OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Study on Characterization Method of Membrane Surface of Surfactant-Vesicles and Control of Membrane-Membrane Interaction
Author(s)	Hayashi, Keita
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27495
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【67】

氏名	林（はやし）　啓太（けいた）
博士の専攻分野の名称	博　士（工学）
学位記番号	第　２６０９８　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学位論文名	Study on Characterization Method of Membrane Surface of Surfactant-Vesicles and Control of Membrane-Membrane Interaction （界面活性剤ベシクルの膜表面特性の解析手法ならびに膜－膜間相互作用の制御に関する研究）
論文審査委員	（主査） 教　授　馬越　大 （副査） 教　授　田谷　正仁　　教　授　西山　憲和　　准教授　島内　寿徳

論文内容の要旨

界面活性剤は水中で自己集合・自己組織化して脂質2分子膜構造を有する閉鎖小胞体(ベシクル構造)を形成する．この界面活性剤ベシクルは，界面活性剤単分子では観察されない様々な特性(膜特性)を有する事が知られている．従来から，膜特性とベシクル膜の挙動(凝集，膜融合，分子との相互作用など)との関連性が指摘されているものの，既存の手法で解析される膜特性は限定されている．本研究では，界面活性剤ベシクルの膜特性を体系的に解析する手法を確立し，各ベシクル膜の特徴を分類すると共に，異なるベシクル同士の膜-膜間相互作用(Membrane-Membrane Interaction)と膜特性との関係性を明らかにした．さらに，上記の知見に基づいて，界面活性剤ベシクル膜とリン脂質2分子膜（生体膜）との膜-膜間相互作用の制御という観点から，適切な薬剤輸送担体を設計する手法を示した．第一章では，各界

面活性剤ベシクル(リポソーム，Span80ベシクル)の膜特性を様々な蛍光プローブ(DPH，TMA-DPH，Laurdan，ANS)，および，誘電分散解析法を用いて評価した．各ベシクルを対象に，“*Fluid*”(膜流動性)，“*Flexible*”(ヘッドグループの運動性)，“*Wet*”(極性)という３つの観点から，界面活性剤ベシクルの膜内部および膜表面における膜特性を体系的に解析・分類した．第二章では，前章で解析した膜特性に基づいて，異なるベシクル同士の膜-膜間相互作用(Membrane-Membrane Interaction)について各膜特性との関係性を検討した．さらに，塩酸ドキソルビシン(DOX)とベシクル膜の相互作用に関しても，検討を行った．第三章では，膜特性が膜-膜間相互作用の合理的制御の鍵である事に基づき，リン脂質2分子膜との相互作用に適した膜特性を有するベシクル膜，という視点から，効果的な薬剤送達が可能な薬剤輸送担体の設計指針を示した．また，より複雑なデザイン(vesicle-in-vesicle, タンパク質のベシクル表面への修飾)についても膜特性に基づいて議論した．本研究で明らかにした膜間同士の相互作用は基本的な膜特性に基づいて導かれた結果であり，今回明らかにした一連の膜特性は薬剤輸送担体のみだけではなく，他の多くの膜上で起こる反応を制御する指標となり得ると考えられる．

論文審査の結果の要旨

ベシクルは界面活性剤から構成される，2分子膜構造を有する閉鎖小胞体である．これらベシクルは，ベシクル膜を介して相互作用(膜-膜間相互作用)することが知られている．この膜-膜間相互作用は，主に膜流動性に基づき議論されてきたが，定性的，断片的な検討しかされておらず，詳細なメカニズムは未だ明らかではない．また，流動性以外にも，単分子には見られないベシクル特有の特徴(膜特性：運動性，極性 etc)が多く存在するが，流動性以外の膜特性に関しても，膜-膜間相互作用に対する寄与についてあまり議論されていないのが現状である．

本学位論文では，異なるベシクル間同士の膜-膜間相互作用と3つの膜特性(流動性，運動性，極性)に関して，その関連性が明らかにされている．すなわち，異なるベシクル間同士の相互作用は各ベシクルの膜特性の差異により誘導される．また，この膜特性の差異により誘導される膜-膜間相互作用は，ベシクル-ベシクル間といった単純な系だけではなく，細胞膜のような複雑な構造の系にも適用可能であるということを明らかにした．１章では，界面活性剤ベシクルの膜特性(流動性，運動性，極性)を体系的に検討している．3種類の界面活性剤ベシクル(ゲル相リポソーム，液晶相リポソーム，人工脂質ベシクル)について膜特性を体系的・定量的に評価されている．これらの界面活性剤ベシクルの膜特性を比較すると，人工脂質ベシクルであるSpan80ベシクルが全てのパラメータにおいて最も高い値を示すことが明らかとされている．２章では，膜特性の差異と膜-膜間相互作用の関連性が示されている．ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)における一連の過程(薬剤の封入，細胞膜との相互作用，Lipid Mixingによる膜特性変化)において，ベシクル膜特性がどのように影響するかについて，検討されている．特に，異なるベシクル同士の膜と膜との相互作用を考えた場合，それぞれの膜特性を比較し，流動性，運動性の差異が大きいほど，極性を示す$GP_{(340)}$値の差異が小さいほど，相互作用しやすいということが示されている．３章では，この膜特性の差異と膜-膜間相互作用の関連性に基づき，がん細胞膜と相互作用しやすい薬剤キャリアの設計指針が示されている．実際，細胞膜と膜特性が大きく異なると考えられるSpan80ベシクルと，膜特性が類似していると考えられるPOPCリポソームでは，Span80ベシクルの方ががん細胞に取り込まれたことが明らかとされている．このように，DDSを１つのケーススタディとして，膜特性の差異は膜-膜間相互作用を制御する重要な因子であることが示されている．

以上の様に，本学位論文では，界面活性剤ベシクルの膜特性について体系的・定量的解析する手法を検討すると共に，ベシクル間の膜特性の差異が，膜-膜間相互作用を制御しているということが示されている．この基本的な膜特性の差異と膜-膜間相互作用の関連性は，DDSを始めとする膜-膜間相互作用を基盤とする諸技術に応用可能であることが示されている．よって，博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める．