

論文審査の結果の要旨

氏名：小 山 亮 祐

博士の専攻分野の名称：博士(生物資源科学)

論文題名：非糖ミミックなゴルジ体マンノシダーゼ阻害剤による *N*-結合型糖鎖の制御に関する研究

審査委員：(主査) 教授 西 尾 俊 幸

：(副査) 教授 細 野 朗 教授 松 藤 寛

准教授 袴 田 航

N-結合型糖鎖は、タンパク質のアスパラギン残基に結合することで、様々な生命現象へ関与している。本論文では、細胞間の情報伝達いわゆる細胞間コミュニケーション (CCC) において、本糖鎖の構造が重要であることに着目し、*N*-結合型糖鎖プロセッシングに關与するゴルジ体マンノシダーゼ (GM) の阻害により糖鎖構造を制御し CCC を不全とする機構を、依然として治療が困難ながん腫瘍の治療へ適用する戦略を考案した。そこで、戦略の基盤となる新規 GM 阻害剤を探索・構造展開することにより創製し、本阻害剤を用いた *N*-結合型糖鎖構造の制御を目的とし以下の研究を行った。

(1) **細胞レベルでの 2 つの新規 GM 阻害活性評価系構築と阻害剤探索**：既知 GM 阻害剤が糖ミミックな構造に由来する問題点から本戦略に適応できないと判断し、非糖ミミックな構造の GM 阻害剤を開発することとした。目的の阻害剤を得るためには、新たな GM 阻害活性の評価系が必要であったことから、細胞レベルでの 2 つの GM 阻害活性評価系、蛍光アッセイ系と細胞形態変化アッセイ系の構築し、阻害剤探索を可能とした。それを用いて化合物ライブラリから探索を行い、初の非糖ミミックな GM 阻害剤 AR501 を見出した。

(2) **AR501 を基盤とした構造展開と構造活性相関による誘導体選抜**：GM 特異的かつより高い阻害活性を示す阻害剤を得るため、9 種の誘導体を設計・合成し、それらの GM 阻害活性を評価することで構造活性相関解析を行い、その結果から最も有用な誘導体 AR524 を選抜した。

(3) **誘導体 AR524 の阻害作用点解析**：AR524 および既知 GM 阻害剤により蓄積する未成熟糖鎖の分布と構造を解析した結果、AR524 は、既知阻害剤とは異なる作用点を持ち、かつ低濃度で細胞表面糖鎖を未成熟糖鎖とする有用な新規 GM 阻害剤であることを明らかとした。

以上本論文は、非糖ミミックな GM 阻害剤による *N*-結合型糖鎖構造の制御を介した CCC 不全を基盤とする新たな抗がん腫瘍戦略構築の可能性を示唆する研究である。さらに開発した GM 阻害剤および GM 阻害剤探索系は、*N*-結合型糖鎖プロセッシングの中心的な役割を担う酵素である GM の研究に大きく寄与する事が可能である。

よって本論文は、博士(生物資源科学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

令和 2 年 2 月 21 日