

博士學位論文

内容の要旨
および
審査結果の要旨

第38編

令和2年度

神奈川工科大学

は し が き

本編は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条によるインターネットの利用により公表を目的として、令和2年度内に本学において博士の学位を授与した者の、論文内容の要旨および論文審査の結果の要旨を収録したものである。

学位記番号に付した甲は、学位規則第4条第1項（いわゆる課程博士）によるもの、乙は、同規則同条第2項（いわゆる論文博士）によるものであることを示す。

< 目 次 >

甲第43号	依田 ひろみ	ナノサイズカプセルとしてのシャペロニンGroEL/GroES 複合体の応用的研究 1
-------	--------	---	---------

氏名(本籍)	依 ^よ 田 ひろみ (東京都)
学位の種類	博士 (工学)
学位記番号	甲第 43 号
学位授与日	令和 3 年 3 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻名	工学研究科 応用化学・バイオサイエンス専攻
学位論文題目	ナノサイズカプセルとしてのシャペロニンGroEL/GroES 複合体の応用的研究
論文審査委員	(主査) 小池 あゆみ 教授 飯田 泰広 教授 澤井 淳 教授 清瀬 千佳子 教授 山本 修 教授 (山形大学)

内容の要旨

シャペロニン GroEL/GroES 複合体は、細胞内タンパク質のうち 20-30%のタンパク質の折れたたみを介助する役割を持つタンパク質である。本論文は、シャペロニン GroEL/GroES 複合体のナノサイズカプセルとしての利用価値を鑑み、GroEL/GroES 複合体半減期が 6 日まで延長された GroEL^{D52,398A} を用い、基質タンパク質の代わりに金属ナノ粒子を内包した GroEL/GroES 複合体の形成を検証した。さらに、GroEL/GroES 複合体に被覆された金属ナノ粒子等のナノマテリアルの分散、固定、細胞輸送について評価し、その成果を 5 章にわたってまとめたものである。まず、GroEL/GroES 複合体は、内包する金属ナノ粒子の素材の種類を問わず、粒径 2.2~7.5 nm の粒子を取り込むことを見出した。さらに、GroEL の 2 つのリングを順次活性化させる反応機序に従って、2 種の金属ナノ粒子を 2 つの空洞に内包できることを明らかにした。次に、GroEL が 5 mM ATP 存在下で自己集合し、GroEL チューブを形成することを利用し、白金鉄ナノ粒子内包 GroEL チューブを形成できることを見出した。捕捉された金属ナノ粒子は GroEL 1 分子に相当する約 13 nm の距離間隔で配置できることを示した。最後に、マウス芳香族炭化水素受容体の核移行シグナルのアミノ酸配列を N 末端に融合した GroES 変異体 (GroES^{N·AhR}) を作製し、細胞移行能力をもつ GroEL/GroES 複合体を調製した。GroES^{N·AhR} 複合体は投与後 48 時間までに細胞核へも到達しており、GroEL/GroES 複合体が内包物を維持したまま細胞送達できることを明らかにした。以上より、遺伝子工学的に改変した GroEL/GroES は、タンパク質以外に金属ナノ粒子や化合物を内包でき、細胞局所送達が可能で DDS (ドラッグデリバリーシステム) カプセルとして利用できることを示した。

審査経過の要旨

1. 審査の経過

2020年11月19日 応用化学・バイオサイエンス専攻 専攻会議

予備審査の開始が承認された。

2020年12月23日 予備審査会

45分間のプレゼンテーションと45分間の質疑応答、指摘、アドバイスを実施した。指摘された事項に対して推敲を行うことにより、本論文は本審査に耐えると判定された。

2020年12月25日 応用化学・バイオサイエンス専攻 専攻会議

予備審査の結果を主査が報告し、論文受理の可否審議の結果、論文の受理が決定された。審査委員も承認され、本審査を開始した。

2021年1月15日 工学研究科委員会

論文の受理が決定され、審査委員も承認された。

2021年2月12日（金） 公聴会と最終試験

合格と判断された。

2021年2月18日（木） 応用化学・バイオサイエンス専攻 専攻会議

可否投票の結果、学位授与を可と判定した。

2021年3月1日 工学研究科委員会

学位授与が決定された。

2. 審査結果

申請者が提出した学位論文は、カプセル型構造をしたシャペロニン内にタンパク質の他に金属ナノ粒子、フラレン等の化合物等を閉じ込めることができることを示し、それを二次元あるいは三次元に並べる技術を開発し、薬剤を細胞内局所送達するためのカプセルとするために変異導入をして改変し、DDS 機能を付与することを実現したものである。生体タンパク質分子である GroEL/GroES 複合体の構造、性質、反応機構を利用して、ナノマテリアル（生理活性物質、金属粒子）と複合体形成することにより、ナノマテリアルそのものの操作性を向上させ機能付与できることを明らかにした点において、意義があると考えられる。

本論文の内容、公聴会での発表と質疑応答、学術論文および国際学会での発表論文、特許取得などから、申請者の学力および外国語の能力が十分であると考えられ、学位申請者は博士（工学）の学位に十分な資質を有するものと判断した。