

機能性金属酸化物クラスターによる細胞膜崩壊機構の発現

Activity of metal oxide clusters toward model cell membrane

山形大理 ○並河 英紀, 山口 大樹, 猪股 雄介, 鶴浦 啓

Yamagata Univ. ○Hideki Nabika, Daiki Yamaguchi, Yusuke Inomata, Kei Unoura

E-mail: nabika@sci.kj.yamagata-u.ac.jp

生理活性を有するナノ材料は、従来の生理活性分子等とは異なった活性機構や付加機能を有する事が期待され創薬的視点からも多くの研究がなされている[1]。その様な中、金属酸化物で構成されるアニオン性クラスターのポリオキソメタレート (POM) は、同程度のサイズを有するペプチドや酵素に対し生理活性機能を有することが報告されてきた。一方、POM に対して数桁も大きな細胞に対する活性は不明な点が多く、モデル細胞膜などを用いた研究が必要とされていた。そこで本研究では、種々の POM とモデル細胞膜との間の相互作用を検証することで、POM が細胞膜へ及ぼす活性機構の解明を行うことを目的とした。

まず、NBD-PE を添加した egg-PC を自発展開法にてガラス基板上に作成した。自発展開法では、二重膜が二層あるいは三層以上に積層化した構造が簡便に得られるため、強い相互作用を及ぼす固体基板と直接接触していない二重膜を用いた評価が可能となる。POM 添加前の顕微鏡像およびヒストグラム解析より、一層目の基板支持二重膜上に積層化した二層および三層二重膜が形成していることが分かる (図 1)。ここへ 162 μM となるように POM の一種であるケイタングステン酸

($\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}^{4-}$) を添加した結果、ガラス基板に直接支持された一層目の二重膜を残し、その上に積層していた二層目および三層目の二重膜が徐々に脱離する挙動が確認された。つまり、固体基板による安定化を受けた二重膜以外は、POM によりその構造が崩壊されることが明らかとなった。また、POM 添加による二重膜構造の崩壊は leakage 実験からも支持された。更に、高い価数を有する POM において leakage 活性が顕著であること、 π -A 実験から POM が二重膜に吸着することで膜構造歪が誘起されること、動的光散乱実験からは POM 添加後にベシクルが数 nm 程度の微小構造体へ転移していることなどから、アニオン性 POM が egg-PC 頭部のカチオン性アンモニウム基へ静電吸着し構造変化を誘起した後に POM と脂質分子からなる超分子構造として二重膜から脱離し、これが二重膜構造の崩壊を引き起こしていることが示唆された[2]。本機構からは細胞膜の物性が崩壊の速度論を支配することが予想されるため、細胞膜選択性、つまり細胞選択性を有するターゲティング薬剤としての応用が期待される。

[1] N. Cioffi, M. Rai (Eds), *Nano-Antimicrobials: Progress and Prospects*, Springer (2012).

[2] H. Nabika, Y. Inomata, E. Itoh, K. Unoura, *RSC Adv.*, **3**(44), 21271-21274 (2013).

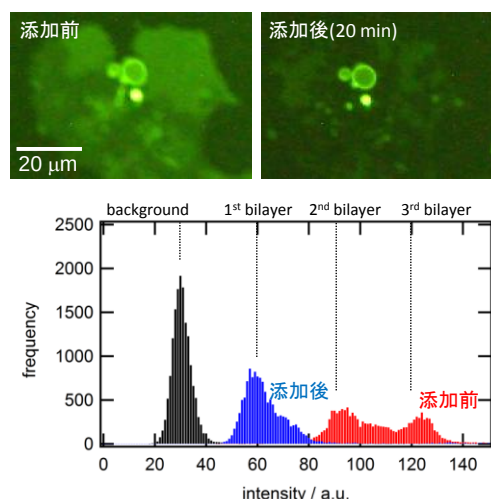


図 1. POM 添加前後の NBD-PE 添加 egg-PC 膜の蛍光顕微鏡像と蛍光強度ヒストグラム。