



Title	Studies on the interaction between substances derived from pathogens and an antimicrobial peptide tachyplestin I [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	櫛引, 崇弘
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第11833号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58619
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Kushibiki_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 櫛 引 崇 弘

	主 査	准教授	相 沢 智 康
審査担当者	副 査	教 授	姚 関
	副 査	教 授	出 村 誠

学 位 論 文 題 名

Studies on the interaction between substances derived from pathogens and an antimicrobial peptide tachyplesin I

（病原菌由来物質と抗菌ペプチドタキプレシン I の相互作用に関する研究）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

抗菌ペプチドは、極めて多様な生物から発見されている、自然免疫の一部を担う物質であり、多くはグラム陰性菌・陽性菌・真菌等に対する幅広い抗菌活性を保持している。抗生物質に対して耐性を獲得した細菌に活性を示すものもあり、菌に耐性を獲得されにくいという特徴を持つと考えられていることから、次世代の新薬候補としても期待されている。

本論文では、tachyplesin I（TP I）と呼ばれる抗菌ペプチドを対象とし、病原菌由来物質との相互作用の詳細について明らかにすることを試みている。

TP I は水中でベータシート構造を形成し、病原菌由来物質のリポ多糖と相互作用することも報告されている。リポ多糖はグラム陰性菌外膜の主成分であり、外膜から遊離したリポ多糖はヒトにおいて敗血症を引き起こすことから、このリポ多糖に結合して毒性を抑えるような抗菌ペプチドの研究も注目されている。そこで、本論文では、まずは、TP I とリポ多糖との複合体構造解析を進めている。

リポ多糖存在時における TP I の立体構造を決定するため、核磁気共鳴(NMR)装置による測定と解析を行い、さらに NMR や各種分光法を用いることで、TP I のリポ多糖結合部位の推定を進め、最終的にドッキングソフトにより複合体モデルを提案している。これらの研究結果により、リポ多糖結合時にシート構造がややツイストすること、Trp2 を含む末端がリポ多糖との結合に関与していること、塩基性残基である Lys1, Arg15, Arg17 の側鎖がリポ多糖の糖部分やリン酸基部分と相互作用し、芳香族残基である Trp2 や Phe4 の側鎖は脂肪鎖側に近接すること、などを明らかにしている。

本論文で提案している TP I とリポ多糖の複合体モデルは、これまで知見の乏しかったベータシートタイプ抗菌ペプチドのグラム陰性菌外膜に対する活性メカニズムの一端を提案しており、意義深い。

また次に、TP I のキチンに対する結合に関する研究を行っている。キチンは真菌の細胞壁に必須の構成成分であり、このキチンをターゲットにしている抗菌ペプチドもあることから、抗真菌活性メカニズムの理解を進めるためには、キチンとの相互作用解析も重要と考えられる。キチン結合には、芳香族残基、ベータシート構造等が重要であるとの提案がされているが、そもそも抗菌ペプチドとキチンの相互作用に関する研究例自体が少なく、未だ結論は出ていない。本論文では、TP I のキチン結合部位を推定するため NMR 測定を行い、結合部位と推定された 4 残基を置換した変異体を用いて、各残基の重要性を調べている。その結果、TP I の中でも Phe4, Arg9, Tyr13, Arg17 の 4 残基が、キチン結合に関与し、特に芳香族残基である Phe4 と Tyr13 がキチン結合に重要であり、塩基性残基である Arg9 と Arg17 が副次的に関与する可能性を明らかにした。

TP I はキチン結合能を有する最小の抗菌ペプチドであると考えられ、TP I のキチン結合部位および各残基のキチン結合に対する重要性を明らかにしたことは、TP I の抗真菌活性の解明のみならず、今後他の抗菌ペプチドのキチン結合メカニズムの解明や、キチン結合能と抗真菌活性の相関に関する研究の基盤となり得る。

これを要するに、著者は抗菌ペプチドタキプレシン I の病原菌由来物質に対する相互作用や両者の複合体構造について新知見を得たものであり、抗菌ペプチドの構造生物学分野での研究に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(生命科学)の学位を授与される資格あるものと認める。