

# 人工ペプチドを用いたミネラルゼーションによる無機ナノ粒子作製法の確立

著者	尾崎 誠
学位名	博士（理工学）
学位授与機関	甲南大学
学位授与年度	令和2年度(2020年度)
学位授与番号	34506甲第117号
URL	<a href="http://doi.org/10.14990/00003840">http://doi.org/10.14990/00003840</a>

氏名・本籍	尾崎 誠 (大阪府)
学位の種類	博士 (理工学)
報告番号	甲第 117 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
論文題目	人工ペプチドを用いたミネラルゼーションによる 無機ナノ粒子作製法の確立
審査委員	(主査) 准教授 白井 健二 (副査) 教授 西方 敬人 (副査) 准教授 鶴岡 孝章 (副査) 教授 三原 久和

(東京工業大学生命理工学院)

### 論文内容の要旨

近年、様々な無機物沈殿ペプチドが開発され、ペプチド化学と無機化学を融合した材料工学分野への応用を指向した研究が注目されている。現在のペプチドを用いたミネラルゼーション研究においては、自己集合化により作製したペプチド集合体を無機物沈殿の鋳型として使い、無機ナノ構造体のサイズや形状の制御を試みている。しかしながら、ペプチドのナノレベルでの自己集合化の制御が難しいことに加え、一つの構造体につき種類の無機物の沈殿しかできないことが問題となっている。そのため、高機能性の無機ナノ構造体を作製するためには複数の無機物のミネラルゼーションを達成することが不可欠であり、新たな作製手法が求められている。また、細胞内での応用を指向した場合、合成した無機ナノ粒子を細胞内に導入する方法では細胞膜に損傷を与えるほか、細胞内で凝集が生じて目的の機能が発現しないといった問題点がある。細胞内で無機ナノ粒子を直接合成できればこの問題点を解決することができ、合成した無機ナノ粒子を利用した応用展開が期待できる。そこで、本研究では以上の問題点を解決するために、人工ペプチドを用いたミネラルゼーションによる無機ナノ粒子作製法について一連の手法の確立に取り組んだ。

まず、ペプチドを用いた無機物のミネラルゼーションの有用性評価では、Au の還元を題材に、それに関与する Trp 残基の数を変化させることで、Au の還元速度を制御できることが示された。また、還元剤や分散保護剤を使用せずに高分散性および高触媒活性を有する Au ナノ粒子を作製することも示した。

次に、核酸とペプチドを用いた無機物の精密沈殿制御法の確立を行った。具体的

には DNA 上に無機物沈殿ペプチドを配置した複合体をテンプレートとすることで、DNA 上の特定部位に複数種の無機物を位置特異的に沈殿させる手法を構築した。また、DNA に結合させる無機物沈殿ペプチドの数を変化させることで無機ナノ構造体中の元素含有比の制御、それに伴う機能の制御が可能であることを示した。

最後に、細胞膜透過能と金属イオン結合能を有するペプチドを構築し、それに金属イオンを結合させて細胞内に導入して、無機ナノ粒子を直接合成する手法を確立した。これにより従来法では作製することができない金属イオンの濃度でのナノ粒子の作製や、形状の制御が可能となった。

本研究を通して、ペプチドを用いたミネラルゼーションを題材とし、DNA や細胞内環境を利用することで、無機ナノ粒子作製法を確立することができた。本研究はペプチド科学における新しい概念を提示しており、ナノからバイオまで幅広い分野への応用が期待される。

## 審査結果の要旨

申請者は、ペプチド工学を駆使して無機物のミネラルゼーションによる無機ナノ粒子作製法について複数の手法の確立に取り組んだ。まず、ペプチドを用いた無機物のミネラルゼーションの有用性の再評価では、Au の還元速度を配列によって制御することができ、還元剤や分散保護剤を使用せずに高分散性および高触媒活性を有するナノ粒子の作製が可能であることを見出した。次に精密沈殿制御法の確立では、DNA 上に無機物沈殿ペプチドを配置した複合体をテンプレートとすることで、DNA 上の特定部位に複数種の無機物を沈殿でき、元素含有比の制御やそれに伴う機能の制御に成功した。最後に医療などへの応用に向け、細胞内でのミネラルゼーション制御を試みた。具体的には、細胞膜透過能と金属イオン結合能を有するペプチドを用いて金属イオンを細胞内に導入することにより、従来法では作製することができない金属イオンの濃度で細胞内に無機ナノ粒子を直接合成することに成功した。以上の成果は、これまでのペプチド研究では行われてこなかったナノ分野への展開とバイオ分野への展開を融合させた新しいペプチドの応用事例を示し、ペプチドを用いたミネラルゼーションにおける種々の問題点を克服し、応用展開を促進させる重要な知見になり得ると考えられる。

これらの成果は、国際的専門誌である、*Chem. Commun.*, **52**, 4010-4013 (2016), *Nanoscale*, **8**, 17081-17084 (2016), *Chem. Commun.*, **57**, 725-728 (2021) など計 8 報の論文、1 報の総説として公表されている。また学会において 21 件（国際学会 3 件）の発表によりこれらの成果を報告しており、優秀ポスター賞や若手研究奨励賞を受賞するなど高い評価を受けている。

令和 3 年 1 月 29 日、本学の学位規程に従い公開講演会を行い、本論文に関する説明と質疑応答を行った。申請者の説明はきわめて明快であり、応答内容も十分満

足できるものであった。

以上により審査委員は本論文提出者（尾崎誠）の博士論文の審査、試験及び学力の認定を行った結果、本論文提出者が博士（理工学）の学位を授与せられるに充分なる資格をもつものであると認める。