



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	自己集合性核酸とペプチドからなる多成分ナノバイオ材料の創製に関する研究(内容と審査の要旨(Summary))
Author(s)	東, 小百合
Report No.(Doctoral Degree)	博士(工学) 連創博甲第56号
Issue Date	2021-03-25
Type	博士論文
Version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/81595

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名（本籍）	東 小百合（岐阜県）
学位の種類	博士（工学）
学位授与番号	甲第 56 号
学位授与日付	令和 3 年 3 月 25 日
専攻	創薬科学専攻
学位論文題目	自己集合性核酸とペプチドからなる多成分ナノバイオ材料の創製に関する研究 (Development of Multicomponent Supramolecular Nanobiomaterials Composed of Nucleic Acids and Peptides)
学位論文審査委員	(主査) 教授 横川 隆志 (副査) 教授 武藤 吉徳 (副査) 教授 池田 将

論文内容の要旨

生命活動の中核を担う生体分子として知られる核酸とペプチドは、共に配列設計を工夫することで自己集合性を獲得し、2次元あるいは3次的に多様な形状をしたナノ（nm: nanometer）サイズの超分子構造体を構築する。近年、そのような自己集合性核酸とペプチドの双方を構成要素とする複数の超分子構造体からなる材料（ここでは、多成分ナノバイオ材料とよぶ）の開発に注目が集まっている。その構築方法は、核酸とペプチドの間に働く非共有結合性相互作用のみを利用した方法と、核酸とペプチドを共有結合により連結したハイブリッド分子の自己集合を利用した方法に大別できる。これまでに、核酸とペプチドのいずれか単成分のみからなる単一の超分子構造体については深く理解されるとともに多種多様なバイオ応用に関する研究やナノバイオ材料の開発がなされている。その一方で、核酸とペプチドの双方を構成要素とする多成分超分子構造体の開発および多成分ナノバイオ材料の機能化については未開拓な状況である。さらに、これまでに報告された核酸とペプチドの双方からなる多成分超分子構造体のほとんどは、非特異的な分子集合が起こらぬよう細心の注意をもって分子設計がなされているだけでなく構築手順も多段階に渡っており、非常に煩雑な構築過程を必要としている。

このような背景から本研究は、核酸とペプチドの双方からなる多成分超分子構造体を再現性よく簡便に構築する新規な方法論の確立および材料としての機能探索に焦点を当てた。筆者らが注目したのは、細胞内の分子集合において重要かつ基盤的な現象の一つとされるself-sorting現象（自己識別）である。Self-sorting現象とは、個々の分子の自己認識と他者排除により、それぞれが干渉せず自己集合化することを指す。Self-sorting現象による構造体の構築は、構成成分のランダムな共集合ではなく自発的に直交した自己集合により成立するため、煩雑な構築手順を踏む必要がない。筆者らは、研究室独自の化学合成ペプチド誘導體であるグリコペプチド（GP）が核酸と異なる駆動力によって自己集合し得ることに着目し、新規のself-sorting分子ペアとしての能力を検証した。

本研究では、球状構造を構築する3種類の自己集合性DNAと、多様な形態の繊維状超分子構造体を構築するGPモノマーを、溶液内で同時に自己集合させた時の構造体構築挙動の評価を行った。共焦点レーザ

一顕微鏡を主軸とした多角的な構造解析により、期待通りにDNAとGPがself-sorting現象を示し、それぞれが超分子構造体を構築することを発見した。さらに、各々の超分子構造体を示す刺激応答能や物性が、多成分状態でも維持されていることを実証できたことから、複数の超分子構造体の機能が集約した材料の開発に成功した。さらに、DNAの種類を変更し構造体の形状を球状からチューブ状に代えることでGP超分子構造体とチューブ状DNA構造体が共局在したintegrative（構造統合）な超構造体の開発にも成功した。この発見は、複数の超構造体が精密に階層化した構造からなる多成分ナノバイオ材料の設計において重要かつ新規な知見となる。本論文で開発した分子システムは、自律応答性薬剤徐放システム、再生医療に繋がる細胞培養担体、そして、これまでにない機能を有する多機能性ナノバイオ材料の開発につながる可能性を大いに秘めている。

論文審査結果の要旨

生命活動の中核を担う生体分子として知られる核酸とペプチドは、共に配列設計を工夫することで自己集合性を獲得し、多様な形状をしたナノ（nm: nanometer）サイズの超分子構造体を構築する。近年、そのような自己集合性核酸とペプチドの双方を構成要素とする複数の超分子構造体からなる材料（ここでは、多成分ナノバイオ材料とよぶ）の開発に注目が集まっている。このような背景から本研究において申請者は、核酸とペプチドの双方からなる多成分超分子構造体を再現性よく簡便に構築する新規な方法論の確立および材料としての機能探索を主眼に研究を遂行している。

申請者は、化学合成ペプチド誘導体であるグリコペプチド（GP）が核酸と異なる駆動力によって自己集合する可能性に着目し、新規のself-sorting分子ペアとしての能力を検証している。球状構造を構築する3種類の自己集合性DNAと、多様な形態の繊維状超分子構造体を構築するGPモノマーを、溶液内で同時に自己集合させた時の構造体構築挙動を評価し、期待通りにDNAとGPのそれぞれが超分子構造体を構築することを発見している。さらに、DNAの種類を変更し構造体の形状を球状からチューブ状にすることでGP超分子構造体とチューブ状DNA構造体が共局在した構造統合な超構造体の開発にも成功している。これらの独創的な発見は、複数の超構造体が精密に階層化した構造からなる多成分ナノバイオ材料の設計において重要かつ新規な知見である。本論文で開発した分子システムは、自律応答性薬剤徐放システム、再生医療に繋がる細胞培養担体、さらには、これまでにない機能を有する多機能性ナノバイオ材料の開発につながる可能性がある。

したがって、本研究は、ナノバイオ材料の創製に関する独創的かつ先進的なものであり、学位論文に値すると判断した。

最終試験結果の要旨

東氏の学位論文の主要部分はレフェリーシステムのある外国誌に掲載済みの2編の学術論文に基づくものであり、本論文が学位論文として適格な内容を有することを確認した。

また、公聴会において、本論文の内容に関する事項、すなわち、自己組織性核酸とペプチド、およびそれらを利用した多成分ナノバイオ材料の創製に関する研究内容や学術背景、現状と課題、および今後の展望に関する諮問を行った。これらに対して、申請者から学術的知見および研究結果に基づく十分な回答が得られた。以上より、最終試験に合格したと判定した。

論文リスト

1. Sayuri L. Higashi, Aya Shibata, Yoshiaki Kitamura, Koichiro M. Hirosawa, Kenichi G. N. Suzuki, Kazunori Matsuura, and Masato Ikeda, Hybrid Soft Nanomaterials Composed of DNA Microspheres and Supramolecular Nanostructures of Semi-artificial Glycopeptides, *Chemistry–A European Journal*, **2019**, 25, 11955–11962 【Impact factor 2019 = 4.857, CiteScore 2019 = 9.0】
2. Sayuri L. Higashi, Koichiro M. Hirosawa, Kenichi G. N. Suzuki, Kazunori Matsuura, and Masato Ikeda, One-Pot Construction of Multicomponent Supramolecular Materials Comprising Self-Sorted Supramolecular Architectures of DNA and Semi-Artificial Glycopeptides, *ACS Applied Bio Materials*, **2020**, 3, 9082–9092 【Impact factor = 2018 年 6 月創刊のため未発表, CiteScore 2019 = 1.1】