



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Heteroazoarenes as Smart Molecular Switches : From pH sensing to Light-Controlled Wnt Agonism<br>[an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | Ahmad, Shifa                                                                                                                                                        |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                               |
| Degree Name         | 博士(生命科学)                                                                                                                                                            |
| Dissertation Number | 甲第16531号                                                                                                                                                            |
| Issue Date          | 2025-06-30                                                                                                                                                          |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/95808">https://hdl.handle.net/2115/95808</a>                                                                                   |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>                                                             |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                     |
| File Information    | Shifa_Ahmad_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（生命科学） 氏 名 AHMAD Shifa

|       |    |                  |
|-------|----|------------------|
| 審査担当者 | 主査 | 教 授 居城 邦治        |
|       | 副査 | 教 授 中垣 俊之        |
|       | 副査 | 名誉教授 玉置 信之       |
|       | 副査 | 助 教 P. K. Hashim |

## 学 位 論 文 題 名

Heteroazoarenes as Smart Molecular Switches: From pH sensing to Light-Controlled Wnt Agonism  
(スマート分子スイッチとしてのヘテロアゾアレーン: pH センシングから光応答性 Wnt 受容体活性化作用まで)

## 博士学位論文審査等の結果について（報告）

アゾ化合物に関しては、その $\pi$ 共役系に基づく光吸収や $N=N$ 結合の光異性化反応を利用して、pH や熱や光に応答する分子スイッチへの応用が盛んに研究されてきた。しかし、その多くは、 $N=N$  結合に2つのベンゼン環が結合したアゾベンゼンを基本骨格とするもので、紫外光を用いる必要があり、光スイッチとしての応用では生体内のシグナル伝達経路の光制御に関する応用例が少ないといった課題があった。本論文は、このような現況にあるアゾ系分子スイッチについて、ベンゼン環をヘテロ環で置き換えたヘテロアゾアレーンに着目し、その分子スイッチとしての特性、特にpH センサーとWnt シグナル伝達経路に働く光分子スイッチに関して研究し、生命科学におけるヘテロアゾアレーン分子スイッチの有用性に関して有益な知見を得ることを目的とした。

pH センサーに関しては、従来のアゾベンゼン誘導体の多くが、pH 3程度の酸性領域のpHで色調を変化させることが知られていたが、生命科学分野でより重要な、中性に近いpH 領域で色調を変える分子センサーが望まれていた。著者は、チアゾール環やピラゾール環を含むヘテロアゾアレーンを合成し、これらがpH 7付近で色調を変化させる、中性領域のpH センサーとして有用であることを見出した。

生体内のシグナル伝達経路の光分子スイッチに関しては、細胞分化などで重要な役割を果たしているWnt シグナル伝達経路の光制御を可能とする光分子スイッチは存在しなかった。そこで、光応答性のないWnt アゴニストとして知られていたBML-284の分子構造を元にして、BML-284中の $-NH-CH_2-$ 部位を $-N=N-$ で置き換えたヘテロアゾアレーンを合成した。得られた化合物を細胞に添加するとWnt シグナル伝達経路が405 nm 照射後に生じるシス体でのみ活性化されることを、ルシフェラーゼアッセイ法により確かめた。さらに、多数の細胞を含む1つのウェル内で部分的に照射したとき、照射部の細胞のみでWnt シグナル伝達経路が活性化されることを確認した。すなわち、多数の細胞からなる生体において部位選択的にWnt シグナル伝達経路を光制御することが原理的に可能であることを明らかにした。

これを要するに、著者は、ヘテロアゾアレーンのスマート分子スイッチとしての有用性について新知見を得たものであり、生命科学に対して基礎、応用両面での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（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。