




## 論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 6 号	氏 名	辻 耕平
審査委員	主 査 佐野 茂樹		
	副 査 大高 章		
	副 査 南川 典昭		

## 学位論文題目

Synthetic studies on CXCL14 and its derivatives for their biological evaluation

## 審査結果の要旨

辻 耕平氏は、ケモカイン CXCL14 機能探索分子の創製研究を展開した。CXCL14 はアミノ酸 77 残基からなり、抗腫瘍活性、抗菌活性など多岐にわたる生理活性が報告されている恒常性ケモカインの一種である。しかしながら、その受容体は未だ同定されておらず、本タンパク質の活性を制御する分子も見出されていない。したがってタンパク質化学合成を通じた CXCL14 機能制御分子の創製研究は CXCL14 機能解明研究において重要な研究課題である。辻氏は、特に CXCL14 化学合成法の確立および新規 CXCR4 阻害剤の開発研究に取り組んだ。種々条件検討の結果、三通りの手法にて CXCL14 およびその誘導体の合成を達成した。これら合成法を用いて種々誘導体の合成、活性評価を行った結果、合成 CXCL14 およびその誘導体が発現 CXCL14 と同等の活性を有することを明らかにした。さらにビオチン標識体を用いた FACS 解析により CXCL14 がケモカイン CXCL12 受容体である CXCR4 へ結合することを証明した。続いて CXCL14 の CXCR4 への結合部位を種々の CXCL14 誘導体を用いて精査した結果、CXCL14 は C 末端領域 (50-77) を介して CXCR4 へ結合していることが示唆され、本領域の二量体が CXCL14 と同等の CXCL12 阻害活性を有していることを明らかにした。さらに種々変異体、誘導体の合成および活性評価を行った結果、CXCL14 (52-72) 領域が活性発現に重要であることおよび当該領域の芳香族アミノ酸残基 (W64, Y65, W68) が協奏的にその活性に関与していることが示唆された。

以上、本研究成果は、博士学位を授与するに値するものと判定された。