

Development of Calciprotein Particle Growth Inhibitors Utilizing Human Serum Proteins and Bisphosphonates Derivatives

ファン クオ カン

<https://hdl.handle.net/2324/7363610>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (システム生命科学) , 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	PHAN QUOC KHANH			
論 文 名	Development of Calciprotein Particle Growth Inhibitors Utilizing Human Serum Proteins and Bisphosphonates Derivatives (ヒト血清タンパク質とビスホスホン酸誘導体を用いるカルシプロテイン粒子成長阻害剤の開発)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	片山 佳樹
	副 査	九州大学	教授	神谷 典穂 (工学府)
	副 査	九州大学	准教授	水本 博
	副 査	九州大学	准教授	森 健

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腎障害などで発生する血管石灰化は、血中リン酸濃度の上昇とフェチュイン A の減少による血中リン酸カルシウム粒子の成長と結晶化に由来し、透析患者などの生命に関わる問題である。従来はリン酸吸着剤などが治療に用いられるが、激しい下痢などの副作用を伴うほか、常にリン酸濃度をモニタリングしながら投与を続ける必要があるなど、問題が多い。本研究は、リン酸カルシウムコロイド粒子表面に結合し、表面を血清タンパク質で安泰化することでその成長を抑制できる新規な概念に基づく血中カルシプロテイン粒子成長阻害剤の開発を目的としている。得られた成果は以下の通りである。

(1) 血清アルブミンのシステイン 34 に結合でき、リン酸カルシウムコロイドに強く結合できるビスホスホン酸構造を有する分子を設計、合成している。この分子を用いてカルシウムコロイドの成長を評価したところ、当該分子がカルシウムコロイドの成長を抑制できること、血清アルブミンに結合するとその阻害効果が著しく増強できることを見出している。さらに、その場合にカルシウム結晶のマクロファージへの取り込みも抑制できることを明らかにしている。

(2) アレンドロン酸誘導体を血清アルブミンのアミノ基に 1 分子から 9 分子まで導入し、そのカルシウムコロイド成長阻害能とマウス尾静脈投与による血中半減期を評価している。その結果、リン酸カルシウム粒子の成長阻害能とリン酸カルシウム粒子結合能は導入するアレンドロン酸ユニットの増加に伴い高くなる一方、血中半減期は標識数が 2 を超えると低下が顕著になることを見出している。標識数が 2 までは 17 時間という長い血中半減期を達成することに成功している。

(3) IgG を用い、カルシウムコロイドの成長抑制に対するタンパク質の荷電の影響を評価している。すなわち、IgG、および IgG 分子のリシン残基をアセチル化することでカチオン荷電を消去したもの、さらに無水コハク酸と反応することでアニオン荷電を増強したものを調製し、それぞれにアレンドロン酸を導入してカルシウムコロイド成長に対する効果を評価することでタンパク質のアニオン荷電もカルシウムコロイドの成長抑制に寄与することを見出している。

以上、要するに本研究は、血管石灰化抑制に寄与する血中リン酸カルシウム粒子の成長阻害剤開発において重要な因子を明らかにし、新たな成長阻害剤開発の分子設計指針を確立しており、生命工学分野に寄与するところが大きい。よって本論文は博士(システム生命科学)の学位論文に値すると認める。