

審査の結果の要旨

氏名 魏 霖

タンパク質を含む、バイオ医薬品や血液等の液性検体、検査薬剤は、疾患の早期発見や先端治療で重要であり、長期にわたって内在するタンパク質の活性を維持する保存技術が望まれている。しかしながら、1)活性維持のために添加する保護物質と失活速度(有効期限)の関係や2)適切な保存プロセスの設計については、未解明な点が多い。本研究は、左記の二点について、前者は液相状態で保存されている場合の劣化速度について、後者は常温乾燥保存するプロセス設計について、それぞれ実験・解析的研究をおこなっている。

論文は、全5章から構成されており、第1章の緒言では上述テーマの背景として、タンパク質の劣化の原因や生体分子の安定化技術の現状について説明がなされ、各章の内容概要(2章は1)、3、4章は2)に相当)が記述され、特に常温乾燥保存に関する技術の重要性を述べている。

第2章では、保護対象のモデルタンパク質として環境変化に敏感な乳酸脱水素酵素(Lactose dehydrogenase: LDH)を、保存液として低分子保護物質である二糖類のトレハロースおよび食品安定剤としても用いられている高分子ポリマーである ϵ -poly-L-lysine(PLL)を試料として、その質量比を変えつつ水分率を一定に保った混合物水溶液(保護液)を用いて、LDHの劣化速度をLDHの酵素機能の失活速度より測定して算出している。この劣化速度が、誘電分光により測定した同保存液の水分子の回転緩和時間との間にスケーリング則が成立することを見出した点に研究の独自性が認められ、保存液の溶媒である水分子の回転緩和時間から、失活速度を推定できる可能性を示した点に工学的有用性がある。

第3章では、常温乾燥保存過程で避けられない、保護物質の水溶液における脱水過程で重要となる過飽和水溶液中の水の輸送を対象としている。即ち、乾燥プロセスの予測で重要な過飽和保護物質水溶液中の水の拡散係数を、独自の手法で初めて測定した。一次元非定常乾燥系におけるトレハロースやPLLの過飽和水溶液中の水のモル濃度分布の時間変化を水分子の近赤外吸収を顕微分光することで測定し、得られた分布の時間変化より保護物質過飽和水溶液中の水の拡散係数を算出した上、過飽和状態で発生する水分子の水素結合の状態変化を定量的に示した点にも独自性がある。

第4章では、第3章で計測した過飽和状態の水の拡散係数を用いて、トレハロース水溶液の真空乾燥、空気乾燥プロセスを再現する数値シミュレーションモデルを提案している。特に、真空乾燥と空気乾燥について、タンパク質保存で致命的となる保護物質水溶液の溶質である保護物質結晶の析出を予測する手法を提案している。即ち、保護物質水溶液内の水分の輸送方程式より予測される乾燥プロセスにおける保護物質水溶液の水分率分布の時間変化を用いて、各時刻で発生する試料全体のトレハロース二水和物の核生成確率を古典的核生成理論より計算し、実験と比較することで、提案したモデルの計算で現象を予測できる可能性があることを示しており、その工学的有用性が認められる。

第5章では、結論と今後の展開が記載されている。

本研究は、タンパク質の酵素活性を発揮する高次構造が、周囲の水分子との干渉により維持されていることや、水溶液のガラス化に着目して、水分子の拡散や回転緩和を定量測定した点に新規性がある。さらにそれらの定量値を劣化速度や保存プロセスの設計に利用できることを示した点に創造性があり、液性検体や薬剤の常温乾燥保存技術を支える乾燥プロセス技術や保護物質選定技術の発展に寄与するところが大きい。

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。