

外来物質との相互作用による生体膜のトポロジー変化のダイナミクスとメカニズム

静岡大学創造科学技術大学院 山崎昌一

【はじめに】 外来物質との相互作用による生体膜のトポロジー変化として興味深い現象である「抗菌ペプチドのマガイニン2が誘起する脂質膜中のポア（小さな孔）の形成」や「水素イオン(低い pH)による生体膜の液晶(L α)相からキュービク(Q)相への相転移」を研究した。

【結果と考察】

1. 抗菌ペプチドマガイニン2の脂質膜中でのポア形成

我々が開発した単一 GUV 法を用いると、ペプチドなどの外来物質と 1 個の GUV の相互作用にともなう GUV の物理量の時間変化を測定し、その結果を多くの“1 個の GUV”を用いて統計的に解析することにより、速度定数の導出などの素過程の詳細な解析ができる¹⁻⁵⁾。まず、マガイニン2のポア形成のメカニズムを解明するために、脂質膜の表面電荷密度がポア形成に与える効果を単一 GUV 法により研究した。その結果、マガイニン2の脂質膜中でのポア形成の速度が、膜界面でのマガイニン2濃度により決定されることを見出した⁶⁾。またそのポア形成のキネティックパスウェイを解明するために、種々の大きさの蛍光プローブを含む GUV とマガイニン2の相互作用を研究し、蛍光プローブの漏れの速度の解析からマガイニン2が形成するポアの大きさの評価やポアの大きさの時間変化を研究した。その結果、マガイニン2は最初脂質膜に大きなポアを一過的にあけるが、その後ポアの半径は時間とともに小さくなり、最終的には安定な小さな半径のポアに変化することを見出した⁷⁾。さらにマガイニン2によるポア形成の初期過程の理論を構築し、ポアの大きさが臨界値に達するまでの平均初期通過時間を求めることによりポア形成の速度定数を導出し、実験値と比較検討した⁸⁾。

2. 低い pH により誘起される L α 相から Q 相への相転移や LUV から Q 相への構造転移

我々は生体膜の L α 相と Q 相の間の相転移が静電相互作用により起こることを初めて見出し、その後系統的な研究を進めてきた⁹⁾。中性で L α 相を形成する 20%ジオレオイルホスファチジルセリン (DOPS) と 80%モノオレイン(MO)の混合膜の多重層リポソーム(20%DOPS/80%MO-MLV)がポリエチレングリコール(PEG)存在下で水溶液の pH を下げていくと、pH が 2.9 以下のときに L α 相から Q 相(Q $_{II}^D$ 相)への相転移が 1 時間以内に起こることを発見した¹⁰⁾。また、20%DOPS/MO 膜の一枚膜のリポソーム(LUV)が、pH を低くすると Q²²⁴相へ構造転移することも見いだした¹⁰⁾。さらにこの相転移のキネティクスを放射光を用いた時分割 X 線小角散乱法と自作の急速混合装置を用いて研究した。PEG 存在下で最終 pH が 2.6 から 2.9 の時は、混合後 4-12 秒以内に L α 相からヘキサゴナル II(H $_{II}$) 相への相転移が急速に起こり、その後 H $_{II}$ 相から Q $_{II}^D$ 相への相転移がゆっくり起こることにより、15-30 分以内に H $_{II}$ 相が消失して完全な Q $_{II}^D$ 相になることがわかった¹¹⁾。

【参考文献】 (1) *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*, 7, 121-142, 2008 (2) *Biophys. J.* 92, 3178-3194, 2007 (3) ナノメディシン、オーム社、pp.306-318, 2008 (4) 膜, 34,126-132, 2009 (5) 生物物理, 50, 296-297, 2010 (6) *J. Phys. Chem. B*, 113, 4846-4852, 2009 (7) *J. Phys. Chem. B*, 114, 12018-12026, 2010 (8) Submitted for publication (9) *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*, 9, 163-209, 2009 (10) *Langmuir*, 24, 3400-3406, 2008 (11) Submitted for publication.