

## 論文内容の要旨

博士論文題目    Development of Molecular Devices on Lipid Bilayer Membranes  
— Control of Enzymatic Activity triggered by a Lipid Signal —  
(脂質二分子膜を基板とする分子デバイスの開発  
— 脂質シグナルによる酵素活性の制御 —)

氏 名            田 文 杰

近年、生体系の精緻な分子システムにインスパイアされた分子デバイスの開発に大きな興味が集まっている。例えば、細胞のシグナル伝達系においては、種々の生体超分子がナノメートルサイズの空間内で無配線の情報伝達ネットワークを形成している。このような細胞の情報伝達においては、いくつかの共通したパターンが存在が明らかにされているが、これら生体系の情報伝達のメカニズムを規範にした分子デバイスの開発は、次世代のナノサイエンス・ナノテクノロジーの基盤となりうると考えられる。本研究では、イノシトールリン脂質が関与する細胞のシグナル伝達系に焦点をあてて、これを規範にして、脂質シグナルにより酵素の活性制御が可能な分子デバイスの開発について検討を行い、以下の知見を得た。

まず、生体系において複数の超分子間の機能を連係させるには、脂質二分子膜構造を基本とする生体膜が、それら超分子を組織的に配置するためのプラットフォームとして用いられていることに着目し、生体膜よりも会合安定性に優れた人工脂質二分子膜を作製して分子デバイスの基板に利用した。また、生体系ではイノシトールリン脂質誘導体が酵素による活性化を受け、その応答としてシグナル伝達系の下流の効果器に情報を伝達していることに鑑み、人工脂質膜上に配置した脂質シグナルがシグナル活性化因子により認識された情報を、効果器である酵素に伝えて、酵素反応による化学信号増幅を制御できる人工超分子システムを新たにデザインした。その結果、銅イオン存在下で、ホスファチジルエタノールアミンを脂質シグナルに、補酵素の一つであるピリドキサルリン酸をシグナル活性化因子に用いた系が極めて有効であり、脂質膜上に固定した乳酸脱水素酵素の活性を制御できることを見出した。また、この人工シグナル伝達系の作用機序を、個々の素過程を詳細に検討することで明らかにした。

さらに、より効果的な人工シグナル伝達系を探索するために、シグナル活性化因子の構造を変化させてシグナル伝達効率を評価した結果、基板である脂質膜に対してシグナル活性化因子を疎水性相互作用によって非共有結合的に固定化することが重要であることがわかった。一方、基板である脂質二分子膜にはゲル-液晶間の相転移が存在するが、この相転移現象を利用することでシグナル伝達効率を熱的に制御できることも見出した。

以上のように、本研究においては、脂質二分子膜を基板に用いることで、シグナルとシグナル活性化因子との分子認識現象を、酵素による化学信号増幅現象とシンクロナイズさせることができる新規の分子デバイスの作製が可能であることを明らかにした。

## 論文審査結果の要旨

氏名	田文杰
----	-----

バイオミメティックなアプローチによる超分子科学の研究は、近年その重要性が指摘されているボトムアップ的手法によるナノテクノロジーの開拓において、極めて重要な位置づけにある。その中でも、超分子を組織化した分子デバイスの開発は、この分野の大きなターゲットの一つである。しかし、莫大な数の人工超分子が開発されている現在においても、個々の超分子間に連携機能をもたせた分子デバイスの例は極めて少ない。

本論文では、超分子間の連携機能を発現させるためのプラットフォームとして、細胞のシグナル伝達系でみられる生体膜の機能とその重要性に着目し、人工脂質二分子膜を基板に用いることで、分子認識と物質変換を個々に行う超分子間に連携機能を発現させる新たな分子デバイスの概念を提唱し、それを以下の具体的成果により実証している。

- (1) 細胞の情報伝達ネットワークの中で重要な位置づけにあるイノシトールリン脂質が関与するシグナル伝達系に着目し、これを規範にしたバイオミメティックなアプローチによって、人工脂質膜を基板とする分子デバイスとしての新たな人工シグナル伝達系を設計した。すなわち、脂質膜基板中に埋め込まれた脂質シグナルとシグナル活性化因子との特異的な分子認識現象が発現する超分子系を構築した。また、この分子認識の応答を、酵素活性に影響を与える金属イオンとの更なる認識と組み合わせることで、脂質膜上に非共有結合的に固定化した酵素の活性とシンクロナイズできる新規の人工超分子システムを開発した。
- (2) この人工シグナル伝達系の作用機序を、個々の素過程について詳細に検討することで解明し、特に、より効果的なシグナル伝達機能を発現するには、シグナル活性化因子を膜基板上に非共有結合的に固定化することが重要であることを見出した。
- (3) また、固体基板ではなく、脂質二分子膜という基板を用いることで、基板自体のゲル-液晶相転移現象を利用してシグナル伝達を熱的に制御できることも見出した。

以上のように、本研究において申請者は、生体系と同様な脂質二分子膜を基板に用いることで、複数の超分子間の機能を連携させた分子デバイスを構築できることを明らかにし、脂質シグナルが関与する分子認識と酵素による物質変換が連動した超分子システムを初めて実証した。これらの成果は、学術的及び技術的に貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。