

2021 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名： 池田 恵介

所属機関名・部局名・職名： 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系・准教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

固体 NMR 法とシミュレーションによるタンパク質・ペプチド-リン脂質複合体形成原理の理解

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名： 藤原 敏道 (研究室名：機能構造計測学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

ナノディスクは、直径 5–15 nm 程度のディスク状のナノ粒子であり、脂質二分子膜の周囲を両親媒性のポリペプチド鎖が取り囲むことで安定化している。このような粒子は、ドラッグデリバリーシステム (DDS) に用いる担体や、膜タンパク質を水溶液中に分散することで分光学的測定等に基づく機能構造解析を可能にする研究ツールなど、様々な応用が期待されている。我々は、脂質分子と共にナノディスクを形成する両親媒性ペプチド 18A に注目し、脂質-ペプチド集合体の構造・物性評価に関する研究と、化学修飾やアミノ酸置換等に基づくナノディスクの機能・構造制御を通じた応用的研究を行ってきた (Langmuir, 31, 17-21, Colloid Surf. B: Biointerfaces, 146, 423-430)。これまでの本共同研究課題で、この脂質-ペプチド集合体の構造や磁場中での配向が、リン脂質-ペプチド組成や温度に依存して変化することを示し、その集合体形成の熱力学的原理を明らかにした (J. Colloid Interface Sci, 588, 522-530)。また、18A アミノ酸配列の変異により、脂質-ペプチド集合体の形態がナノディスクから線維構造 (ナノファイバー) に変化することを発見した。アミノ酸変異解析によりナノファイバー化するペプチド配列を特定している。さらに、これらの集合体形態を外部刺激によって制御する技術について報告している (ACS Omega, 2, 2935-2944, Langmuir, 37, 713-721)。しかし、この集合体中での分子構造や分子配置、分子間相互作用を含めた集合体の全体構造などは不明であり、構造形成の詳細なメカニズムは明らかでない。2021 年度は、異なるアミノ酸変異を有する 2 つの 18A 変異ペプチドがそれぞれリン脂質ベシクルと混合した際に形成する脂質-ペプチドナノファイバーについて、¹³C 固体 NMR スペクトルを測定し、構造解析をおこなった。その結果、いずれのペプチドもナノファイバー中で α ヘリックスリッチな二次構造を形成していることが明らかとなった。また、Phe, Trp 芳香族領域のスペクトルにペプチド間で有意な差が見られたことから、集合体中でこれらの芳香族アミノ酸の構造および運動性が異なる可能性が示唆された。この違いが、それぞれのナノファイバーの安定性や温度依存性に影響を与えていると考えられる。