

審査の結果の要旨

氏名 鄭 世珍

鄭 世珍は 「Synthesis of Conformationally Constrained Lysophosphatidylserine and Elucidation of Their Bioactive Structures gainst Specific GPCRs

(配座を固定したリゾホスファチジルセリンの合成と特異的な G-タンパク質共役型受容体に対する活性構造の探索)」と題し、以下の研究をおこなった。

生体膜の成分であるホスファチジルセリン(PS)から PS 特異的なリパーゼによって生成するリゾホスファチジルセリン(lysoPS, LPS)は生理作用をもつ生体情報分子であることが解明されつつある。2006 年 Sugo らにより lysoPS の受容体として GPR34 が報告されている。更に 2012 年新たなオーファン GPCR, P2Y10, GPR174 が lysoPS 受容体であることが見出された。これらの受容体の機能について免疫系との関与を示唆する報告が今までの研究からなされている。リゾホスファチジルセリンはリン酸ジエステル結合を介して L-serine、グリセロールを有しており、グリセロールの水酸基の一つは長鎖脂肪酸とエステル結合を形成している。リゾホスファチジルセリンの構造は、柔軟性が非常に高く、様々な構造を取ることができ、同時に幾つかの受容体を活性化することができる。そのため、ジョン セジンはリゾホスファチジルセリンの構造配座を固定し、構造の柔軟性を下げ、かつ各受容体に対して強い活性と選択性を示すリゾホスファチジルセリンアナログの創製を目的とした。得られたリゾホスファチジルセリン誘導體との比較により、リゾホスファチジルセリンの各受容体、特に GPR34 および P2Y10 への活性化構造について提案した。

1. GPR34 に対するリゾホスファチジルセリンの活性化構造の解明

所属研究室の先行研究からリゾホスファチジルセリンの部分構造が各受容体への活性と選択性に重要な役割をすることが解明されている。そこで非等価ヒドロキシ基を有する酸素原子を含む 6 員環構造を導入し、グリセロール骨格の配座を固定し、多様な環構造リゾホスファチジルセリンアナログを合成した。環上グリセロール構造に対して cis と trans あるいは脂肪酸構造に関係なく、環構造の 1 級の方に脂肪酸を持つアナログが 2 級の方に脂肪酸を有するアナログより受容体活性化において効果的なことが明らかになった。

GPR34 に対するリゾホスファチジルセリンの活性化構造の提案

内在性のリゾホスファチジルセリンは三つの受容体を同時に活性化する。各受容体に対して高活性または選択性が高いアナログの構造と同様な構造を取ることが出来ると考えられる。そのため計算を用いて分子の長鎖脂肪酸の幾つかの炭素と極性頭部のリンまたはアミノ酸のカルボン酸の炭素の間の距離を計った。その結果 GPR34 に選択的に高活性を示した環構造アナログと同様のコンフォメーションをリゾホスファチジルセリンが取得ることが判明した。

2. P2Y10 に対するリゾホスファチジルセリンの活性化構造の解明

テトラヒドロピラン環に二重結合を導入し非飽和環構造リゾホスファチジルセリンアナログをデザイン合成した。得られたアナログを用いて活性評価を行ったところアシル側鎖 (B) を有するアナログが他の長鎖脂肪酸 (A) 及び (C) を持つアナログより P2Y10 の活性化において効果的なことが分った。そして環の中に二重結合を導入することで P2Y10 の活性を増加させ、GPR34 の活性を減少させることができ受容体ごとの選択性を挙げる事が可能になった。

P2Y10 に対するリゾホスファチジルセリンの活性化構造の提案

生理活性結果からアシル側鎖とリン酸の間の距離と方向あるいは環の剛直性が P2Y10 に対しての活性構造に重要なことが示唆された。リゾホスファチジルセリンのコンフォメーションの中によく重ね合わせることができる構造が存在することが確認された。

鄭 世珍 は配座を固定した環構造 lysoPS アナログが GPR34 と P2Y10 に対してより効果的なことを示し、パンアゴニストである内在性リゾホスファチジルセリンの2つの受容体 (GPR34 および P2Y10) の活性化構造を推定することに成功した。

以上の業績は、薬学分野におけるメディシナル化学の基礎化学の進歩に有意に貢献するものであり、また構造有機化学の進展にも寄与するものであり、薬学 (博士) の授与に値するものと考えられる。