



Title	抗がん活性天然物サンドラマイシンの作用機序解明を指向した機能化誘導体の創製 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	駒谷, 優弥
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第16290号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95330
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuya_Komatani_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 駒 谷 優 弥

審査担当者	主 査	教 授	市 川 聡
	副 査	教 授	長 友 優 典
	副 査	准教授	渡 邊 瑞 貴
	副 査	講 師	勝 山 彬

学位論文題名

抗がん活性天然物サンドラマイシンの作用機序解明を指向した機能化誘導体の創製

博士学位論文審査等の結果について（報告）

サンドラマイシン（SAD）は、強力な細胞増殖抑制活性を示す環状デプシペプチド天然物である。構造中の2つのクロモフォアが二本鎖DNAの塩基対間に挿入し、DNAに結合するDNAビスインターカレーターペプチドの一つである。近年では、欧米製薬企業により、抗体-薬物複合体のペイロードとしての応用が検討されており、新規抗がん剤リード化合物として期待される天然物である。その作用機序としては、DNAに結合することによるDNA複製および転写の阻害であると想定されている。しかし、細胞内におけるDNAの結合と細胞増殖抑制活性の因果関係は明らかになっておらず、他の生体分子との相互作用が細胞増殖抑制活性に寄与している可能性は否定できないことから、作用標的分子の同定は、SADの作用機序解明にあたり最重要課題である。また、SADは分子量1000を超える中分子化合物である。中分子化合物は受動拡散による膜透過性の低さが一般に知られており、SADがその活性発現にあたって細胞内へ移行しているか否かには、中分子ペプチドとしての性質に興味をもたれるだけでなく、作用標的分子の分布を知る手掛かりとなる重要な知見でもある。このような作用機序解析においては、対象化合物のプロープ化が必要であり、多種類のプロープにアクセス可能な合成法の確立は、作用機序解析の重要なステップである。本論文では、柔軟な構造変換を可能とするSADの合成法を確立し、SADの作用機序解明に向けた機能化誘導体の合成と作用機序解析を行った。

まず、SADの合成について、種々のアミノ酸変換体を簡便に合成するため、ペプチド固相合成法を利用することとした。誘導体合成を指向して、固相樹脂上でエステルを構築し、さらにC₂対称性を考慮して、ペンタデプシペプチド同士の[5+5]ペプチドカップリングにより、鎖状デカデプシペプチドとし、これをマクロラクタム化することで、SADの環状ペプチド部分を合成した。最後に、クロモフォアを導入することで、SADの合成を完了した。さらに、エステルを合成後期段階で構築する第二世代固相合成法も確立し、多彩なSAD誘導体を供給しうる極めて効率的なSADの合成法を開発した。

本合成法を用いて、一つのクロモフォアを標的の同定のための官能基であるジアジド安息香酸に変換した誘導体や、環状ペプチド部分のN-Me-L-Valを種々変換した誘導体を合成し、その細胞増殖抑制活性を評価する事でSADの構造活性相関を検討した。その結果、N-Me-L-ValをN-Me-L-Lys(Boc)に変換した誘導体は、IC₅₀ 0.53 nM (HCT116)を示し、天然物と同程度の細胞増殖抑制活性を示した。Lys側鎖やBoc基の高さが細胞増殖抑制活性に影響を与えていないことから、Lys側鎖のアミノ基を起点として、標的の同定を指向して、ビオチンや光親和性タグで修飾し、この位置での化学修飾が可能であることを明らかにした。また、当研究室のヒドラゾン形成反応によるビルドアップライブラリー構築を参考にして、作用機序解析に必要な機能化誘導体の迅速な合成法の確立も行った。すなわち、SADにアルデヒド基を導入した誘導体を合成し、ヒドラジン部を有する機能性分子と反応させることで、複数の機能化誘導体を一挙に合成できることを示した。このような規模でSAD誘導体の構造活性相関を行った例はなく、SADの詳細な構造活性相関と化合物の設計指針を提示した事は特筆すべき点である。

さらに、合成した蛍光標識誘導体を用いてSADの細胞内移行性を、光反応性プロープ誘導体を用いて結合タンパク質の同定を行った。その結果、SADは受動拡散によってがん細胞内に移行する事、これまでSADは2本鎖DNAに結合する事が知られていたものの、新規の結合タンパク質がある可能性がある事を見出した。これらの現象は、これまで全く知られていないものであり、機能性SAD誘導体を用いる

事によって可能となった。

これを要するに、著者は、強力な抗がん活性を示し新規抗がん剤リード化合物として期待される SAD について、その作用機序解明を指向して、簡便な誘導体化を可能とする合成法の確立、機能化誘導体の合成、機能化誘導体を用いる事で SAD の作用機序に関する新知見を得たものであり、有機合成化学の発展のみならず、創薬化学において、新規薬剤開発に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。