




## 論文審査結果の要旨

|      |        |   |        |
|------|--------|---|--------|
| 報告番号 | 甲創第18号 | 氏名  | 栗飯原 圭佑 |
| 審査委員 | 主査     | 南川 典昭  |        |
|      | 副査     | 大高 章   |        |
|      | 副査     | 難波 康祐  |        |

## 学位論文題目

Synthetic studies of cyclic/stapled peptides for potential cancer therapeutic agents  
(創薬展開を指向した環状・架橋ペプチドの合成研究)

## 審査結果の要旨

栗飯原圭佑氏は創薬研究への応用を指向した環状・架橋ペプチドの合成技術の更なる拡充と、これら手法を用いた天然物の合成や生理活性ペプチドの改良に取り組んだ。まず *N*-sulfanylethylanilide (SEAlide) をペプチド鎖の C 末端に導入し、これを有機溶媒と水との混合溶媒中でチオエステルへと変換することでペプチド鎖 N 末端との連続的な分子内環化反応が進行することを見出した。本手法を利用し、機能未知の環状ペプチド trichamide およびその誘導体の合成法を確立した。続いて固-液融合型ペプチド合成法 (AJIPHASE®) に着目し、架橋ペプチドの効率的合成法の開発に成功した。さらに架橋ペプチド合成法の応用研究として、エストロゲン依存性乳がんの増殖抑制作用を有するペプチド (ERAP: ERα activity-regulator synthetic peptide) に着目した。これに架橋構造を導入した誘導体を種々合成し活性評価を行ったところ、細胞膜透過性を有し、代謝安定性が大きく向上した誘導体を見出すことに成功した。そこで更なる改良を目指し、天然のアミノ酸とは逆の立体構造をとる D-アミノ酸を用いることで *in vitro* および *in vivo* で優れた活性を示す誘導体の開発に成功した。

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。