

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 中 島 永 二

ペプチドは生体内において、種々のタンパク質と相互作用することで、様々な生理活性を示す。これまでに、極めて多くの種類の生理活性ペプチドが同定・開発されているが、その生理活性は、生体内での安定性に大きく依存し、しばしばプロテアーゼ等で急速に加水分解され、十分な生理活性を発揮することができないことがある。しかし、閉環構造をもつペプチドや末端に特殊な修飾が施されたペプチドは、その多くがターゲットとの親和性に優れ、生体内安定性や細胞膜透過性にも長けている。一方近年、特殊な翻訳系を用いて遺伝暗号をリプログラムし、複数の非タンパク質性（非天然）アミノ酸を含んだ特殊ペプチドが合成可能であることが数多く報告されている。この合成系はその精密な配列制御から、優れたペプチド合成法であると考えられ、さらなる応用が期待されている。しかし、翻訳ペプチドはそのメカニズム上、原則的にC末端がカルボキシル基のままであり、閉環構造や修飾を施すことができないという欠点も併せもつ。本論文では、遺伝暗号リプログラミングを用いて翻訳合成系を改変することでこの問題を克服し、ペプチドC末端修飾/環状化および主鎖環状化ガンマペプチドの翻訳合成を可能にした新技術を報告している。

第1章では、研究の背景、研究目的、ならびに本研究における基盤技術[再構成無細胞翻訳系(PURE system), 人工アミノアシル化リボザイム(フレキシザイム)]の概要について述べている。

第2章では、C末端に様々な閉環・修飾構造(ラクタム、チオラクトン)をもつペプチドの翻訳合成法の確立、および解析について述べている。

第3章では、第2章において構築したチオラクトンを活性種とした分子内・分子間反応により、大環状ペプチドおよびC末端アルキルアミド化ペプチドの翻訳合成について述べている。

第4章では、アジドホモアラニンペプチド内に翻訳導入することで、第2章の手法では困難であったC末端ラクトン化ペプチドの翻訳合成を行っている。

第5章では、自律的に進行するチオエステル形成反応を用いて翻訳ペプチドを大環状化させるという手法を用いて、これまで翻訳導入が困難であったガンマアミノ酸を含んだ主鎖環状化ペプチドの合成について述べている。

第6章では、本論文の総括と展望を述べている。

以上のように、本論文はさまざまな閉環・修飾構造をもつペプチドの翻訳合成の基盤技術について述べられたものであり、今後の新規生理活性ペプチドの開発に大きく貢献するものである。本論文提出とあわせ、平成21年2月17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認められる。よって本論文は学位請求論文として合格と判定した。