

論文内容の要旨

博士論文題目 生物活性な両親媒性分子によって誘導される脂質膜のダイナミクス解析

氏 名 塚本 真未

細胞膜の形態変化・分裂および脂質ドメインの形成は膜ダイナミクスと呼ばれ、細胞分裂や小胞輸送といった基本的な細胞機能や多くの疾病と密接に関連している。本論文は、生物活性を有する両親媒性分子によって誘導される脂質二分子膜の空間的・時間的ダイナミクスについて、モデル細胞膜の顕微鏡観察によって評価した。具体的には、抗菌活性を有するポリメタクリル酸誘導体による膜破壊メカニズムの解明、両親媒性高分子による脂質パッキングの欠陥(defect)の認識およびクルクミンによる脂質ラフトの形成制御について検討し、以下の成果を得た。

まず、細胞膜と相互作用することで抗菌活性を示す両親媒性のポリメタクリル酸誘導体を各種合成した。細胞サイズのジャイアントベシクルを用いた顕微鏡観察より、これらの両親媒性高分子は、脂質二分子膜と相互作用することで膜のバリアー能を喪失させ、ベシクルに内包された分子の漏出を誘導することを見出した。分子量及びモノマー配列に分布が存在するランダム共重合体であっても、天然の抗菌性ペプチドと同様の作用機構によって脂質二分子膜を破壊することを初めて明らかにした。

次に、脂質膜中に形成された defect を認識することのできる両親媒性高分子の設計及び合成を行った。Defect は細胞膜の曲率及び脂質組成に依存して形成されることが知られており、両親媒性高分子の構造を最適化する事で、defect と選択的に結合する分子が得られることを見出した。また、ここで用いた両親媒性高分子は、人工細胞膜のみならず大腸菌の細胞膜においても、曲率の異なる部位が識別できることを初めて明らかにした。

続いて、幅広い薬理活性を有するクルクミンと脂質ラフトの相互作用を評価するため、秩序液体(Lo)相および無秩序液体(Ld)相の相分離構造を有するジャイアントベシクルおよび平面二分子膜を用いた蛍光顕微鏡観察を行った。クルクミンは、相分離ドメインの境界部と選択的に相互作用し、境界部に働く線張力を上昇させることで極めて低濃度でもLoドメインの融合を誘導することを見出した。このことから、クルクミンが脂質ラフトの形成制御といった膜ダイナミクスを誘起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分子の構造をチューニングすることによって、多様な膜ダイナミクスを外部から誘起できることを明らかにした。本研究成果は、細胞分裂や小胞輸送といった基本的な細胞機能や多くの疾病と密接に関連している膜ダイナミクスを人為的に操作する指針を与えるものである。

氏 名	塚本 真未
-----	-------

(論文審査結果の要旨)

本論文は、生物活性を有する両親媒性分子によって誘導される脂質二分子膜の空間的・時間的ダイナミクスについて、モデル細胞膜の顕微鏡観察によって評価された研究成果を述べている。具体的には、抗菌活性を有するポリメタクリル酸誘導体による膜破壊メカニズムの解明、両親媒性高分子による脂質パッキングの欠陥(defect)の認識およびクルクミンによる脂質ラフトの形成制御について検討を行った。得られた成果は以下の通りである。

1. 細胞膜と相互作用することで抗菌活性を示す両親媒性のポリメタクリル酸誘導体を各種合成した。細胞サイズのジャイアントベシクルを用いた顕微鏡観察より、これらの両親媒性高分子は、脂質二分子膜と相互作用することで膜のバリアー能を喪失させ、ベシクルに内包された分子の漏出を誘導することを見出した。分子量及びモノマー配列に分布が存在するランダム共重合体であっても、天然の抗菌性ペプチドと同様の作用機構によって脂質二分子膜を破壊することを初めて明らかにした。

2. 脂質膜中に形成された defect を認識することのできる両親媒性高分子の設計及び合成を行った。Defect は細胞膜の曲率及び脂質組成に依存して形成されることが知られており、両親媒性高分子の構造を最適化する事で、defect と選択的に結合する分子が得られることを見出した。また、ここで用いた両親媒性高分子は、人工細胞膜のみならず大腸菌の細胞膜においても、曲率の異なる部位が識別できることを初めて明らかにした。

3. 幅広い薬理活性を有するクルクミンと脂質ラフトの相互作用を評価するため、秩序液体(Lo)相および無秩序液体(Ld)相の相分離構造を有するジャイアントベシクルおよび平面二分子膜を用いた蛍光顕微鏡観察を行った。クルクミンは、相分離ドメインの境界部と選択的に相互作用し、境界部に働く線張力を上昇させることで極めて低濃度でもLoドメインの融合を誘導することを見出した。このことから、クルクミンが脂質ラフトの形成制御といった膜ダイナミクスを誘起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分子の構造をチューニングすることによって、多様な膜ダイナミクスを外部から誘起できることを明らかにした。本研究成果は、細胞分裂や小胞輸送といった基本的な細胞機能や多くの疾病と密接に関連している膜ダイナミクスを人為的に操作する指針を与えるものであり、学術的価値は高い。よって審査委員一同は、本論文が博士(工学)論文として認定できると判断した。