

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	糖修飾 α -ヘリックスペプチドファージライブラリの構築と糖結合タンパク質リガンド探索
Title(English)	Phage display libraries of monosaccharide-modified α -helix peptides for carbohydrate-binding proteins
著者(和文)	Chang lou Ven
Author(English)	Chang lou Ven
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10820号, 授与年月日:2018年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:三原 久和,湯浅 英哉,上田 宏,小倉 俊一郎,堤 浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10820号, Conferred date:2018/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	Chang, Iou Ven	
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	三原 久和	教授	審査員	堤 浩	准教授
	審査員	湯浅 英哉	教授			
		上田 宏	教授			
小倉 俊一郎		准教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Phage display libraries of monosaccharide-modified α -helix peptides for carbohydrate-binding proteins」と題し、英語で書かれ、6章より構成されている。

第1章「Introduction」では、糖鎖と糖結合タンパク質の結合が、細胞とウイルスや細菌、あるいは細胞間の相互作用において重要な役割を果たしていることを述べている。また、このような相互作用を検知し制御するための分子として糖ペプチドが有用であり、糖結合タンパク質に選択的に結合する単糖ペプチド群を高効率に合成するために糖ペプチドライブラリのファージ提示法の新規構築が重要であることを示し、本論文の目的を述べている。

第2章「Scaffold design and structural characterization of mannose-modified α -helix peptides」では、16アミノ酸残基からなるマンノース修飾した α ヘリックスペプチド2種類を設計、合成し、それらの立体構造特性やコンカナバリンA (ConA) に対する結合特性を評価している。その結果より、単糖周辺のアミノ酸4残基をランダム化したペプチドライブラリの設計が妥当であることを示している。

第3章「Construction of a mannose-modified α -helix peptide phage display library and screening of concanavalin A-binding ligands」では、マンノース修飾部位周辺のアミノ酸4残基をランダム化した α ヘリックス性ペプチドライブラリをpIIIタンパク質上に提示した繊維状fdファージを遺伝子工学的に構築し、本ペプチドライブラリ提示ファージのバイオパニング実験からConAへ選択的に結合する糖ペプチドリガンド群のスクリーニングに成功している。数種類のConA結合性リガンドを化学合成し、表面プラズモン共鳴法によりそれらのConA結合特性を調べた結果、解離定数において十分満足行くものではないことを述べている。

第4章「Optimization of the peptide scaffold of the phage library and screening of concanavalin A-binding ligands」では、疎水性相互作用を増強させるべく、ペプチド中のAlaをLeu残基に置換したペプチドアナログ3種類を設計合成し、立体構造特性とConAとの結合特性を調べることにより α ヘリックス基本骨格の再構築を行っている。その結果、3つのLeu残基を有するマンノース修飾 α ヘリックス性ペプチドライブラリを提示したファージの構築に成功している。スクリーニングの結果、ConAにより強く結合するマンノース修飾ペプチドリガンドの獲得に成功し、ConAとの結合に有効なアミノ酸の存在を示唆している。

第5章「Construction of a galactose-modified α -helix peptide phage display library and screening of galectin 3-binding ligands」では、ガン細胞において多く産生されるgalectin 3 (Gal3) タンパク質に選択的に結合する糖ペプチドリガンドを獲得するために、ガラクトースを修飾した α ヘリックス性ペプチドライブラリを提示したファージの構築を行っている。本ペプチドライブラリ提示ファージのバイオパニングの結果、Gal3へ選択的に強く結合するガラクトース修飾ペプチドリガンドの獲得に成功し、Gal3との結合に有効なアミノ酸の存在を示唆している。

第6章「Conclusions and future prospects」では、本論文の要点を総括し、今後の展望を述べている。

これを要するに、本論文は単糖修飾 α ヘリックス性ペプチドライブラリを提示したファージを構築する新規手法の開発に成功し、糖結合タンパク質に選択的に結合する単糖修飾ペプチドリガンド群を高効率にスクリーニングすることを可能にしたものであり、工学上および工業上貢献するところが大きい。よって本論文は博士(工学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。