

論文審査の結果の要旨

氏名 小澤直也

本論文は5章からなる。第1章はイントロダクションであり、標的タンパク質と共有結合を介して結合する分子の有用性と従来の開発手法について述べられている。また、特殊環状ペプチドの有用性と試験管内選択法についても述べられている。

第2章では、標的タンパク質と共有結合を介して結合するペプチドを発見するための新規手法を開発している。従来の手法の課題として、リガンドの同定、反応性官能基の配置、反応性の制御という3点を指摘し、これらを回避できる独自の手法を提案している。まず、反応性官能基を持つアミノ酸を翻訳系に導入することで反応性環状ペプチドのライブラリーを構築している。つぎに、この中から標的タンパク質と共有結合を形成するものを発見するための試験管内選択法を開発し、モデル標的と共有結合を形成するペプチドの発見に成功している。さらに、反応性アミノ酸は反応性を容易に調節できるようにデザインされており、同定したペプチドの反応性を合理的に調節できることも実証している。

第3章では、第2章の手法の有用性を実証するためにEGF受容体を標的としてペプチドのスクリーニングを行なっている。その結果、EGF受容体と選択的に共有結合を形成するペプチドを発見することに成功している。

第4章では、ペプチド二量体による受容体活性化の数理モデルについて述べられている。細胞表面に存在する受容体であるMetに結合する環状ペプチドを二量化することで、Metの二量化と活性化を促進できることが示されていたが、ペプチド二量体の濃度が高すぎると活性が弱まることが確認されていた。この現象の原因として、ペプチド二量体とMetの量論比がペプチド二量体の濃度に依存するという機構が提案されており、本論文ではこの機構で実験結果を説明できることを検証するために数理モデルを構築している。その結果、モデルによって実験結果を再現することに成功している。

第 5 章は結論であり、研究全体のまとめと将来の展望について述べている。標的タンパク質と共有結合を介して結合するペプチドを発見するための新規手法を確立し、有用性を実証した。本手法は既知のリガンドや構造情報が不要なため様々な標的に適用可能であり、創薬やケミカルバイオロジーへの応用が期待される重要な成果である。また、ペプチド二量体による受容体活性化の数理モデルは、他の受容体にも適用できる可能性があり、作用機構の理解に役立つと期待される。

なお、本論文第 4 章は、伊藤健一郎・酒井克也・鈴木芳典・八田知久・夏目徹・松本邦夫・Wenyu Miao・西内巧・森岡智美・海津正賢・高木淳一・菅裕明との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

本論文は、5 名の審査員（うち 1 名は工学系研究科教授）によって評価され、博士（理学）の学位を授与できる十分な内容であると総意のもとに決定され、合格と認められた。