

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 13123 号
------	---------------

氏 名 宮崎 裕介

論 文 題 目

Molecular dynamics study of membrane pore formation induced by antimicrobial peptides
(分子動力学法を用いた抗菌ペプチドによる膜細孔形成機構の研究)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	岡崎 進
委員	名古屋大学	准教授	篠田 涉
委員	名古屋大学	教授	堀 克敏
委員	名古屋大学	教授	岡本 祐幸

論文審査の結果の要旨

宮崎裕介君提出の論文「Molecular dynamics study of membrane pore formation induced by antimicrobial peptides (分子動力学法を用いた抗菌ペプチドによる膜細孔形成機構の研究)」は、細菌膜に吸着し細孔を形成することで細菌の内容物の漏出を引き起こし、細菌を死滅させるpore-formingタイプの代表的抗菌ペプチドであるメリチンに対し、分子動力学 (MD) シミュレーションを用いることで実験では明らかになっていない抗菌ペプチドの配置、膜の構造と細孔形成モードの関係を解明している。各章の概要は以下の通りである。

GENERAL INTRODUCTIONでは、抗菌ペプチドが形成した細孔の構造や抗菌ペプチドの膜上でのダイナミクスに対してこれまで実験的に明らかにされてきたことを整理し、その上で本研究において明らかにすべき課題を設定している。同時にMD計算の本課題への適用において問題となる点を論考し、全原子モデルに加えて、粗視化モデルの開発が不可欠であるという結論に至っている。

第1章では、全原子モデルを用いた自由エネルギー計算に基づいて、抗菌ペプチドにより膜に形成された細孔の安定性や細孔形成機構について熱力学的に考察を進めた。メリチン1分子が膜に挿入されるために必要な自由エネルギーが50 kJ/molであり、一方で6または7分子のメリチン分子が細孔形成するために必要な自由エネルギーが5~7 kJ/mol程度であったことから、メリチンが1分子ずつ膜中に挿入後にそれらが膜中で集合して細孔形成する過程よりも複数のメリチン分子が協同的に細孔形成するcollective pore formationがエネルギー的に尤もらしい細孔形成過程であることを明らかにした。

第2章では、細孔形成の動的過程を解明するために不可欠な大規模系の長時間MD計算を実現する粗視化モデルを開発している。そこでは、従来の粗視化モデルでは考慮されていなかった水の分極を取り入れることにより、系の静電相互作用を正しく記述できるモデルとし、構築した粗視化脂質で構成される二重層膜は膜を特徴付ける量である膜面積や面積圧縮率、膜厚の実験値を再現するだけでなく、全原子シミュレーションから得られる分布関数や脂質尾部の秩序パラメータも再現できるようにした。また、粗視化タンパク質モデルはアミノ酸残基の溶媒和自由エネルギーや膜透過自由エネルギー、膜表在タンパクの配向などの実験値や全原子シミュレーションの計算値を再現するように構築した。これらの粗視化モデルは、本研究のみならず物理化学、生物物理化学において幅広い応用分野を有しており、分野の研究の進展に大きな貢献をなし得るものである。

第3章では、構築した粗視化モデルを用いて細孔形成過程の濃度依存性を解明するために、異なるペプチド数/脂質分子数の比を表面に持つ4種類の系に対して長時間MD計算を実行し、中濃度、高濃度で初めて細孔が形成される実験的観察と良好な一致を見た。その上で詳細な形成機構の解析を行い、中濃度では細孔はtoroidal構造を取り、さらに高濃度ではメリチンによる脂質分子の引き抜きが重要であることも示した。このうち後者の観察は、実験で推測されていた形成過程の分子レベルでの実描像を与えるものであり、抗菌作用に関わる細孔形成過程に対して本質的な理解の獲得を可能とした。

CONCLUSIONでは、本研究の結論を与えている。

以上のように本論文では実験のみからでは不可能であった抗菌ペプチドによる細胞膜の細孔形成過程を全原子MD、粗視化MDに基づいて分子論的に解明しており、当該分野における工学的基盤を形成するものとして工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である宮崎裕介君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。