SURE 静岡大学学術リポジトリ
Shizuoka University REpository

The Role of Tension on Antimicrobial peptide Magainin 2-Induced Pore Formation in Lipid Membranes

メタデータ	言語: en 出版者: Shizuoka University 公開日: 2015-12-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Mohammad, Abu Sayem Karal メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.14945/00024146

（課程博士・様式９）　　審　査　要　旨

専攻　バイオサイエンス　学籍番号　5524-4014　学生氏名　Mohammad Abu Sayem Karal

論文題目　The Role of Tension on Antimicrobial peptide Magainin 2-Induced Pore Formation in Lipid Membranes（抗菌ペプチド・マガイニン２の脂質膜中でのポア形成に対する張力の効果）

細菌を殺す活性を持つペプチドである抗菌ペプチド(AMP)の活性のメカニズムは良くわかっていない。本研究ではAMPであるマガイニン2 (mag)が負に荷電した脂質膜中でポア（小孔）を形成するメカニズムを解明するために、脂質膜にかかる張力（又は膜の伸展）が mag のポア形成に対してどのような効果があるかを巨大リポソーム(GUV)を用いて研究した。

（２章）mag のポア形成に対する膜の張力の効果を単一 GUV 法などにより調べた。まず、mag が GUV の膜に結合すると膜の面積変化率 (δ) が増大し、δ が mag の膜表面濃度 (X) に比例することを明らかにした。mag のポア形成の速度定数 k^{mag} は X とともに増大することがわかっているので、この結果は k^{mag} が δ の増加とともに増大することを示している。次に、GUV と相互作用しているときの mag の存在位置を蛍光ラベルした mag (CF-mag)を用いて明らかにした。GUV 膜の蛍光強度の解析結果は、GUV 内部の水溶性蛍光プローブの AF647 の漏れが起こる直前までは大部分の CF-mag が GUV の外側の単分子膜に存在し、漏れが起こる 4-32 秒前から内側の単分子膜に移動し始めることを示した。さらに、外力により GUV の膜に張力をかけると k^{mag} が増大したが、 AF647 の漏れの前に CF-mag が内側の単分子膜に移動することは観測されなかった。これらの結果は、mag のポア形成が膜の伸展により活性化されることを示し、また mag による GUV の内側の膜の伸展がポア形成に重要な役割をはたしていることを示唆する。

（３章）外力が誘起する脂質膜の張力（あるいは膜の伸展）が膜中にポアを形成することは良く知られている。ここでは、2 章の結果のメカニズムを考えるために、張力が誘起するポア形成の速度定数 k^T に対する静電相互作用の効果を研究した。膜の表面電荷密度が増大するにつれて、あるいは水溶液中の塩濃度が減少するにつれて、k^T は増大した。これらの結果より、膜の表面電荷による静電相互作用の増加につれて k^T が増大することを明らかにした。さらに、ポア形成前のプレポアを含む膜の自由エネルギーに対する静電相互作用の効果を理論的に明らかにし、平均第一通過時間を用いて k^T を求めた。電位が小さいときは理論から求めた k^T は実験結果の k^T にほぼ一致し、そのフィッティングからプレポアの線張力を評価した。以上の結果より、プレポアを含む膜の自由エネルギーのエネルギー障壁の大きさが静電相互作用により変化することが k^T の増大の主因であることを示した。

（４章）2 章と 3 章の結果を用いて、mag によるポア形成の理論を構築した。mag による GUV の内側の膜の伸展により、脂質膜中に熱揺らぎによりポアが形成される。3 章で求めた方法を用いて平均第一通過時間の方法により理論的に k^{mag} を求め、それが実験結果の k^{mag} とほぼ一致することを示し、そのフィッティングから求められるパラメーターの値を議論した。

以上にように、本論文の内容は独創性に富み、今後の更なる展開が大いに期待できる研究成果を多く含んでいる。従って、本論文は博士（理学）の学位を授与するに値するものと認められる。