



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on Silver Nanostructures Formed through Oligomerization and Orientation of Biomineralization Peptides [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	坂口, 達也
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11917号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59004
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tatsuya_Sakaguchi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 坂 口 達 也

審査担当者	主 査 教 授	村 上 洋 太	(理学研究院)
	副 査 教 授	坂 口 和 靖	(理学研究院)
	副 査 教 授	石 森 浩一郎	(理学研究院)
	副 査 教 授	田 口 精 一	(工学研究院)
	副 査 准教授	今 川 敏 明	(理学研究院)

学 位 論 文 題 名

Study on Silver Nanostructures Formed through Oligomerization and Orientation of Biomimetic Peptides

(バイオミネラリゼーションペプチドの多量体化と配向化によって形成される銀ナノ構造体に関する研究)

ナノ材料は量子効果や高い比表面積によって特異な性質を示し、その機能はサイズや形状に大きく依存する。特に銀は多機能性材料として知られており、触媒活性や特異な光学特性を有している。さらに近年、銀ナノマテリアルによる生理活性が注目を集めているが、報告されている研究のほとんどが球状の銀ナノ粒子のみを扱っており、生理活性に対するナノ構造の影響は明らかとなっていない。このような状況に対し、本論文では、抗癌活性に対する銀ナノ構造の影響を解明し、高い抗癌活性を有するナノ構造体を同定した。

また近年、生体分子による硬質形成であるバイオミネラリゼーションが、生体分子の持つ特異的認識能と自己組織化から有望なナノ構造制御法として注目を集めている。これまでに、様々な無機物に対して特異的親和性と硬質形成能を示すバイオミネラリゼーションペプチドが同定されているが、バイオミネラリゼーションペプチド単独でのナノ構造制御は非常に困難である。しかしながら、本論文では、バイオミネラリゼーションペプチドの多量体化を介した配向制御により、無機ナノ構造を制御可能であることを示している。さらに、バイオミネラリゼーションペプチドによる無機ナノ構造制御には、その価数と配向の両方が強く影響を与えていることを示唆している。

本論文は全五章で構成されている。

第一章では、無機ナノマテリアル、特に銀ナノマテリアルの機能に対するナノ構造の重要性を示し、近年注目を集めている銀ナノマテリアルの生理活性に対してナノ構造の効果が十分に解明されていない点を指摘している。また、新規なナノ構造制御法としてバイオミネラリゼーションペプチドを用いる利点について述べている。

第二章では、銀のナノ構造と生理活性との相関について述べている。銀ナノプレートと球状の銀ナノ粒子における、ヒト前骨髄球性白血病由来の HL-60 細胞への抗癌活性を解析している。2 種の銀ナノ構造体は、共に細胞質内に分布し、アポトーシスを誘導するが、銀ナノプレートが特に高い抗癌活性を示すことを見出している。これらにより、銀ナノマテリアルの生理活性に対するナノ構造の重要性、さらには銀ナノプレートが有望な機能性ナノ構造体であることを示した。

第三章では、バイオミネラリゼーションペプチドが多量体を形成することにより、その結合能および特異性が増強されることを明らかにしている。銀に対するバイオミネラリゼーションペプチドである TBP が p53 四量体形成ドメインペプチドを介した四量体 (TBP-p53Tet) を形成することにより、銀ナノプレートに対して強い結合を示すことを見出した。また、銀ナノ結晶成長過程に TBP-p53Tet を加えることにより、銀ナノプレートの形成率

が有意に増加することを解明した。バイオミネラリゼーションペプチドの標的に対する結合特異性およびナノ構造制御能が多量体形成によって増強されることを示した。さらに、バイオミネラリゼーションペプチドによるナノ構造制御には、ペプチド配列のみならず、バイオミネラリゼーションペプチドの立体的配置が重要であることを提唱している。

第四章では、多量体化バイオミネラリゼーションペプチドによるナノ構造制御には、ペプチドの価数だけではなく配置が重要であることを示した。多量体形成ペプチドとして、多量体数に関わらず画一的な多量体構造を形成する coiled-coil ペプチド (CC) を用いることによって、同一方向に2 から4 個の TBP を配置するペプチドをデザインした。各 TBP-CC ペプチドを用いて銀ナノ構造体を形成させることにより、四量体よりも三量体が高いナノ構造制御能を示すことを見出し、バイオミネラリゼーションペプチドによる無機ナノ構造制御には、その価数のみならず、配向が大きく影響を与えていることを解明している。

第五章では、本研究で得られた結果を総括し、無機ナノ構造制御に対するバイオミネラリゼーションペプチド配向の重要性を説明するモデルとして、バイオミネラリゼーションペプチドの配向と金属表面における対称性に着目した構造制御モデルを提案している。

以上、本研究は、バイオミネラリゼーションペプチドの多量体化を介した価数および配向の制御によって、標的に対する結合特異性が増強され、ナノ構造制御能が向上することを明らかにした。本研つ旧により得られた知見は、様々なバイオミネラリゼーションペプチドとその対応する無機ナノ構造に対して適用可能であり、生体分子を用いたナノ構造制御の発展に大きく貢献することが期待される。関連原著論文は2 編あり、英文で国際誌に掲載されている。

よって、審査員一同は、著者が北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。