

論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 83 号	氏 名	小林 大志朗
審査委員	主 査 難波 康祐		
	副 査 大高 章		
	副 査 山田 健一		
	副 査 Oliver Reiser		

学位論文題目

DEVELOPMENT OF CHEMICAL METHODOLOGIES FOR PEPTIDE AND PROTEIN CUSTOMIZATION ENABLED BY OXIDATIVE UMPOLUNG OF CYSTEINE THIOL

(システイン側鎖チオールの酸化極性転換を利用したペプチド・タンパク質構造制御を指向した化学的手法開発)

審査結果の要旨

小林大志朗氏は、システイン (Cys) 側鎖チオール基の極性転換を利用し、ペプチド環化法とペプチド・タンパク質修飾法の開発に成功した。小林氏は、Cys 保護体であるチアゾリジン (Thz) とアセトアミドメチル保護システイン (Cys(Acm)) の両者を含むペプチドが、中性緩衝液中 Cu^{2+} 塩存在下、Thz と Cys(Acm) の脱保護を伴って分子内ジスフィド架橋ペプチドに変換される副反応に遭遇した。機構解析検討の結果から、本反応では、ルイス酸および酸化剤として機能する Cu^{2+} が Thz のシステインスルフェン酸 (Cys(SOH)) への変換を誘起し、これが分子内 Cys(Acm) と選択的に反応するとの仮説を提唱した。本知見に立脚し、小林氏は銅塩添加を鍵とした分子内ジスフィド結合形成反応の開発に成功した。また小林氏は、*p*-メトキシベンジル保護システインスルホキシド (Cys(MBzl)(O)) が強酸条件下求電子試薬として機能するとの報告から、これを活用した新規トリプトファン (Trp) 側鎖インドール環の選択的修飾法の開発を目指した。反応条件探索過程において、強酸条件下アミン塩酸塩添加により Cys(MBzl)(O) が S-クロロシステイン (Cys(Cl)) へと変換され、これが Trp と高選択的に反応することを見出し、これをもとに分子内・分子間いずれにおいても効率的に Cys-Trp 間架橋が進行する条件を確立した。続いて小林氏は、システインスルホキシドを Cys(Acm)(O) に代え、 MgCl_2 存在下、温和な条件で進行する Trp 選択的修飾法も開発した。最後に、Cys(MBzl)(O) と Cys(Acm)(O) の反応性の差を利用し、新規ペプチドヘテロ二量化法も確立した。

以上、本研究結果は博士学位を授与するに値するものと判定された。