



Title	Study on Novel Bioprocesses Using Stress Responsive Functions of Proteins and Synthetic Polymers
Author(s)	太田, 秀之
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41473
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	太 田 秀 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 7 0 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科化学系専攻
学 位 論 文 名	Study on Novel Bioprocesses Using Stress Responsive Functions of Proteins and Synthetic Polymers (タンパク質および合成高分子のストレス応答機能を利用する新規なバイオプロセスに関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久保井亮一
	(副査) 教 授 駒沢 勲 教 授 金田 清臣

論 文 内 容 の 要 旨

タンパク質の環境条件に対応した構造変化(失活)を i) 「疎水性相互作用」により認識・結合し, ii) 自身の「構造のゆらぎ」の伝達により、失活したタンパク質を再活性化する機能を有する人工シャペロン(分子シャペロンを模倣した機能性リガンド), およびこれを利用する新規なバイオプロセスの開発を試みた。本論文は 3 章から構成される。緒言では従来の研究を総括し、解決すべき問題点と本研究の必要性を論じ、全体の構成を示した。

第 1 章では、水性二相分配法を用いて、各種ストレス(温度, pH, 変性剤)条件下におけるタンパク質(生体高分子)の表面特性の変化(ストレス応答挙動)を解析した。単量体タンパク質から多量体タンパク質に至る様々なタンパク質の完全変性状態・中間変性状態を基準にして、表面特性(表面疎水性・局所的疎水性)を規格化する事で、ストレス応答挙動を一般化した。同様に、合成高分子(機能性リガンド)の刺激(温度, pH)応答性を解析し、タンパク質と同様に表面特性の一般化が可能である事を示した。

第 2 章では、以上で得られたタンパク質・合成高分子のストレス応答特性の解析結果に基づき、タンパク質-合成高分子間相互作用について検討した。分子シャペロンによる再活性化促進を考慮したタンパク質の構造変化モデルを提案し、構造変化と各種リガンドの特性との関連性を明らかにした。以上より、疎水性および構造のゆらぎなどの特性を最適に制御した人工シャペロンを設計・合成するための指針を示した。

第 3 章では、第 1 章の生体・合成高分子のストレス応答に関する知見および、2 章のモデルに基づきタンパク質-機能性リガンド間の静的な「疎水性相互作用」および動的な「構造のゆらぎ」の制御によるストレス利用型の新規なバイオプロセスを提案した。はじめに、タンパク質とリガンドとの疎水性相互作用を利用し、さらに機能性リガンド修飾型水性二相系を複合利用したタンパク質の分離プロセスを提案した。次に、リガンドの疎水性相互作用およびゆらぎを制御した変性タンパク質の巻き戻りプロセスを提案した。本機能性リガンドは特定のストレス条件において、タンパク質や分子シャペロンに類似した構造のゆらぎを有し、人工シャペロンとしての有効性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、タンパク質の環境条件に対応した構造変化(失活)を i) 「疎水性相互作用」により認識・結合し, ii)

自身の「構造のゆらぎ」の伝達により、失活したタンパク質を再活性化する機能を有する人工シャペロン（分子シャペロンを模倣した機能性リガンド）、およびこれを利用する新規なバイオプロセスの開発を試みたものであり、主な結果は次の通りである。

- 1) 水性二相分配法を用いて、各種ストレス（温度、pH、変性剤）条件下におけるタンパク質（生体高分子）の表面特性の変化（ストレス応答挙動）を解析した。単量体タンパク質から多量体タンパク質に至る様々なタンパク質の完全変性状態・中間変性状態を基準にして、表面特性（表面疎水性・局所的疎水性）を規格化する事で、ストレス応答挙動を一般化した。同様に、合成高分子（機能性リガンド）の刺激（温度、pH）応答性を解析し、タンパク質と同様に表面特性の一般化が可能である事を示した。
- 2) タンパク質・合成高分子のストレス応答特性の解析結果に基づき、タンパク質-合成高分子間相互作用について検討した。分子シャペロンによる再活性化促進を考慮したタンパク質の構造変化モデルを提案し、構造変化と各種リガンドの特性との関連性を明らかにした。それらの知見を利用し、疎水性および構造のゆらぎなどの特性を最適に制御した人工シャペロンを設計・合成するための指針を示した。
- 3) 生体・合成高分子のストレス応答に関する知見、モデルに基づきタンパク質-機能性リガンド間の静的な「疎水性相互作用」および動的な「構造のゆらぎ」の制御によるストレス利用型の新規なバイオプロセスを提案した。はじめに、タンパク質とリガンドとの疎水性相互作用を利用し、さらに機能性リガンド修飾型水性二相系を複合利用したタンパク質の分離プロセスを提案した。次に、リガンドの疎水性相互作用およびゆらぎを制御した変性タンパク質の巻き戻りプロセスを提案した。本機能性リガンドは特定のストレス条件において、タンパク質や分子シャペロンに類似した構造のゆらぎを有し、人工シャペロンとしての有効性が示された。

以上のように、本論文は(1)タンパク質・合成高分子の各種特性を平衡論的・速度論的手法を用いて定量的に評価できること、(2)表面特性を最適に制御することで人工シャペロンの設計・合成が可能であること、(3)ストレス利用型の新規なバイオプロセスに応用できることを明らかにした。よって、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。