The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Molecular Dynamics Study of Cholesterol Effects on Mechanical Rupture of Phospholipid Bilayer
Author(s)	重松, 大輝
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/55893
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　重松　大輝　）	
論文題名	Molecular Dynamics Study of Cholesterol Effects on Mechanical Rupture of Phospholipid Bilayer （力学的負荷によるコレステロール含有リン脂質二重膜の破断に関する分子動力学的研究）

論文内容の要旨

コレステロールは細胞膜の基本構造であるリン脂質二重膜中に豊富に存在する分子であり，力学的負荷下での膜の安定性を増強し，膜を破れにくくする効果があることが知られている．膜破断は細胞死につながる致命的な現象であるが，膜破断がナノメートルスケールの微小孔の形成とその成長に起因する局所的かつ進行が極めて速い現象であるため，実験的な手法によりその詳細を直接捉えることが難しく，コレステロールの含有が膜破断に与える影響の分子レベルでのメカニズムは未だ明らかになっていない．そこで本研究では，コレステロールを含有したリン脂質二重膜に引張を与える分子動力学シミュレーションを行い，コレステロールが膜破断に与える影響を分子レベルで調べた．引張により膜面積を増加させ，膜の面積ひずみがある値を超えると，膜の内部に水分子が侵入し，それをきっかけとして膜に孔が形成された．孔が形成される臨界の面積ひずみはコレステロールを含有する膜の方が含有しない膜より大きかった．また，コレステロールを含有する膜は、一定値以上の面積ひずみを受けると，二重膜のそれぞれの層のリン脂質分子が互いに噛み合い，それらの分子配向が整った膜構造へ変化した．その構造は指組み構造ゲル相と呼ばれる相状態の膜構造と酷似していた．コレステロールを含有する膜の引張による指組み構造ゲル相への相転移の報告は本研究が初めてである．これらの結果から，引張による分子配向が整った膜構造への相転移が膜内部への水分子の侵入とその後の孔形成を抑制していると推測された．また，孔を含んだ膜の面積ひずみが一定値を下回ると，孔は自発的に閉じた．この孔が閉じる面積ひずみの値はコレステロールを含有する膜の方が含有しない膜より大きかった．この結果をもとに，孔の縁での単位長さあたりのエネルギ損失，線張力係数を見積ると，コレステロール含有率の増加に伴い，線張力係数が増加した．このことから，コレステロールの含有は孔の自発的な縮小を促進し，拡大を抑制することが分かった．以上より，コレステロールの力学的負荷による膜の破断を妨げる効果には，相転移による孔形成の抑制および線張力係数の増加による孔縮小の促進の２つの分子レベルでのメカニズムがあることが分かった．

様式7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　重松　大輝　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教　授	和田　成生
	副 査	教　授	田中　正夫
	副 査	教　授	尾方　成信
	副 査	教　授	馬越　大
	副 査	講　師	越山　顕一朗

論文審査の結果の要旨

本論文は、分子動力学法により、生体膜の基本構造であるコレステロールを含有するリン脂質二重膜の引張負荷に対する変形挙動を解析し、コレステロールの含有によりリン脂質二重膜の力学的強度が増加する分子レベルのメカニズムを論じたものである。まず、膜の引張負荷による孔形成と破断に対するコレステロールの含有率の影響について調べ、マクロスケールの実験結果と同様に、コレステロール含有率が40%のときに膜の強度が最大となることを示した。続いて、膜の引張に伴う孔の形成過程について詳細に調べ、引張に伴ってコレステロールを含む膜では、指組み構造ゲル相へ相転移が起こり、それにより膜破断のトリガーとなる孔形成が阻害されることを明らかにした。さらに、引張負荷により孔が形成された膜の面積ひずみ減少させる系を考え、膜に生じた孔の安定性についてミクロおよびマクロな視点から検討を行った。その結果、コレステロールの含有が孔壁での線張力係数を増加させ、一旦形成された孔が自発的に閉塞しやすくなることを示した。コレステロールの含有によりリン脂質二重膜の力学的強度が増加することは実験的に知られていたが、本研究では孔の形成と安定性の観点から、その分子レベルのメカニズムを合理的に説明している。また、引張負荷によりコレステロールを含有するリン脂質膜が相転移することはこれまでに報告されておらず、力学的環境下での生体膜の構造と機能を理解する上で重要な学術的知見を与えるものである。さらに、本研究で示された孔の形成や不安定性を引き起こす分子レベルのメカニズムや力学的条件は、血流中で赤血球膜が損傷する溶血現象の解明や予測技術の開発、ソノポレーションによる細胞内への薬剤導入技術の高度化に必要な情報を提供するものである。以上のように、本研究で得られた成果は、機械科学および生体工学のみならず、医学や生物学、生命科学分野への応用が期待されるものであり、その学術的意義は高く、本論文は、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。