



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Lipopolysaccharide-bound structure of the antimicrobial peptide cecropin P1 determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	白, 美花
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第12371号
Issue Date	2016-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62465
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	BAEK_Mihwa_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 BAEK Mihwa

審査担当者	主 査	准教授	相 沢 智 康
	副 査	教 授	出 村 誠
	副 査	教 授	姚 関
	副 査	講 師	菊 川 峰 志

学 位 論 文 題 名

Lipopolysaccharide-bound structure of the antimicrobial peptide cecropin P1
determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy
(NMR 法による抗菌ペプチドセクロピン P1 の LPS 結合構造の解析)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

抗菌ペプチドは自然免疫を担う因子の一つであり、グラム陰性菌、陽性菌、真菌、ウイルス等に対して、広い活性を持つことが知られており、抗生物質に代わる物質の候補としても期待されているが、その作用機構には未知の点が多い。本学位論文著者は、線虫由来の抗菌ペプチドである cecropin P1 (CP1)を対象として、グラム陰性菌細胞外膜の構成成分であるリポ多糖との相互作用時の立体構造について核磁気共鳴(NMR)法を用いて解析し、その作用機構についての研究を進めた。

リポ多糖は水溶液中で高分子量のミセル構造を形成するため、これに結合した CP1 の立体構造情報を NMR 法により直接測定することは困難である。そこで著者は、CP1 と CP1-リポ多糖複合体の交換状態において CP1 からの転移 NOE を観測することにより、CP1 のリポ多糖結合時の構造情報の解析を試みた。また、遺伝子組換え技術を用いて安定同位体標識した CP1 を調製することで、その解析を効率的かつ精密に進めることに成功した。その結果、リポ多糖結合時には CP1 分子の C 末端側のみで、 α -ヘリックス構造に特徴的な NOE 信号が観測されることを明らかにし、この NOE 情報に基づく構造計算の結果から、Lys15-Gly29 までの領域が収束した α -ヘリックス構造を形成していること、この α -ヘリックス上に、Lys15、Lys16、Arg17 の塩基性残基が集合したクラスターや、Ile18-Ile26 までの多くの疎水性残基を含む表面が形成されていることを示した。さらに、この立体構造に基

づいたドッキング計算を行い、リポ多糖との相互作用に関与する残基を検討し、クラスターを形成する塩基性残基がリポ多糖のリン酸基を、疎水性残基が脂肪鎖をそれぞれ認識する形で相互作用しているモデルを提示した。この結果から、CP1 のリポ多糖認識機構は、従来までに報告がある他の cecropin ファミリーに属するペプチドとは大きく異なることも示し、さらに、解析から明らかになった相互作用領域を欠損した CP1 変異体を調製し、そのグラム陰性菌に対する抗菌活性を測定することで、この領域が活性発現にも重要であることを証明した。

現在までに CP1 のリポ多糖との相互作用に関して、NMR 法を用いて解析を進めた報告は無く、また、安定同位体標識した抗菌ペプチドをリポ多糖との相互作用解析に応用した例も初めての報告であり、著者の研究成果が抗菌ペプチドの構造生物分野での研究に対して貢献するところは大きい。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。