

京都大学	博士（薬科学）	氏名	三和 空知
論文題目	キサントレン色素を基盤とした新規機能性分子の開発		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>キサントレンは、ピラン環の両側にベンゼン環が縮環した三環性の骨格であり、両ベンゼン環にヘテロ原子が置換したものは色素として知られている。これらの色素は非局在化したπ電子に由来する可視域での吸収及び発光を示し、高い蛍光量子収率、高い褪色耐性、低い毒性といった特徴を持つ。また、スピロ体と開環体との平衡がある誘導体は、液性の変化や光の照射などの外部刺激により吸収や発光のスイッチング機能を有する。このように多様な性質を有することから、キサントレン色素はバイオイメージングや色素レーザー、光線力学的療法など幅広い用途にて利用されており、近年、盛んに研究されている。このような背景のもと、筆者はキサントレン色素を基盤にした新たな機能性分子の開発を目指すことにした。すなわち、具体的には未開拓である生物活性物質および円偏光発光分子としての利用を志向し、本博士研究に取り組んだ。第二章では、ローダミン誘導体を用いたP糖たんぱく質の阻害剤開発に向けた構造活性相関研究について述べる。P糖たんぱく質は腫瘍細胞の薬剤耐性獲得の原因の1つとされているトランスポーターである。しかし、その薬剤排出機構の詳細は解明されておらず、阻害剤の開発は難航している。このような背景を受け、トランスポーターの内腔に取り込まれながらも排出されない阻害剤の開発は、薬剤排出機構解明の一助となると考え、研究に着手した。今回基質として選択したローダミン類は古くからP糖たんぱく質の輸送基質として利用されており、トランスポーターの内腔への取り込みを確認する手法が確立されている。このような特徴を持つローダミン誘導体のP糖たんぱく質CmABCB1に対する親和性および阻害活性を、ATPase活性を基準に評価した。その結果、基準にしたローダミン6Gより6倍高い親和性と120倍高い阻害活性を示す誘導体RhQ-DMBの開発に至った。さらに、薬剤耐性試験やトリプトファン消光実験の結果、RhQ-DMBはトランスポーターに取り込まれるものの、排出されない阻害剤であることが分かった。</p> <p>第三章、第四章では、円偏光発光（CPL）を示すキサントレン色素の開発について述べる。まず、第三章ではキラル要素としてヘリセンが組み込まれたフルオレセインの設計と合成に取り組んだ結果について述べている。すなわち、フェノールとベンゾフェノンとを酸性条件下加熱することで左右非対称なキサントレン色素が合成可能であることに着目し、光学的に純粋なヘリセノールとベンゾフェノンから対応する含ヘリセンフルオレセインを合成した。得られた含ヘリセンフルオレセインの光学特性を評価した結果、中性条件下では青色CPLを、塩基を添加した際は赤色CPLを示した。すなわち、今回開発した発光分子は、フルオレセインの塩基応答性とヘリセンのCPL特性を併せ持つことが分かった。</p> <p>第四章では、フルオレセインのヒドロキシ基がアミノ基に置換された含ヘリセンアミノキサントレンの合成と光学特性の評価について述べている。この発光分子はアミノキサントレンの酸応答性とヘリセンのCPL特性を併せ持つことが分かった。さらに、中性条件下、紫外光を照射することで赤色CPLを示すことが判明し、光照射によって励起状態において閉環状態から開環状態へと構造変化していることが示唆された。このときの励起状態における挙動を、過渡吸収分光法を用いて考察した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、機能性色素として注目されてきたキサントン骨格をもつ分子を基盤に、薬剤トランスポーターの基質認識部位の構造的特徴を理解するための生物活性分子設計および機能評価と、最近光化学分野で注目されている円偏光発光を示す分子の設計とクロミズム特性を含めた機能評価に関する有機化学研究についてまとめている。特に分子の構造的特徴に焦点をあてた機能分子設計の成功が特筆すべき成果である。

第一章では、序論として主にキサントン骨格を有する機能性分子開発の背景と本研究のきっかけとなる関連研究について詳細にまとめており、本研究での「学術的問い」を明らかにしている。第二章では、薬剤排出トランスポーター (ABC B1 および CmABC B1) の輸送基質として知られているローダミン 6G をリード化合物として、薬剤排出機構を理解するために基質親和性 (K_m) と阻害活性 (K_i) を指標に構造展開について述べている。その結果、トランスポーターの内孔に取り込まれて薬剤排出阻害をすると示唆される分子の発見に至った。関連実験より目的の機能を示す分子であることが傍証され、多剤耐性癌の治療に応用できる分子であることが期待されるに至った。第三、四章では円偏光発光 (CPL) を示すヘリセンとキサントンのハイブリッド化合物の創製についての検討結果を述べている。第三章ではフルオレセイン、第四章ではロドルをモチーフとした機能性分子の設計・合成・評価であり、それぞれ塩基性および酸性条件で構造変化する特徴を有している。検討の結果、溶液の pH に応答して CPL を含む光化学特性が大きく変化する新規分子の開発に成功し、材料として期待できる CPL 特性を示す分子を見出すに至った。また、溶媒効果の検討中に光照射で大きな構造変化をみせるキサントン分子の発見にも至っており、今後の展開が期待できる状況にある。

以上のように本論文は、合成化学、医薬品化学、構造生物化学、機能材料化学など、融合薬学研究の基盤となる研究分野での卓越した成果を示しており、京都大学博士(薬科学)の学位に値するものと認められる。また、令和6年2月16日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和9年3月25日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降