

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	新規UCST型シトルリンポリペプチドの設計と相転移挙動の制御
Title(English)	
著者(和文)	畔柳奏太郎
Author(English)	Soutarou Kuroyanagi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11486号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:丸山 厚,石井 佳誉,金原 数,櫻井 実,堤 浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11486号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

## 論文の要約

やむを得ない理由により論文全体を公表できないため、要約を以下の通りに提出いたします。

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 生命理工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	畔柳 奏太郎		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	丸山 厚	

### [研究論文の概要]

論文題目：新規 UCST 型シトルリンポリペプチドの設計と相転移挙動の制御

温度応答性高分子とは温度変化に応じてその物理化学的性質を変化させる高分子であり、温度をトリガーにした刺激応答性の素材として様々な分野で応用が進んでいる。中でも上限臨界溶液温度 (UCST) 型と呼ばれる、低温側で凝集し、高温側で溶解する挙動を示すものは非常に珍しく、報告例は少なかった。当研究室ではウレイド基を持つ高分子が生理的条件下で水素結合を駆動力とした UCST 型挙動を示すことを報告してきた。ウレイド高分子は UCST 以下でコアセルベート液滴を形成するため、生体分子の構造を保ったまま担持することが可能である。この性質を用いて様々なバイオマテリアルとしての応用を行ってきたが、既存のウレイド高分子は生分解性を持たないため、生体内における薬剤輸送担体や足場としての利用は困難である。そこで、ウレイド基を有するアミノ酸であるシトルリンに着目し、シトルリン共重合体 (POC) の合成を試みた。POC は天然アミノ酸から成るので、生体適合性や生分解性を持つ UCST 型マテリアルとして期待できる。またポリペプチドである POC は、構成するアミノ酸の光学活性や種類がその物性に影響を与える可能性がある。そこで本論文では、組成や光学活性の異なる種々の POC 誘導体を合成し、相転移挙動の制御を目指した。具体的には、L 体のアミノ酸から成る PLOC とそのラセミ体である PdLOC、及び種々のアミノ酸との共重合体 (PXC) を合成し、POC の組成と UCST 型相転移挙動の関係を評価した。以下、全 5 章から成る本論文の概要について述べる。

第一章「序論」では、研究背景および研究意義について概説し、本論文の目的を示した。

第二章「シトルリンポリペプチドの光学活性が UCST 型相転移挙動に与える影響」では、光学活性の異なる POC を合成し、相転移挙動を比較することでその立体規則性が相転移挙動に与える影響を評価した。ホモキララな PLOC、PdLOC と比較してラセミ体の PdLOC は相転移温度 ( $T_p$ ) が低く、PdLOC が相転移に伴ってコアセルベート液滴を形成するのに対し、PLOC と PdLOC が固体様沈殿を形成することが示された。円二色性 (CD) スペクトル測定および広角 X 線散乱測定により、PLOC は  $\alpha$ ヘリックス構造を形成し、 $T_p$  以下でヘキサゴナル構造に凝集することが明らかになった。また、 $T_p$  以上において L 体アミノ酸を含む POC はタンパク質分解酵素により分解した。一方で  $T_p$  以下においては、コアセルベート液滴を形成する PdLOC は分解したのに対し、ヘキサゴナルパック構造を形成する PLOC は分解しなかった。つまり、光学活性および相転移構造によって分解性に差が生じることを示した。

第三章「疎水性アミノ酸との共重合によるシトルリンポリペプチドの相転移挙動制御」では、シトルリンと疎水性度の異なる種々のアミノ酸の共重合体である PXC (X: アラニン (A)、ロイシン (L)、フェニルアラニン (F)) を合成し、 $T_p$  の制御を目指した。 $T_p$  は PAC、PLC、PFC の順に高くなり、共重合するアミノ酸の疎水性度が上がるほど  $T_p$  が高くなることが示された。また PLC においてロイシンの導入率が  $T_p$

に影響を与えることも明らかになった。これらの結果から、シトルリンと共重合するアミノ酸の種類や導入量を変えることで、 $T_p$ を制御できることを明らかにした。

第四章「グアニジノ基導入シトルリンポリペプチドの相転移挙動評価」では、水素結合性の官能基であるグアニジノ基がシトルリンポリペプチドの相転移挙動に与える影響について評価した。POC をグアニジノ化することで合成したポリ（アルギニン-*co*-シトルリン）（PRC）と POC の相転移挙動を比較しており、POC よりも PRC の方が高い  $T_p$  を示すことが明らかになった。また、CD 測定および MD シミュレーションから、PRC の方が POC よりも  $\alpha$ ヘリックス構造が安定化されていることを示した。アルギニン残基のグアニジノ基とシトルリン残基のウレイド基が水素結合を形成することで、 $\alpha$ ヘリックス構造やその組織化が安定化したと示唆される。

第五章「結論」では、本研究で得られた知見をまとめている。