

学位論文審査の結果の要旨

氏名	Mohammad Sayed Alam
審査委員	主査 尾添嘉久 (印) 副査 持田和男 (印) 副査 中島廣光 (印) 副査 澤嘉弘 (印) 副査 赤壁善彦 (印)
題目	Interaction Mechanism of 1-Phenyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazole Noncompetitive Antagonists with Ionotropic GABA Receptors (1-フェニル-1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール非競合拮抗体のイオンチャネル型 GABA レセプターとの相互作用機構)
審査結果の要旨 (2,000字以内)	
<p>γ-アミノ酪酸 (GABA) は、脊椎動物および無脊椎動物の神経系に存在する抑制性神経伝達物質である。イオンチャネル型 GABA レセプターは、抑制性シナプス伝達を担うリガンド制御イオンチャネルであり、シナプス後細胞に5量体膜タンパク質として発現している。このレセプターは、ヒトでは抗不安薬などの作用点であり、昆虫では殺虫剤が作用する。本研究は、1-phenyl-1<i>H</i>-1,2,3-triazole 類縁体と GABA レセプターとの相互作用機構を解明することを目的として行われた。</p> <p>本研究ではまず、4位あるいは5位置換 1-phenyl-1<i>H</i>-1,2,3-triazole 類縁体を合成し、トリチウム標識した非競合的拮抗体 [³H]EBOB のイェバエ、ラット、および HEK-293 細胞に安定発現させたヒト β3 GABA レセプターに対する特異的結合を阻害する活性を測定した。ヒト β3 GABA レセプターはヒト脳には単独では存在しないが、昆虫 GABA レセプターとの相関性が高く、しかも容易に培養細胞に発現させることができるので、本研究では昆虫 GABA レセプターのモデルとして用いられた。</p> <p>アッセイの結果、合成した化合物は [³H]EBOB の競合的阻害剤 (GABA レセプターの非競合的拮抗体) であることが分かった。4位置換 1-phenyl-1<i>H</i>-1,2,3-triazole 類縁体がすべてのレセプターにおいて5位置換類縁体より活性が高く、合成した類縁体のほとんどがラットレセプターよりイェバエおよび β3 GABA レセプターに対して高い活性を示した。類縁体は、in vitro 活性と相関した殺虫活性を示した。高活性発現のためにはベンゼン環上の4-トリフルオロメチル-2,6-ジクロロ置換とトリアゾール環4位の小さく、嵩高い疎水性置換基が重要であることが3次元定量的構造活性相関 (3D-QSAR) 解析により明らかにされた。合成類縁体の β3 レセプターに対する親和性とイェバエレセプターに対する親和性の間には高い相関があり、β3 レセプター発現細胞は昆虫 GABA レセプター拮抗体のスクリーニングに使うこともできる。</p> <p>以上の研究結果をさらに展開して、4,5-二置換類縁体の合成を行い、一置換類縁体も含めて、HEK-293 細胞に安定発現させたヒト β3 GABA レセプターと α1β2γ2 レセプターに対する親和性を測定した。α1β2γ2 レセプターはヒト脳に最も多く発現しているレセプターサブタイプである。</p> <p>類縁体のほとんどは、α1β2γ2 レセプターより β3 レセプターに対して高い親和性を示した。3D-QSAR 解析の結果、ベンゼン環4位の電気陰性置換基、トリアゾール環4位のコンパクトで疎水性の置換基、およびトリアゾール環5位の小さく、電気陰性の置換基が、β3 レセプターに対する高活性発現に重要であることが明らかになった。β3 レセプターのホモロジーモデルを用いた解析も行い、GABA 制御チャネル内面を形成する第2膜貫通α-ヘリックスに位置する2'と6'位のアミノ酸が phenyltriazole 類縁体の結合に重要であることが示唆された。β3 レセプターでは phenyltriazole 類縁体の柔軟な</p>	

結合配向がとれることと、 $\beta 3$ GABA レセプターと $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ レセプターにおける 2'位アミノ酸の疎水環境の違いが、phenyltriazole 類縁体のレセプター選択性の原因であると考えられた。

以上の研究により、(1) 1-phenyl-1H-1,2,3-triazole 類は、GABA レセプターの非競合的拮抗体であること、(2) ベンゼン環とトリアゾール環の置換基が高活性発現に重要であること、(3) いくつかの類縁体はイェバエと $\beta 3$ レセプターに対して選択性を示し、市販殺虫剤フィプロニルに匹敵する殺虫活性を示すことなどが明らかになった。3D-QSAR およびリガンドドッキングにより得られた情報は非競合的拮抗体の相互作用機構の解明だけでなく、高活性生物制御剤のスクリーニングにも役立つと考えられる。

本論文に記載されている研究結果は、農薬化学および神経科学の発展に寄与する新知見であり、本論文は博士（農学）の学位論文に値するものであると認められる。