

Effect of changing charge ratio in a polyion complex vesicle system and its application

劉, 一葦

<https://hdl.handle.net/2324/4495957>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (工学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名	劉 一 蔵			
論 文 名	Effect of changing charge ratio in a polyion complex vesicle system and its application (ポリイオンコンプレックスベシクル系における荷電比変更の効果とその応用)			
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授	岸村 顕広
	副 査	九州大学	教授	上平 正道
	副 査	九州大学	教授	後藤 雅宏 (工学府)
	副 査	九州大学	教授	片山 佳樹

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

中空カプセルであるベシクルは、ドラッグデリバリーや診断、バイオリアクターなどの分野で、薬物やタンパク質、核酸などのキャリアーやコンテナとしての活用が期待されている。ブロック共重合体を用いたナノベシクルは潜在的有用性が高く、中でも、ポリペプチド由来のブロック共重合体を用いて作製されるポリイオンコンプレックス (PIC) ベシクルPICsomeは、半透膜からなり、かつ、内水相に生体高分子が搭載できることから、酵素を運搬しつつ反応場としても活用できるナノサイズのコンパートメントとして注目を集めている。本論文では、このPICsomeに焦点を絞り、従来のPICsomeが抱える弱点や、さらなる機能化を行うための提案がなされ、それに関する検討が行われている。具体的には、従来のPICsomeが、ベシクルを構成するポリイオンの電荷比が中性の状態に調製されるため、調製条件や機能・用途、被封入物質の封入効率などに制限があることを指摘している。そして、これらの問題点の解決に向けて、ポリイオンの電荷比がPICsome形成に及ぼす影響を調査すると同時にPICsomeの特性の変化を探り、さらに得られた知見を活用して機能強化や物質封入効率改善に取り組んでいる。得られた成果は以下のとおりである。

第一に、カチオン性ポリマーが過剰な条件でのPICsome形成について検討し、カチオン/アニオン残基比(C/A)が2.0の条件において、カチオンリッチなユニラメラベシクルPICsome(2.0)が得られることを明らかにした。また、PICsome(2.0)は、C/A = 1.0で調製した従来のPICsomeと比較して、オストワルド熟成を経てPICsomeサイズが増大することを見出した。これは、不均衡な電荷比で形成されたPIC膜の高い動的性質に起因すると結論している。

第二に、タンパク質-PIC集合体からのベシクル誘導を2段階のプロセスで行うことにより、PICsomeへのタンパク質封入効率を向上させる検討を行った。まず、荷電性ポリマーとアニオン性タンパク質からタンパク質-PIC集合体を作製し、次にホモポリカチオンを添加してベシクル誘導を試みたところ、ベシクルへの構造変換が可能であり、タンパク質封入効率が改善されることを見出した。特に、ホモポリカチオンが過剰な条件において、物質が濃縮されたコアを内部に有するユニラメラベシクルの形成が確認され、これをYolk-Shell PIC構造と名付けた。このような構造体の作製は世界に先駆けた成果であり、特に高いタンパク質内包効率を実現している点でも価値が高い成果である。

第三に、Yolk-Shell PIC構造の構造解析および動力的解析を行い、Yolk選択的にタンパク質が濃縮されていること、及び、Yolk-Shell PIC構造の形成はカチオン性ポリマー過剰な条件でのみ可能であることを見出した。一連の現象を説明するメカニズムとして、ベシクル形成を起点として生じるPIC膜上において、まず、タンパク質-PIC集合体とポリマー-PIC集合体が相分離し、次に、タンパク質-PIC集合体がベシクル内に押し出されることによってYolk-Shell PIC構造を形成する、という説を提出している。

以上、要するに、本論文では、荷電のバランスを崩すことにより PICsome のベシクル膜の特性を変化させることができることを見出し、さらにそれを用いて、タンパク質封入効率を改善できることを報告している。その過程で見いだされた Yolk-Shell PIC 構造は、PIC 形成という単純な自己組織化プロセスと、それと遅れて生じる相分離に基づいて形成されており、PIC からより複雑な構造、特に、独立した構造体を空間的に結びつけて作製するためのアプローチを提供するものである。今後、汎用的な手法への展開も期待でき、また、生体高分子を活用する視点で医薬品や産業応用も可能なことから、非常に工学的価値の高い成果であると認められる。

よって、本研究者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。