

審査の結果の要旨

氏名 松井 領市

生体高分子の構造や機能の解明は、近年の解析手法の発展に伴って格段に進歩している。その中でも、一個体遺伝子中の約30%を占める膜タンパク質は、物質輸送、細胞形成、分化などの様々な生命現象において重要な役割を担っている。しかしながら、膜タンパク質および膜作用性物質は、水溶性が低いことと、膜外で容易に変性してしまうことから、その構造解析・機能解明が水溶性タンパク質に比べて、大きく遅れている。膜タンパク質の研究においては、これを内包するモデル膜が必須であり、従来、ミセル・ベシクル・担持二重膜などが用いられてきたが、汎用性が低い点や取扱いが複雑である点が、深刻な問題となっている。本論文では、それらの欠点を補うモデル膜として、近年発見された「バイセル」と呼ばれる平板状脂質膜会合体に注目し、汎用性の高いモデル膜の樹立を目指した新たな視点からの安定化・機能化手法について述べている。

序論では、はじめに生体膜の最も重要な構成要素である脂質について、相転移挙動や異種脂質間の混和性・ドメイン形成などの物理化学的性質について総括している。次に、生体由来の脂質および人工脂質を用いたモデル膜として、主にミセル、ベシクル、担持膜、脂質キュービック相液晶を取り上げ、それらの特徴や応用例について総括している。さらに、近年新たに発見されたモデル膜である「バイセル」について、構造解明を目標とした研究とモデル膜としての応用研究の2つの観点から代表的な研究を総括している。また、他モデル膜と比べて優位性の高いバイセルにおいても、一般的に熱的安定性が低い点・物性や機能のチューニングが困難である点を問題点として提起している。

第1章では、バイセルを構成する代表的界面活性剤であるコール酸ナトリウムに着目し、コール酸ナトリウムが有する3個の水酸基を化学修飾することで新規界面活性剤を設計し、これらとリン脂質との混合物のバイセル形成能を評価している。7種類の界面活性剤について系統的な研究を行い、結果として、5℃から90℃以上に渡る、前例のない熱安定性を示すバイセルを開発する

ことに成功している。また、界面活性剤の構造の僅かな差異により、バイセルの熱安定性が劇的に変化することも見いだしており、安定なバイセルを得るための界面活性剤の分子設計についての指針を提案している。また、ここで開発された界面活性剤は、様々なリン脂質とバイセルを形成することが実証されており、生体を模倣した様々な組成のモデル膜の研究に対して適応可能であると考えられる。

第2章では、第1章で述べたコール酸誘導体の設計自由度を利用し、バイセルの機能化の一例を提示している。重合官能基を1つおよび3つ有する界面活性剤をリン脂質とともに混合し、バイセルを形成した状態で系内重合を行うことにより、その熱的安定性を飛躍的に向上できることを報告している。重合後のバイセルは、26 °Cから90 °C以上の温度範囲において安定に存在する。また、系内重合はバイセルの融合・解離挙動にも大きな影響を与えることを見いだしている。通常のバイセル中において界面活性剤は、脂質二重膜のエッジと会合―解離を繰り返す平衡状態にある。そのため通常のバイセルは、絶え間なく融合と解離とを起す極めて動的な混合物である。しかしながら界面活性剤を重合したバイセル同士を混合すると、それらの融合が抑制されることを見出している。この事実は、サイズや組成の異なるバイセルが同一系内に共存しても、これらが融合することなく維持されることを意味しており、より複雑な構造を持つモデル膜の構築において有用な構成ユニットとなると期待される。

以上、本論文では、コール酸ナトリウムよりなる界面活性剤を合目的的に分子設計することにより、バイセルの熱的安定性の飛躍的向上および機能化が可能であることを実証している。このようなバイセルの安定化・機能化を戦略的に目指した研究は過去に例がなく、リン脂質に基づくモデル膜の研究に少なからぬ影響を与えると考えられる。また、本論文中で示された界面活性剤の設計指針により、バイセルの利用範囲を大幅に広げることで、モデル膜を利用した様々な生体システムの研究に貢献すると期待される。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。