

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 7 号	氏名	津田 修吾
審査委員	主 査 薮波 康祐 副 査 大高 章 副 査 南川 典昭		

学位論文題目

Development of synthetic procedures using novel thioester derivatives for chemical synthesis of proteins
(タンパク質の化学合成を目指した新規チオエステル誘導体の開発研究)

審査結果の要旨

津田修吾氏は、蛋白質の化学合成の鍵反応となるネイティブケミカルライゲーション (NCL) 反応において重要な役割を担うチオエステルとチオールアディティブに関する3つの新規な方法論の開発研究を行った。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。特に近年、遺伝子工学的手法で大量に調製することが困難とされている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。一般的なNCL反応ではアリアルチオールなどの反応活性剤を過剰量使用することがNCL反応を成功させる上で重要であるが、津田氏は、分子内にシステインを多く持つペプチド間のNCL反応では、反応活性剤は必要ないことを示した。その中で、システインのチオール基を介したチオエステルのNCL反応における反応性が、汎用性のあるアルキルチオエステルに比べて優位に高いことを世界で初めて証明した。また、津田氏は、その結果を基にしてシステインを誘導化することで新たなチオエステル「ペプチド-TfaC」の開発に成功した。本ペプチド-TfaCはBoc固相合成法にて調製容易で、かつ、非常に反応性が高く、多成分 NCL 反応にも適応可能であることを示した。さらに、津田氏は、Boc固相合成法に不安定なリン酸化ペプチドや糖ペプチドにも応用可能な Fmoc用の新規チオエステル前駆体としてN-sulfanylethylanilide (SEAlide)ペプチドの合成法を報告した。それぞれに適した合成法で調製しなければいけないペプチド合成という研究分野で、今回、津田氏が開発した方法論が非常に有用な手法であると考えられる。

以上、本論文は博士(薬科学)の学位を授与するに相当するものと判定された。