

論文審査の結果の要旨

氏名 小松大和

MET タンパク質は血管新生や器官造成といった再生医療にとって重要なシグナリングの上流因子として知られる膜タンパク質である。このタンパク質はリガンドによって二量体化することにより活性化し、下流因子の活性化を促すことが知られている。またそれだけでなく、一部のがん細胞の表面に過剰発現しており、リガンドによる二量体化によって、リガンド-MET 複合体の能動的にエンドソームへ取り込まれることが知られている。本博士論文は、これらの MET タンパク質の性質を利用し、2種類の新しい創薬基盤技術の構築に貢献している。すなわち、(1) 人工的に MET タンパク質の二量体化を促進し、再生医療の上流制御に関わる分子の開発と、(2) MET タンパク質の能動的なエンドソームへの取り込みを逆手に取り、効率的に MET 発現細胞への分子の運搬を可能にするシステムの開発に成功している。またそれだけではなく、アルコール脱水素酵素を有する大環状ペプチドの試験管内スクリーニング系の構築および分子動力学法を用いた大環状ペプチドの膜透過性の合理的解釈にも挑戦している。

本博士論文は6章からなる。第1章の序論では、MET タンパク質の活性化機構、MET シグナリング経路の重要性、本博士論文において要となるタンパク質カプセルの性質と利点、大環状ペプチドのスクリーニング法およびそのタンパク質編集への応用技術について記述している。

第2章では大環状ペプチドとタンパク質カプセルを組み合わせた新たな人工 MET 活性化分子の開発について記述している。本博士論文で小松氏は、好熱細菌由来のタンパク質カプセルである AaLS キャプシドに対して、MET タンパク質に強力かつ特異的に結合する大環状ペプチドを用いたタンパク質編集を施すことで、人工的に MET タンパク質の二量体化および活性化に成功している。本博士研究で開発された分子カプセルは、既存のタンパク質カプセルへのエンジニアリングでなされてきたターゲッティング能の獲得だけでなく、タンパク質カプセル自体がシグナリング経路に対してアゴニスト活性を持つようにカスタマイズされており、非常に新規性の高い研究であると言える。また、本博士研究で開発された技術は、MET タンパク質だけでなく他のタンパク質についても応用可能な技術であり、基盤技術として幅広い応用範囲を持つことが期待される。

第3章では、第2章で開発した分子カプセルを利用した、効率的な薬剤運搬技術について記述している。小松氏は、開発したキャプシドに化学修飾を施すことで、化学分子及びキャプシドの MET 発現細胞への局在を実証している。本博士研究で開発された分子は、細胞表面に存在するタンパク質への単純な集積だけでなく、その後の細胞内へのエンドサイトーシスも誘起する活性を持つため、薬剤運搬技術において独自性と実用性の高い研究であるといえる。また小松氏はエンドソーム内の取り込みに関して、MET ノックアウト細胞や MET 阻害剤を用いた詳細な解析も行っており、本博士論文における技術が非常に特異性の高い運搬を可能にすることも実証している。本章の研究は第2章と同様、幅広いタンパク質に対して応用可能だと考えられ、将来性の高い研究であるといえる。

第4章では、アルコール脱水素酵素活性を有する大環状ペプチドの試験管内スクリーニングについて記述している。小松氏は、従来のスクリーニング技術では不可能であった、酵素活性を元にしたペプチドのスクリーニングの構築を、官能基の変化を認識するスクリーニング系を構築することで成功させている。本章のスクリーニング系および構築におけるプロセスは、他の官能基についても応用可能であると考えられ、新規性・将来性の高い研究であると予見される。

第5章では、分子動力学法を用いた大環状ペプチドの膜透過性の合理的解釈について記述している。小松氏は、これまで分子動力学法でシミュレーションがされていなかったチオエーテル環化ペプチドについて膜透過性に関連する性質の解析に成功しており、本章における研究は、新規性および応用性の高い研究であると言える。

第6章では、結論および展望を記述している。本博士論文で達成された分子カプセルの開発、スクリーニング系の構築、合理的解釈はどれも新規性・独自性の高い研究であると考えられ、機能性タンパク質の開発および新規ペプチド開発に貢献すると期待される。

なお、本博士論文の第2章・第3章は、松本邦夫氏、酒井克也氏、寺坂尚紘氏、高木淳一氏、三原恵美子氏、若林里咲氏、Donald Hilvert 氏との、第4章は横須賀亮太氏、後藤祐樹氏との、第5章は Riniker Sereina 氏との共同研究であるが、本学位審査の研究内容は全て小松氏が主体となって進めた研究であり、その寄与が十分であると判断した。

以上のことより、本審査会委員は総意のもと、岩根由彦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。