

審査の結果の要旨

氏名 趙賢兒

生体分子は、非共有結合的な相互作用を多価的に働かせることで、強固かつ可逆的な接合を実現している。これに倣い、多価相互作用を介して生体分子と接合する高分子化合物が種々設計され、生体分子の機能解析や機能制御に活用されている。このような高分子化合物の接合が生体分子に及ぼす効果は、その相互作用部位の構造・性質のみならず、相互作用部位を支持する分子骨格にも大きく左右される。本論文は、高度に制御された一次元の多孔構造をもつ共有結合性有機構造体 (COF) を基本骨格とし、生体分子と多価相互作用する新奇な化合物を開拓し、その生医学的応用を目的とした研究について述べている。

序論では、はじめに物質の接着という現象の普遍性について、特に生体分子間における接着現象に着目して言及している。生体分子間の接着における多価相互作用の重要性を強調するとともに、類似の機構で生体分子への接着を実現する高分子化合物の例を示している。所属研究室の先行研究である「分子糊」について概説し、従来のものとは異なる性質・機能を発現するための分子骨格として、共有結合性有機構造体 (COF) を提案している。

第 1 章では、はじめに多孔構造の内外に多数のグアニジニウムイオンを有する COF (GlueCOF) の合成について述べている。X 線光電子分光法、固体核磁気共鳴分光法、粉末 X 線回折法、窒素吸着法などを用いて、その構造を詳細に調べている。また、孔内に低分子化合物を可逆的に充填できることを共焦点レーザー顕微鏡、フローサイトメトリー、吸光分光法を用いて明らかにしている。さらに、低分子化合物を充填した GlueCOF 表面にカルシウムイオン応答性タンパク質であるカルモジュリンを蓋として接着させると、充填した分子の放出をカルシウムイオンによるカルモジュリンのコンフォメーション変化を通じて制御可能になることが記載されている。これらの実験結果をもって、タンパク質のコンフォメーション変化を物質透過のゲートとして利用できる可能性が述べられている。タンパク質には、特定の分子に対して高い結合特異性を示し、結合時にコンフォメーション変化を生じるものが多く知られており、薬剤の刺激応答放出など、様々な応用が期待される。

第 2 章では、GlueCOF がリン脂質二重膜からなるベシクル同士を接着させる作用があることを述べている。さらに、光照射によって一重項酸素を発生させる低分子色素を充填した GlueCOF をベシクルの接着に用いると、光刺激に応じてベシクル間の物質輸送が誘起されることを見出している。電荷の異なる色素をベシクル内に封入し、光照射後の局在を観察することで物質輸送の選択性を調査している。本章で発見された現象は、細胞内への物質導入を光で制御する新手法としての展開が見込まれ、医学的応用の観点からも意義深い。

第 3 章では、GlueCOF の細胞膜への接着によって、細胞膜由来の巨大なベシクルが生成することを報告している。細胞内に予め導入した蛍光色素が新たに生成するベシクル内からも検出されるという実験事実から、このベシクルが細胞由来の成分を含む可能性を見出している。また、機械的な振盪によって生成したベシクルを細胞表面から解離させることにも成功している。浮遊細胞、接着細胞のいずれにおいてもベシクル生成が観察されることを見出しており、広範な細胞に適用できる可能性を示唆している。本章で発見された現象は、細胞から非破壊的に内容物を選択的に抽出・単離する技術へとつながる可能性があり、生理活性物質の輸送体調製法などへの応用が期待される。

以上、本論文では、グアニジニウムイオンを側鎖にもつ共有結合性有機構造体の生体分子、生体関連組織、細胞に対する接着と、これによって発現する特異な現象について報告している。いずれもの現象も、一次元の多孔構造と生体分子への接着性が共役することで実現しているものと考えられ、一連の研究の新規性は格別に高い。また、これらの現象は生体内における物質輸送の新手法を提供するものと期待され、医学・バイオテクノロジー分野の発展に大きく寄与することが見込まれる。

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。