

内容の要旨及び審査結果の要旨

【書式 1 1】

平成 30 年 8 月 22 日

氏名（本籍）	貞包慧				
学位の種類	博士（工学）				
学位記番号	甲 第 161 号				
学位記の授与日	平成 30 年 9 月 15 日				
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 創価大学大学院学則第 31 条第 2 項該当 創価大学学位規則第 3 条の 3 第 1 項該当				
論文題目	新規フォトクロミック阻害剤を利用した有糸分裂キネシン Eg5 の高効率光制御に関する研究				
論文審査機関	工学研究科委員会				
論文審査委員	主査委員	医学博士	丸田晋策	印	
	委 員	薬学博士	山之端万里	印	
	委 員	医学博士	木暮信一	印	

<論文の内容の要旨>

本論文は、細胞の有糸分裂を担う ATP 駆動型の生体分子機械であるキネシン Eg5 の特異的阻害剤の阻害分子機構に着目し、その仕組みに分子設計された人工的な光応答性ナノデバイスを導入することにより、Eg5 の機能を高い効率で光制御する研究についてまとめたものである。

本論文は、4 つの章から構成されている。

第 1 章では、まず初めに本研究の目的と学術的意義が述べられている。細胞機能を担う生体分子機械の仕組みに人工的な刺激応答性分子デバイスを導入して外部刺激で制御する事を目的として、その学術的な意義について説明している。そして本研究で取り上げた ATP 駆動型の生体分子機械であるキネシン Eg5 の生体内での生理的役割について述べられている。また、Eg5 は有糸分裂を担う重要な働きをしており、その特異的な阻害剤は抗癌剤として注目されていることが紹介されている。後半において Eg5 の分子機械的な仕組みにどのように特異的阻害剤が作用するか、その分子レベルでの機構がまとめられている。最後に光応答性デバイスとして生体分子の光制御に利用されているフォトクロミック分子と実際にフォトクロミック分子を利用した生体分子の光制御の応用例について述べられている。

第 2 章は、キネシン Eg5 阻害剤にフォトクロミック分子としてスピロピランを導入して、Eg5 の ATPase 活性の光可逆的制御に関する研究結果についてまとめたものである。初めにキネシン Eg5 の阻害剤に導入するフォトクロミック分子としてスピロピランに注目した理由とその誘導体を導入した阻害剤の分子設計と合成方法が記述されている。続いて合成したフォトクロミック阻害剤の光異性化に伴う分光学的特性についてまとめられている。最後にスピロピラン誘導体を導入した阻害剤を用いて Eg5 の ATPase 活性の光制御を試みた実験結果がまとめられている。そして、これまでに合成されたアゾベンゼン誘導体を用いた阻害剤との比較と制御効率について議論されている。この章における研究で、スピロピランを 1 分子導入したフォトクロミック分子は、光可逆的な阻害活性の変化が小さく、Eg5 の機能の光制御効率が低い事が分かった。そして光異性化により劇的に構造と性質が変化する阻害剤を分子設計する必要性が示された。

第 3 章では、第 2 章の知見を元に、光異性化で劇的に構造が変化するスピロピランまたはアゾベンゼンを 2 つ導入したフォトクロミック Eg5 阻害剤の開発とそれによる Eg5 活性の光制御の研究結果がまとめられている。初めに 2 つのスピロピランを導入することで、Eg5 活性の光制御の効率が上がる事が示された。そしてスピロピランの事例をもとに、2 つのアゾベンゼンを導入したフォトクロミック Eg5 阻害剤を分子設計かつ合成して、Eg5 活性の光制御を行っている。2 つのアゾベンゼンを導入した阻害剤は、Eg5 の ATPase 活性とモーター活性を極めて高い効率で光制御することが示された。分子設計されたフォトクロミックを導入することにより分子機械であるキネシン Eg5 が分子スイッチとして応用可能であることが実証されている。

第 4 章では本論文の結論がまとめられている。キネシン Eg5 の分子機械特有の構造と仕組みに相互作用する光応答性ナノデバイスを分子設計して導入することにより、極めて高い効率で生体分子機械を光制御する新しい技術の有用性と今後の展望について述べられている。

<論文審査結果の要旨>

この研究では、巧妙な仕組みをもつ生体機能分子であるキネシン Eg5 を生体分子機械として捉え、他のキネシンには見られない特異的阻害剤の阻害機構に人工的な光応答性のナノデバイスを導入して、Eg5 の機能を制御することを試みるという生体分子機能の新しい制御手法を検証している点において独創性に優れている。光スイッチ機構を持つ新規ナノデバイスの分子設計、有機合成から、キネシン運動活性制御まで、分子レベルでの一連の研究が展開されており、学位論文として十分な学術的価値を有している。特に細胞分裂に関わるキネシン Eg5 の特異的阻害剤に新規フォトクロミック分子を導入して極めて高い効率で制御する方法は、細胞や組織レベルにおいて生体分子機械への応用が期待できることから、ナノバイオテクノロジー分野ばかりでなく、機能性抗ガン剤の開発など医療分野への寄与が強く期待できる。

本論文の内容の一部は 2 報の投稿論文として権威ある学術雑誌に採択されており、この点に関する課程博士授与条件を満たしている。

Sadakane, K., Takaichi, M., & Maruta, S. (2018) Photo-control of the mitotic kinesin Eg5 using a novel inhibitor composed of a spiropyran derivative **J. Biochem.** doi: 10.1093/jb/mvy046.

Sadakane, K., Islam, MD. Alrazi, & Maruta, S. (2018) Highly efficient photocontrol of mitotic kinesin Eg5 ATPase activity using a novel photochromic compound composed of two azobenzene derivative **J. Biochem.** doi: 10.1093/jb/mvy051

最終試験の結果の要旨

【書式 1 2】

平成 30 年 8 月 22 日

フリガナ 申請者氏名	サダカネ ケイ 貞包 慧		専 攻 名	生命情報工学 専攻
審査委員会委員	主査委員	丸田晋策 印		
	委 員	山之端万里 印		
	委 員	木暮信一 印		
要旨 審査委員会は審査委員による学位申請者の学力および研究能力判定のための試問を行い、申請者が博士(工学)としての十分な学力と研究能力を有することを確認した。よって、審査委員会は申請者が最終試験に合格したことを認定する。				