




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 79 号	氏 名	宮島 凜
審査委員	主 査	南川 典昭	
	副 査	大高 章	
	副 査	立川 正憲	

学位論文題目

Studies on target protein identification of CXCL14 enabled by chemically synthesized proteins

(合成 CXCL14 ケモカイン誘導体を利用した標的タンパク質同定研究)

審査結果の要旨

宮島凜氏は、CXCL14 による自然免疫活性化機構の解明を目指し、タンパク質化学合成を基盤とした CXCL14 の標的タンパク質同定研究に取り組んだ。研究目的の達成に CXCL14 の分子プローブ合成が必要であったことから、まずタンパク質化学合成における課題の解決を行った。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間の化学選択的縮合反応である Native Chemical Ligation 法が汎用される。このようにペプチドチオエステルはタンパク質化学合成における必須の合成中間体であり、その実用的な調製法の開発が求められている。そこで宮島氏は、ジンクフィンガー配列を利用した位置選択的システイン残基側鎖シアノ化と続くヒドラジノリシスを鍵反応する天然アミノ酸配列からの新規ペプチドチオエステル合成法を開発した。本反応を利用し、CXCL14 のチオエステルフラグメントを合成し、CXCL14 の全合成を達成した。続いて、確立した CXCL14 合成法と CXCL14 の構造活性相関を基に、CXCL14 の C 末端を位置選択的に修飾した光反応性プローブを完全化学合成した。本プローブをマウスマクロファージ由来 RAW264.7 細胞を用いた細胞ラベル化実験に適用し、プロテオミクス解析を行った結果、Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) を CXCL14 の新規標的膜受容体として見出した。CpG DNA のエンドソーム/リソソーム移行促進に関与する CXCL14 の標的膜受容体は依然不明であるが、種々検証実験の結果、CXCL14 受容体として見出した LRP1 は CXCL14-CpG DNA 複合体のエンドソーム/リソソーム移行の負の制御因子であることを明らかにした。

以上の研究成果は、博士学位を授与するに値するものと判定された。