




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 14 号	氏名	坂本 健
審査委員	主 査	山田 健一	
	副 査	大高 章	
	副 査	難波 康祐	

学位論文題目

Streamlining peptide synthesis with thiol-free native chemical ligation

(チオールフリーネイティブケミカルライゲーションによる効率的なペプチド合成)

審査結果の要旨

坂本健氏は、ペプチドや蛋白質の化学合成における鍵反応であるネイティブケミカルライゲーション (NCL) 反応に関する重要な研究を行った。NCL反応が1994年に報告されて以降、ペプチドや蛋白質の化学合成研究は目覚ましい進歩を遂げてきた。特に、翻訳後修飾蛋白質や鏡像異性体蛋白質などの調製において、化学合成の価値はより一層高くなっている。坂本氏の研究は、ペプチドチオエステルの合成技術や、NCL後の脱硫反応の煩雑さなど、NCLの課題を改善することに焦点を当てている。坂本氏は、N-sulfanylethylanilide (SEAlide) ペプチドという、Fmoc法で合成可能なペプチドチオエステル等価体の利用範囲を広げることに成功した。SEAlideペプチドはC末端に導入できるアミノ酸に制限があったが、坂本氏はオキシ塩化リンを利用した合成技術を確認し、タンパク質構成アミノ酸20種類すべてをSEAlideペプチドのC末端に導入することに成功した。さらに本手法により合成できるようになった様々なSEAlideペプチドが、NCL反応でペプチドチオエステル等価体として機能することを証明した。また坂本氏は、イミダゾールと1,2,4-トリアゾールがNCLの反応促進剤として有用であることを明らかにした。NCLでは一般的に、4-メルカプトフェニル酢酸 (MPAA) が反応促進剤として使用されるが、MPAAはHPLC精製での除去が難しく、NCLと組み合わせて使われることが多い脱硫反応を阻害することが知られている。坂本氏は、イミダゾールと1,2,4-トリアゾールが、MPAAと同等の反応促進作用を持ち、かつ脱硫反応を阻害しないことを証明した。イミダゾールはペプチドチオエステルを用いたNCLで、1,2,4-トリアゾールはペプチドチオエステル等価体であるペプチド-MeNbz (MeNbzMeNbz: N-アシル-N'-メチルベンズイミダゾリノン) を用いたNCLで効率的に反応を促進した。これによりNCLと脱硫反応をワンポットで行うことが可能となり、ペプチド合成の効率が大きく向上した。坂本氏のこれらの成果は、ペプチドや蛋白質合成の分野において非常に重要であり、将来のペプチドや蛋白質の研究に大きく貢献すると考えられる。

以上、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。