

論文内容の要旨

博士論文題目

- Unique behavior of functional amphiphiles in lipid membranes
— Study on the formation of lipid raft domain and cooperative pore —
(脂質膜中における機能化両親媒性化合物の特異的挙動
— 脂質ラフトドメインと協同的ポアの形成に関する研究 —)

氏 名 安原 主馬

生体膜は細胞内外の情報伝達や物質伝搬を媒介するインタフェースとして高次の機能を発現している。このような生体膜の機能化において、脂質膜の不均一構造の形成、ならびにタンパク質をはじめとする両親媒性高分子による脂質膜構造の認識は極めて重要である。脂質ラフトモデルに示されるように、脂質膜の不均一構造は特定の生理活性分子を機能的に集積する場としての役割を担うと考えられている。また、生理活性をもつタンパク質やペプチドなどは脂質膜を認識することで、自身の高次構造を制御していることも知られている。しかし、これらの現象の根幹となる脂質膜中での両親媒性化合物の分子間相互作用に関しては、その機構をはじめとして多くの未解明な点が残されている。

本研究では、モデル細胞膜を用いて、脂質ラフトドメインの可視化と構造制御に関する検討を行い、さらに、両親媒性高分子の脂質膜との相互作用について物理化学的観点から評価を行った。まず、脂質ラフトドメインの検出が可能な新規センサー分子の設計及び合成を行った。本センサー分子を用いることで、微視的粘性を指標として脂質膜中のドメイン構造を可視化できることを明らかにした。次に、脂質ドメインの離合集散を光刺激に応答して制御可能なコレステロール誘導体を設計して合成を行った。この分子を用いることで、脂質膜上に形成されるドメインを紫外光照射によって消失もしくは形態変化させることに初めて成功した。また、抗菌活性を示す両親媒性ポリメタクリル酸誘導体と脂質膜との相互作用について動力的観点から検討した。その結果、脂質膜と両親媒性高分子の相互作用の機構を解明するとともに、その相互作用形態は高分子の疎水性にもとづいて制御可能であることを示した。以上のように、両親媒性化合物の膜内での分子運動性、分子充填形態、親水性—疎水性バランスなどを考慮した精密な分子設計によって、生体膜の重要な機能である脂質ラフトドメインの可視化とその構造制御や協同的ポア形成による高次機能の発現が可能になった。

(論文審査結果の要旨)

生体膜のもつ多様かつ高次の機能を明らかにするためには、脂質膜中における分子間相互作用やそれによってもたらされる分子集積体の形成挙動を議論することが極めて重要である。本研究では、脂質膜中における両親媒性分子の会合挙動について、脂質ラフトドメインと協同的ポアの形成に焦点をあてて、物理化学的観点から検討を行った。具体的には、脂質ラフトドメインの検出及び形成制御を可能にする分子ツールの開発、両親媒性ポリマーによるポア形成機能の解明である。得られた結果は以下のとおりである。

1. 微視的粘性を識別する蛍光センサー分子を新規に合成した。このセンサー分子は、周辺環境の微視的粘性に鋭敏に応答して蛍光強度が変化するために、脂質膜の相状態を評価できることを蛍光スペクトル測定により明らかにした。また、ジャイアントベシクルを用いた蛍光顕微鏡観察から、脂質ラフトと関連深い脂質膜中のliquid-ordered (L_o)ドメインを特異的に染色できることを示し、微視的粘性を指標とした L_o ドメインの可視化に初めて成功した。
2. 外部からの光刺激に応答して、親水性頭部のコンフォメーションが大きく変化するコレステロール誘導体を新規に合成した。本分子を導入したジャイアントベシクルに紫外光を照射することで、コレステロール誘導体が光異性を起こし、これにもとづいてベシクル表面の形状が著しく変化することを見出した。また、コレステロール誘導体の光異性は脂質ドメインの不安定化を招き、ドメイン構造の消失もしくは形態変化を誘導することを蛍光顕微鏡測定から明らかにした。このことから、脂質膜中の分子充填形態のわずかな変化が脂質ラフトドメインの構造安定性に顕著な影響を与えることを実証した。
3. 脂質膜と相互作用することで抗菌活性を示す両親媒性ポリメタクリル酸誘導体を各種合成した。これら高分子の協同的ポア形成にもとづく抗菌活性及び溶血毒性は、高分子の親疎水性バランスを変化させることで制御できることを明らかにした。モデル脂質膜を用いた検討から、両親媒性高分子の疎水性を増加させることで脂質膜への親和性が向上することを示し、両親媒性高分子と脂質膜との相互作用には少なくとも2つの異なるモードが存在し、高分子の構造に依存してポア形成の協同性が変化することを初めて明らかにした。

以上のように、本論文では、両親媒性化合物の脂質膜内での分子運動性、分子充填形態、親水性－疎水性バランスなどを考慮した精密な分子設計によって、脂質ラフトドメインの可視化や形成制御、さらには協同的なポア形成による高次の機能発現が可能になることを明らかにしており、学術的価値は高い。よって審査委員一同は、本論文は博士(理学)論文として認定できると判断し、博士の学位取得のための最終試験に合格したと判定した。