

Title	Study on Stress Responsive Dynamics of Liposome Membrane and it's Application
Author(s)	島内, 壽徳
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46799
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"〉 大阪大学の博士論文について <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	しまの 島	うち 内	とし 寿	のり 徳
博士の専攻分野の名称	博士(工学)			
学位記番号	第 19847 号			
学位授与年月日	平成17年11月18日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
学位論文名	Study on Stress Responsive Dynamics of Liposome Membrane and Its Application (リポソーム膜のストレス応答ダイナミクスとそ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 金田 清臣 教授 奥山 雅則 教授 中川 晋作 教授 Peter Walde			

論文内容の要旨

外界のストレス(環境変動)条件に対する細胞の応答機構に関して、細胞膜上に存在する特定の受容体タンパク質群がストレスシグナル伝達に関与していることを示唆する実験的証拠が数多く提出されている。一方では、細胞膜の、化学的あるいはトポロジカルな応答によるストレス応答機構も存在し、これらの点に生体膜自身が有するより根源的な潜在機能が垣間見られる。しかしながら、細胞膜自身の直接的な応答特性を細胞内/細胞間ネットワーク/品質管理機構と関連付けて検討した研究、ならびに、この現象に着目して新規なセンサー/材料やプロセス開発を目指した研究は極めて少ない。

本研究では、ストレス負荷により顕在化した、細胞膜自身が有する潜在機能やその応答ダイナミクスを解析すると共に、その工学的な利用手法を確立することを目的とする。はじめに、膜-膜間相互作用の支配因子を定量的に評価し、膜表面の不均一構造(ドメイン構造)が発現する膜-膜間相互作用やストレス応答ダイナミクスに及ぼすこれら支配因子の効果を実験的に示した。さらに、それらを利用した、新規なメンブレンチップ(センサー)やバイオプロセスの開発について検討した。

第1章では、脂質加水分解酵素ホスホリパーゼ(PLC)やアミロイドβペプチド(Aβ)の金属イオンとの結合特性などを例に挙げ、タンパク質-シグナル分子間の相互作用は、ストレス条件で誘導される脂質膜特性(特にドメイン構造の見られる不均一な脂質膜)により制御されていることを見出した。第2章では、モデル生体膜(リポソーム)のストレス応答特性(水素結合安定化能など)を定量的に評価する手法として、誘電分散解析やメンブレンチップ(センサー)が有効であることを明らかにし、交流電場により非接触の新規な lipid mixing を誘導する可能性を示した。第3章では、細胞膜のストレス応答として重要な融合/分裂過程に見られる膜-膜間相互作用の誘導機構を検討し、ストレス条件下における水素結合やそれに付随する水分子が脂質膜上のドメイン形成、ならびに膜融合特性に及ぼす影響を定量的に示した。上記で得られた膜ダイナミクスに関する知見を総合して、第4章では、細胞膜のストレス応答で重要となる PLC や Aβ の反応・構造変化は、膜界面における水和水や水素結合安定性により制御されることを示した。さらに、工学的応用の一例として、膜のストレス応答ダイナミクスを利用して新規な人工臓器・細胞膜の劣化状態を識別する薬物送達システムを開発した。

論文審査の結果の要旨

外界のストレス（環境変動）条件に対する細胞の応答機構がタンパク質群によって作り上げられていることを示唆する実験的証拠は多い。一方、細胞膜自身によるストレス応答機構も存在し、より根源的な細胞膜の潜在機能が垣間見られる。しかしながら、細胞膜自身の直接的な応答特性を細胞内/細胞間ネットワーク/品質管理機構と関連付けて検討した研究、ならびに、その工学的応用研究は極めて少ない。本研究では、ストレス負荷により顕在化した、細胞膜自身が有する潜在機能やその応答ダイナミクスを解析すると共に、その工学的な利用手法を確立することを目的としている。

第1章では、ストレス条件で誘導される不均一膜構造（ドメイン様構造）存在下において、数種類のタンパク質について、リフォールディング、膜融合や線維形成特性などを検討した結果、疎水性相互作用以外の要因が脂質膜のストレス応答ダイナミクスを支配している可能性を見出した。第2章では、モデル生体膜（リポソーム）の誘電分散解析により実験的に定義した m_{lip} 値を異なる実験原理と比較し、リポソーム膜のストレス応答ダイナミクスが局所的疎水性（流動性）、水素結合、水和水により規定されていることを示した。 m_{lip} 値は脂質膜上のドメイン様構造を反映し、かつ水素結合安定性に関与している。そして、種々の事例について、 m_{lip} 値に基づく新しい解釈を与えることに成功し、メンブレンチップシステムや新規な lipid mixing 技術を提案した。第3章では、 m_{lip} 値に基づいて膜-膜間相互作用（融合/分裂過程）を検討し、脂質膜上の疎水性ドメインの形成、水和構造の変化、lipid mixing（ゆらぎ）が必須要件であることを示している。上記で得られた膜ダイナミクスに関する知見を総合して、第4章では、 $A\beta$ -Cu 錯体による酸化反応の基質親和性が m_{lip} 値に依存することを示した。さらに、プロテオリポソームを用いた新規な人工臓器、細胞膜の劣化状態を識別する薬物送達システムを提案している。

したがって、リポソーム膜のストレス応答ダイナミクスの明確化と工学的応用への展開に関する本研究を、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。