

論文内容の要旨

博士論文題目

Construction of Membrane Traffic System using Artificial Cell Membranes with Molecular Recognition Sites

(分子認識部位をもつ人工細胞膜を用いるメンブレントラフィックシステムの構築)

氏 名 王 忠華

メンブレントラフィックは、細胞間や細胞内の異なる細胞小器官の間での物質輸送や情報伝達に関わる重要な現象である。これまで、細胞のメンブレントラフィックに関する研究は活発に行われてきたが、その機構を規範にして人工のメンブレントラフィックシステムを構築した例はほとんど見られない。本研究では、分子認識部位をもつ脂質二分子膜ベシクルを用いて、供与側小胞からの輸送小胞の出芽、伝搬と標的小胞での融合が可能な人工のメンブレントラフィックシステムの構築について検討を行い、以下の成果を得た。

まず、化学シグナルの入力によって脂質小胞からの出芽と分裂が進行する極めて特異な系の構築に成功した。すなわち、膜小胞をリン脂質とカチオン性の合成脂質で構成し、静電的な多点相互作用による認識が可能なピラニンを化学シグナルに用いることで、膜表面のカチオン性部位への化学シグナルの選択的結合と、それに誘起される膜ドメインの形成にもとづいて、脂質小胞の出芽と引きつづく分裂が起こることを明らかにした。

つぎに、多重の分子認識挙動を組み合わせることで、供与側小胞から標的小胞へ輸送小胞を選択的に伝搬できる二種類の系を構築した。第1の系は、異なる分子認識能を有する2つのジェミニペプチド脂質を組み込んだ脂質膜系で、光シグナルとイオンシグナルによって選択的小胞輸送が達成された。第2の系は、水素結合による分子認識が可能なオリゴヌクレオチド脂質を組み込んだ脂質膜系で、ヌクレオチド鎖間の相補的かつ高選択的な分子認識にもとづく選択的小胞輸送が実現できることを実証した。

さらに、2種類の化学シグナルを用いて、輸送小胞の標的小胞への接着と引きつづく融合を段階的に制御できる系を構築した。すなわち、第1のシグナルであるカルシウムイオンに対して認識能をもつジェミニペプチド脂質を組み込んだ脂質膜系では、接着を起こした輸送小胞と標的小胞のみが、第2のシグナルである水溶性高分子によって融合することを明らかにした。

以上のように、本研究では細胞系にみられるメンブレントラフィックシステムの素過程すべてを、超分子化学的視点に立って、分子認識を駆使して人工系で構築できることを示した。メンブレントラフィックは、物質輸送系や情報伝達系を組み込んだ高次のバイオミメティックシステムの開発において不可欠なプロセスであり、本研究の成果はそのための重要な設計指針を提示するものである。

(論文審査結果の要旨)

本論文は、細胞間や細胞内の物質輸送や情報伝達に重要な関わりをもつメンブレントラフィックの現象に焦点をあてて、バイオミメティック科学の視点から、人工のメンブレントラフィックシステムを構築した研究成果について述べている。すなわち、脂質二分子膜上で発現する高次の分子認識能を活用して、供与側小胞からの輸送小胞の出芽、伝搬と標的小胞での融合が可能な人工のメンブレントラフィックシステムを設計し、それらの動的挙動を明らかにしている。得られた結果は以下のとおりである。

1. 化学シグナルの入力によって脂質小胞からの出芽と分裂が進行する極めて特異な系の構築に成功した。すなわち、膜小胞をリン脂質とカチオン性の合成脂質で構成し、静電的な多点相互作用による認識が可能なピラニン系を化学シグナルに用いることで、膜表面のカチオン性部位への化学シグナルの選択的結合と、それに誘起される膜ドメインの形成にもとづいて、脂質小胞の出芽と引きつづく分裂が起こることを明らかにした。

2. 多重の分子認識挙動を組み合わせることで、供与側小胞から標的小胞へ輸送小胞を選択的に伝搬できる二種類の系を構築した。第1の系は、異なる分子認識能を有する2つのジェミニペプチド脂質を組み込んだ脂質膜系で、光シグナルとイオンシグナルによって選択的な小胞輸送が達成された。第2の系は、水素結合による分子認識が可能なオリゴヌクレオチド脂質を組み込んだ脂質膜系で、ヌクレオチド基間の相補的かつ高選択的な分子認識にもとづいて、選択的な小胞輸送が実現できることを実証した。

3. 2種類の化学シグナルを用いて、輸送小胞の標的小胞への接着と引きつづく融合を段階的に制御できる系を構築した。すなわち、第1のシグナルであるカルシウムイオンに対して認識能をもつジェミニペプチド脂質を組み込んだ脂質膜系では、接着を起こした輸送小胞と標的小胞のみが、第2のシグナルである水溶性高分子によって引きつづく融合を選択的に起こすことを明らかにした。

以上のように、本論文では細胞系にみられるメンブレントラフィックシステムの素過程すべてを、超分子化学の手法を用いて、二分子膜上での分子認識を駆使して人工系で構築できることを明らかにしている。メンブレントラフィックは、物質輸送系や情報伝達系を組み込んだ高次のバイオミメティックシステムの開発において不可欠なプロセスであり、本研究の成果はそのための重要な設計指針を提示するものであり、学術的価値は高い。よって審査委員一同は、本論文は博士(工学)論文として認定できると判断した。