

(様式 1-1)

提出日：2023 年 5 月 10 日

2022 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膜タンパク質・ペプチド・リン脂質自己集合体形成の理解

(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)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

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。これまでの研究で、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 について、ナノディスク形成の熱力学的原理を明らかにした (J. Colloid Interface Sci, 588, 522-530)。2022 年度は、18A を二量体化し、そのナノディスク形成能とナノディスク構造の評価、安定性評価をおこなった (Langmuir, 38, 6977–6983)。その結果、二量体化によって 2 つの α ヘリックス形成領域が側方で会合するようにデザインしたペプチドでは、ナノディスク構造形成が促進され、ナノディスクの熱安定性が劇的に向上することが明らかとなった。この安定化は、 α ヘリックスペプチドがナノディスクのふちに結合した際に取りうる構造 (ダブルベルト構造) をあらかじめ形成させることによると考えられる。また、これまでに 18A 変異体(18A[A11C])がリン脂質とナノディスクではなく線維状の集合体 (ナノファイバー) を形成することを発見し報告している (ACS Omega, 2, 2935-2944, Langmuir, 37, 713-721)。2022 年度は、このナノファイバー形成過程の観察をおこない、その形成メカニズムについて検討した (Biophys. Chem. 296, 106985)。その結果、18A[A11C]ペプチドをリン脂質ベシクルに添加した際、まず脂質ベシクルの断片化・可溶化によるナノ粒子形成が起こり、これに続いて線維構造が現れることが明らかとなった。ナノ粒子から線維構造が形成される過程について速度論的解析を行ったところ、ナノファイバー形成反応は二次反応であることが示され、ナノ粒子どうしがランダムに会合することで線維化が起こると示唆された。また、ナノファイバー間での脂質分子交換が脂質ベシクル—脂質ベシクル間での脂質交換速度に比べて 10 倍以上速いことが示され、ナノファイバー中では脂質の置かれている環境がベシクル中とは大きく異なることが示唆された。