

審査の結果の要旨

氏名 太田 淳

大環状骨格や N-メチルペプチド結合に代表されるペプチドの非天然主鎖構造は、膜透過性やペプチダーゼ耐性の向上などに寄与する事でペプチド全体の生理活性を向上させる事が知られている。その一方で、これらのライブラリ構築技術には、化学合成や天然物の採取を利用する方法しかなく、ライブラリの多様性や構築の煩雑性といった点に問題があった。申請者である太田淳君は博士課程の研究において、翻訳系を用いるという新しいアプローチにより非天然主鎖骨格含有ペプチドのライブラリ化技術、及びスクリーニング技術の開発を行った。

第 1 章では、非天然主鎖骨格の重要性及びライブラリ化における現状の技術を紹介している。

第 2 章では、遺伝暗号改変という概念とそれを利用したポリエステル骨格含有ペプチドの翻訳合成について述べている。申請者は、この研究を通して、非天然主鎖骨格ペプチドの翻訳システムを確立し、実際に mRNA の配列情報に従ってポリエステルの合成を行う事に成功した。

第 3 章では、第 2 章で開発した技術をもとにした主鎖環化ペプチドの翻訳合成法を報告している。この研究を通じて、実際に微生物が生産するペプチド性の代謝物の翻訳合成に成功し、翻訳系を使った天然物模倣ペプチドのライブラリ化の可能性を示唆した。

第 4 章では、C 型肝炎治療の重要な標的分子である NS3 プロテアーゼに対する環化ペプチドアプタマーの開発について言及している。この研究において申請者は、実際に翻訳系を使ったライブラリからのスクリーニングを行い、新規化合物として環化ペプチドアプタマーの開発に成功した。

第 5 章では、翻訳系を用いた新規スクリーニング法の開発に関して言及している。そのデモンストレーションとして、第 3 章で開発された主鎖環化ペプチド合成と組み合わせ、1000 を超える化合物ライブラリからトリプシン阻害活性をもつペプチドを単離した。

第 6 章では、研究全体のまとめと将来展望に関して述べている。

このように、本論文では合成技術の確立という上流部分からライブラリのスクリーニングという応用面まで一連の研究を行う事で、翻訳系の持つペプチド合成の応用性の拡大を実証している。これらの研究は萌芽的な当該研究分野における重要な基礎技術を提供すると共に、今後の生理活性物質の探索研究に多大に寄与するものと考えられる。以上より、本論文は口頭審査の結果と併せ、博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。