

微生物由来ポリカチオン性イソペクチドの細胞膜透過性に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2025-05-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 武内, 大和 メールアドレス: 所属:
URL	https://fpu.repo.nii.ac.jp/records/2000103

氏 名	武内 大和
-----	-------

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、放線菌によって生産されるホモポリアミノ酸である ϵ -poly-L- α -lysine (ϵ -P α L) および ϵ -oligo-L- β -lysine (ϵ -O β L) の細胞膜透過性について論述しており、また、 ϵ -P α L とタンパク質のコンジュゲートが従来型細胞膜透過性ペプチド (CPP) の細胞内送達を促進させる機能についても報告している。

「第 1 章」では、 ϵ -P α L の細胞膜透過性について論じている。著者は ϵ -P α L 合成酵素の基質特異性に着目し、クリックケミストリーに利用できる官能基を ϵ -P α L に導入する微生物発酵法を開発した。得られた ϵ -P α L を利用し、クリックケミストリーにて蛍光色素、タンパク質/酵素、そして、抗体に結合させた各種 ϵ -P α L コンジュゲートを合成した (ϵ -P α L 修飾)。それらの細胞膜透過性を評価した結果、 ϵ -P α L が優れた細胞膜透過性を示し、さらに、細胞内へ送達したタンパク質/酵素が細胞質内で機能することを証明した。特筆すべきことに、従来型の CPP では成功例が少ない抗体の細胞内送達にも ϵ -P α L 修飾が有効であることを明らかにした。

「第 2 章」では、 ϵ -O β L の細胞膜透過性について論じている。著者は ϵ -O β L の生合成メカニズムに着目し、クリックケミストリーに利用できる官能基を ϵ -O β L に導入する酵素合成法を開発した。 ϵ -O β L に蛍光色素とタンパク質を結合させた各種 ϵ -O β L コンジュゲートを合成した (ϵ -O β L 修飾)。それらの細胞膜透過性を評価し、 ϵ -O β L が細胞膜透過性を有することを証明した。 ϵ -O β L は抗生物質 streptothricin (ST) に含まれる構成モチーフであり、 ϵ -O β L のペプチド鎖長が長くなることで

ST の細胞毒性は増強する。本研究成果は、 ϵ -O β L 構造が CPP として機能し ST のコア構造を細胞内へ輸送するため細胞毒性が増強するという知見を与えた。「第 1 章」と「第 2 章」の結果から、細胞膜透過性を示すポリカチオン性イソペプチドを「PIECE」と命名し、本研究成果は 2022 年に *Commun. Biol.*誌に掲載された。二次代謝産物の合成酵素を利用した化合物の創製と応用展開に成功した数少ない例であり、高く評価できる。

「第 3 章」では、 ϵ -P α L-タンパク質コンジュゲートが従来型 CPP である octa-arginine ペプチド (R8) のタンパク質コンジュゲートの細胞膜透過性を改善する機能について論述している。通常、R8-タンパク質コンジュゲートはエンドサイトーシスによって取り込まれ、エンドソームに封入される。著者は、 ϵ -P α L-タンパク質コンジュゲートを共存させることで、R8-タンパク質コンジュゲートが細胞膜を直接透過し細胞内へ速やかに取り込まれることを明らかにした。本研究は、第 1 章と第 2 章で論述した研究成果をもとに、著者が独自に立案した研究課題であり見事にそれを実証したことは極めて高く評価できる。

以上、本研究は未解明であった ϵ -P α L および ϵ -O β L の細胞膜透過性を証明した。さらに、 ϵ -P α L の細胞内取り込みメカニズムに着目した従来型 CPP の課題解決策についても報告しており、学術的意義の高い研究と認められる。

よって、本論文は博士（生物資源学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、令和 5 年 2 月 9 日、論文ならびにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（生物資源学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。