

Title	Study on Fatty Acid Cluster and A $\beta$ Fibril Formation on Stressed Liposome Membrane and Its Function
Author(s)	李, 奉局
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45939">https://hdl.handle.net/11094/45939</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	リー 李	ホン 奉	クック 局
博士の専攻分野の名称	博士(工学)		
学位記番号	第 19584 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科化学系専攻		
学位論文名	Study on Fatty Acid Cluster and A $\beta$ Fibril Formation on Stressed Liposome Membrane and Its Function (ストレス負荷リポソーム膜上の脂肪酸クラスタおよびアミロイド線維形成とその機能に関する研究)		
論文審査委員	(主査) 教授 久保井亮一		
	(副査) 教授 田谷 正仁    教授 平井 隆之    教授 渡會 仁 助教授 馬越 大		

### 論文内容の要旨

生体膜の成分の一つでもある『脂肪酸』は、生理学的には重要なエネルギー源であり細胞情報伝達経路に関係している事が知られている。脂肪酸はタンパク質の変性や線維形成を誘導すると報告されているが、その詳細なメカニズムについてはまだ明らかにされていない。近年、アルツハイマー病やプリオン病などのようなタンパク質の構造異常化(アミロイド線維形成)に起因する Conformational disease は社会的な問題となっている。アミロイド性タンパク質は不安定な分子内水素結合を有し、構造を安定化するため疎水界面である生体膜と相互作用し易い特徴を有すると考えられるが、その生理学的な意味は明らかにされていない。近年、アミロイド性タンパク質の出所・病原体の標的として重要な機能をする『Raft』と呼ばれる『脂質・脂肪酸ドメイン』が存在する事が明らかにされているが、ドメイン形成に対する原因やメカニズムの解明は重要な研究課題である。

本研究では、ストレス負荷された生体膜上において、脂肪酸クラスタならびにタンパク質(ペプチド)が協働的に相互作用して形成されるジャイアントクラスタ(ドメイン)構造の特徴とその機能の関連性を明らかにした。第1章では、タンパク質やペプチドの構造変化および線維形成に及ぼす脂肪酸クラスタの効果について熱力学的に解析し、脂肪酸分子の各官能基やアルキル基の種類(飽和、不飽和、酸化)の効果を定量的に評価した。第2章では、モデル生体膜として逆ミセルを用い、脂肪酸分子およびタンパク質による逆ミセル(ナノ疎水界面)のパーコレーション(ジャイアントミセル形成現象)を対象として、3次元的なミセル間ネットワーク構造の形成挙動を解析し、脂肪酸の疎水性が重要な役割を有する事を示した。第3章では、リポソーム膜上における2次元的なネットワーク構造、即ち、脂肪酸クラスタ・ドメインの形成現象について検討するため、各種(飽和、不飽和、酸化)脂肪酸により修飾したリポソームを対象に、タンパク質との相互作用によるリポソームの膜特性(相転移・膜流動性)の変化を明らかにした。上記の基礎的な知見に基づき、第4章では、脂肪酸修飾リポソーム上におけるA $\beta$ の線維形成メカニズムを明らかにした。特に、飽和・酸化脂肪酸修飾リポソームにおけるA $\beta$ の線維形成挙動と、脂肪酸クラスタにおけるA $\beta$ の構造安定性との関連性を明らかにし、水素結合が重要な役割を示すことを示した。上記の知見に基づいて、劣化脂質膜上における、A $\beta$ の線維化挙動ならびに脂肪酸クラスタの会合挙動の生理学的な意義を提案した。

## 論文審査の結果の要旨

生体膜の構成成分の一つでもある『脂肪酸』は、生理学的には重要なエネルギー源であり細胞情報伝達経路に関係している事が知られている。近年、アルツハイマー病などのタンパク質構造異常性疾患を始めとする、各種の疾患に深く関与していると報告されている。一方、生体膜には情報伝達場のみならず、アミロイド性タンパク質の出所・病原体の標的として重要な機能をする『Raft』と呼ばれる『脂質・脂肪酸ドメイン』が存在する事が明らかにされている。このドメイン形成に関する体系的な理解は進んでおらず、その原因やメカニズムの解明は重要な研究課題である。ドメイン形成の挙動と脂質膜の構造・特性およびタンパク質の構造との関連性を明らかにする事により、シグナル伝達の制御、あるいは、アミロイド形成の生理学的な意義そしてその制御に応用できると期待されている。

本学位論文では、ストレス負荷された生体膜上において、脂肪酸クラスタならびにタンパク質（ペプチド）が協働的に相互作用して形成されるジャイアントクラスタ（ドメイン）構造の特徴とその機能を明らかにする事を目的としている。始めに、タンパク質やペプチドの構造変化および線維形成に及ぼす脂肪酸クラスタの効果について熱力学的に解析し、脂肪酸分子の各官能基（アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基）やアルキル基の種類（飽和、不飽和、酸化）の効果を定量的に示し、脂肪酸クラスタの特性を疎水性および水素結合の観点から評価した。上記の基礎的な知見に基づいて、逆ミセルおよびリポソーム等のモデル生体膜上における、3次元および2次元的なネットワーク構造、即ち、逆ミセルクラスタおよび脂肪酸クラスタ・ドメインの形成挙動を制御する因子を明らかにした。最終段階では、脂肪酸修飾リポソーム上における Amyloid  $\beta$ -Peptide ( $A\beta$ ) の線維形成メカニズムが提案された。特に、飽和・酸化脂肪酸修飾リポソームにおける  $A\beta$  の線維形成挙動を解析し、それらの脂肪酸クラスタと  $A\beta$  の構造安定性における水素結合の役割を明らかにした。上記の知見に基づいて、劣化脂質膜上における、 $A\beta$  の線維化挙動ならびに脂肪酸クラスタの会合挙動の生理学的な役割が示された。

以上の様に、本論文は(1)脂肪酸クラスタとタンパク質との相互作用において疎水性ならびに水素結合が重要な因子となること、(2)各種モデル生体膜を対象にして2次元・3次元的なネットワーク構造における制御因子を明らかにしたこと、(3) $A\beta$ ならびに脂肪酸が生体膜界面上において協働的に相互作用してドメイン構造を形成してい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。