

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 山下 隼

論 文 題 目 Regulation of translation by synthetic molecules
(合成分子を用いた翻訳の制御)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教授 博士(工学) 伊丹 健一郎

委 員 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教授 博士(工学) 山口 茂弘

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(薬学) 阿部 洋

委 員 理化学研究所環境資源科学研究センター
チームリーダー 博士(工学) 萩原 伸也

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

細胞内では、DNAに記録された遺伝情報がmRNAに転写され、mRNAの配列情報をもとにリボソームがタンパク質を合成（翻訳）している。タンパク質は全ての生命現象の中心的役割を担うため、正確な構造のタンパク質を合成することは生命活動の根幹に関わる。すなわち、あらゆる生命活動は翻訳の正確性に立脚していると言える。翻訳の正確性はmRNAのコドンと対をなすtRNAを取り込む段階で主に決まり、この認識はリボソームのAサイトで行われる。

Aサイト周辺に結合する抗生物質は、翻訳の正確性を低下させることが知られている。例えば、アミノグリコシド（AG）は、Aサイトを構成するリボソームRNA（rRNA）に結合することでtRNA認識の正確性を低下させる。これにより、遺伝情報と異なるアミノ酸が取り込まれて（誤翻訳）、正常な機能をもたないタンパク質が合成される。申請者は、誤翻訳の現象に着目し、人工分子を用いて翻訳の正確性をあえて低下させる新規生体機能制御法の確立を目指した。本論文は、以下の三章で構成される。

第1章では、新規リボソーム結合性分子の迅速スクリーニングについて論じている。本研究では、AGの重篤な副作用やAG耐性菌の出現といった問題を解決するため、AGの代替となる化合物の開発を目指し、Aサイト結合性の新規骨格分子を探索した。表面プラズモン共鳴法や蛍光偏光法をもちいた迅速スクリーニング系を構築し、スクリーニングを実施したところ、バクテリアと真核生物で明確な選択性をもつ、新たな抗生物質のリード化合物の候補を発見した。

第2章では、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を用いた配列選択的リードスルーについて論じている。ナンセンス変異は、アミノ酸に対応するコドンが終止コドン（PTC）に置きかわる変異で、タンパク質合成が途中で終了し機能不全のタンパク質が合成されるため、重篤な疾患につながる。そのような疾患を治療する手法としてPTCに何れかのアミノ酸を翻訳時に導入して完全長タンパク質を産生させるリードスルー療法が知られている。申請者は、真核生物の翻訳終結機構に関する構造生物学的知見をもとに、PTC下流に結合するASOが、リードスルーを誘起すると仮定した。ASOの結合部位や長さを最適化したところ、配列特異的なリードスルーを誘導することに成功した。また、翻訳産物をゲル電気泳動で解析したところ、実際に全長タンパク質が合成されることが確認された。

第3章では、AGとASOを連結した分子AG-ASOによる配列選択的な遺伝情報変換について論じている。ヒトリボソームに結合するAGは、ランダムにアミノ酸配列が置換されたタンパク質の合成を誘導するため、「毒」である。しかし、AGの作用を標的mRNAの狙ったコドンに対して特異的に起こすことができれば、翻訳段階でアミノ酸配列を変える方法になる。こうした発想の転換にもとづき、申請者は標的コドンの近傍にAGを局在化させることを考えた。本章では、まず終止コドンの変換、すなわちリードスルーの効率を指標に本手法のコンセプトを評価した。AG-ASOを種々合成し、リードスルー活性評価を行ったところ、AGおよびASOの単独または併用投与と比較して、AG-ASOでリードスルー活性の向上が見られた。この結果は、本手法の妥当性を示している。

以上、申請者はリボソームの翻訳を制御する分子の開発を合成化学、生化学の両面から行い、新規リボソーム結合性分子、リードスルーの新手法、配列選択的な遺伝子変換手法を開発した、これらの成果は、生命科学や医療技術の発展に寄与することが期待される。

以上の理由により、申請者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。