

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 沈 昇 賢

生体内での多くの反応はナノスケールの構造体間の相互作用により駆動されている。自然界のナノ構造体は人工物に比べてはるかに精緻で優れた機能を達成している。この四半世紀、自然界のナノ構造体を理解し、模倣しようと多くの研究がなされてきた。特に超分子化学はこの点において目覚ましい進歩を成し遂げ、注目を集めている。機能性ナノ構造の開発・応用は現代化学において大変重要な課題である。本論文では、ATP に応答して機械的な構造変化を行うシャペロニンタンパク質 GroEL および超常磁性酸化鉄ナノ粒子に注目し、それらやそれらの複合体の医学的応用に関する研究について述べられている。

第一章では、新規なドラッグキャリアとしての利用が期待される「GroEL の一次元集積により生成するナノチューブ」の長さの調節を可能にする手法について詳述している。具体的には、ナノチューブの末端に結合すると重合停止を引き起こす可能性があるハーフカット（シングルリング）GroEL を設計し、その共存下で GroEL を超分子重合させると、生成するナノチューブの長さを広い範囲で制御できると記載している。さらに、長さが異なるナノチューブの細胞への取り込み能を評価し、短いナノチューブほど細胞に取り込まれやすい傾向を示すことを確認している。

第二章では、外場を用いてナノチューブを操る仕組みについて詳述している。このアイデアを実証するために超常磁性酸化鉄ナノ粒子を合成し、その表面配位子を最適化することにより GroEL 内部へのナノ粒子の取り込みを実現したと述べている。得られた GroEL／ナノ粒子複合体を超分子重合させ、超常磁性ナノ粒子の一次元連鎖の構築に成功している。さらに、この一次元連鎖を磁場中におくと、ナノチューブ内部の超常磁性ナノ粒子間にスピン相互作用が発生し、結果として一次元連鎖同士が一時的にバンドル構造を形成すると報告している。即ち、外場を用いてナノチューブの操作ができることを示している。

第三章では、人工ウイルスとしての「siRNA を含むタンパク質ナノチューブ」

の構築と siRNA 送達について述べている。電荷が中和された siRNA ナノカプレットと前述の GroEL の混合物がナノチューブを形成する現象を見出し、siRNA へのメロシアニンユニットのインターカレーション又は疎水性相互作用がそのプロセスに重要であることを示している。このナノチューブ状人工ウイルスに DTT や ATP をそれぞれ単独に加えるとナノチューブが部分的に切断し短くなること、および ATP と DTT の混合物を加えると、ナノチューブがモノマーにまで解離して siRNA を放出することが述べられている。さらに、このナノチューブ状人工ウイルスが癌細胞に取り込まれることを見出し、RNA 干渉を誘導することを確認している。siRNA を内包するナノチューブが ATP 濃度の高い癌組織に到達すると部分的な切断を起こして短くなり、細胞への取り込みが促進され、細胞内では高濃度のグルタチオンや ATP の作用により siRNA を放出するという、新たな癌組織特異的な siRNA 送達系の構築に成功したと述べている。

第四章では、第二章で得た酸化鉄ナノ粒子の一つが T1 造影剤として高い性能を有することを見出した経緯が記載され、ガドリニウム系造影剤に付随する毒性問題の回避を可能にする新たな造影剤設計戦略について述べている。具体的には、分子構造の異なる 4 種類の表面配位子を酸化鉄ナノ粒子にそれぞれ結合させ、MRI 造影能を比較した結果が記載され、4 級アンモニウム塩部位をナノ粒子の表面近傍に提供する双性イオン型配位子が全ての実験において一番高い性能を示したと結論している。さらに、神経膠腫を持つ生体モデルを用いて造影剤の性能を評価し、腫瘍組織の高い画像コントラストを達成している。

以上、本論文において、著者はナノスケールの相互作用を理解し、その理解をナノ構造の設計に利用することで、新たな機能性構造体の構築に成功した。これらの成果は、今後のナノ構造物の生医学的応用に新たな指針を提供する意義深いものであり、当該分野の発展に大きく貢献するものであると考えられる。

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。