

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 29 号	氏 名	中村 太寛
学位論文題目	Synthetic Studies of GM2 Activator Protein (GM2AP) for Potential Therapeutic Agents of Lysosomal Storage Diseases (新規リソソーム病治療薬の開発を目指した GM2 活性化タンパク質の合成研究)		
<p>近年発展著しい抗体医薬品をはじめとするタンパク質医薬品は、その薬効の高さから現代医療に不可欠な存在となっている。しかし、それらタンパク質の調製法として汎用される遺伝子工学的手法は、糖鎖付加等の翻訳後修飾の制御や天然アミノ酸以外の構造の効率的導入といった点で改善の余地がある。これらの課題を解決する手法の一つとして、化学合成の利用が挙げられる。タンパク質の調製法として合成化学を利用する利点は、①複雑な翻訳後修飾が施されたタンパク質であっても単一分子種として調製可能であること、②非天然構造を含む種々の化学修飾をタンパク質の任意の部位へ容易に導入可能な点にある。そこで、著者はタンパク質化学合成を基盤とした実用的タンパク質医薬品の開発を達成すべく本研究に着手することとした。GM2 活性化タンパク質 (GM2AP) は、リソソーム内に存在する 162 アミノ酸残基から成る糖タンパク質である。本タンパク質を遺伝的に欠損すると、神経系に異常をきたし、リソソーム病が引き起こされることが知られている。一部のリソソーム病に対して、欠損タンパク質そのものを投与するタンパク質補充療法が臨床応用されているが、GM2AP 欠損型リソソーム病に対しては、補充療法も含め有効な治療法は未だ確立されていない。これに対し、著者は高活性やリソソーム移行性等の機能を付与した高機能型 GM2AP 誘導体が本欠損症に対する実用的タンパク質補充製剤になりうると考え、その開発に着手することとした。まずは、本タンパク質の種々誘導体合成の基盤となる化学合成法の確立を目指すこととした。タンパク質化学合成では、無保護ペプチド鎖同士の化学選択的縮合反応である native chemical ligation (NCL) 法が汎用される。著者が所属する研究室では、既に GM2AP を 5 つのペプチド鎖に分割し、これらを NCL 法により順次縮合していくことで、本誘導体の完全化学合成を達成している (第一世代化学合成法)。さらに、本合成品が大腸菌により発現させた GM2AP と同程度の生物活性を有することも併せて見出している。これらを基盤に、著者はより高い機能性を付与した高機能型 GM2AP 誘導体の創出へと研究を展開することとした。計算科学的手法により、GM2AP の活性発現において、本タンパク質配列中に存在するループ構造領域が重要であるという初期的知見を得ている。そこで、この領域を種々アミノ酸に置換したタンパク質ライブラリーを構築することで、高機能型 GM2AP 誘導体の創出が可能であると考えた。しかし、上記で確立した合成法では、本領域が調製に多段階を要する長鎖ペプチド鎖中に含まれているため、ループ構造領域への多様性の付与には煩雑な操作が要求されることが予想された。そこで、著者は本領域への系統的なアミノ酸置換を容易に行うことが可能な多様性指向型の第二世代化学合成法の確立を目指すこととした。本論文では、その合成法の確立と、本合成法を用いた GM2AP の種々誘導体合成について述べる。</p>			