

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Development of oligo(ethylene glycol) derivatives for suppression of protein aggregation
著者(和文)	PITUWALAKANKANAMGE Thirasara Sammani
Author(English)	Sammani Thirasara
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第17号, 授与年月日:2024年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:金原 数,丸山 厚,上野 隆史,秦 猛志,三重 正和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第17号, Conferred date:2024/12/31, 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		Pituwala Kankanamge Thirasara Sammani	
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	金原 数	教授	審査員	三重 正和	准教授
	審査員	丸山 厚	教授			
		上野 隆史	教授			
秦 猛志		准教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Development of oligo(ethylene glycol) derivatives for suppression of protein aggregation」と題し、5章で構成されている。タンパク質の安定化は、食品産業、コスメティクス産業、医薬産業など、その機能を社会的に応用する分野において極めて重要な課題である。これまでに、外部刺激に起因するタンパク質の凝集を抑制するために様々な安定化剤が開発されてきたが、少量の添加で安定化を達成できる化合物の開発は未だに重要な課題となっている。本論文では、高い生体親和性を有することが知られているオリゴエチレングリコール誘導体を中心に、タンパク質の凝集を効率的に抑制する安定化剤の設計指針を得るとともに、その機能評価を行なっている。

第1章「General Introduction」では、タンパク質の凝集についてその分類と基本的な形成メカニズムを概説するとともに、これまでに開発されてきた安定化剤について概説している。また、ポリおよびオリゴエチレングリコール誘導体の性質とこれらを利用したタンパク質凝集抑制の例について、最近の研究事例を中心に詳述している。

第2章「Establishing a new protocol to study protein fibrillation」では、タンパク質の凝集形成のうち、アミロイドに代表される繊維状凝集体の形成をモニターするための手法として、インシュリンをモデル分子としてクロマトグラフィーを用いた分析法の有効性について報告している。これまで、タンパク質の繊維状凝集体の検出には、チオフラビンT (ThT) の発光を利用する手法が広く行われてきた。本章では、クロマトグラフィーにより凝集体形成過程における水溶性成分を定量的に検出することで、凝集体形成の過程をモニターできるとともに、ThTでは検出できない脱アミド化副生物の生成も検出できることを示している。このように凝集体形成に関わる分子種を明らかにすることから、ThTによる検出法を補完する手法としてクロマトグラフィーを用いた分析法が有用であることを明らかにしている。

第3章「Effect of oligo(ethylene glycol) derivatives on protein fibrillation」では、第2章で開発した分析手法を活用して、芳香族系の疎水部を有するオリゴエチレングリコール誘導体によるインシュリンおよびリゾチームの繊維状凝集体形成における抑制効果について報告している。環状および非環状誘導体を用いた評価を通じて、環状誘導体よりも非環状誘導体の方が高い抑制効果を示すこと、分子構造における親水部位-疎水部位のバランスが抑制効果に大きく影響することを明らかにしている。特に、ナフタレン部位を有する誘導体については、インシュリン、リゾチームいずれについても、明確な遅延効果を示すことを報告している。

第4章「Effect of oligo(ethylene glycol) derivatives on protein aggregation」では、リゾチームのアモルファス凝集体形成におけるオリゴエチレングリコール誘導体の凝集抑制効果について報告している。熱変性によって形成される凝集体形成について、芳香族系の疎水部を有するオリゴエチレングリコール誘導体を用いた系統的な検討により、オリゴエチレングリコール鎖長、芳香族上の置換位置が凝集抑制能に大きく影響することを見出すとともに、その中でナフタレン部位を有する一部の誘導体が極めて高い凝集抑制効果を示すことを見出ししている。

第5章「Conclusions and Perspectives (結論と展望)」では、第2～4章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、タンパク質の凝集体形成を検出する新たな手法を提案するとともに、高い凝集抑制効果を持つ安定化剤の開発につながる極めて有用な知見が得られたことを報告しており、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(工学)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、東京科学大学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。