

論文審査の結果の要旨

氏名 黒田 知宏

天然に存在するペプチドはしばしば生理活性を有し、薬剤として使用されているものも多く存在する。こうした天然ペプチドの特性としてペプチド骨格が多様に修飾されていることが挙げられる。こうした修飾のなかでもスタチンのような γ -ペプチドは、その構造が阻害に直接的に関与することが知られており、創薬において有用なビルディングブロックであると考えられる。一方、翻訳反応は mRNA 配列依存的に多様なペプチドを合成できるため、ペプチドのライブラリー化やスクリーニングへ容易に応用することができる。さらに遺伝暗号リプログラミング技術により、多様な人工アミノ酸をペプチドへ翻訳導入することも可能である。こうした背景から翻訳系は薬剤探索に有用なツールとして着目されている一方、 γ -ペプチドの翻訳合成はアシル tRNA と結合した状態において脱アシル化反応が進行してしまうため原理的に不可能である。この制限を克服すべく、本博士論文では翻訳ペプチドに化学的修飾反応を施すことでスタチンをはじめとした γ -あるいは δ -ペプチド構造を導入する手法を確立している。

本論文は 5 章から成る。第 1 章は序論であり、天然ペプチドに見られる γ -ペプチド構造について生理活性における役割や天然における合成経路を概説している。また翻訳反応やそれに関連する技術、さらには翻訳ペプチドの骨格を修飾する手法についても述べられている。

第 2 章では翻訳ペプチド中に γ -ペプチド構造を形成するための化学的修飾反応について、反応や基質のデザインを述べた上で反応の進行を実証している。本博士研究で行った反応は、まず γ -アジド- β -ヒドロキシ酸を翻訳基質として翻訳反応を行い、エステル結合を介してペプチドへ導入させる。この導入した基質に対しアジド基をアミノ基へと還元しアシル転移反応を誘起させることで、最終的に γ -ペプチド構造を翻訳ペプチド中に形成するものである。黒田氏は実際にモデル基質化合物を用いて翻訳と化学的修飾反応を行ったが、 γ -ペプチドと共に副生成物に形成を認めている。これに対し反応機構の考察とそれに基づく反応条件の最適化を行ったことで、定量的に γ -ペプチドを翻訳ペプチドに導入することに成功している。

第 3 章では、確立した化学的修飾反応の基質許容性について調査、報告している。第 2 章で用いたモデル基質化合物を誘導化することにより、これまで翻訳系で導入することができなかったスタチン構造やその誘導体を導入可能であることを証明している。さらに様々な α -ヒドロキシ酸を用いることで β -ペプチドや δ -ペプチドも合成可能であることを示している。同時にこれらの結果から

はアシル転移反応の遷移状態が変換収率に大きく影響することが示唆されており、この知見をもとにペプチド中でエステル交換反応を可能にする α , β -ジヒドロキシ酸を新たにデザインすることで γ -ペプチドや δ -ペプチドの変換収率の改善も達成している。翻訳ペプチドの伸長鎖においてスタチンや δ -ペプチドを導入した例としては本博士研究が初であり、化学的修飾反応の幅広い基質許容性やその応用性が示されたと言える。

第 4 章では阻害剤として知られるスタチン含有ペプチドの全合成を報告している。P10-P4'statV と呼ばれるペプチドはアルツハイマー病に関連するタンパク質を阻害することが知られており、黒田氏は合成目標としてこのペプチドを選択した。このペプチドは1つのスタチンとフリーのN末端構造を有しており、通常の翻訳系ではこれらの構造を合成することは不可能である。これに対し、黒田氏はペプチド N 末端の保護とその脱保護反応を確立した化学的修飾反応と組み合わせることを着想し、実際に翻訳系をベースとした P10-P4'statV の全合成を達成している。翻訳系では加える mRNA により合成されるペプチドを自在にデザインできることから、本成果はスタチンを含むような阻害ペプチドの合理的な設計を可能にするものである。

第 5 章は結論であり、研究のまとめとその展望について述べている。本博士研究における化学的修飾反応は、これまでの γ -ペプチドを合成できないという翻訳系における制限に対し有機化学的アプローチにより解決する画期的な手法である。またこの反応によりスタチンのような天然ペプチドに見られる構造を翻訳ペプチドに導入できるようになったことから、天然ペプチドと類似性の高いペプチドライブラリーを構築することが可能となり生理活性を示すペプチドの探索につながることを期待される。

以上のことより、本審査会委員は総意のもと、黒田知宏氏の学位請求論文は博士（理学）の学位授与に十分資すると認め、合格の判定を下した。