

氏 名	ムライ カズキ 村井 一喜
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	博第 970 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当 課程博士
学位論文題目	生体機能を規範とした有機-無機ナノハイブリッドマテリアルの構築とその応用に関する研究 (Study of the Fabrication of Bio-Inspired Nano-Hybrid Materials and Their Applications)
論文審査委員	主 査 教 授 樋 口 真 弘 教 授 猪 股 克 弘 教 授 稲 井 嘉 人 准教授 永 田 謙 二

論文内容の要旨

本論文では、生体機能に倣い“ミネラル源の自己供給能”および“結晶構造制御能”を併せ持つ多機能性ペプチドテンプレートを用いた炭酸カルシウムのミネラル化を行い、その機構を詳細に解明した。さらにこれらのミネラル化に関する基礎的知見を基に、構造の制御された有機-無機複合材料の工学、及び医療・福祉分野で応用可能な新規機能性材料の創成について論じた。本論文は全 7 章より構成され、以下の様に要約される。

第 1 章は、本研究の序論であり、ミネラル化のテンプレートおよび機能性有機分子として利用したペプチドの基本的な性質、およびバイオミネラル化の機構解明や有機-無機複合機能性材料の創成に関する先行研究について論じ、その未解明な問題を述べた。これらの問題に対して、これら機能発現に重要な官能基の配列やその空間配置制御が可能な人工合成ペプチドの優位性を明記し、本研究の意義を明確にした。

第 2 章は、本研究で用いたペプチドの分子設計指針について述べた。ミネラル化のためのテンプレートとして用いるペプチドでは、触媒活性機能およびミネラル化における無機物の構造制御機能を念頭に、また、二次構造転移をナノゲートシステムとして利用するペプチドでは、pH 応答性に主眼をおいた分子設計を行った。

第 3 章では、シリカミネラル化の触媒として機能する、塩基性および酸性側鎖を有するペプチド分子を用い、そのアミノ酸の一次構造および二次構造がシリカミネラル化

ションに与える影響を詳細に検討した。グルタミン酸側鎖カルボキシル基とヒスチジン側鎖イミダゾール基が、隣接して存在するとき酵素の活性中心で見られる電荷リレーと同様な現象を発現する事を明らかにした。この“電荷リレー効果”は、シリカのミネラル化、特にシラノール間の脱水縮合反応に対して大きく影響することを見出した。

第4章では、貝殻の真珠層に存在する Nacrein タンパク質に倣い、異なる2つの機能を併せ持つ新規多機能性ペプチドテンプレートを用いた炭酸カルシウムの生体模倣型ミネラル化を行い、その機構解明を試みた。本章では、第3章で用いた電荷リレー効果を有するペプチドが触媒として機能し、ウレア分子を加水分解することで炭酸カルシウムのミネラル源となる炭酸イオンを自己供給する事を見出した。同系において、生成された炭酸イオンを用いた“自己供給型ミネラル化”により得られた炭酸カルシウムは、ペプチドテンプレートの構造を反映した針状構造のモルフォロジーを取り、その結晶相は、準安定相のアラゴナイトであった。ミネラル化により得られた炭酸カルシウムのモルフォロジーおよび結晶相は、テンプレートであるペプチドのモルフォロジー、テンプレート界面での炭酸イオン濃度および2種類のテンプレート効果(炭酸カルシウムの結晶成長方向とテンプレートの成長方向間の関係、およびエピタキシャル性)に強く依存する事を見出した。

第5章では、 α -ヘリックスペプチドが金属配位およびマクロダイポール相互作用により自己組織化的に集合したペプチドバンドルよりなる金電極間を自発的に結線する新規ナノワイヤー形成技術の確立とその電気化学特性について検討した。ヒスチジン側鎖イミダゾール基と Co(II) との錯形成により、4- α -ヘリックスバンドルが自己組織化的に形成され、さらに同バンドルが軸方向に成長する事で Co(II) 錯体の一次元配列構造を有するナノワイヤーを目的の端子間に自発的に結線する事に成功した。シリカのミネラル化手法を用いて作製したシリカ被覆ナノワイヤーでは、ペプチドバンドル自体の構造の安定化により導電性の飛躍的な向上が確認された。

第6章では、メソポーラスシリカ表面上のメソ細孔の開閉を制御する新規ナノゲートシステムとして β -シート-ランダムコイル間の可逆的な二次構造転移を利用し、ペプチド/メソポーラスシリカナノ複合体よりなる薬物送達システム用担体の創成を行い、その薬物放出特性の制御を試みた。メソポーラスシリカ表面上に固定化されたペプチドは、弱酸性-弱塩基性(pH 6.0-8.0)間の微小な pH 変化に応答し、異なる2種類の静電反発(ペプチドのリジン側鎖アミノ基間、およびリジン側鎖アミノ基とメソポーラスシリカ表面上に残存するアミノプロピル基間)により効果的に二次構造転移を生じ、担持した薬物の放出量を劇的に制御可能であることを示した。

第7章は、本論文の総括である。ペプチドのオングストロームからナノレベルで厳密に制御された自己組織化構造が酵素様活性の発現、無機物の結晶構造の制御、さらには有機-無機ナノ複合体のそれぞれ単独成分では得られない機能発現・向上、および制御に密接に関連している事を明らかにした。

論文審査結果の要旨

本論文は、生体、特に貝類が行っている、“ミネラル源の自己供給能”および“結晶構造制御能”を模倣し、これら機能を併せ持つ多機能性ペプチドテンプレートを用いた無機物質のミネラル化に関する研究、その機構解明を行ったものである。さらに、これらミネラル化に関する基礎的知見を基に、構造の制御された有機-無機複合材料の工学、医療・福祉分野への応用に関して検討したものである。論文は以下の7章より成る。

第1章は、序論であり、天然系、人工系におけるミネラル化に関する研究報告を紹介し、その機構に関して未解明な問題点を述べている。加えて、有機-無機ナノ複合体に関する、工学、医療・福祉分野への応用に関して述べている。

第2章は、本研究で用いるペプチドの分子設計指針に関して述べている。

第3章では、シリカミネラル化に関して、触媒官能基間の相互作用を、塩基性/酸性官能基間の電荷リレー効果の観点から、ペプチドテンプレート上のこれら官能基の空間配置を決めるペプチドの1次、及び2次構造の影響に関して詳細に検討し、塩基性/酸性官能基の対形成が、シラノール間の脱水縮合反応に対して大きく影響することを見出している。

第4章では、第3章の知見をもとに、電荷リレー効果を有するペプチドが触媒として機能し、ウレア分子を加水分解することで炭酸カルシウムのミネラル源となる炭酸イオンを自己供給する事を見出している。このペプチドを用いて、貝類の Nacrein を模倣し、炭酸カルシウムのミネラル化、即ち、“ミネラル源の自己供給能”および“結晶構造制御能”を併せ持つ系を構築し、その機構解明を行っている。その結果、得られた炭酸カルシウムのモルフォロジーおよび結晶相は、テンプレートであるペプチドのモルフォロジー、テンプレート界面での炭酸イオン濃度および2種類のテンプレート効果(炭酸カルシウムの結晶成長方向とテンプレートの成長方向間の関係、およびエピタキシャル性)に強く依存する事を見出している。

第5章では、 α -ヘリックスペプチドが金属配位およびマクロダイポール相互作用により自己組織化的に集合した、内部に金属錯体の一次元配列を有するペプチドバンドルよりなる、電極間を自発的に結線する新規ナノワイヤー形成技術の確立とその電気化学特性について検討している。第3章の知見をもとに、同様のナノワイヤー表面をシリカで被覆することで飛躍的な導電性の向上を報告している。

第6章では、メソポーラスシリカの孔表面を pH 応答性ペプチドで被覆したナノ複合体よりなるナノゲートを有する薬物送達担体の創成を行い、pH による薬物放出制御を検討している。同系においてナノゲートを形成するペプチドが、その側鎖解離基間、及びシリカ表面解離基間のイオン相互作用により、微小な pH 変化に応答し、可逆的な二次構造転移をすることで、担持した薬物の放出量を制御可能であることを見出し、がん治療薬等の薬物送達担体として有望であることを報告している。

第7章は、総括であり、本研究で明らかとなった成果を纏めている。

以上のように、ペプチドのオングストロームからナノレベルで厳密に制御された自己組織化構造が酵素様活性の発現、無機物の結晶構造の制御、さらには有機-無機ナノ複合体のそれぞれ単独成分では得られない機能発現・向上、および制御に密接に関連している事を明らかにした。本論文の成果は、学術雑誌3篇の論文(すべて審査有)に掲載されており、学術的な価値を有すると判断される。したがって、本論文は博士(工学)の学位論文としてふさわしいものと認められる。