

論文審査の結果の要旨

氏名 岩根由彦

生物は、mRNA 上の遺伝情報にもとづいて 20 種のタンパク質性アミノ酸を重合し、ポリペプチド分子（タンパク質およびペプチド）を合成する。この反応は mRNA 配列をポリペプチド配列へと変換する翻訳反応と呼ばれる。既存の改変型翻訳系の開発により、天然のタンパク質性アミノ酸とは化学構造の異なる非タンパク質性アミノ酸を翻訳反応の基質として利用することが可能となり、ケミカルバイオロジーおよび特殊ポリペプチド薬剤開発の研究分野において新規アプローチ創出に貢献している。本博士論文は、そのような既存技術にみられた制限を克服するべく、2 種類の新規改変型試験管内翻訳系を開発し、翻訳反応の応用性を大きく広げること成功している。すなわち、(1) 天然で利用される全 20 種のタンパク質性アミノ酸に加えて複数種の非タンパク質性アミノ酸を基質とする翻訳系を開発し、また (2) N-メチルペプチドの翻訳合成にみられる低効率化の問題を克服することで高度 N-メチルペプチドの翻訳合成を達成した。

本博士論文は 4 章からなる。第 1 章の序論では、翻訳反応の機構、tRNA の構造と機能、既存の改変型翻訳系の種類と制限、創薬におけるペプチド薬剤の重要性、および新規ペプチド薬剤を開発するスクリーニング法について記述している。

第 2 章では、翻訳反応で利用できるアミノ酸基質の種類を天然の 20 種から大きく拡大する新規手法「コドンボックス人工分割」の開発について記述している。天然の翻訳系には、mRNA 上の 61 種のコドンが 20 種のアミノ酸へ翻訳されるという冗長な対応付けが存在し、例えばバリンコドンボックスと呼ばれる GUU、GUC、GUA、GUG の 4 つのコドンは全て同じアミノ酸バリンへと翻訳される。本博士研究ではこのような冗長なコドンボックスを上下 2 つに人工分割し、一方にタンパク質性アミノ酸を残したまま、他方に非タンパク質性アミノ酸を新たに追加することで、アミノ酸基質の種類を通常の 20 種から拡大することに成功した。岩根氏は、実際に 23 種のアミノ酸基質（20 種のタンパク質性アミノ酸および 3 種の非タンパク質性アミノ酸）を含むモデルペプチドや E6AP 阻害剤として知られる環状 N-メチルペプチドを翻訳合成することで、その

コンセプトを実証している。本博士研究で開発された翻訳系は、天然の 20 種という制限を越えて、多様なアミノ酸基質からなる「特殊ペプチド」を正確に翻訳合成することを可能とするため、新規かつ実用的な手法といえる。

第 3 章では、高度 N-メチルペプチドの翻訳合成を可能とする改変型翻訳系の開発について記述している。岩根氏はまず、N-メチルペプチドの翻訳合成効率が低い原因について仮説を立て、その実証を行った。すなわち天然の基質であるタンパク質性アミノアシル tRNA は EF-Tu タンパク質によって高効率にリボソーム内へと取り込まれるのに対して、N-メチルアミノアシル tRNA は EF-Tu との結合力が低いためにリボソームへの取り込みが遅くなってしまふという仮説である。実際に結合力量実験により検証した結果、多くの N-メチルアミノ酸が EF-Tu と十分な親和力で結合することができないことが実証されている。さらに岩根氏は、その弱い結合力を適切な値へと調整する新規手法を確立し、結果として 6 種以上もの N-メチルアミノ酸を含む高度 N-メチルペプチドの翻訳合成を達成した。本博士研究で開発された手法は、N-メチルアミノ酸を含む多様な非タンパク質アミノ酸の導入効率を向上させる基盤的な技術であり、ペプチド創薬をはじめ、幅広い研究分野に役立つと予見される。

第 4 章では、結論および展望を記述している。本博士論文で開発された改変型翻訳系は多種多様なタンパク質性アミノ酸および非タンパク質性アミノ酸を基質として特殊ペプチドの翻訳合成を可能とする新規合成手法である。これらの技術を開発するにあたって、岩根氏独自の調査・考察に基づく研究アプローチや条件最適化が実施されており、博士課程研究に値する実験および考察がなされていると、審査員一同高く評価した。

なお、本博士論文の第 2 章は、人見梓氏、村上裕氏、加藤敬行氏、後藤祐樹氏との共同研究であるが、本学位審査の研究内容は全て岩根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。