

審査の結果の要旨

氏名 ビスワス シュヴェンドウ

癌をはじめとする難病の治療用ナノロボットの開発は約 50 年も前にリチャード・P・ファインマンによって予言され、特定の疾患を認知し、その疾患特異的に薬物を投与するための方法として期待を集めてきた。このビジョンを共有した多くの研究者がポリマーやミセル、リポソームなどからなる多様な薬物キャリアの開発に取り組み、光、温度変化、酸化還元、pH 変化などの物理的・化学的刺激によって薬物を放出できるシステムの構築に成功してきた。しかし、実用性の観点から見ると、これらは薬物放出の精密さ、生体適合性などの点で課題が残るものであり、完全な『ファインマンロボット』の実現には至っていない。一方、タンパク質の集合体からなる生体分子機械が数多くの重要な生理現象を精密に制御していることが、近年、明らかになってきている。本研究は、アデノシン三リン酸 (ATP) などの生体内エネルギー物質に応答して構造末端の開閉運動を繰り返すバレル状の生体分子機械「分子シャペロン」に着目した。本論文では、遺伝子工学的・化学的な手法を用い、分子シャペロンからなる ATP 応答性型ナノキャリアの実現を目的とした研究について述べている。

第 1 章では、様々な生体分子機械の構造・機能について概説している。特に、生体エネルギー分子である ATP を駆動力として利用するものについて詳しく紹介している。また、分子シャペロンタンパク質の一種である GroEL を取り上げ、薬物キャリアとしての観点からゲスト分子の取り込み・保護機能について詳細を述べている。

第 2 章では、遺伝子工学的に作成した変異体の GroEL タンパク質を光応答性分子で修飾することによって達成した、GroEL タンパク質の一次元超分子重合について述べている。GroEL の両端に計 28 個の化学修飾可能なシステインが配置された変異体にマレイミドを利用してスピロピランを導入し、2 価の金属イオンを添加することで、約 170 個の GroEL が一次元に集積化し、2.5 μm にも及ぶナノチューブが得られることを見出している。また、金属イオンに対するキレート剤を加えることでナノチューブの解離が観察されることから、このナノチューブは金属イオンを介する多価的な超分子相互作用によって形成されているものと結論づけている。

第 3 章では、ATP 応答性ロボット型ナノキャリアとして GroEL ナノチューブ

ブの機能と応用について述べている。一次元的に集積化したチューブ状の GroEL においても ATPase 活性が維持され、さらに ATP 存在下でナノチューブが解離することを見出している。また、ゲストとなる変性タンパク質を捕捉した状態の GroEL も重合可能であり、ゲストを内包したナノチューブを与えることを明らかにしている。さらに、このナノチューブは依然として ATP 応答性を有しており、ATP の結合によって誘起される GroEL の機械的構造変化が引き金となってモノマーへと解離し、これと同時にゲストが放出されることを明らかにしている。これは、生体内組織における ATP 濃度の違いを利用した新しいタイプのドラッグデリバリーシステムへの応用につながる結果である。ドラッグデリバリーにおいてキャリアの細胞内移行は重要な課題の一つであるが、本論文ではナノチューブの表面をボロン酸誘導体で修飾することにより、ナノチューブの細胞内取込みを誘導できることを明らかにしている。また、ナノチューブへの薬物の内包に関して、不可逆的に変性させたゲストタンパク質を足場として利用するという汎用性の高い戦略を提示している。生分解性のエステル結合を含むリンカーで薬物とゲストタンパク質を連結することで、細胞内での薬物放出が可能であることを示した。ナノチューブの切断速度が ATP 濃度に S 字形依存性を示すことを明らかにしており、癌組織などの ATP 濃度の高い部位で選択的に薬物を放出することが期待される。事実、癌を発症させたマウスを用いた実験において、血液中に投与した GroEL ナノチューブは癌組織に効率よく蓄積することを確認している。

以上のように本論文では、生体分子機械を用いたドラッグデリバリーという新しいコンセプトを打ち出しており、これまでに多くの有機・無機材料由来の薬物キャリアとは全く異なるロボティックナノキャリアとしてナノバイオテクノロジー、ナノ医療分野における今後の発展に大きく寄与することが見込まれる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。