

審査の結果の要旨

氏名 高橋 知也

本論文は 5 章より構成されている。第 1 章は本論文の序論である。第 2 章は、茶カテキン-ヒト血清アルブミン (HSA) 間の分子認識機構の解明について述べられている。HSA は医薬品や機能性食品成分等と相互作用することが知られ、また、血液製剤やドラッグデリバリーシステムに活用されるなど産業応用上有用な蛋白質である。等温滴定型熱量計 (ITC)、示唆走査型熱量計 (DSC) を用いた熱力学解析、NMR を用いた分光学解析およびドッキングシミュレーションを用いた *in silico* 解析は、HSA に対してカテキンの化学構造依存的な分子認識機構が存在することを明らかとした。特に茶カテキンの化学構造内の官能基の 1 つであるガロイル基が HSA への結合親和性を向上させる官能基であること、ガロイル基を有するカテキン類が、HSA との相互作用において、より大きな埋没表面積、形状相補性および水素結合の形成による大きなエンタルピーの獲得に強く寄与することを示した。

第 3 章は、2 章で明らかとなった、茶カテキンの他分子認識におけるガロイル基の重要性を HSA だけでなく様々な蛋白質を標的とすることで、茶カテキンが他分子をどのように認識しているかを明らかにしている。標的蛋白質を物性、構造面で分類し、既知データベースを元に茶カテキンが熱力学的に認識しやすい標的蛋白質にはヌクレオチド結合部位という共通の局所構造が存在することを見出している。さらに、ヌクレオチド結合部位を持つ、ERK2 を標的として、ITC を用いた相互作用解析を行った結果、EGCg と相互作用することを明らかとしている。また、ヌクレオチド結合部位に EGCg が結合することを示唆する結果も得ている。このことから、生命活動にとって重要なヌクレオチド結合蛋白質を標的することで、EGCg は様々な生理作用を示す可能性も秘めている。

第 4 章は、3 章で明らかとなった、EGCg に対する他分子認識特性が、カテキンの化学構造依存的な他分子認識機構に適用されるか否かの検証、つまりは、他分子が茶カテキンをどのように認識しているかについて述べられている。茶カテキンの各種異性体を用い、カテキンの化学構造視点での検証を行っている。その結果、ガロイル基においては、HSA 以外の他分子においても結合親和性を

獲得する部位であることが明らかとなっている。また、カテキンの化学構造においても **Ovalbumin** を標的蛋白質とした際に、親和性の大小を左右する重要な因子であることを明らかとしている

第 5 章は本論文の総括と今後の展開となっている。

以上、本研究では茶カテキンと様々な蛋白質との熱力学的な解析および *in silico* 解析を行うことで、茶カテキンと蛋白質間の分子認識に関する新たな知見を得ている。特に、これまで明らかとされていなかった、茶カテキンの熱力学的な他分子認識機構を明らかとすることで、他分子認識を「制御する」という応用への発展性も感じられる。また、ガロイル基だけでなく、ガロイル基とカテキンの共通骨格である A,B,C 環との組み合わせといった他分子を認識する機構を変え、様々な構造特徴を持った分子を認識する「多重特異性」のある分子であることを示唆する結果が得られている。つまり、このことが、茶カテキンが様々な生理作用を有する所以である可能性を感じさせる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。