

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Cationic Copolymer for Augmentation of Dynamic DNA Circuits
著者(和文)	WANGJun
Author(English)	Jun Wang
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12596号, 授与年月日:2023年9月22日, 学位の種別:課程博士, 審査員:丸山 厚,金原 数,秦 猛志,清尾 康志,堤 浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12596号, Conferred date:2023/9/22, 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

(博士課程)

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	Wang, Jun		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	丸山 厚	教授	審査員	秦 猛志	准教授
	審査員	金原 数	教授			
		清尾 康志	教授			
堤 浩		准教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Cationic copolymer for augmentation of dynamic DNA circuits」と題し、5章で構成されている。核酸分子回路「DNA circuit」は核酸の可逆的な分子集積能を利用し、シグナル増幅、分子認識、論理計算などを行う動的分子デバイスであるが、その脆弱性や動作の緩慢性が課題となっていた。本論文では、分子化学および高分子化学的観点から、これらの課題を克服する一連の研究が纏められている。

第1章「General Introduction」では、動的核酸ナノテクノロジーに関して概説するとともに、核酸分子回路の原理、有用性と課題を詳述している。さらに、人工核酸シャペロン材料に関するこれまでの知見を概観し、核酸分子回路の課題解決に向けた当該材料の可能性を議論している。これらに基づき、当該材料が核酸分子回路の課題を解決する簡便かつ普遍的な手法になり得ると考察し、その検証と更なる機能創出を本研究の目的としている。

第2章「Effect of cationic copolymer and crowding agent on Na⁺-dependent DNAzyme and their cooperativity」では、核酸回路の構成要素として利用される核酸酵素の触媒活性を高める手法を検討している。多くの核酸酵素は、コファクターとして2価カチオンを要求し、利用範囲が限定される。2価カチオン非依存性のNa⁺-依存性核酸酵素(NDD)が報告されたが、高濃度の有機溶媒が活性発現に不可欠であった。そこで、分子夾雑剤としてポリエチレングリコール(PEG)とデキストラン(Dex)の効果を検討した。Dexは効果が限定的なのに対し、PEGは濃度依存的に活性を高めた。両者の誘電率およびDNAとの相溶性の違いが分子夾雑効果に影響していると考察している。一方、人工シャペロン材料としてポリリシン(PLL)グラフト共重合体であるPLL-g-DexおよびPLL-g-PEGを加えNDDの活性を評価した結果、共重合体はいずれも0.03 wt%の低濃度で10倍酵素活性を高めた。これは15 wt% PEGと匹敵した効果であった。PLL-g-DexとPLL-g-PEGは、いずれも同等の効果を示したことから、DexあるいはPEG単体とは異なる機構でNDDの活性を高めていると考察し、さらに共重合体と分子夾雑剤は共同的に働くと推測した。実際に30 wt%のPEGと0.03 wt%のPLL-g-PEGの共存下でNDD活性が約50倍高められる事を見出している。これらの結果から、共重合体と分子夾雑剤を併用することで、NDDの活用範囲を広げられると結論している。

第3章「Cationic copolymer-augmented DNA hybridization chain reaction」では、シグナル増幅型分子回路として活発に研究されているhybridization chain reaction(HCR)に対する人工シャペロン材料の効果が述べられている。Toehold-mediated strand displacement(TMSD)は、HCRを含め多くの核酸分子回路に利用されているが、速度が遅くHCRも通常数時間が必要とされ、また温度、塩濃度などに左右される。人工シャペロン材料PLL-g-Dexを反応溶液に微量加えるだけで、HCRが数十倍加速され、配列特異性とシグナル増幅効果が増強した。また、反応温度や塩濃度の影響を抑制することがわかった。さらに、シャペロン材料にはDNA分解酵素から回路を保護する効果も見出された。シャペロン材料がHCRの速度と堅牢性を高める効果的かつ簡便な方法であると結論した。

第4章「Enhancing responsiveness and robustness of DNA circuits by cationic copolymer」では、TMSDを活用したDNA Catalytic hairpin assembly(CHHA)およびTranslator型DNA論理ゲートに対するシャペロン材料の効果を検討し、シャペロン材料機能の普遍性を議論している。シャペロン材料はいずれの核酸分子回路の速度も顕著に高めると共に、TMSDのToehold長依存性やGC含量依存性を緩和し、回路設計を容易にすることを明らかにしている。また、さらに分子回路に影響する分子ノイズの影響も抑制することも見出し、シャペロン材料が種々の核酸分子回路に普遍的に機能すると結論付けている。

第5章「Conclusive remarks」では、第2章から第4章まで述べた本研究の成果を総括し、将来展望を述べている。

以上を要するに、本論文では、DNA 分子回路を迅速・堅牢化するカチオン性共重合体の機能を速度論的解析から明らかにすると共に、その普遍性を評価しており、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な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。