

動的機能創発へ向けた合成高分子ナノゲル粒子の設計戦略

仲本, 正彦

<https://hdl.handle.net/2324/1785385>

出版情報 : 九州大学, 2016, 博士 (工学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 仲本 正彦

論 文 名 : 動的機能創発へ向けた合成高分子ナノゲル粒子の設計戦略

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

タンパク質は速度論の制御された分子認識動力学および、それに引き続く動的な機能（例えば触媒として、あるいは自身の動きそのものが機能となって）によって非平衡系で複雑な生命システムを維持している。アミノ酸残基の組み合わせおよび特異的な配列から成るタンパク質は、特異的な立体構造、ポリペプチド鎖の柔軟性およびコンホメーション変化など様々な機構を組み合わせることで種々の動的機能を創発している。機能性合成高分子の開発において、タンパク質の分子認識および反応触媒などの様々な機能を模倣することは重要な戦略の一つとして認識されている。例えばタンパク質の多点認識を模倣することで、標的ペプチドに対する強い結合性をもつ合成高分子ナノゲル粒子が報告されている。また、酵素の活性中心アミノ酸残基類縁体を高分子に導入することによる酵素模倣合成高分子材料についても多くの研究が行われている。これらの高分子材料は高分子医薬品、化学触媒および分離材料などへの応用が期待されている。また、一般的に合成高分子材料はタンパク質と比較すると安定性に優れ、低価格である。そのため、抗体および酵素など有用性の高いタンパク質の代替品としての利用も期待されている。しかしながら、これらの合成高分子材料が実社会で利用されている例はほとんどない。高分子材料を生体内や産業プロセスなどで応用するためには、分子認識の詳細な制御に基づき種々の目的に応じて動的な機能を創発する材料の設計が必要不可欠である。本研究では、汎用性モノマーの共重合からなる合成高分子ナノゲル粒子を材料プラットフォームとして、タンパク質の機能発現および制御機構に学ぶことで、分子認識に基づき動的機能を創発する高分子材料の設計戦略を示す。具体的には高分子ナノゲル粒子に対する標的タンパク質の結合動力学制御（第2章）、高分子ナノゲル粒子によるタンパク質リフォールディング材料の開発（第3章）および高分子ナノゲル粒子による加水分解触媒設計（第4章）を行った。

第1章では、本研究の背景を説明し、本研究の意義および概略を述べた。

第2章では高分子ナノゲル粒子の物理的特性および標的分子結合動力学の相関を明らかにした。標的分子認識合成高分子材料の設計において、結合の強さのみではなく、結合および解離の速度論的設計も同様に重要である。タンパク質の分子認識においては、ペプチド鎖の柔軟性あるいはコンホメーション変化などの物理的な特性により、標的分子結合動力学が高度に制御されている。本章では高分子ナノゲル粒子の物理的特性の違いによる標的タンパク質結合動力学制御方法を確立した。

第3章では高分子ナノゲル粒子の標的タンパク質に対する結合性およびリフォールディング促進活性相関を明らかにした。タンパク質の変性およびそれに伴う凝集形成は生体内およびタンパク質工学分野の両方において最も深刻な問題の一つである。したがって、タンパク質のネイティブ構造を安定化させる、もしくは変性タンパク質のリフォールディングを促進する材料が数多く報告されている。タンパク質のリフォールディング促進は結合解離過程において標的タンパク質の状態（変性およびネイティブ状態）が大きく異なる動的な系である。その複雑さから、人工シャペロン材料設計のための指針は未だ明らかになっていない。本章では合成高分子

ナノゲル粒子の変性およびネイティブ状態の標的タンパク質に対する結合性を設計することによる、リフォールディング促進材料設計戦略を示した。

第4章ではイオン性官能基を有する NPs の pK_a およびリン酸エステル加水分解触媒反応活性の相関を明らかにした。一般酸塩基触媒酵素においては、基質との結合により活性中心の環境が変化し触媒残基のプロトン化状態が変化することで化学反応が生じる。一方で従来の酵素模倣高分子材料は、酵素活性中心のアミノ酸残基に似た官能基を高分子内に導入することが主な戦略であった。しかし、本質的には官能基のプロトン親和性（酸解離定数： pK_a ）を設計することが高い機能には重要である。本章では合成高分子ナノゲル粒子の pK_a が加水分解反応触媒活性に及ぼす影響を明らかにし、合成高分子加水分解触媒の設計指針を示した。

第5章では、本論文の総括を行うとともに、得られた結果から今後の課題及び展望を述べた。

(1777 字)