

論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤健一郎

c-Met-HGF シグナル伝達系の異常は種々の疾患に関わっており、創薬において重要な標的として知られている。c-Met-HGF シグナル伝達系の異常な活性化は癌の悪性挙動の原因となる一方、難治性疾患においてはシグナルを活性化することで細胞や臓器の再生、回復を促進することが期待される。本博士論文では、このように二面性を持つ c-Met-HGF シグナル伝達系に対して、チオエーテル大環状ペプチドのセレクション法を用いることで阻害、活性化という真逆の活性を発揮する化合物を開発するという、これまでに報告のない研究に挑んでいる。

本論文は 4 章からなる。第 1 章は序論であり、本博士論文で薬剤開発の標的とする c-Met-HGF シグナル伝達系の生物学的および創薬における意義、他の研究に対する本博士論文の位置づけについて述べられている。また、本論文で用いるチオエーテル大環状ペプチドとそのセレクション法である RaPID システムの背景および利点についても述べられている。

第 2 章ではヒト HGF を阻害するチオエーテル大環状ペプチドの開発について報告している。分子量の小さいペプチド分子によって c-Met とヒト HGF 間の強力なタンパク質-タンパク質相互作用を阻害することは難しいと予想し、RaPID システムによる結合能ベースのセレクションと、ヒト HGF に対する阻害能ベースのスクリーニングを組み合わせることで、高いヒト HGF 阻害能を持つペプチドを見出すことに成功した。ヒト HGF 阻害能を持つペプチドとしては、世界で初めての報告となる。また、本章では得られたヒト HGF 阻害ペプチドについての詳細な阻害活性や阻害機序についても述べられている。

第 3 章では c-Met-HGF シグナルの受容体側である c-Met を活性化させる人工アゴニストペプチドの開発を報告している。c-Met が活性化するには二量化（会合）というダイナミックな動きが必要であり、これまでにペプチドなどの低分子で c-Met を活性化させたという報告はない。この課題に対し、論文提出者は RaPID システムによるセレクションで得られたペプチドを、共有結合的に二量化しダイマーにするというデザインを施すことで、見事に c-Met を活性化させる人工リガンドを創成した。また、この人工リガンドを用いることでヒト

HGF と同様の細胞活性を促進することに成功した。全く人工的に開発したペプチド分子が **c-Met** を活性化するという報告は新規であり、分子開発のアプローチには高い独自性がみられる。また、驚くべきことにこの人工リガンドは天然のヒト HGF に勝る高い標的選択性を有することが明らかとなった。RaPID システムを用いることで天然を超える特長をもつ分子を開発できるという知見は、今後の薬剤開発に重要であると考えられる。

第 4 章は結論であり、研究全体のまとめと将来展望について述べている。

本博士論文は、一つの手法を用いたアプローチで特定の生体シグナルを阻害および活性化の両方を可能にした研究であり、伊藤氏独自の研究と認められる。また、新たに創成されたヒト HGF 阻害剤、**c-Met** アゴニストともに高い活性を有しており、特に **c-Met** アゴニストの開発法は他の受容体チロシンキナーゼにも適用できると考えられるため、創薬における実用性も併せ持つと考えられる。

なお、本論文の第 2 章と第 3 章の一部には、高度に専門的な知識を伴う実験については、金沢大学の松本研、ならびに産総研の夏目研との共同研究成果が記述されているが、いずれの研究も伊藤氏が自ら考案し、ディスカッションを通して進められた研究であり、これらの実験成果についても伊藤氏自身の寄与が十分高いと判断できる。

以上のことより、本審査会委員は総意のもと、伊藤健一郎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。