

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 大島 豪

論 文 題 目 Development of Small-molecule Modulators
for Mammalian Circadian Clock
(哺乳類の生物時計を制御する小分子の開発)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教 授 博士(工学) 伊丹 健一郎
委 員 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教 授 博士(工学) 山口 茂弘
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教 授 博士(工学) 斎藤 進
委 員 理化学研究所環境資源科学研究センター
チームリーダー 博士(工学) 萩原 伸也

論文審査の結果の要旨

生物時計(概日時計)は、昼夜の変化に対応した約 24 時間周期のリズム(概日リズム)を制御する仕組みである。生物は、地球の自転に伴う環境の変化に適応するためにこの生理システムを獲得したと考えられる。哺乳類では睡眠や覚醒だけでなく、ホルモン分泌や代謝活動の制御にも重要な役割を果たす。概日リズムの乱れは睡眠障害や精神疾患、肥満などの生活習慣病の原因にもなるため、生物時計の理解および制御は様々な疾患の克服に役立つことが期待される。

哺乳類の生物時計の研究は時計遺伝子の発見を契機として、近年急速に発展した。遺伝学・分子生物学的アプローチにより、概日リズムの中核をなす 4 つの時計タンパク質が同定され、概日リズムを生み出す分子機構が明らかとなった。一方、これらの手法は、概日リズムの制御に遺伝子の改変が必須となるため、医療へと発展させることは困難である。これに対し、近年発見された概日リズムに影響を与える小分子(生物時計制御分子)は、生物時計の機構を解明する分子ツールになるとともに、概日リズムが関連する疾患の特効薬になることが期待される。しかし、発見された化合物の多くは、その作用機序が明らかになっていない。そこで申請者は、合成化学と時間生物学の融合アプローチによる生物時計制御分子の作用機序の解明およびその応用展開を行った。

第一章では、時計タンパク質 **CRY** に作用することで概日リズムの短周期化を促す分子の開発について論じている。概日リズム長周期化分子 **KL001** の誘導体合成から、構造活性相関を明らかにするとともに、概日リズムの短周期化を促す新たな分子群を見出した。

第二章では、**CRY** を標的とする新たな分子 **KL101**、**TH301** の構造活性相関について論じている。化合物スクリーニングから発見された **KL101** および **TH301** の誘導体合成および活性評価を行うことで、さらに高活性な分子の創製に成功した。

第三章では、概日リズム調節分子の光活性制御について論じている。第二章で発見した生物時計制御分子 **TH129** とアゾベンゼンを組み合わせることで、概日リズム長周期化分子の活性を光異性化反応により制御する手法を見出した。さらに、可視光により異性化させることのできるテトラフルオロアゾベンゼンを用いることで、細胞中での分子の活性化に成功した。

第四章では、概日リズムの長周期化を促す **CK2** 阻害剤 **GO289** について論じている。**GO289** の構造活性相関研究の結果をもとに調製したアフィニティプローブを用いて、**GO289** の標的タンパク質としてリン酸化酵素 **CK2** を同定することに成功した。さらにその結合様式を共結晶 X 線構造解析により原子レベルで解明することを達成した。

第五章では、**GO289** の薬剤への応用を目指した構造活性相関について論じている。低い溶解性と代謝安定性を示した **GO289** にアミノ基を導入することで薬物動態特性の改善を行い、生体内における薬物動態試験への展開を可能にした。

以上、申請者は合成化学と時間生物学が融合したケミカルバイオロジー研究を行うことで、新規生物時計制御分子の開発やその作用機序の解明に成功した。本研究により開発した分子群は、哺乳類の生物時計機構を解明する分子ツールや概日リズム障害を解決する医薬品としての応用を通じて、生命科学や基礎医学分野の発展に貢献することが期待される。

以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。