

Title	Studies on Monitoring of Stress-Responsive Functions of Model Cell Membranes for Stress-Responsive Sensor
Author(s)	森田, 誠一
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/42178
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	もり た せい いち 森 田 誠 一
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 15513 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科化学系専攻
学位論文名	Studies on Monitoring of Stress-Responsive Functions of Model Cell Membranes for Stress-Responsive Sensor (モデル細胞膜のストレス応答機能のモニタリングとストレス応答センサへの応用に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 久保井亮一 (副査) 教授 駒沢 勲 教授 葛西 道生 教授 菅 健一

論文内容の要旨

生物、細胞は、環境中において絶えず刺激(ストレス)を受けている。強度の物理的・化学的ストレスに対する溶菌・細胞死を始め、細胞膜可溶化などの細胞にとって機能消失につながる応答の一方で、温度、pH、塩濃度などのわずかな変化に対しても、熱ショックタンパク質などのストレスタンパク質群の発現、細胞膜や分子シャペロンが関与するタンパク質のリフォールディング、タンパク質の膜透過および放出、プロテアーゼによるタンパク質の分解など、種々のストレス応答機能が発現される。これらストレス応答の発現には、細胞を構成する細胞膜の表面疎水性や膜流動性の変化、タンパク質の表面特性の変化あるいは構造変化などの各種特性変化やタンパク質間、あるいはタンパク質-細胞膜間の相互作用による協同的な応答機能の発現が広く関与していると考えられる。

このようなストレス条件下における生体物質の特性変化や応答機能の有効利用による、新規な環境調和型、省エネルギー型のバイオプロセスの構築に関する研究が、検討されている。しかし、ストレス利用型プロセスの操作制御上必要不可欠と考えられる系に加えるべきストレス条件を決定するための細胞のストレス応答を簡便かつ連続的にモニタリングする方法はまだ確立されていない。本研究では、各種のストレス条件におけるモデル細胞膜と種々のストレスサとの相互作用の大きさに基づいて、細胞が実際に感受するであろうストレス状態を検知するストレス応答センサの開発について検討した。

第1章では、非侵襲性、迅速な測定手段である誘電分散測定を用い、細胞破碎・膜可溶化、熱ストレス誘導性のタンパク質膜透過現象など細胞膜が関与するストレス応答を直接モニタリングできることを示した。第2章では、誘電分散測定に脂質二分子膜ベシクル(リボソーム)を細胞膜モデルとして適用し、ストレス誘導性のタンパク質膜透過を定量的に検出可能であることを示すとともに脂質分子の「ゆらぎ」により誘起されるモデル細胞膜の「局所的疎水性」と誘電応答量の関係について知見を得た。また、リボソームの固定化によりセンサとしての連続利用の可能性についても検討した。第3章では、以上の知見に基づき、「局所的疎水性」を設計変数とし、導電性高分子、疎水性空孔を有する環状分子や刺激応答性高分子を利用するストレス応答型有機感応膜を設計し、変性タンパク質や匂い・香り分子などのストレスサとの相互作用を検出した。また、シリコン微細加工技術との統合によるストレス応答型有機感応膜のマイクロアレイ化について検討し、多変量解析・パターン認識による細胞ストレス状態認識の可能性を示した。

ストレス応答センサは、細胞膜様のストレス応答型感応膜を利用することにより、細胞のストレス応答を直接モニ

タリングする新規なセンサであり、ストレス利用型バイオプロセスの開発・利用に大きく寄与するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

近年、温度、pH等の環境ストレスの変化に対する生体物質の特性変化や応答機能を有効利用する新規な環境調和型、省エネルギー型のバイオプロセスの構築に関する研究が検討されている。しかし、ストレス利用型プロセスの操作・制御上必要不可欠である細胞のストレス状態の簡便かつ連続的なモニタリング方法は未だ確立されていない。本論文では、細胞のストレス認識機構におけるレセプターなどの膜タンパク質を含まない細胞膜本体の役割に注目し、モデル細胞膜と種々のストレスとの相互作用の大きさに基づいて、細胞が実際に感受するであろうストレス状態を検知するストレス応答センサの開発について検討し、以下の結果を得ている。

まず、非侵襲性、迅速な測定手段である誘電分散計測を用い、細胞破碎・膜可溶化、熱ストレス誘導性のタンパク質膜透過現象など細胞膜が関与するストレス応答を直接モニタリングできることを示している。次に、誘電分散測定にリポソームを細胞膜モデルとして適用し、ストレス誘導性のタンパク質膜透過を定量的に検出するとともに、脂質分子の「ゆらぎ」により誘起されるモデル細胞膜の「局所的疎水性」と誘電応答量の関係を明らかにした。また、リポソームの固定化によりセンサとしての連続利用についても可能性を示した。さらに、以上の知見に基づき、「局所的疎水性」を設計変数とし、導電性高分子、疎水性空孔を有する環状分子や刺激応答性高分子を利用するストレス応答型有機感応膜を設計し、変性タンパク質や匂い・香り分子などのストレスとの相互作用を検出できることを明らかにした。また、シリコン微細加工技術との融合によるストレス応答型有機感応膜のマイクロアレイ化について検討し、多変量解析・パターン認識によるストレス状態認識の可能性を明らかにした。

以上のように、本論文は、(1)細胞膜およびリポソームのストレスとの相互作用の定量的・連続的な測定を行ない、(2)モデル細胞膜を「局所的疎水性」を設計変数とするストレス応答型感応膜として設計できることを明らかにした。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。