

---

## 2017年度日本膜学会膜学研究奨励賞

---

2017年度日本膜学会膜学研究奨励賞受賞者は下記の通りです。5月27日、日本膜学会総会において表彰式が行われました。

### 2017年度日本膜学会膜学研究奨励賞受賞者

池田恵介（富山大学大学院医学薬学研究部）  
原矢佑樹（国立医薬品食品衛生研究所）



膜学研究奨励賞授賞式（写真提供：首都大学東京）

### 2017年度日本膜学会膜学研究奨励賞審査委員会

委員長 高野幹久

### 審査委員

生体膜：浅野真司・奥野貴士・小暮健太朗・越野一朗・後藤雅宏・丸中良典  
人工膜：川勝孝博・谷口雅英・中尾真一・宮田隆志・山口猛央・吉川正和

---

## ● 2017年度日本膜学会膜学研究奨励賞受賞者

---

池田恵介（富山大学大学院医学薬学研究部）

脂質二分子膜構造を有するディスク状ナノ粒子の創成とその物性評価・応用に関する研究

### 受賞対象となる研究に関する論文等

- 1) Kondo H, Ikeda K, Nakano M : “Formation of Size-Controlled, Denaturation-Resistant Lipid Nanodiscs by an Amphiphilic Self-Polymerizing Peptide”, *Colloid Surf. B : Biointerfaces*, Elsevier B.V., **146**, 423-430 (2016)
- 2) Sugiura Y, Ikeda K, Nakano M : “High Membrane Curvature Enhances Binding, Conformational Changes, and Fibrillation of Amyloid- $\beta$  on Lipid Bilayer Surfaces”, *Langmuir*, American Chemical Society, **31**(42), 11549-11557 (2015)
- 3) Ikeda K, Nakano M : “Self-Reproduction of Nanoparticles through Synergistic Self-Assembly”, *Langmuir*, American Chemical Society, **31**(1), 17-21 (2015)

### 受賞者の研究内容

池田恵介氏は、脂質分子と両親媒性ペプチドからなる、脂質二分子膜構造を有するディスク状ナノ粒子、ナノディスクの研究に取り組んできた。一連の研究概要を以下に記載する。

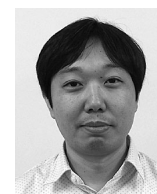
近年、ナノディスクは薬物輸送の担体や膜タンパク質の機能・構造解析の研究ツールなど、さまざまな応用が期待されている。しかしながら、ナノディスク自体の物性を改変し、それを評価する手法は充分には進展していなかった。

池田氏は、両親媒性ペプチドに化学修飾を施すことで、集合体中でペプチドが自己重合し、ナノディスクの熱および変性剤に対する安定性を大幅に向上させることに成功し、脂質とペプチドの混合比を調節することで、粒子中の二分子膜の直径を制御できることを、動的光散乱や電子顕微鏡観察により明らかにした。一方で、同氏はナノディスクに生命に類似した自己複製能を付与することに成功し、ヘテロな分子集合体が動的な過程を経て増殖することを示すと同時に、集合体の自己複製の新たなメカニズムを明らかにした。また、粒子の形態をディスク状だけでなくファイバー状に制御・変換できることも明らかにしている。

以上のように、ナノディスクを用いた池田氏の研究成果は、ドラッグデリバリーシステムや膜タンパク質機能

構造解析のみならず、原始生命の理解や疾患メカニズムの解明といった広範な分野の研究において進展が見込まれるものであり、本賞の受賞に値するものである。(推薦人 中野 実)

## 池田恵介 (Ikeda Keisuke)



この度は、日本膜学会第39年会におきまして、日本膜学会膜学研究奨励賞という荣誉ある賞を頂戴し、誠に光栄に存じます。ご指導を賜りました日本膜学会の諸先生方、関係者の皆さまに心より感謝申し上げます。

私はこれまで、細胞の内と外を区切る境界であり、様々な生命現象の舞台となる生体膜に強い興味を持ち、生体膜現象を物理化学的に理解することを目指して研究を進めて参りました。特に現在は、生体膜構造を模倣する新たなモデル系であるナノディスクに興味を持っています。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ます。このような粒子は、ドラッグデリバリーシステムに用いる担体や、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ます。私は、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に注目し、脂質-ペプチド集合体の構造・物性評価に関する研究と、ナノディスクの機能・構造制御を通じた応用的研究をおこなってきました。化学的なアプローチを駆使して両親媒性ペプチドを改変することで、ナノディスクに様々な構造や機能を付加し、新たな価値を創出することを指向しています。例として、自己重合性ペプチドを用いた安定かつサイズ制御可能な脂質-ペプチドナノディスクの開発や、ナノディスクによる人工自己複製反応系の構築等に取り組んできました。また、ナノディスク研究と並行して、アルツハイマー病アミロイド $\beta$ タンパク質が、脂質二分子膜と相互作用し、膜上で凝集する機構の解明を目指しています。今後、新たに開発したナノディスク系を利用することで、脂質二分子膜上におけるアミロイド $\beta$ 凝集中間体の機能構造を解明する研究や、生体膜の動的構造制御につながる研究をおこなっていきたくと考えております。

本研究奨励賞の受賞を励みに今後も一層努力を重ね、膜学の発展に少しでも貢献できれば幸いです。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

## 原矢佑樹 (国立医薬品食品衛生研究所)

### アルギニンペプチドの生体膜透過機構に関する物理化学的研究

#### 受賞対象となる研究に関する論文等

- 1) Takechi (Haraya) Y, Yoshii H, Tanaka M, Kawakami T, Aimoto S, Saito H : Physicochemical Mechanism for the Enhanced Ability of Lipid Membrane Penetration of Polyarginine, *Langmuir*, American Chemical Society, **27**(11), 7099-7107 (2011)
- 2) Takechi (Haraya) Y, Tanaka H, Kitayama H, Yoshii H, Tanaka M, Saito H: Comparative Study on the Interaction of Cell-Penetrating Polycationic Polymers with Lipid Membranes, *Chemistry and Physics of Lipids*, Elsevier B.V., **165**(1), 51-58 (2012)
- 3) Takechi (Haraya) Y, Nadai R, Kimura H, Nishitsuji K, Uchimura K, Sakai-Kato K, Kawakami K, Shigenaga A, Kawakami T, Otaka A, Hojo H, Sakashita N, Saito H : Enthalpy-driven interactions with sulfated glycosaminoglycans promote cell membrane penetration of arginine peptides, *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, Elsevier B.V., **1858**(6), 1339-1349 (2016)

#### 受賞者の研究内容

原矢佑樹氏は、共焦点レーザー顕微鏡観察法、超高感度熱量測定法、高分解能溶液多核核磁気共鳴法などの先端分析手法をはじめとする種々の物理化学的測定手法を駆使し、アルギニンに富む正荷電ペプチド (アルギニン

ペプチド)が、膜タンパク質や細胞膜輸送のエンドサイトーシスを介することなく疎水障壁である細胞脂質膜を物理的に透過する現象の機構解明に取り組んできた。

原矢氏は、アルギニンペプチドの細胞取り込みを誘起する受容体として知られる細胞膜表面糖鎖の硫酸化グリコサミノグリカンが、同ペプチドの細胞膜透過をも制御する分子であることを示し、グリコサミノグリカンへの結合に伴う種々のアルギニンペプチドの反応熱量と、それらペプチドの細胞膜透過量が正相関にあることを明らかにした。

また原矢氏は、アルギニン残基との相互作用により脂質膜の疎水部が摂動を受け、結果として過渡的に形成される膜負曲率構造の細孔(ポア)の親水領域を通じて、アルギニンペプチドが脂質膜を透過するという機構を提示した。同じ塩基性アミノ酸のリジンとアルギニンの物理化学的特性の違いを検討した研究では、膜摂動作用はアルギニンの方が強いことを明らかにし、これがアルギニンの2つの特性、すなわち、 $\alpha$ -ヘリックス構造形成の促進と静電的かつ疎水的な膜相互作用に起因することを報告した。

以上の成果は、高分子医薬品の細胞内送達を可能にする薬物輸送ペプチドの創製における基盤的知見となるのみならず、生体膜作用ペプチドの膜透過およびポア形成を支配する共通原理の解明という膜科学における新たな研究へと発展することが期待され、奨励賞の受賞に値するものと確信する。(推薦人 斎藤博幸)

## 原矢佑樹 (Haraya Yuki)



この度は、日本膜学会第39年会におきまして膜学研究奨励賞の受賞者に選定いただき誠にありがとうございます。伝統ある本学会より自身の研究を奨励していただける事は格別の喜びであります。現会長の高野幹久先生をはじめ、役員の方、先生方、学生時代よりご指導をいただいている京都薬科大学斎藤博幸先生、姫路獨協大学でご指導をいただいた岡村恵美子先生、共同研究者の皆様、本学会に関係する全ての方々に、この場をおかりして心よりお礼申し上げます。

アルギニンペプチドの生体膜透過機構に関する物理化学的研究は、私が大学院生の時より斎藤博幸先生指導のもとでスタートし、幸運にもこれまで継続的に取り組むことができた研究課題です。生物学に関連した教科書等の書籍では、「イオン性物質は疎水領域の細胞脂質膜を物理的に直接透過しない、故に生物はトランスポーターのような膜タンパク質を利用してこれを輸送する」と書かれていますが、本研究が対象とするアルギニンペプチドは、この常識に反して細胞膜を透過する事が知られるカチオン性のペプチドです。その細胞膜透過機構の解明は、学術的に重要であると同時に、創薬ターゲットを細胞内分子にまで拡張した革新的医薬品の最有力候補である高分子薬物の効率的な細胞内送達を可能にする薬物輸送ペプチドの創製にもつながると考えています。これまでに、細胞膜上の硫酸化糖鎖ならびに細胞膜脂質とのアルギニンペプチドの相互作用に焦点を当て、その細胞膜透過性との関連を明らかにしてきました。しかし、アルギニンペプチドに高分子修飾や環状構造化といった実用化を志向したペプチド修飾技術を適用した場合の影響や、細胞膜で見られる脂質の非対称分布及びその多様な組成といった生体膜の持つ構造特性の影響、細胞膜上に存在する他の分子との相互作用の影響等、明らかにすべき点はまだ残されております。一方で、本研究を通じて、カチオン性ペプチドの機能である細胞膜透過ならびに抗菌・抗がん作用を制御する共通機構の存在が示唆されており、新たな膜科学研究の可能性が見えてきました。

今後、以上の点を踏まえて本研究を推進していくとともに、自身の強みとしている物理化学的分析手法の生体膜研究における展開を通じて、微力ながら膜学会全体の発展に貢献したいと考えておりますので、今後とも変わらぬご指導ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。