

The Study on the Temperature-Responsive Phase Behavior of Multimeric Short-Chain Elastin-like Peptides via Branched Scaffolds

田中, 尚輝

<https://hdl.handle.net/2324/7443250>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	田中 尚輝			
論 文 名	The Study on the Temperature-Responsive Phase Behavior of Multimeric Short-Chain Elastin-like Peptides via Branched Scaffolds (分岐状骨格を介した多量体短鎖エラスチン様ペプチドの温度応答 性相挙動に関する研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	野瀬 健
	副 査	九州大学	教授	堀 雄一郎
	副 査	九州大学	教授	松島 綾美
	副 査	九州工業大学	教授	前田 衣織

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

田中尚輝氏は、短鎖エラスチン様ペプチド (elastin-like peptides: ELP) の温度依存的、可逆的な自己凝集能に着目し、短鎖 ELP を基盤とした温度応答性分子の開発およびその特性評価、ならびに温度応答性の機構解明を目的とした研究を行った。

ELP は弾性タンパク質であるエラスチンのアミノ酸配列を模倣した合成ポリペプチドであり、温度変化に応答して可逆的な下限臨界溶液温度 (lower critical solution temperature: LCST) 型の相転移挙動を示すことから、バイオマテリアルとして広く研究されてきた。従来の研究の多くは、遺伝子工学的手法により調製された長鎖 ELP が対象であった。一方、化学合成が可能で分子設計の自由度が高く、機能性分子材料としての展開が期待される短鎖 ELP については、その温度応答性や自己集合機構に関する理解は十分ではなかった。そこで、本論文では、(Phe-Pro-Gly-Val-Gly) n 配列 (以下、アミノ酸の一字表記を用いて(FPGVG) n と表記する) を基盤とする短鎖 ELP を用いて、短鎖 ELP の多量体化による分岐状分子の合成やそれらの温度応答性の調査、ならびに二成分系溶液中における相転移挙動について検討した。本博士論文は、これらに関する研究の経緯、結果およびその成果をまとめたものであり、その内訳および審査結果を以下に示す。

第 1 章では、本論文で実施した研究の導入として、ELP の定義や性質、合成方法ならびに代表的な応用例を示し、本論文の研究を実施するに至った背景と目的を示した。

第 2 章では、5 残基または 10 残基の短鎖 ELP である FPGVG や(FPGVG) 2 を、エチレンジアミン四酢酸に複数結合させた多量体分子へと変換し、得られた多量体分子の温度応答性を評価した。その結果、単量体では明確な LCST 型の相転移挙動を示さない短鎖 ELP であっても、多量体化を行うことで、明瞭な LCST 型の挙動を示すことを明らかにした。この結果により、温度応答性の弱い短鎖 ELP を出発物質として用いても、多量体化によって温度応答性分子を創製できることを初めて示した。

第 3 章では、短鎖 ELP の基本構成単位であるペンタペプチド鎖 (FPGVG) の温度変化に伴う構造変化が比較的長鎖の(FPGVG) n の構造変化と類似していたことに着目し、これを側鎖として複数導入した分岐状分子を合成し、その相挙動を調査した。その結果、分岐状 ELP 分子は LCST 型の相転移挙動を示すことが明らかになった。また、一部の分岐状 ELP では LCST 型の挙動に加えて上限臨界溶液温度 (upper critical solution temperature: UCST) 型の挙動も観察され、低温域お

よび高温域の双方で可溶となる、ELP としては報告例の少ない相転移挙動を示すことが判明した。

第 4 章では、短鎖 ELP の応用を見据えた研究として、鎖長やトポロジーの異なる短鎖 ELP の混合溶液がどのような相転移挙動を示すかを調査した。本章では、(FPGVG) n ($n = 2, 3$ または 4) の直鎖状短鎖 ELP および 4 本の FPGVG 鎖を有する分岐状短鎖 ELP を混合した二成分系溶液について、温度変化に伴う相挙動を検討した。その結果、単成分系では単一の相転移が観察された。一方で、二成分系ではペプチド濃度やイオン強度の条件に依存して、段階的な相転移挙動が観測された。分析の結果、各成分は異なる温度領域で選択的に相分離することが確認されたものの、条件に応じて異種短鎖 ELP 分子間で相互作用が生じていることが示唆され、これらの相互作用が多成分系の相挙動に影響を与えていることを示した。これらの知見は、複雑な組成を持つ ELP を基盤とした材料の合理的設計に資するものである。

第 5 章では、本研究で得られた短鎖 ELP の温度応答性に関する知見を基に、将来的な応用展開についての展望を示した。特に、ある足場分子に短鎖 ELP を複数導入することで温度応答性を付与できるという本研究の結果は、タンパク質などの機能性分子への温度応答性の付与など、新たな分子設計戦略へと発展し得る可能性を示している。従来は長鎖 ELP を遺伝子工学的に融合させる手法が主流であったが、短鎖 ELP を用いた修飾は、配列や構造の自由度の観点から異なる特性を付与できると期待される。本論文では、その一例としてポリエチレンテレフタレート分解酵素への短鎖 ELP 導入の可能性について初期的検討を行ったが、具体的な分子設計や反応条件の最適化については今後の課題として残されている。今後、これらの課題に対する検討を進めることで、短鎖 ELP の利点を活かした新たな機能性分子設計の展開が期待される。

以上の結果、本論文は、単量体では明確な LCST 型相転移を示さない短鎖 ELP であっても、多量体化により明瞭な温度応答性を付与できることを示すとともに、分岐状短鎖 ELP における LCST 型および UCST 型相転移挙動、ならびに多成分系における異種 ELP 間相互作用の重要性を明らかにした。これらの成果は、短鎖 ELP の温度応答性に関する新たな知見を提供し、ELP の相転移特性を制御するための分子設計指針を与えるとともに、学術的に価値のあるものである。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。