

ポリオキソメタレートのモデル細胞膜崩壊活性

(山形大理) ○並河英紀・猪股雄介・山口大樹・鵜浦啓

【諸言】金属酸化物クラスターであるポリオキソメタレート (POM) は、その組成や骨格構造に応じた多様な構造および機能物性を示す。中でも、多価のアニオンである POM はペプチドやタンパク質などの生体分子と静電的に相互作用し失活させることが近年報告されている。一方、POM と比較して数桁も大きなサイズを有する細胞などの生体内組織体との相互作用に関しては不明な点が多く、モデル研究に基づいた機構解明が急務の課題として求められている。そこで本研究では、モデル細胞膜(ベシクル)に対して種々の構造を有する POM が示す活性の評価を行うことで、POM によるモデル細胞膜の崩壊機構の解明を目指す。

【実験】本研究で使用した POM は Keggin 型の $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ (以下、 SiW_{12}) および $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ (PW_{12}) と Dawson 型の $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$ (P_2W_{18}) の三種類である。脂質分子には卵黄由来の L- α フォスファチジルコリンを用いた。POM と脂質分子間の相互作用や崩壊活性は π -A 測定、動的光散乱測定 (DLS)、leakage 実験などから評価した。

【結果・考察】本研究で用いたいずれの POM もベシクル崩壊活性を示し、その活性度は $\text{P}_2\text{W}_{18} > \text{SiW}_{12} > \text{PW}_{12}$ となり、POM の価数と相関を有することが明らかとなった(図 1)。その発現機構を検討するため π -A 測定を行った結果、POM 添加による脂質分子の平均占有面積の増加が確認され、POM が静電的に脂質膜へ吸着することで脂質分子の配向変化、すなわち膜構造変化が誘起されたことが示唆された。また DLS 測定から、数十 nm のベシクルが POM 添加により数 nm の微細構造体へと変化していることが明らかとなった。本結果は、POM がベシクル表面に吸着した後に脂質分子を引き抜き surfactant - encapsulated complex (SEC) と呼ばれる微細構造体として脱離したことを示唆する。本現象がベシクル上の多点で発現することで、ベシクル構造の熱力学的安定性が低下し崩壊したものと考えられる。抗菌ペプチドのベシクル崩壊機構がポア形成に起因することと比較すると、POM は生体内の抗菌システムとは異なる機構に基づいたベシクル崩壊機能を発現していると言える。以上より、POM のベシクル崩壊活性の発現機構は、脂質のアンモニウム基への POM の静電的吸着がトリガーとなって誘起される SEC への構造変化であることが示唆された。

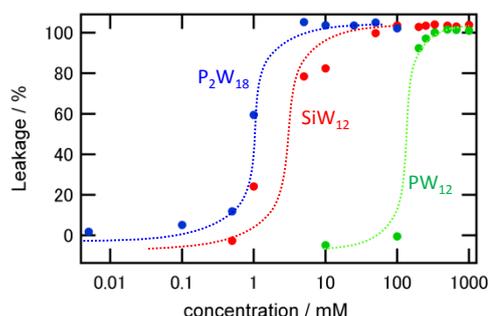


Figure 1. Leakage activities of three POMs. The dotted lines are guides .

Activity of polyoxometalates toward model cell membrane

H. NABIKI, Y. INOMATA, K. UNOURA (Yamagata Univ., nabika@sci.kj.yamagata-u.ac.jp)

A mechanistic understanding of how polyoxometalates (POMs) interact with a model cell membrane is critically important for a true understanding of their activity in biological cells such as cancer cells. Here, we present direct information showing that POMs show destructive activity toward the model cell membrane, via the rapid adsorption of POMs on the lipid bilayer vesicle surface by an electrostatic interaction. The crucial step in causing the vesicle destruction is the structural change into stable POM/lipid conjugates, which are known as surfactant-encapsulated clusters.