

受入大学名	熊本大学		
Host University	Kumamoto University		
外国人研究者	アリ オズハン アイテキン		
Foreign Researcher	Ali Özhan Aytekin		
受入研究者	新留 琢郎	職名	教授
Research Advisor	Takuro Niidome	Position	Professor
受入学部/研究科	大学院先端科学研究部		
Faculty/Department	Faculty of Advanced Science and Technology		

<外国人研究者プロフィール/Profile>

国籍	トルコ
Nationality	Turkey
所属機関	イエディテペ大学
Affiliation	Yeditepe University
現在の職名	准教授
Position	Lecturer & Researcher as Associate Professor
研究期間	令和4年7月5日～令和4年9月25日 (83日間)
Period of Stay	83days (July 5, 2022 - September 25, 2022)
専攻分野	生体材料学
Major Field	Biotechnology



Aytekin, Ali Özhan

<外国人研究者からの報告/Foreign Researcher Report>

<p>①研究課題 / Theme of Research</p> <p>Mainly two different research themes were accomplished. One of them is based on large-scale production of novel compounds and encapsulating with liposomes. The other one is preparing unique composite material of mixing silk and bionanocellulose. Ab initio and in silico approach helps to understand the efficiency of it primarily. Drug delivery systems become more important after COVID-19 pandemic. The advantage of drug delivery systems to sustain higher benefits and efficiency from drug with removing transport limitations. Bionanocellulose and silk have unique properties like high tensile strength, highly pure, low toxicity, and biocompatibility. Therefore, we can get benefits from their properties after composite preparation.</p>
<p>②研究概要 / Outline of Research</p> <p>Two different study as polymer and small molecule based were accomplished. 1) Preparation of biocellulose and silk composite. 2) Investigation of N-acetylcysteine polysulfide. Bionanocellulose was produced and bring to Japan from Turkey. Silk fibroin and sericin were departed from silk by autoclave treatment. Then, the composites of bionanocellulose with fibroin, sericine, and cocoon were prepared. Reaction system of N-acetylcysteine polysulfide (NAC-PS) was firstly scaled-up to get high amount in each batch. Secondly, molecular mechanics of NAC-PS and docking to specific proteins was established. Thirdly, to increase the efficiency of NAC-PS, liposomal encapsulation of it was performed via thin layer hydration method.</p>
<p>③研究成果 / Results of Research</p> <p>In the polymer based study; silk fibroin and sericin were already prepared from cocoon in Niidome Lab. However, based on their approach sericin was contaminated with harsh chemicals. Therefore, autoclave degradation and separation of silk fibroin and sericin was achieved with high purity. In addition to that directly dissolving in specific solvent of silk cocoon was accomplished. To get higher binding efficiency, bionanocellulose was oxidized and been available to make chemical bounding with silk proteins as fibroin and sericin. In the active compound study, production volume of NAC-PS was elevated to 300 mL from 1 mL. After obtaining NAC-PS, it directly encapsulated with liposome at 89% efficiency. Also, molecular mechanic calculation of NAC sulfides was accomplished.</p>
<p>④今後の計画 / Further Research Plan</p> <p>The docking studies by in silico of NAC-PS on different diseases and illness will be performed. Large-scale preparation of NAC-PS and its liposomal encapsulation will be prepared by Niidome and Aytekin Laboratories by their collaboration. I and Prof. Niidome have decided to prepare project proposal for bilateral and/or collaboration-based themes for further studies.</p>

<受入研究者からの報告/Research Advisor Report>

①研究課題 / Theme of Research

がんや炎症性疾患といった難治疾患や新興感染症対策、あるいは、再生医療の分野において、新規機能性医療材料開発は喫緊の課題である。今回の訪問の期間、Aytekin博士はバイオナノセルロース（細菌が産生するセルロース）とシルクタンパク質（カイコの繭を形成する構造タンパク質）との複合材料を構築し、再生医療や薬物送達システムに適用可能な新規医療材料を開発することを目的とした。また、新留の研究グループが新規に見出した抗炎症化合物、N-アセチルシステインポリスルフィドに注目し、その標的タンパク質のin silico予測、および、その化学合成、そして、リポソームへの内包を試み、抗炎症作用を示す新たな薬物送達システムを構築することを目的とした。

②研究指導概要 / Outline of Research

バイオナノセルロースとシルクタンパク質との複合材料の構築において、バイオナノセルロースはAytekin博士が準備し、シルクタンパク質は新留の共同研究先から提供された繭から精製した。これらを混合し、ゲル状の複合材料を得た。一方、N-アセチルシステインポリスルフィドの研究においては、その合成方法の改良を行い、それをリポソームに内包させ、薬物送達システムを構築した。また、in silicoで薬物としての可能性を評価した。

③研究指導成果 / Results of Research

バイオナノセルロースとシルクタンパク質との複合材料を作るためには共通の溶媒に溶解させる必要がある。そこで、シルクタンパク質を溶解させることが知られている9M 臭化リチウム溶液にバイオナノセルロースを加えて攪拌した結果、不完全ではあるが、溶解させることに成功した。それにシルクタンパク質を加えると、ゲル状物質が形成され、複合材料を得た。一方、N-アセチルシステインポリスルフィドの研究においては、まず、その合成方法の改良を行い、高収率で大量に得る方法を見出した。そして、これをリポソームに内包する条件の最適化を行い、N-アセチルシステインポリスルフィドを90%含むリポソームを得ることに成功した。これはAytekin博士の独自の技術に因るものである。さらに、N-アセチルシステインポリスルフィドの分子構造および標的タンパク質の予測をin silicoで行い、いくつかの結合タンパク質を見出した。

④留学生交流事業の活動状況 / Activities of International Student Exchange Program

来日後まず、繭からのシルクタンパク質の精製を開始した。シルクはセリシンとフィブロインというタンパク質から構成されているが、この2つのタンパク質の精製を研究室の学生から学んだ。その中でセリシンの精製については、アルカリ処理で抽出するのが定法であるが、Aytekin博士はアルカリを使わない安全かつ環境負荷の少ない方法を見出した。また、複合材料作製においても、通常であればセリシンとフィブロインを分離することから始めるが、あえてこれらを分離せず、それをバイオナノセルロースと直接複合化させるというこれまでになかった発想で、新たな材料を創出した。N-アセチルシステインポリスルフィドの研究においても、Aytekin博士のユニークな発想で新たな合成方法を研究室に導入することができた。これらは当初の予定を超えた成果となった。さらに、これら活動の成果は学生も含めた毎週の報告会で共有され、活発な議論を通して私はもちろん学生にも大きな影響を与えた。

⑤今後の計画 / Further Research Plan

バイオナノセルロースとシルクタンパク質との複合材料の開発はAytekin博士の見出した新しい手法を基礎に、その性能評価も含め、引き続き熊本大学を中心に進める予定である。N-アセチルシステインポリスルフィドの研究においても、熊本大学側でそのリポソーム製剤の抗炎症効果を培養細胞や炎症性疾患モデルマウスを用いて評価を進める予定である。In silicoでの標的タンパク質の探索や分子構造の計算化学は、Aytekin博士が帰国後も継続し、共同研究体制を維持する。これら研究を遂行するために、日本学術振興会二国間交流事業などの国際交流制度に応募し、研究を推進して行きたい。



リポソームの作製/Preparation of liposomes



研究室メンバーと/with laboratory members