

様式 9

論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 43 号	氏名	成瀬 公人
	主 査 南川 典昭		
審査委員	副 査 大高 章		
	副 査 山田 健一		

学位論文題目

Development of practical procedures for protein synthesis with their application to the elucidation of CXCL14 function

(タンパク質合成のための実用的な手順の開発と CXCL14 機能解明への応用)

審査結果の要旨

成瀬公人氏は、タンパク質化学合成を基盤とし、自然免疫活性化における CXCL14 の詳細な分子メカニズムの解明を目指し研究に取り組んだ。研究の目的を達成するためにまず、現状のタンパク質合成における課題の解決を行った。CXCL14 などのタンパク質合成は、ペプチド固相合成法によるペプチド鎖構築と液相でのペプチド鎖縮合の二段階で行われる。ペプチド鎖縮合反応として、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 (NCL) が汎用される。しかし NCL により CXCL14 などのタンパク質を合成する際、ペプチドチオエステルの調製(課題 1)や、複数ペプチド鎖の効率的な縮合(課題 2)などが課題であった。そこで成瀬氏は、前述の課題の解決に取り組んだ。ペプチドチオエステル調製法の確立(課題 1)では、チオエステル等価体である *N*-sulfanylethylanilide を用いた樹脂上のチオエステル調製法を確立した。複数のペプチド鎖の縮合法の確立(課題 2)では、課題であったチアゾリジンからシステインへの変換反応を、成瀬氏が遭遇した副反応を応用し、銅試薬を用いた変換反応を確立した。そして、確立した二つの手法を応用し、CXCL14 および各種 CXCL14 誘導体の合成を行い、生物活性評価を行った。その結果 CXCL14 の N 端領域のみで CpG DNA による免疫反応の増強が可能であることを見出した。さらに N 端領域について活性部位の絞り込みを行ったところ、N 端領域中の二つのループ領域が活性発現に重要であることを見出した。

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。