



生体環境における脂質と膜活性分子の構造と機能の解明

Structures and Functions of Lipids and Membrane-active Molecules in Biological Environments

村田道雄氏は、一貫して生物機能を有する生体分子、特に、低分子化合物の化学構造と立体配座に関する研究を行った。これら構造解析は、溶液中や結晶中に留まらず、脂質二重膜や分子会合体における生体分子の立体配座研究に発展し、村田氏独自の研究領域を形作っている。特に近年は、生命科学の最後のフロンティアといえる生体膜での脂質の構造や動態を、固体 NMR を用いて原子レベルで解明する研究を行っており、化学的アプローチを導入することによって数多くの成果をあげた。以下に同氏の主な業績を紹介する。

1. モデル膜におけるラフト脂質の立体配座の解明

生体膜における脂質の構造と機能については、膜タンパク質とともに生命科学の最後のフロンティアと目されており、学際的研究が盛んに行われている。特に、脂質ラフト（筏）は、膜脂質の相分離によって生じる微小な（ナノメートル）、短寿命（マイクロ秒）のドメインであり、細胞間情報伝達のプラットフォームとして注目を集めている。

真核生物の生体膜は数千種の脂質から構成されており、その中で膜脂質とタンパク質が相互作用する複雑な分子集合体である。この複雑性がネックとなって脂質ラフト形成を司る脂質の構造と機能の詳細は未解明であった。一方で、原子・分子レベルの研究では、この複雑性を回避するために脂質組成を単純化したモデル膜を用いることが多い。同氏はこの脂質ラフトの難問を解くために、モデル膜における生体膜脂質本来の構造と相互作用を解明することを試みた。すなわち、同氏はモデル膜を用いて生体膜で脂質分子が形成する自己会合体を再現すること、また、極性頭部、中間極性部、炭化水素鎖の各部分について立体配座と動態を精密に解明することに注力した。例えば、化学合成によって脂肪鎖部分の各メチレン基を位置特異的に同位体標識し、固体 NMR によって二重膜中の脂質の揺らぎと配向を綿密に調べ、生体膜と比較した。その結果、典型的ラフト脂質であるスフィンゴミエリンのみが密に充填されたクラスターが、コレステロールの存在時に生じることを実験的に明らかにし、細胞膜上の脂質ラフト形成に関する長年の疑問に答えた。この成果を含み、生体膜の機能を膜脂質の立体配座と分子間相互作用によって解明できることを実証した。

2. 古細菌膜の高熱・高塩濃度耐性を司る枝分かれ脂質の立体配座と平均配向の解明

古細菌膜脂質として、好塩菌 *Halobacterium salinarum* のホスファチジルグリセロリン酸メチルエステル (PGP-Me) を取り上げ、そのメチル分岐鎖の平均的な立体配座を明らかにした。メチル分岐の 3 ヲ所を部分的に重水素化した PGP-Me の固体重水素 NMR によって水和脂質二重膜中のメチル基とメチレン基の立体配座と平均配向を調べ

た。この結果と共同研究者による分子動力学シミュレーションを組み合わせることにより、PGP-Me 鎖が典型的な膜脂質とは異なる平均配向を示すことを明らかにした。すなわち、通常のリン脂質ではすべての C-C 結合が平均すると法線に対して同じ角度を取るが、PGP-Me 鎖の C-C 結合は、膜の法線に対して平行または傾斜した配向を交互に取っていた。この古細菌脂質に特徴的な平均配向はメチル分岐鎖の絡み合いを引き起こし、優れた熱安定性と高塩濃度耐性に重要な役割を果たすと考えられた。

3. 脂肪酸とタンパク質の相互作用・認識機構の解明

膜脂質の構造と機能に関する研究は、脂肪酸と結合タンパク質の相互認識機構の解明に発展した。水溶性の低い長鎖脂肪酸を細胞質中ミトコンドリアへ輸送してエネルギー生産に利用するためには、脂肪酸結合タンパク質 (FABP) が必要である。FABP はどのようなメカニズムで、頭部カルボキシル基以外は炭化水素鎖からなる脂肪鎖の長さを計測するのであろうか。この問題を解くために、共同研究者とともに開発した熱量測定法を用いて両者の親和性を総合的に評価し、さらに高分解能結晶 X 線回折によって、FABP の脂質認識機構を精査した。その結果、心筋型 FABP が、ミトコンドリアにおける β 酸化の基質として重要な炭素数 $C_{10} \sim C_{18}$ の脂肪酸を、結合ポケットの水クラスターにおける水分子数を増減することによって、ほぼ同じ親和性で取り込むことを明らかにした。これらの知見は、タンパク質が鎖長の異なる多様な脂質を認識する一般的機構の解明に役立つ。

4. 生物活性天然物の膜中での自己集合体の構造決定

同氏は脂質二重膜に結合して生物活性を表す天然有機化合物の構造研究を長年行ってきた。例えば、渦鞭毛藻の抗真菌物質アンフィジノール、抗生物質アンフォテリシン B や植物由来サポニンについて膜中で形成される分子会合体や膜脂質との相互作用を解明した。特に、有機合成と固体 NMR を駆使することによって、アンフォテリシン B の薬理作用を担うイオンチャネル会合体の構造決定に最近成功したことは特筆に値する。

以上のように、村田氏の研究は、生体分子や天然物の構造解析の概念を拡張することによって、化学・生物学の境界領域における新展開の契機となっている。さらに、近年では生体モデル膜における脂質分子の立体構造や相互作用に研究を発展させた。これらの成果は生体分子化学に留まらず、天然物化学や生物物理学などの幅広い関連領域に影響を与えた。よって、同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。