

審査結果の要旨

氏名 湯澤 賢

申請者である湯澤氏は、博士研究において改変翻訳系を用いた2つの研究を行った。1) 修飾リシンを使用できる改変翻訳系の構築、及びその翻訳系を利用したヒストンコード仮説の新しい検証法について、2) α 位のアミノ基がクロロアセチル化されたD体のチロシンを使用できる改変翻訳系の構築、及びその翻訳系とmRNAディスプレイを組み合わせた系を利用したヒトトランスグルタミナーゼ2のペプチドリガンドの探索についてである。

序章では、約50年に渡る翻訳系の改変の歴史についてその流れを明確にしながら述べ、博士課程において行った研究の歴史的な位置付けを行っている。

第1章では、1)の研究に関する成果がまとめられている。1)の研究の背景として、リシン側鎖が任意に修飾された長いペプチドを簡便に合成する方法がないという点が挙げられる。湯澤氏はこの課題を解決する方法の1つとして、修飾リシンを使用できる改変翻訳系の構築を目指し、見事にこれを達成した。また同氏は、この方法により構築したリシン側鎖が複雑に修飾されたヒストンH3テールのライブラリが、次世代遺伝学として注目されるエピジェネティクスの重要課題、ヒストンコード仮説の検証に利用できることを証明した。ヒストンコードが存在するか否かは、主に研究の背景で述べた問題により未だ明らかになっていない。1)の研究の成果は、この難問を解決する新たな方法として大いに期待できる。

第2章では、2)の研究に関する成果がまとめられている。2)の研究の背景として、研究者が取り組むべき課題の1つである医薬品の候補化合物を迅速に探索する方法の開発が挙げられる。mRNAディスプレイと翻訳系を組み合わせることで、1兆を越える規模のペプチドライブラリが扱えることは、医薬品の候補化合物を探索する上で利点となる。しかしながら、いわゆる通常のペプチドは生体安定性が極めて低く、医薬品にはなり得ないと一般に考えられている。湯澤氏はこの課題を解決する方法の1つとして、 α 位のアミノ基がクロロアセチル化されたD体のチロシンを使用できる改変翻訳系の構築を目指し、これを達成した。この翻訳系では、上記のチロシンによって翻訳が開始され、システイン残基を含むペプチドであれば、自発的に反応してD体のチロシンを含む環状ペプチドを与える。湯澤氏は、この系をヒトトランスグルタミナーゼ2のペプチドリガンドの探索に利用し、実際に高い親和性をもつ環状ペプチドリガンドを単離した。市場に出回っているペプチド医薬品の特徴として、D体のアミノ酸を含むこと、環状構造を有することが挙げられるので、2)の研究の成果は、医薬品の候補化合物を迅速に探索する方法として期待できる。

総括では、第1章、第2章の研究を要約し、展望を述べている。

これらの成果は、何を研究対象とすべきか判断する力、その対象に適した実験系を注意

深く組み立てて実行する技術、また研究を展開させていく上で必要な情報収集能力、考察力、想像力を同氏が有していることを端的に示している。本論文提出とあわせ、平成 21 年 1 月 27 日に提出者に対し口頭試験を行った結果、本人は博士（工学）の学位を受けるに十分な能力を有するものと判定した。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として認められる。