

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Design of coiled-coil based biomaterials for therapeutic applications
著者(和文)	ASSALYasmine
Author(English)	Yasmine Assal
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9343号, 授与年月日:2013年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小畠 英理,十川 久美子,山口 雄輝,有坂 文雄,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9343号, Conferred date:2013/9/25, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名		Yasmine Assal	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	小畠英理	教授	審査員	小倉俊一郎	准教授
	審査員	十川久美子	准教授			
		山口雄輝	教授			
		有坂文雄	教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Design of coiled-coil based biomaterials for therapeutic applications」と題し、英語で書かれ、四章より構成されている。

第一章「General introduction」では、エラスチンのアミノ酸配列を模倣した人工タンパク質である Elastin-like polypeptide (ELP) が組織工学およびドラッグデリバリーシステム (DDS) の分野において応用された過去の研究について概説している。また成長因子を導入したバイオマテリアルに関する研究の重要性について述べるとともに、コイルドコイル構造形成によるタンパク質分子間の非共有結合の有用性について概説している。そして ELP 基本骨格に成長因子を、コイルドコイル構造を介して非共有的に結合することにより、組織工学および DDS に有用なバイオマテリアルの構築が可能であることを述べ、本研究の目的と意義を明らかにしている。

第二章「The promotion of angiogenesis by growth factors integrated with ECM proteins through coiled-coil structures」では、ELP 基本骨格にコイルドコイル構造を介して成長因子を導入することにより構築した細胞外マトリックス (Extracellular matrix; ECM) が血管新生誘導に有用であることを示している。ELP を基本骨格とする構造として、エラスチン由来の APGVGV の繰り返し配列に、フィブロネクチン由来の細胞接着配列である RGD 及びコラーゲン結合ドメイン (Collagen binding domain; CBD)、ラミニン由来の血管新生誘導配列である IKVAV を導入した CBDEREI2 に helixB ペプチドを連結したタンパク質を作製している。一方、成長因子として血管新生を誘導する一本鎖化 Vascular endothelial growth factor (scVEGF) に helixA ペプチドを連結したタンパク質を作製している。そして両タンパク質を helixA と helixB のコイルドコイル構造形成により非共有的に結合した ECM を構築している。この ECM 共存下、コラーゲンゲル中に血管内皮細胞を播種すると、細胞間でネットワークを形成し、血管様構造が形成されることを示している。さらに血管新生のマーカーとなる遺伝子の発現が誘導されていることを確認し、構築したタンパク質複合体の組織工学における有用性を明らかにしている。

第三章「Nanoparticle-growth factor interaction through coiled-coil formation: A promising biomaterial for targeted drug delivery」では、加熱により安定な粒子構造を形成する ELP 基本骨格に、コイルドコイル構造を介して成長因子を導入することにより構築したタンパク質ナノ構造体が DDS に有用であることを示している。ELP 基本骨格として PAVGV の繰り返し配列にポリアスパラギン酸及び helixA を連結したタンパク質を作製している。このタンパク質溶液を 50℃ に加熱することにより、粒径が数十 nm 程度に制御されたナノ粒子が形成されることを明らかにしている。このナノ粒子の表面に、第二章で作製した helixA-scVEGF をコイルドコイル構造形成により提示できることを示している。また、このように作製したナノ粒子に疎水性の抗がん剤であるパクリタキセルを内包できることを示している。そして細胞表面に VEGF 受容体を多く発現しているがん細胞に対して本タンパク質ナノ粒子をターゲティングすることができ、内包したパクリタキセルによりがん細胞を効果的に殺傷できることを明らかにしている。

第四章「General conclusion」では各章を総括すると共に、本研究で構築したタンパク質複合体の有用性と、更なる改善点、および今後の展望について述べている。

これを要するに、本論文は ELP の基本骨格にコイルドコイル構造形成により成長因子を導入したタンパク質複合体の構築法を提示するとともに、構築したタンパク質複合体が組織工学における血管新生、及びがん細胞を標的とした DDS に有用であることを示しており、学術上貢献するところが大きい。よって本論文は博士 (学術) の学位論文として十分に価値があるものと認められる。