



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	甲第1581号
学位記番号	第323号
氏名	天野 祐一
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	コンフォメーション変換を用いた LSD1 阻害ペプチドの機能制御：刺激応答性リンカーの開発と機能評価
論文審査担当者	主査： 中川 秀彦 副査： 樋口 恒彦，中村 精一，佐藤 匡史，梅澤 直樹

氏名	あまの ゆういち 天野 祐一
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬博第 323 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	コンフォメーション変換を用いた LSD1 阻害ペプチドの機能制御：刺激応答性リンカーの開発と機能評価
論文審査委員	(主査) 教授 中川 秀彦 (副査) 教授 樋口 恒彦・教授 中村 精一・ 准教授 佐藤 匡史・准教授 梅澤 直樹

#### 論文内容の要旨

ペプチドは、有機小分子では制御が難しい・タンパク質間相互作用阻害能を示すため、化学ツールや医薬品として期待されている。光や酸化還元などの外部刺激により生理活性をコントロールできるペプチドは、化学ツールとして大きな可能性をもつだけでなく、プロドラッグとして、副作用の低減などペプチド医薬への貢献が期待できる。本論文では、リシン特異的脱メチル化酵素 LSD-1 を阻害するペプチドを対象とし、以下の研究を行った。

- (1) 還元環境応答性 SNAIL1 ペプチドの開発
- (2) 新規 LSD1 阻害ヒストン H3 K4M 1-20 ペプチドの開発

(1)では、細胞内のような還元環境下で活性化できる LSD1 阻害ペプチドを開発した。開発した環状ペプチドは、LSD1 阻害活性が低下していること、還元環境下で環状から直鎖状への構造変換が効率よく生じ阻害活性が向上すること、プロテアーゼに対して安定となること、が明らかとなった。(2)では、光切断性リンカーの導入位置を検討する過程で、既知の LSD1 阻害ペプチドよりも強い阻害活性を持つ誘導体を見出した。結晶構造を解明したところ、既知ペプチドでは見られない特徴的な水素結合の存在が明らかとなった。

#### 論文審査の結果の要旨

生理活性ペプチドを、一旦環状の安定型構造にしておいて酵素加水分解を防ぎ、効率よく細胞内に導入すると同時に、細胞内で還元により、活性型ペプチドそのものに変換することを目指した新たな方法論を開拓した。第 1 部としては、還元により環状化リンカー部位が完全に除去できるリンカーを開発し、LSD1 阻害ペプチドに適用したところ、還元により効率よく当該ペプチドに変換できることを明らかにした。また、リンカーを用い環状化されたペプチドが、直鎖状のものに比べ遙かに高い加水分解酵素安定性を有していることも確認した。第 2 部では、研究過程で、既存の LSD1 阻害ペプチドより活性の高い誘導体を見出し、X 結晶構造解析によりその活性増強要因を明らかにした。いずれにおいてもペプチドのケミカルバイオロジーに寄与する研究成果であり意義あるものと考えられる。

本論文に関して、副査により面接試験で指摘された追加すべき研究成果、図表、文章の補充・改訂等を十分に行い、さらに最終試験時の指摘も踏まえて改訂した論文は、研究内容が豊富であり、また論文の論旨も明確である。よって十分に学位論文として受理するに値するものと判断した。