

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	安定なセレノペプチド由来高反応性化学種を用いたセレン含有酵素の触媒サイクルのモデル研究
Title(English)	Modeling the Catalytic Cycle of Selenocysteine-Containing Enzymes by Stable Selenopeptide-Derived Highly Reactive Species
著者(和文)	増田涼介
Author(English)	Ryosuke Masuda
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11700号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:後藤 敬,岩澤 伸治,江口 正,豊田 真司,小野 公輔
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11700号, Conferred date:2022/3/26, 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		増田 涼介	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	後藤 敬	教授	審査員	小野 公輔	准教授
	審査員	岩澤 伸治	教授			
		江口 正	教授			
		豊田 真司	教授			

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Modeling the Catalytic Cycle of Selenocysteine-Containing Enzymes by Stable Selenopeptide-Derived Highly Reactive Species (安定なセレノペプチド由来高反応性化学種を用いたセレン含有酵素の触媒サイクルのモデル研究)」と題し、第1章の序論と5章の本論および総括から構成されている。

第1章では、セレン含有酵素の機能の発現に関与するセレノシステイン由来活性種の重要性について概説するとともに、これらの化学種の性質を明らかにすべく行われてきた先行研究の制約と課題点について述べている。また当研究室で明らかにされてきたセレノシステイン由来活性種の性質について述べ、本研究の目的および意義について述べている。

第2章では、巨大分子空孔により安定化されたセレノペプチド由来セレノシステインセレネン酸を用いた、抗酸化酵素グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) の触媒サイクルに関するモデル研究について述べている。Sec-Gly-Glyトリペプチドモデル化合物を用いてセレノシステインセレネン酸の直接観測を行い、チオールが欠乏している条件では対応する環状セレネニルアミドが生成することを明らかにしている。得られた構造はX線結晶構造解析をはじめ種々の分析手段を用いて解析している。さらに環状セレネニルアミドとシステインチオールとの反応性を調査し、中性条件でさえも徐々に反応し対応するセレネニルスルフィドを与えることを見出している。これらの結果は、GPxの触媒サイクルにおいて提唱されてきたバイパス機構を化学的に実証した初めての例であり、タンパク質の機能を理解する上で重要な知見といえる。

第3章では、GPxのアイソザイムであるGPx1およびGPx4の活性中心を模倣したSec-Gly-ThrモデルおよびSec-Gly-Lysモデル化合物を用いて、GPxの触媒サイクルにおけるバイパス機構、すなわちセレノシステインセレネン酸から環状セレネニルアミドへの環化過程についてより詳細に調査している。その結果、セレノシステインセレネン酸の反応性が隣接するアミノ酸残基の摂動を受けることを明らかにしている。

第4章では、巨大分子空孔により安定化されたセレノシステインヨウ化セレネニルを用いた、甲状腺ホルモン活性化酵素ヨードチロニンデヨージナーゼ (Dio) の触媒サイクルに関するモデル研究について述べている。Sec-Gly-Glyモデルに加え、Dio1およびDio3の活性中心に対応するSec-Pro-SerモデルおよびSec-Pro-Proモデルのセレノシステインヨウ化セレネニルを合成・単離し、その構造を<sup>1</sup>Hおよび<sup>77</sup>Se NMRスペクトル、X線結晶構造解析をはじめ種々の分析手段を用いて解析している。得られた

Sec-Gly-Glyモデルのセレノシステインヨウ化セレネニルは、塩基性条件下速やかに対応する環状セレネニルアミドへと変換された一方、Sec-Pro-Proモデルのそれは変化が観測されなかったことを明らかにしている。これら構造および反応性に関する知見は、これまで捕捉例すら報告されていなかったセレノシステインヨウ化セレネニルの性質に関する基礎的なデータであり、甲状腺ホルモン活性化の機構を理解する上で意義深いものである。

第5章では、さらに高反応性のセレノシステイン化学種の安定化に用いる置換基の設計を指向した、デンドリマー分子の周辺部位の合成終盤修飾法の開発について述べている。あらかじめ構築したデンドロンの4カ所の炭素-水素結合をホウ素化することで、任意の修飾ユニットを導入できる共通中間体が高収率で得られることを述べている。続いて反復鈴木-宮浦反応を行うことで、拡張された分子空孔や、水溶性分子空孔の有用な前駆体得られることを述べている。これは通常構築に多段階を要する修飾デンドリマー分子の効率的な構築法として有用である。

第6章では、第5章で開発した拡張巨大分子空孔を活用した、一酸化窒素NOの運搬にも関与する可能性があるSe-ニトロソセレノシステインの安定な誘導体の合成、単離および反応性について述べている。新たに開発した拡張巨大分子空孔の構造については、X線結晶構造解析により明らかにし、設計指針と一致していることを確認している。続いて拡張分子空孔を有するセレノシステインセレノールに対し、亜硝酸*tert*-ブチルを作用させることでSe-ニトロソセレノシステインを合成・単離した。この化合物は重ベンゼン中24時間安定に存在したが、酸素にさらすと速やかに脱セレン化を起し分解することを明らかにしている。また、システインチオール存在下では対応するセレネニルスルフィドに変換されることを見出している。

以上本研究では、セレン含有酵素の触媒サイクルにおける鍵中間体として広く受け入れられてきたにもかかわらず捕捉すら困難であったセレノシステイン由来高反応性化学種に関し、生体内での機能を理解する上で基盤となる知見を得ている。これらの成果は、特に有機化学および生化学など化学分野全体において新規性かつ重要性の高いものであり、理學上貢献するところが大きい。よって、博士(理学)の学位論文として十分価値があるものと認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(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。