

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 先 第 34 号	氏 名	大倉 一人
審査委員	主査 松木 均 副査 宇都 義浩 副査 長宗 秀明		
学位論文題目	Exploring the interactive TX-molecules: Applicable 4-cyclopentene-1,3-dione and 2-nitroimidazole structure for drug design (相互作用性TX-分子の探索：4-サイクロペンテン-1,3-ジオンおよび2-ニトロイミダゾール構造の薬剤設計へ応用)		
審査結果の要旨	<p>本研究では、1,3-cyclopentenedione や 2-nitroimidazole などの 5 員環構造に様々な官能基を導入することで分子特性を変化させ、リガンド標的タンパク質への結合様式を解析した。</p> <p>まず、2-hydroxyarylidene-4-cyclopentene-1,3-dione 構造を足場とした TX-1123 誘導体 (X-1918, TX-1925, TX-1926, TX-1927) の Src kinase 阻害活性を調査し、TX-1123 とは異なる特性を示すことを明らかにした。さらに、TX-1123 と COX の相互作用を調べ、TX-1123 の COX2 阻害は COX1 阻害より強いことを示し、両阻害における作用部位を同定した。</p> <p>次に、糖付加 TX-1877 誘導体の分子特性について調査した。単糖付加 TX-1877 誘導体 (<math>\beta</math>-glucose: TX-2141, <math>\beta</math>-galactose: TX-2218, <math>\alpha</math>-mannose: TX-2217) の熱生成エネルギーは TX-1877 より増大した。tetra-O-アセチル化誘導体 (TX-2244, TX-2245, TX-2246) のエネルギーは単糖付加体よりも低くなり、安定化することを確認した。TX-1877 誘導体の配座と疎水性度は、単糖または tetra-O-アセチル化糖の付加により制御可能であることがわかった。また、TX-2141 分子中の <math>\beta</math>-glucose を tetra-O-アセチル化すると放射線増感効果が大幅に改善したことから (TX-2244), glucose のアセチル化は放射線増感に有利であることを結論づけた。</p> <p>続いて、TX-2036 誘導体の分子キラリティーと相互作用能について検討を行った。TX-2036 の S-体 (TX-2044, TX-2031, TX-2037) は対応する R-体 (TX-2043, TX-2030, TX-2036) より強い放射線増感活性を示した。一方、負の極小 ESP 場を持つ TX-2046 (S-体) の放射線増感活性は TX-2045 (R-体) より低く、その極小場が放射線増感活性に大きく影響した。さらに、これら誘導体と EGF 受容体チロシンキナーゼドメイン (EGFR-tyk) との相互作用を調べ、R-体の TX-2036 誘導体の EGFR-tyk 活性に対する抑制効果は S-体よりも高く、TX-2036 誘導体の空間構成は EGFR-tyk 機能に影響を与えることが明らかとなった。</p> <p>以上本研究は、5員環構造を有するTX-薬剤分子の標的タンパク質への結合様式を明らかにしたものであり、本論文は博士 (工学) の学位授与に値するものと判断する。</p>		