

審査の結果の要旨

氏名 福田 泰啓

本論文では、オリゴN置換アラニン（オリゴNSA）と呼ばれる人工オリゴアミド分子の研究が示されている。オリゴNSAは、その細胞膜透過性と剛直性の高さから、生体機能分子を設計する上で有用な分子骨格であることが期待されていた。ただし、その合成法が確立されておらず、応用は未開拓であった。福田氏の本博士論文では、合成法の開拓から構造解析、タンパク質間相互作用（PPI）阻害剤への応用に至るまで、オリゴNSAの包括的な研究が為されている。

第一章では、まず、ペプチドミメティクス全般について概観したのち、その一種であるペプトイドについて、その利点と課題を包括的に述べている。続いて、本研究の主題であるオリゴNSAに関する先行研究を解説し、オリゴNSAの有用性と現状の課題を明らかにしている。

第二章では、オリゴNSA研究の基盤を築くため、この分子の固相合成法の確立に取り組んでいる。反応効率や安定性の低さなどの問題を1つ1つ洗い出し、そして解決することで、様々な配列のオリゴNSAを合成できる簡便で汎用的な合成法を確立している。本章の後半では、確立した合成法を用いることで様々な配列のオリゴNSAを合成し、X線結晶構造解析、円偏光二色性測定、核磁気共鳴測定を通して、オリゴNSAの3次元構造を初めて明らかにしている。これらの結果から、オリゴNSAは、水中で真っ直ぐに伸びた β ストランド様の構造を形成することを示している。この結晶構造は、量子化学計算による予測構造とよく一致しており、このことから、オリゴNSAは計算で予測可能な3次元構造を形成するというユニークな特性を示すことを見出している。

第三章では、剛直な主鎖を有するオリゴNSAが、優れた生体分子認識能を実現する分子骨格として機能するかについて検討を行なっている。がん治療の重要な標的タンパク質の1つであるMDM2をモデル標的として、オリゴNSAの結晶構造や計算構造を基にリガンドを設計・合成している。合成した分子は、等温滴定カロリーメトリーや蛍光偏光法による測定を通して、MDM2に結合することを確認している。これらの結果から、オリゴNSAがタンパク質リガンドの

足場として機能することが示されている。また、主鎖骨格の剛直性を下げたオリゴ NSA についても複数合成し、これらの MDM2 結合能についても評価している。これらの剛直性の低下した分子については、いずれも MDM2 への結合能が低下することが示されており、オリゴ NSA の剛直性の高さが高い生体分子認識能の実現に寄与するという可能性を示している。

第四章では、オリゴ NSA を骨格とする細胞内 PPI 阻害剤開発法が提唱され、MDM2-p53 の相互作用を標的として実証実験がなされている。第三章では、オリゴ NSA を骨格として、合理的にタンパク質リガンドを設計可能であることが示されたが、開発された MDM2-p53 の阻害剤は、*in vitro* では標的 PPI を阻害したものの、培養細胞実験においては、阻害活性を示さなかった。本章では、オリゴ NSA の剛直性を利用して、MDM2 への相互作用と細胞膜透過性のそれぞれを独立に向上させる方法論が提案されている。この方法論をもとに、培養細胞において細胞膜を透過し、標的 PPI を阻害するオリゴ NSA の開発がなされている。構造最適化後のオリゴ NSA は、実際に培養細胞内で標的である MDM2-p53 の相互作用を阻害することがウェスタンブロッティングによって示されている。さらに、MDM2-p53 阻害の結果として、細胞にアポトーシスが誘導されることが、Annexin V を用いた評価系によって示されている。これらの結果から、オリゴ NSA が、細胞内 PPI を阻害するための分子骨格として有用であることが実証された。

第五章では、本研究内容のまとめが述べられた後、オリゴ NSA を用いた研究の今後の展望について述べられている。

上記の通り、本学位論文では人工オリゴアミド分子であるオリゴ NSA に着目し、その合成法の確立から構造解析、およびオリゴ NSA を分子骨格とする合理的 PPI 阻害剤開発に対する方法論が報告されている。オリゴ NSA は細胞内 PPI 阻害に向けた創薬や触媒化学への応用可能性が認められる。今後の中分子阻害剤開発に対し重要な知見を与えると期待され、本論文の学術的価値は高い。よって、本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。