

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	シャペロン機能カチオン性高分子による脂質膜のDNA駆動形態制御
Title(English)	DNA-commanded Morphological Control of Lipid Membranes Chaperoned by Cationic Copolymers
著者(和文)	ZHANGWANCHENG
Author(English)	Wancheng Zhang
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12597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,清尾 康志,秦 猛志,堤 浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12597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

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	Zhang, Wancheng	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	丸山 厚	教授	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「DNA-commanded Morphological Control of Lipid Membranes Chaperoned by Cationic Copolymers」と題し、4章で構成されている。

第1章「General Introduction」では、脂質膜の構造と機能について概観した上で、生物および医学分野における脂質ナノテクノロジーの意義について述べている。さらに、脂質ナノシートを新たな脂質ナノテクノロジー材料として捉え、その形成法およびその動的な形態転換に関して、特に酸性両親媒性ペプチド (E5) とシャペロン様活性を有するカチオン性共重合体 (PAA-g-Dex) との複合体を利用した例を紹介している。脂質シートの形成とその形態転換を時空間的に制御する手法が脂質ナノテクノロジーの発展に寄与すると考察し、さらに遺伝子情報に応答する新しい動的脂質ナノデバイスを、トリガーを核酸配列とすることで構築できると発想している。これらを踏まえて、本論文の目的を、核酸応答性カチオン性共重合体の設計による核酸配列駆動型脂質ナノデバイスの構築に据えている。

第2章「DNA-driven Sheet-to-vesicle Conversion of Lipid Membranes」では、トリガーのみに応答する脂質デバイスの構築を目的に、E5 ペプチドと共重合体を脂質膜上に脂肪鎖を介して自己組織化的にアンカーリングした脂質シートを調製し、その安定性と核酸に対する応答性を評価した結果が述べられている。共重合体およびペプチドをアンカーリングした脂質シートは、アンカーリングしていない脂質シートに比べ、高い希釈耐性を示すことを明らかにしている。また、フローサイトメーターによる脂質小胞と脂質シートの定量的解析法を開発し、アンカーリングシステムにおいても定量的に脂質シートが形成されることを見出している。トリガーとなる DNA に対する応答性を評価し、単鎖 DNA よりも 2 重鎖 DNA が、より効果的に脂質シートを小胞状へと変換することを確認した。2 重鎖 DNA が単鎖 DNA より共重合体への結合性が高く、より強くシャペロン活性を阻害することで、変換を促していると結論している。しかし、形態応答に必要な DNA 濃度の低減及び DNA 塩基配列特異性の付与が課題として残ると考察している。

第3章「Smart Convertible Lipid Nanosheets Using Sequence-responsive Chaperone」では、第2章で課題として指摘した核酸応答性の向上と塩基配列特異性の付与を目的に、新たな共重合体の設計を提案している。核酸との結合性を向上しつつ配列特異性を兼備した共重合体として、ペプチド核酸 (PNA) を核酸結合部位として導入した PNA・共重合体コンジュゲートを合成した。PNA は電荷を持たない人工核酸であるが、相補的核酸とハイブリダイゼーションすることで、共重合体の電荷を遮蔽し、共重合体のシャペロン活性を阻害する。実際に、PNA に非相補的な核酸に比べ相補的な核酸 (cDNA) が低濃度で脂質シートの形態変化を誘起することを明らかにしている。さらに、PNA から cDNA を、相補的核酸を作用させることで遊離させることで、シャペロン活性を復活させられる事を見出している。PNA・共重合体コンジュゲートが、共重合体のシャペロン活性を特定の配列を有する核酸により可逆的に On・Off し、ペプチドの活性さらには脂質形態とカスケード的に制御するスマート材料であると共に、ペプチドおよびコンジュゲートを搭載した脂質デバイスが遺伝情報依存的に駆動する高機能な脂質デバイスとして DDS、バイオセンシング、人工細胞などの領域に貢献しうると考察している。

第4章「Conclusive Remarks and Future Perspectives」では、第2章から第3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、特定の塩基配列を持つ核酸に特異的に応答し形態変化する脂質デバイスの構築を、分子化学的および高分子化学的な観点から構築・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。