

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Discovery of Inhibitors Targeting p300/Transcription Factors Protein-Protein Interactions
著者(和文)	FITRIASTUTIDHINA
Author(English)	Dhina Fitriastuti
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第250号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,岡田 智,西山 伸宏,田中 克典,神谷 真子,柘植 丈治
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第250号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	Dhina Fitriastuti	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	中村 浩之	教授	神谷 真子	教授
	審査員	岡田 智	准教授	柘植 丈治	准教授
		西山 伸宏	教授		
		田中 克典	教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Discovery of Inhibitors Targeting p300/Transcription Factors Protein-Protein Interactions」と題し、p300 と転写因子のタンパク質間相互作用 (PPI) を標的とする低分子阻害剤開発について述べられたものであり、全六章から構成され、英文で書かれている。

第一章「Introduction」では、生体内における PPI の役割や PPI を標的とする医薬品開発について述べ、さまざまな PPI 標的の中でも Hypoxia inducible factor (HIF)-1 α /p300 相互作用に焦点を当て、HIF-1 α /p300 を標的とする医薬品開発の現状について言及している。さらに、これまでに報告されている PPI 阻害剤探索法とその原理について解説し、本研究の意義を明らかにしている。

第二章「Construction of Fluorescence Anisotropy Screening Assay System for the Discovery of HIF-1 α /p300 PPI Inhibitors」では、HIF-1 α /p300 を標的とする PPI 阻害剤探索のための蛍光異性測定に基づく化合物評価系の構築とその検証について述べている。HIF-1 α /p300 PPI で重要な p300 CH1 domain タンパク質および蛍光団標識 HIF-1 α CTAD domain ペプチドを大腸菌発現系およびペプチド固相合成によりそれぞれ作成し、これらタンパク質およびペプチドを用いて構築した評価系は、HIF-1 α /p300 PPI に対する阻害剤評価に適応できることを報告している。

第三章「Screening of Compound Library using Constructed Assay System and Validation of Lead Compounds as HIF-1 α /p300 PPI Inhibitors」では、第二章で構築した評価系を用いた HIF-1 α /p300 PPI 阻害剤探索および見出した阻害剤の細胞内での機能評価について述べている。所属する研究室が独自に開発した sp3 炭素に富んだ三次元骨格化合物ライブラリー、ならびに公的化合物ライブラリーの中でも三次元骨格が豊富な天然物を由来とする NPDepo 化合物ライブラリーから構築した評価系を用いて阻害剤候補化合物を探索し、いくつかの化合物が HIF-1 α /p300 PPI 阻害剤として機能することを報告している。さらに、見出した化合物の 1 つである Niclosamide (化合物 15) は、HIF-1 α 発現量に影響を与えず、HIF-1 α シグナルの下流に位置する Carbonic anhydrase (CA) IX タンパク質発現を細胞レベルで強力に抑制する HIF-1 α /p300 PPI 阻害剤であることを報告している。

第四章「Identification of the Binding Site of Niclosamide using Photoaffinity Labeling」では、第三章で見出された Niclosamide の p300 タンパク質に対する結合部位の同定について述べている。Niclosamide 構造を基本骨格とする光親和性プローブを設計・合成し、光親和性標識実験により Niclosamide の p300 タンパク質に対する結合部位を質量分析により同定している。その結果、Niclosamide は p300 の Zn²⁺配位部位に結合する可能性が示唆された。さらに、これらの実験データに基づき、分子ドッキングシミュレーションを行い、Niclosamide と p300 の結合様式を詳細に解析することで、推測されるその結合様式についても提唱している。

第五章「Investigation of the Effect of Niclosamide in Other p300/Transcription Factor Protein-Protein Interaction」では、p300 タンパク質の転写活性に対する Niclosamide の効果について述べている。様々な転写因子が結合する p300 タンパク質について、Niclosamide により制御される転写活性をウエスタンブロット法により調査した。その結果、Niclosamide は HIF-1 α /p300 PPI だけではなく、p53/p300 および STAT3/p300 PPI も阻害する可能性を提唱している。

第六章「Conclusion」では、本論文を総括している。

これを要するに本論文は、p300 を標的とする PPI 阻害剤開発とその p300 タンパク質に対する結合部位の同定により、更なる PPI 医薬品開発への展開を提唱したものであり、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東京科学大学リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。