




論文審査結果の要旨

| | | | |
|------|----------|--------|---|
| 報告番号 | 甲創第 28 号 | 氏名 | 津田 雄介 |
| 審査委員 | 主査 | 奥平 桂一郎 |  |
| | 副査 | 大高 章 |  |
| | 副査 | 南川 典昭 |  |

学位論文題目

Development of novel methodologies for the preparation of peptide/protein thioesters applicable to naturally occurring sequences

(天然アミノ酸配列に適用可能なペプチド・タンパク質チオエステル調製法の開発)

審査結果の要旨

津田雄介氏は天然アミノ酸配列に適用可能なペプチド・タンパク質チオエステル調製法の開発研究を展開した。近年、抗体薬物複合体に代表される化学修飾タンパク質が次世代医薬品として期待されている。これらタンパク質の調製法の一つにタンパク質化学合成が挙げられる。タンパク質化学合成ではペプチドチオエステルと N 末端システイン含有ペプチドをそれぞれ固相合成した後、化学選択的な縮合反応である Native Chemical Ligation (NCL) 法を用い、液相にて両フラグメントを縮合する。しかし、長鎖タンパク質の化学合成には複数回の縮合および保護・脱保護を必要とするため、操作が煩雑かつ収率が低いという問題がある。その解決法として発現タンパク質より調製したタンパク質チオエステルと化学合成フラグメントの NCL によるタンパク質半化学合成が挙げられる。しかし、タンパク質チオエステル調製法は一部の生化学的手法に限られ、またその汎用性は決して高くない。そのため、従来法に代わる新たなタンパク質チオエステル調製法の開発が求められている。そこで津田氏は Ni(II) の添加をトリガーとする配列特異的ペプチド結合加水分解反応に着目し、研究に取り組んだ。その結果、Ni(II) に配位するタグ配列を導入したペプチドに対してメタノール存在下 Ni(II) を添加することでメチルエステルが得られることを見出した。さらに、メチルエステルをペプチドヒドラジドへと変換した後、チオエステルへと変換することにも成功した。

以上、本研究成果は、博士学位を授与するに値するものと判定された。