

## 論文審査結果の要旨

|      |            |       |   |
|------|------------|-------|---|
| 報告番号 | 甲 創 第 36 号 | 氏 名   | 小宮 千明   |
| 審査委員 | 主 査        | 難波 康祐 |  |
|      | 副 査        | 大高 章  |  |
|      | 副 査        | 山田 健一 |  |

## 学位論文題目

Studies on development of amide cleavage systems applicable to protein manipulation

(タンパク質機能解明を指向したアミド結合切断システムの開発研究)

## 審査結果の要旨

小宮千明氏は、タンパク質の機能解明に向けた基盤構築を目指し、アミド結合切断システムの開発に取り組んだ。タンパク質は様々な生命現象に関与しており、その機能解明は生命現象の理解や新規創薬標的の発見に繋がることが期待される。このため、タンパク質の活性を外部から制御するための手法や機能性部位を導入したタンパク質の調製法といった、タンパク質機能を解析するための方法の開発が求められている。そこで本研究では、そのような方法論の開発を目指し、生体内のアミド結合切断反応に着目した。アミド結合はその二重結合性から求核剤に対する安定性が高く、これを化学的に切断するには一般的に過酷な条件を要する。一方で生体内には、この化学的に安定なアミド結合を生理的条件下切断するシステムが多く存在する。小宮氏は、このような生体内の精巧なシステムの模倣・利用を通じてタンパク質機能解明に向けた方法論の開発に取り組んだ。

まず、生体内のアミド結合切断反応を化学的に模倣することで、生理的条件下アミド結合切断反応を誘起する人工アミノ酸を開発した。さらに、本分子に紫外線応答部位を導入することで、外部刺激によるアミド結合切断反応の制御が可能であることを明らかにした。

また、機能性部位を有するタンパク質の調製技術として、発現タンパク質に適用可能な新規チオエステル合成法を開発した。本研究では、セリンプロテアーゼの加水分解中間体を適切な求核剤で捕捉することで、アミド結合の切断を伴う形でチオエステルを調製することに成功した。

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。