

[課程-2]

## 審査の結果の要旨

氏名 山形 研一郎

ヒト Sirtuin2 は虚血状態において receptor-interacting protein 1 (RIP1) を脱アセチル化することにより RIP1-RIP3 複合体を形成しネクロシスを促進することが報告されている。そこで、ネクロシスによる細胞障害を抑制するために Sirtuin2 の阻害型環状ペプチド S2iL5 を作成し、X 線結晶構造解析によりその阻害機構を明らかにすることを目的にして、下記の結果を得た。

1. ヒト Sirtuin2 (1-370) を大腸菌を使って大量発現した上で陰イオン交換カラム、サイズ排除カラムを使用して精製することにより、X 線結晶構造解析に耐えうる S2iL5 との複合体の結晶が得られた。
2. 阻害型環状ペプチド S2iL5 は Sirtuin2 の基質結合部位に結合する競合阻害薬であることが示された。
3. S2iL5 が Sirtuin2 に特異的な配列部位と相補的に構造を変えることにより、より強固に Sirtuin2 の機能を阻害することが示された。
4. Sirtuin2 と環状ペプチドは多点で相互作用することにより結合能を強くしていることが示された。

以上、本論文は今まで解明されていなかった阻害型環状ペプチド S2iL5 によるヒト Sirtuin2 の阻害機構を明らかにした。このことは虚血状態における細胞障害を抑制する薬剤開発基盤につながり、現在死因の上位を占めている脳血管障害、心血管障害の予後改善に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。