

分子複合体としての生体膜の構造と機能

村田 道雄 (大阪大学・大学院理学研究科・教授)

【研究の概要等】

生命科学最後のフロンティアとして生体膜が注目されている。生体膜中でのみ現れる、生体分子の三次元構造および分子間相互作用が生体膜を研究するための学術的基盤となるが、残念ながら大部分が未解明である。研究が遅れている主な原因として、構造生物学の常套的手段であるX線結晶解析が生体膜に対して適用困難であることが挙げられる。この問題を解決するためには、生体膜を二次元流体としてではなく、脂質を含む分子複合体として捉え直す必要がある。生体膜における相互作用を正確に理解するためには、NMRなど物理化学的測定に加えて、膜結合分子と膜脂質の両方を自在に修飾・標識できる有機化学が重要な役割を果たすであろう。本基盤研究では、分光学的方法と有機合成化学を組み合わせることによって生体膜における生体分子の構造と機能を解明することを目指す。具体的には、脂質二重膜中に形成される生理活性物質の分子複合体の構造解析、および生体膜に形成される脂質マイクロドメイン構造における分子認識に焦点を当てて研究を進める。

【当該研究から期待される成果】

生体膜中における生体膜中でのみ現れる分子認識は、弱い相互作用に基づく微妙なバランスの上に成り立っているため、蛍光やラジカルなどの大きな標識基を導入することによって、本来の構造や機能が失われてしまうことが多い。したがって、化学的な性質を改変することなく実施可能な安定同位体標識が最も有力な方法となる。本研究によって膜中でのみ現れる微妙な相互作用の分子基盤を解明でき、さらに有効な研究手法を開発できれば、最後のフロンティアと言われている生体膜研究の発展に寄与することができる。また、膜と薬物の相互作用は、薬理学・薬物動態学においても重要研究対象であり、本研究の成果が医学・薬学分野に波及することも期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Amphotericin B-ergosterol covalent conjugate with powerful membrane permeabilizing activity. Matsumori, N., Eiraku, N., Matsuoka, S., Oishi, T., Murata, M., Aoki, T. and Ide, T. *Chem. Biol.* **11**, 673-679 (2004).
- 誘導体および同位体標識化合物を用いたアンフォテリシンBイオンチャネル構造の解明、松森信明、大石 徹、村田道雄、*有機合成化学協会誌*、**64**. 502- 513 (2006).

【研究期間】 平成18年度 - 22年度

【研究経費】 29,200,000 円

【ホームページアドレス】

<http://www.ch.wani.osaka-u.ac.jp/lab/murata/>