

審査の結果の要旨

氏名 藤田（網谷） 梨紗子

本論文は7章からなり、第1章は背景、第2章は方法、第3章は結果と考察、第4章は総合考察、第5章は今後の展望、第6章は参考文献、第7章は謝辞について述べられている。

本研究において、高分子ポリマーのシクロオレフィンポリマー（COP）について、ホフマイスター効果を用いて COP の特徴である低吸着性の分子メカニズムを解明した。そして溶媒環境における蛋白質の立体構造が、ポリマーへの吸着に影響を及ぼす場合があることを発見した。この新知見を基に、新たな素材や添加剤あるいは抑制法の開発を提案している。

結果と考察の第3章は6節からなり、はじめの3節は BSA、IgG、CA II の吸着について、各ポリマー（ポリスチレン(PS_t)、COP) への吸着測定と蛋白質性状解析として、R_If_s 解析、DSC 測定、CD 解析の結果と考察が述べられている。これまで蛋白質研究の歴史で述べられてきたように、BSA、CA II の PS_t、COP 表面への吸着は、共にコスモトロピック環境下で増加した。反対に、IgG の COP 表面への吸着は、カオトロピック環境下で増加することがわかった。蛋白質の性状解析を実施したところ、BSA、IgG、CA II ともにこれまでの報告通りであったことから、IgG の COP 表面への吸着が、カオトロピック環境下で増強することは、極めて興味深い新知見であるといえる。また R_If_s を用いた実験により、塩濃度が増加すると吸着量が増加すること、いくつかの文献にて、蛋白質のゼータ電位はホフマイスター効果に依存しないことが報告されていることから、COP への蛋白質吸着においては、静電相互作用の寄与が主たる要因ではないことを第4章で考察している。

第3章の後半3節では、吸着等温式 Langmuir-Freundlich モデルと R_If_s 解析の測定値を用いて各パラメーターを算出し、吸着度（吸着定数）について、COP と PS_t について比較および考察をした。さらに HDX-MS を用いて蛋白質側の立体構造フレキシビリティと溶媒露出度についての検討と、R_If_s と加湿機器を用いたポリマー側の表面の水の層の測定、そして SFG を用いてポリマー表面の水分子の結合力について検討した。吸着等温式を用いた算出結果より、COP 表面と PS_t 表面では、蛋白質吸着の度合い（不均一性）が異なることが示唆された。COP 表面への吸着は PS_t より、より均一であり、一方

で PSt 表面への吸着は COP より、より不均一であることがわかった。また RIfs と加湿機器、SFG 解析結果より、COP 表面の水の層は PSt 表面と比較してより薄く、表面の水分子の結合力は PSt 表面の方がより、結合力が強いことがわかった。この結果は、COP 表面の化学構造は極性置換基を持たず、分子内の電荷の偏りが小さく、疎水場が生じにくいことであること、一方で PSt 表面の化学構造は、芳香環を持っており、この π 軌道と水分子の相互作用が吸着に起因することを第 4 章で考察している。また HDX-MS 解析により、コスモトロピック環境下で、BSA は疎水性面が暴露し、一方で IgG は疎水性面が埋没することがわかり、溶媒環境における蛋白質の立体構造の変化がポリマー表面へ吸着に影響を与えるという仮説が実証された。

第 5 章では今後の展望として、COP 表面の低吸着性の挙動が、親水性表面の低吸着性の挙動と逆であること、これまでの蛋白質吸着研究における蛋白質について、一つの球体としてとらえられ、議論されてきたことを言及した。そして IgG のような医薬品として用いられる機能的な蛋白質の中に、複数のドメインを持つものがあり、このような蛋白質は、これまで述べられてきた吸着機構とは異なる挙動を示すことが実証された。本研究結果は、今後多様化する医薬品モダリティにおいて、新たな吸着抑制法を講じる必要がある可能性を示唆すると同時に、従来の方法だけではなく、真逆の発想による吸着抑制法、あるいは新規素材の開発の必要性とその可能性を示唆している。本研究は、次世代の医薬品創成において、極めて重要な基盤研究であるといえる。

なお、本論文第 3 章「3.6 PSt、PP、COP における水の層」の RIfs 解析における加湿実験（図 25）の結果はコニカミノルタ株式会社、SFG 解析（図 26）の結果はゼオン株式会社との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。