

審査の結果の要旨

氏 名 金子 真大

環境・エネルギー・医療分野など細胞を利用する新しい技術展開において、細胞の機能変換、機能制御法の確立は重要な基盤要素の一つである。特に細胞内における酸化還元状態は生細胞のエネルギー代謝と密接に関係しているため、これに着目した研究の推進が望まれる。従来、細胞内酸化還元状態を制御するために細胞膜透過性の脂溶性電子輸送分子の利用が研究されてきた。しかし、この脂溶性分子は、水に対する溶解性が低く、また細胞毒性を有するといった課題が指摘されている。本研究では、これらの問題を解決する新たな電子輸送分子の創出を目指し、種々の構造を持つ両親媒性の電子輸送ポリマーの合成と、電子輸送ポリマーの構造に関する物理パラメーターを設定し、これらが電子輸送特性に与える影響について系統的に検討している。さらに、細胞内で生じる酸化還元状態の制御が、細胞の代謝を変化させ、がん細胞を特異的にアポトーシスさせる機能を明示している。

本学位請求論文は5章から構成されている。

第1章では、細胞内酸化還元状態を制御することの重要性および従来の制御技術の課題点を総括し、これに基づいて新しい電子輸送ポリマーの分子設計概念を提案している。その中で、高い水媒体への溶解性を有し、細胞に影響を与えない官能基として、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ユニットを選択し、酸化還元ユニットと組み合わせた共重合体である電子輸送ポリマーを、新たな電子輸送分子の基体として提唱している。また、細胞内酸化還元状態の自在制御を実現するための研究戦略について詳細に記述している。

第2章では、フェロセンを疎水性ユニットおよび酸化還元ユニットとする両親媒性電子輸送MPCポリマー(pMFC)をモデルとして、ポリマーの分子量・ユニット組成比の調節による、電子輸送速度の制御について議論している。疎水性ユニット含有比と分子量の異なるpMFCの比較により、各パラメータが電子輸送速度に与える影響を検討している。本研究では、大腸菌グルコース代謝由来の代謝電流値により、電子輸送速度の評価を行い、疎水性ユニット含有比が電子輸送速度に対して大きな影響を及ぼすこと、分子量が小さくなると電子輸送速度が大きくなることを見出している。次に、各pMFCにおける電子輸送速度の大小に応じて、代謝改変の度合いが変化するかを、酵母のエタノール発酵をモデルケースとして検証し、エタノール発酵の変化量が電子輸送速度に依存することを確認している。以上の結果から、pMFCの適切な分子設計により、電子輸送速度、ひいては代謝改変の度合いが制御可能であることを示している。

第3章では、新規電子輸送ポリマーの創製により、生細胞へ還元力を供給する手法の確立を試みている。ビオロゲンを酸化還元ユニットとして利用し、十分負な酸化還元電位を有する電子輸送ポリマーpMBVi($E = -0.28$ V)を新規に合成している。大腸菌を用いた電気化学測

定から pMBVi を介して生細胞へと電子が注入可能であることを明らかにしている。

第 4 章では、電子輸送ポリマーによる細胞内酸化還元状態の制御技術を、哺乳類細胞へ適用する試みを行っている。本研究では、ヒトがん細胞をモデルとして、電子輸送ポリマーによるがん細胞の増殖抑制の効果および pMFC を介した電子排出がヒト乳がん細胞 (MDA-MB-231) に及ぼす影響を検討している。その結果、pMFC を介した電子排出がアポトーシスの誘導により MDA-MB-231 細胞の生存率を低下させることを見出している。次いで、電子輸送ポリマーの酸化還元特性と細胞増殖抑制の関係を検討するため、キノン類を酸化還元ユニットとし、2種類の異なる酸化還元電位を有するポリマーとして pMQ ($E = +0.07 \text{ V}$) および pMBAQ ($E = -0.29 \text{ V}$) を新たに合成している。酸化体の電子輸送ポリマーを MDA-MB-231、正常ヒト皮膚線維芽細胞(NHDF)、正常ヒト乳腺上皮細胞(MCF 10A)の培地に対して添加し、細胞生存率への影響を検討した結果、pMFC、pMBAQ は、MDA-MB-231 細胞だけでなく、正常細胞の生存率も低下させることを明らかにしている。この現象は、pMFC では細胞内酸化還元種との反応性の高さ、pMBAQ では酸素との反応性の高さに起因して、非選択的な増殖抑制が誘引されることによると考察している。一方、pMQ は、がん細胞株 MDA-MB-231 の細胞生存率が選択的に低下することを見出している。以上の結果から、電子輸送ポリマーの分子設計により、がん細胞株の選択的な増殖抑制ができることを結論している。

第 5 章は本研究の総括である。本研究では、細胞内酸化還元状態の制御を実現する上で、電子輸送ポリマーのユニット比と分子量、酸化還元ユニットの種類が重要な分子設計パラメータであることが明確に示されている。酸化還元ユニットの種類、ユニット比と分子量は互いに独立したパラメータであるため、本研究で得られた知見を元に、種々の酸化還元電位、異なる電子輸送速度を有するポリマーライブラリーの創出を提案している。さらに、これを基盤に電子輸送ポリマーが、微生物細胞のみならず、哺乳類細胞の細胞内酸化還元状態を制御できることを明示している。

本研究は、遺伝子操作によらず種々の生細胞における細胞内酸化還元状態、ひいては代謝を制御するマテリアル工学的手法として、環境・エネルギー・医療といった生細胞が関与する多岐にわたる分野への貢献が期待される。

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。