



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The molecular factors derived from potent bactericidal activity of reduced cryptdin-4 [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐藤, 優次; Sato, Yuji
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(ソフトマター科学)
Dissertation Number	甲第14846号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86017
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuji_Sato_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（ソフトマター科学） 氏名 佐藤 優次

	主査	教授	相沢 智康
	副査	教授	綾部 時芳
審査担当者	副査	教授	出村 誠
	副査	教授	芳賀 永
	副査	准教授	菊川 峰志

学位論文題名

The molecular factors derived from potent bactericidal activity of reduced cryptdin-4

(還元型 cryptdin-4 の強力な殺菌活性の分子機構に関する研究)

博士學位論文審査等の結果について（報告）

生体内での自然免疫を担う重要な因子一つである抗菌ペプチドは、多様な生物から発見され、グラム陰性菌、グラム陽性菌、真菌等の微生物に抗微生物活性を示すが、それぞれが異なった抗菌スペクトラムを有することが知られている。抗菌ペプチドの主要な抗菌活性発現機構は、微生物の膜との相互作用とその機能の破壊によると考えられているが、その詳細には未知の点も多い。特に、抗菌ペプチドの持つ抗菌スペクトラムは、宿主の生体防御のみならず、その細菌叢の制御とも深く関係するため多くの研究が進められる課題となっており、その分子基盤の理解は重要である。

本論文では、動物の主要な抗菌ペプチドの一つである defensin に属する、マウス小腸由来の cryptdin を対象とし、その抗菌活性スペクトルを制御する因子について分子レベルでの検討を進めている。著者は、3本のジスルフィド架橋を形成している酸化型 cryptdin と、これらがすべて還元された還元型 cryptdin の両者がマウス小腸内に存在し、その抗菌スペクトラムが大きく異なるという報告に注目し研究を進めた。遺伝子組換え法により調製した酸化型 cryptdin を用い、還元型及び、化学修飾したアナログを調製した。各ペプチドは、その官能基、立体構造、疎水性などに特徴を持つことから、これらの要素と種々の条件での抗菌活性測定結果との関係をもとに総合的な解析を進めた。まず、還元型の cryptdin が有するチオール基はその強い抗菌活性の発現には主要な要因とはならないこと、また、CD 分光法の

解析の結果から、水中及び、膜模倣環境での各ペプチドのコンフォメーションと抗菌活性の間には特徴的な関係は見出されないことなどを確認した。これに対して、実験的に決定した分子の疎水性の強さは、その抗菌活性発現の重要な因子となっていることを見出した。微生物から抽出した膜脂質を用い、蛍光色素を内包させたリポソームを調製して行った膜破壊の測定実験の結果も、各アナログの抗菌活性測定の結果とよく相関しており、還元型 **cryptdin** の疎水性の強さが、膜脂質との相互作用を介して、その抗菌活性発現に大きく寄与していることを示した。

以上のように著者は、酸化型及び還元型の **defensin** の抗菌スペクトラムを決定する因子の一つとして、分子の疎水性度が重要であることを証明し、抗菌ペプチドの活性発現機構に関する重要な知見を得ており、該当分野での研究発展に大きく寄与したと言える。よって著者は、北海道大学博士（ソフトマター科学）の学位を授与される資格あるものと認める。