

審査の結果の要旨

氏名 内田紀之

生体分子は複雑かつ多様な集合体を形成することで生体现象を操作しており、その魅力的な機能を模倣しようと、現在まで様々な生体分子の自己集合体が開発されてきた。中でも、生体活動の中核を担うタンパク質は魅力的な材料であるが、その自己完結した三次元構造のため、そのままでは自己集合が困難であり、自己集合体材料の設計指針がいまなお切望されている。本論文ではタンパク質を接着する分子の設計・合成、およびそれらを利用した生体分子集合体の構築法の開拓を目指している。

第一章では、生体内現象における生体分子集合体の役割を紹介した上で、人工的に生体分子集合体を構築する設計指針に関し現在まで報告されている例を解説している。後半部分では、本論文で開発した生体分子を接着する“分子糊”の設計指針、および生体分子集合体を構築の戦略とその優位性について具体的に述べている。

第二章では、グアニジウムイオンとベンゾフェノンを多数有する dendritic 分子を光反応性分子糊として設計・合成している。また、それをタンパク質に加えると非共有結合的に接着し、そこへ光を照射することで共有結合的に固定することができることを明らかにしている。牛血清アルブミンを用いたモデル実験により、タンパク質表面への接着状態を光照射によって非共有結合的な仮留め状態から共有結合的な固定へと変換できることが示されている。また、モータータンパク質であるキネシンと微小管の複合体に注目し、キネシン-微小管を分子糊で固定した際にキネシンのモーター活動が停止することを見いだしている。さらに、光ピンセットを用いた手法により、分子糊の接着力を生物物理的な観点から評価することに成功している。この分子糊は非共有結合的な接着を利用した最適化状態を光照射によって固定することができ、様々なタンパク質の機能制御への応用が期待できる。

第三章では、光反応性分子糊を利用し、チューブリンダイマーの集合体である微小管から中空の球状構造体の構築に成功している。脱重合状態のチューブリンにGTPとその類似体を1対5の比率で混合することで、チューブリンからなるシート状構造体を得られることを透過型電子顕微鏡にて観察している。そして、このチューブリンシートを分子糊で貼り合わせることで、ベシクル状構造体が構築できることを発見している。さらに、ここにGTPを加えると、チューブリンのGTP加水分解による構造変化により、球状構造体が崩壊することを見いだしている。癌細胞で活発な細胞分裂の燃料であるGTPに応答する薬剤送達キャリアーは極めてまれな例であり、基礎科学的だけでなく応用性においても大変興味深い。

第四章では、接着性足場材料を用いた細胞集合体の構築へと研究を展開している。再生医療の分野において細胞を播種するための足場として高分子足場材料がしばしば用いられるが、足場に対する細胞接着性が低く、コラーゲンなどの細胞接着性分子で表面コーティングを行う必要がある場合が多い。本論文では、表面構造などの足場材料の物性を保持したまま細胞接着性を実現する手法として、フィブロネクチンとゼラチンの交互積層法を提案している。蛍光分子を担持したフィブロネクチンとゼラチンによる交互積層膜の解析と、走査型電子顕微鏡観察による表面観察により、ナノサイズの薄膜が足場材料表面に作成されていることを確認している。また、その足場上で膀胱平滑筋、および多層の尿路上皮細胞層の培養に成功している。平滑筋と上皮細胞の多層構造の複合組織は尿路組織を模倣したモデル組織であり、移植材料への応用が期待できる点で非常に意義深い。

以上、本論文では生体分子を接着する光反応性分子糊を設計し、それを利用することで、様々な生体分子集合体の構築に成功している。これらの研究において、生体分子集合体を構築する際の新たな設計指針を提案するとともに、作成された材料の薬剤送達システムや移植材料などへの応用を見据えた研究を展開させており、次世代バイオマテリアルの開発におけるひとつの研究指針を示したといえる。

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。