

論文内容の要旨

博士論文題目 脂質間相互作用に基づく人工膜組織形成

氏名 河波伸一

生体においては精緻な分子システムが細胞を基本単位として構築されている。細胞膜の重要な構成分子である脂質分子を用いた代表的な細胞膜モデルに、水中における自己組織体である脂質二分子膜小胞体（リポソーム）や、気-水界面で形成される脂質単分子膜がある。しかしながら、両者の膜物性の相関についての理解は必ずしも十分ではない。一方、セラミックス表面を有する有機-無機ナノハイブリッドであるセラソームが近年開発され、新規の細胞膜モデルとして注目されている。

本研究では、これら3つの細胞膜モデルである単分子膜、二分子膜、及びセラソームを取り上げ、分子組織体の脂質間相互作用と膜物性の相関を明らかにすることを目的とした。脂質間相互作用に及ぼす水素結合効果を重視した分子設計により、新たな脂質を合成し、その集合体の相転移挙動などから膜物性を評価することで以下の知見を得た。

複数の水素結合部位を有する脂質が形成する二分子膜と単分子膜の物性を比較検討するために、1個から3個のアミノ酸残基を水素結合部位として導入したオリゴペプチド脂質を合成した。また、セラソームという新規の細胞膜モデルの膜物性を明らかにするために、トリアルコキシシリル基を頭部にもち、頭部と疎水性二本鎖の間に水素結合部位として尿素基あるいはアミド基を導入したセラソーム形成脂質を新たに合成した。

オリゴペプチド脂質は、水中でいずれも二分子膜を形成した。これらの二分子膜は水素結合部位の数やアミノ酸残基の種類にかかわらず、主にアルキル鎖長に依存した相転移挙動を示し、強固な脂質間水素結合が形成されていることが明らかになった。また、オリゴペプチド脂質からなる単分子膜の相転移挙動を表面圧-面積曲線から解析した。その結果、単分子膜においても脂質間水素結合が形成されていることがわかった。一方、アミノ酸残基の嵩高さの僅かな違いが単分子膜の相転移挙動に大きな影響を及ぼすことを見出し、単分子膜と二分子膜という細胞膜モデルの膜物性の相違も明らかにした。

尿素基をもつセラソーム形成脂質からなる安定なセラソームと、その頭部を4級アンモニウム基で置き換えた二分子膜リポソームについて、それらの相転移挙動を比較検討した。その結果、セラソーム表面に形成されるシロキサンネットワークが膜内の脂質配向性に摂動を与え、セラソームはリポソームに比べて相転移の協同性を低下させることがわかった。また、シロキサンネットワークが十分に発達したセラソームでは、リポソームに比べて飛躍的な構造安定化効果をもたらすことを、界面活性剤に対する耐性実験から明らかにした。さらに、セラソームにおいても、膜内水素結合効果が膜物性に敏感に影響することを、尿素基をもつセラソームとアミド基をもつセラソームの相転移挙動の比較から明らかにした。

論文審査結果の要旨

氏名	河波伸一
----	------

人工膜組織は、細胞のような精緻な分子システムを構築する分子認識場としてナノデバイスの開発に盛んに利用されている。しかし、代表的な細胞膜モデルである二分子膜と単分子膜において、両者の膜物性の相関についての理解は必ずしも十分ではない。一方、新規の細胞膜モデルとして、セラミックス表面を有する有機-無機ナノハイブリッドであるセラソームが近年開発され、注目されている。

本論文では、これら3つの細胞膜モデルである単分子膜、二分子膜、及びセラソームを取り上げ、分子組織体の脂質間相互作用と膜物性の相関を明らかにするために、脂質間の水素結合効果を重視した分子設計により、新たな脂質を合成し、相転移挙動などから膜物性を評価することで以下の成果を得た。

- (1) 二分子膜と単分子膜の物性を比較検討するために、水素結合部位として1個から3個のアミノ酸残基を導入したオリゴペプチド脂質を新たに合成した。また、セラソームの膜物性を明らかにするために、トリアルコキシシリル基を頭部にもち、頭部と疎水性二本鎖の間に尿素基あるいはアミド基を導入した新規セラソーム形成脂質を開発した。
- (2) 水素結合部位を持つオリゴペプチド脂質は、水中でいずれも二分子膜を形成し、相転移挙動を検討することでゲル相及び液晶相のいずれにおいても強固な分子間水素結合が保持されていることを明らかにした。また、オリゴペプチド脂質からなる単分子膜の相転移挙動から、単分子膜においても脂質間水素結合が形成されていることがわかった。一方、アミノ酸残基の嵩高さの違いは単分子膜系でのみ相転移挙動に大きな影響を及ぼすことから、単分子膜と二分子膜の膜物性の相違を明らかにした。
- (3) 尿素基をもつセラソームと、その頭部を4級アンモニウム基で置き換えた二分子膜リポソームとの相転移挙動を比較検討し、セラソーム表面のシロキサンネットワーク形成が、膜内の脂質配向性に摂動を与えて相転移の協同性を低下させることを見出した。また、シロキサンネットワークが十分に発達したセラソームでは飛躍的な構造安定化がもたらされることを、界面活性剤に対する耐性実験から明らかにした。さらに、膜内水素結合効果が膜物性に敏感に影響することを、水素結合部位が異なるセラソームの相転移挙動の比較から明らかにした。

以上のように、本研究において申請者は、水素結合効果を積極的に利用した脂質の分子設計を通じて、細胞膜モデルとしての単分子膜、二分子膜、及びセラソームについて、脂質間相互作用と膜物性の相関を物理化学的視点から解明し、これらの分子組織体を分子デバイスの基板として利用する上での基本特性を明らかにした。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。