

## 論文の内容の要旨

論文題目 Ribosomal synthesis of *N*-alkyl-peptides and backbone-cyclic peptides and its application to drug discovery (Nアルキルペプチド及び主鎖環状ペプチドの翻訳合成戦略と薬剤探索法の開発)

氏 名 川上 隆史

翻訳ペプチドライブラリー合成系は、その他の酵素的合成法や化学合成法と比較して、ライブラリーサイズの大きさや配列単離の容易さと言った点でリガンド探索における利点を有する一方で、通常の翻訳ペプチドの骨格は生体内で機能する構造には必ずしも適していないという問題点があった。その一方で、Nアルキルペプチド骨格や環状骨格に代表される非天然骨格は、ペプチド分解酵素耐性や細胞膜透過性、構造剛直性の向上などに寄与することで、ペプチド化合物の生体内での機能を向上させることが知られている。そこで私は、リボソーム翻訳系の基質を拡張するというアプローチにより、生体内で機能するための非天然骨格を翻訳ペプチドに導入する技術の開発を目指した。

第1章では、翻訳ペプチドライブラリー合成系の特徴、ペプチドに分解酵素耐性や細胞膜透過性、構造剛直性を付与する構造、及び翻訳ペプチドに非天然型の構造を導入するための方法について概説している。

第2章では、遺伝暗号リプログラミングという技術を利用した翻訳ペプチドへのNメチル化ペプチド骨格の導入について述べている。申請者は、この研究を通して、翻訳ペプチドに多くのNメチル化ペプチド骨格を導入することに成功した。

第3章では、遺伝暗号リプログラミング技術を利用した翻訳合成産物へのペプトイド骨格の導入について報告している。この研究を通して、実際に、翻訳合成産物にペプトイド骨格を導入することにも成功した。

第4章では、リボソーム翻訳系内で鋳型DNAから主鎖環状ペプチドをワンポットで翻訳合成する方法について言及している。この研究において申請者は、主鎖環状ペプチドにNメチル化ペプチド骨格を導入することにも成功した。

第5章では、ホスフォノペプチドの翻訳合成を目指し、その基盤技術であるアミノホスホン酸をtRNAに連結する新規RNA酵素の開発について述べている。

第6章では、研究全体のまとめと、関連分野における当研究の将来展望に関して述べている。

以上本研究により、*in vivo*での機能を可能とする非天然骨格をもつペプチドの翻訳合成技術が開発され、薬剤探索を迅速に行うことができる基盤技術の一つが示された。