮き彫りにするために、序論においてスクアリン酸が関与する化学研究背景が概説された。実際の研究は、 α -Asq をペプチドへ自在に組み込むための新しい合成法から開始され、まず、その合成方法論を確立することに成功した。これを用いて、 α -Asq が連続連結した新規ペプチドアナログの合成を行うとともに、その構造特性を明らかにした。次に、本手法を固相合成へと発展させることで、 α -Asq を含む新規ペプチドアナログライブラリーの構築法を確立した。新規ペプチドアナログの生物活性をあわせて検証し、その一例として、消化酵素に対する阻害活性様式を分子構造レベルで明らかにした。また、カスパーゼに焦点を当てた阻害剤開発研究を行い、ナノモルレベルで阻害活性を示すアナログを見出すことに成功した。

以上、本論文に記された学術的内容は、生物活性ペプチド研究における有用かつ新たな手法の提供につながるものである。よって、博士 (理学) の学位を授与するに値するものと審査した。