

# 審査の結果の要旨

氏名 富田 淑美

キサテン環誘導体は蛍光性の有機小分子であり、現在に至るまで蛍光化合物として広く利用されてきた。これまでに開発されてきたキサテン環誘導体は 9 位にベンゼン環を有するものがほとんどであるが、9 位にベンゼン環を持たないキサテン環誘導体も少数ながら知られている。そしてその光学特性は特徴的である。例えば、9 位にシアノ基を有するローダミン 800 は、同じキサテン環構造を有するローダミン 101 と比較して約 120 nm も長い波長領域に吸収及び蛍光発光を有する色素であり、この 9 位置換基の違いによる光学特性の変化は極めて興味深い。本研究は、キサテン環 9 位に様々な置換基を導入した新規ピロニン Y 誘導体を合成し、9 位置換基が光学的、構造的特性に及ぼす影響を調べると同時に、それらの知見を利用した新規蛍光プローブを開発することを目的に行われた。

はじめにキサテン環の光学特性に 9 位置換基が及ぼす影響について調べるため、ピロニン Y を出発原料として、9 位に様々な置換基を導入した誘導体を合成した。合成したピロニン Y 誘導体および 9-フェニルピロニン Y の光学特性を調べ、その性質が比較検討された。その結果、9 位に電子吸引性の置換基を有するピロニン Y 誘導体は、無置換のピロニン Y 誘導体よりも長波長側に、電子供与性の置換基を有するピロニン Y 誘導体は無置換のピロニン Y 誘導体よりも短波長側に極大吸収を示した。その傾向として置換基の電子吸引性が大きければ大きいほど吸収波長がレッドシフトすることが明らかになった。また、キノイドフォームあるいはエチレニックフォームの特徴的な構造の解析も行われた。

上記の光学特性の知見に基づいて、9 位修飾ピロニン Y 誘導体の蛍光プローブへの応用が検討された。独自の分子設計に基づいて開発されたエステラーゼプローブの機能が評価され、プローブとしての有用性が示された。

更に、ニトリルヒドラーゼプローブの開発が行われた。工業的にアクリロニトリルから生産されているアクリルアミドは有用な合成繊維の製造原料である。その生産には、微生物が産生するニトリルをアミドに変換するニトリルヒドラーゼを利用する方法が用いられており、より高活性な酵素を見出すことが製造効率の向上につながる。生きた状態の微生物で酵素の発現をモニターし、選別する方法が確立できれば、簡便に有用な酵素を探索できる。そこで、9-シアノピロニン Y と 9-カルバモイルピロニン Y の吸収・蛍光波長及び蛍光量子収率の光学特性が大きく異なることに着目し、9-シアノピロニン Y がニトリルヒドラーゼを標的とする蛍光プローブとして、ニトリルを水和する酵素反応を検出することが可能であるか否かの機能評価が行われた。検討の結果、9-シアノピロニン Y がニトリルヒドラーゼの基質となり、9-カルバモイルピロニン Y に変換されることによって、その蛍光性が大きく変化することが明らかになり、上記の酵素探索のスクリーニング系に

応用できることが示された。

本研究において、新規 9 位修飾ピロニン Y 誘導体を合成し、光学特性を精査された。また新たな構造特性として、9 位にアルキル鎖を有するピロニン Y 誘導体に、9 位にベンゼン環を有するピロニン Y では存在しない互変異性体が存在することを明らかにした。得られた知見を利用して、エステラーゼおよびニトリルヒドラーゼを標的とする蛍光プローブを開発することに成功した。これらの成果は薬学研究において意義ある知見であり、博士（薬学）に値するものと評価された。