

論文内容の要旨

博士論文題目

人工細胞膜を基板とする分子情報変換システムの構築

氏 名 向井 理

生体系には、外界からの情報を選択的に受信し、変換することができる優れた情報伝達システムが存在する。特に、細胞膜に組織化された受容体と酵素間で起こる情報伝達では、ナノメートルサイズで無配線の分子情報変換が達成されており、これはボトムアップ手法による分子デバイス開発の良い手本となる。本研究では、このような細胞の情報伝達システムを規範にして、人工細胞膜を基板に用い、そこに受容体としての機能をもつ分子スイッチと天然の酵素を非共有結合的に組み込んだ分子情報変換システムを構築した。

まず、分子認識の多様性ならびに特異性に優れているオリゴヌクレオチド間の相補的認識を利用した分子情報変換システムの構築を行った。カチオン性のペプチド脂質と双性イオン型のリン脂質を混合して形成される脂質二分子膜ベシクルを基板に用いて、化学信号の増幅器である乳酸脱水素酵素を活性を維持したまま非共有結合的に膜上に固定化した。さらに、DNA シグナルに認識能を示す分子スイッチとして、オリゴヌクレオチド鎖を有するコレステロール誘導体を設計し、この膜基板に組み込んだ。その結果、分子スイッチと酵素間のメディエーターに銅(II)イオンを用いることで、DNA シグナルの入力情報を分子スイッチがメディエーターを介して酵素に伝えて化学信号増幅を制御する分子デバイスを新たに開発した。

また、ビタミン B₆ を入力シグナルとして認識できる分子スイッチを組み込んだ人工細胞膜では、膜基板を構成する脂質の種類や混合比を変化することで、膜の相状態を熱的に制御し、それにもとづいて化学信号増幅器としての酵素の活性を自在にチューニングできることを見出した。また、この熱シグナル応答挙動を利用することで、脂質二分子膜ベシクルの融合に伴って、膜基板上の酵素活性を制御できることを明らかにした。

さらに、光応答性の分子スイッチとして、アゾベンゼン部位をもつジェミニペプチド脂質を二分子膜ベシクル基板に自己組織的に組み込んだ。この分子スイッチでは、光シグナルの波長に依存したアゾベンゼン部位の光異性化に伴って、分子スイッチと酵素間のメディエーターである銅(II)イオンに対する認識能が大きく変化することがわかった。その結果、分子スイッチに入力された光シグナルの応答を酵素活性のオン/オフとして可逆的に出力できる分子デバイスが作製できることを示した。また、本システムを構成する上で、分子スイッチの構造特異性ならびにメディエーター選択の重要性を明らかにした。

以上のように、本研究では DNA シグナル、熱シグナル、光シグナルなど多様な入力シグナルに応答して酵素活性を制御する分子情報変換システムが、人工細胞膜を基板に用いることで有効に作製できることを示した。

(論文審査結果の要旨)

個々の分子がもつ機能を自己組織化によって統合した分子デバイスの作製は、ボトムアップ型の機能性ナノ材料開発のための重要な課題である。本研究では、情報変換を行う分子デバイスの手本を生体系に求め、細胞膜上で行われる受容体から酵素への情報伝達を規範にした分子情報変換システムを人工的に構築した。具体的には、脂質分子の自己集積によって形成される数ナノメートルの厚みをもつ二分子膜ベシクルを基板に用いて、そこに入力シグナルを特異的に認識して応答する分子スイッチと、化学信号増幅器としてはたらく酵素を組み込んだ人工細胞膜を作製して、その分子情報変換機能を評価した。得られた結果は以下のとおりである。

1. DNAシグナルに応答して酵素活性を制御する人工細胞膜を開発した。すなわち、基板としての脂質二分子膜に、DNAシグナルを認識する分子スイッチとしてのオリゴヌクレオチド脂質と、乳酸脱水素酵素を非共有結合的に固定化した。分子スイッチと酵素間のメディエーターに銅(II)イオンを用いることで、DNAシグナルの入力を酵素反応として出力する分子情報変換システムを新たに開発した。

2. 熱シグナルに応答して酵素活性を制御する人工細胞膜を開発した。すなわち、基板としての脂質二分子膜に、ビタミンB₆を認識する分子スイッチと乳酸脱水素酵素を非共有結合的に固定化した。膜基板の相状態を熱的に制御することで、メディエーターである銅(II)イオンに対する分子スイッチの認識能が変化し、その結果として酵素活性のチューニングが達成された。この熱シグナル応答を利用することで、脂質二分子膜ベシクルの融合が酵素反応を制御する新規の分子情報変換システムを開発した。

3. 光シグナルに応答して酵素活性を制御する人工細胞膜を開発した。すなわち、基板としての脂質二分子膜に、光シグナルを認識する分子スイッチとしてのジェミニペプチド脂質と、乳酸脱水素酵素を非共有結合的に固定化した。分子スイッチと酵素間のメディエーターに銅(II)イオンを用いることで、光シグナルによって酵素活性を可逆的に制御できる分子情報変換システムを初めて開発した。

以上のように、本論文では人工細胞膜を基板に用いることで、DNA、熱、あるいは光を入力シグナルに用いて出力としての酵素活性を制御できる新規の分子情報変換システムを開発した。これは、分子デバイス作製のためのソフトな基板として、人工細胞膜の有用性を明らかにしたもので、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た。