

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04361

研究課題名(和文) 単一巨大リポソーム法による抗菌ペプチドと膜透過ペプチドの機能のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms of functions of antimicrobial peptides and cell-penetrating peptides using the single giant unilamellar vesicle (GUV) method

研究代表者

山崎 昌一 (Yamazaki, Masahito)

静岡大学・電子工学研究所・教授

研究者番号：70200665

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：マガニン2などの抗菌ペプチドのポア形成やトランスポータン10 (TP10) などの膜透過ペプチドの膜透過などの機能のメカニズムを解明するために、膜の張力などの要因がそれらの機能に与える効果を単一巨大リポソーム法により研究した。マガニン2が誘起するポアは膜の張力が活性化するポアであることを明らかにし、初期段階でのポア形成の定量的な理論を構築した。TP10の膜透過性に対する膜の力学的性質の効果を明らかにし、膜透過のメカニズムの新しい仮説を提案した。さらに、他の抗菌ペプチド(ラクトフェリシンBとラクトフェリシンB (4-9))や膜透過ペプチド(オリゴアルギニン)の機能の素過程を解明した。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the mechanisms of pore formation induced by antimicrobial peptides (AMPs) such as magainin 2 and entry of cell-penetrating peptides (CPPs) such as transportan 10 (TP10) into vesicle lumen, we investigated the effects of several factors such as membrane tension on these functions using the single giant unilamellar vesicle method. We found that a magainin 2-induced pore is a stretch-activated pore and constructed a quantitative model of the initial stage of magainin 2-induced pore formation. We found the effects of mechanical properties of lipid bilayer (such as tension and cholesterol) on entry of TP10 into single GUVs, and proposed a hypothesis on the mechanism of entry of TP10 across lipid bilayers. We also revealed the elementary processes of functions of other AMPs (lactoferricin B and lactoferricin B (4-9)) and CPPs (oligoarginine).

研究分野：生物物理学

キーワード：一分子科学 生体膜 巨大リポソーム 抗菌ペプチド 膜透過ペプチド(細胞透過ペプチド) ポア形成 膜透過 膜張力

1. 研究開始当初の背景

細胞膜などの生体膜と水溶性の蛋白質/ペプチドの相互作用は受容体などの膜蛋白質が関与する場合もあるが、抗菌ペプチドや膜透過ペプチド(細胞透過ペプチド)などのように生体膜の脂質膜領域が相互作用のターゲットになるものが多い。しかし、それらのペプチドの機能のメカニズムは良くわかっていない。一方、我々が開発した単一巨大リポソーム(GUV)法により、これらのペプチドと脂質膜の相互作用によって生じるポア(小さい孔)の形成やペプチドの膜透過の素過程が明らかになりつつある。

2. 研究の目的

マガニン 2 (Mag) などの抗菌ペプチドのポア形成やトランスポータン 10 (TP10) などの膜透過ペプチドの膜透過のメカニズムを解明するために、膜の張力などの因子がこれらのペプチドのポア形成や膜透過の素過程に与える効果を単一 GUV 法により研究する。同時にこれらのペプチドと脂質膜の相互作用の結果生じる膜の構造の変化を、種々の物理的な測定法(マイクロピペット吸引法、X線小角散乱など)で研究することにより、膜透過やポア形成の機能と膜の構造変化の相関を調べる。上記の実験結果に基づいて、ペプチドによるポア形成やペプチドの膜透過の定量的な理論的研究を行い、実験結果と比較考察する。

3. 研究の方法

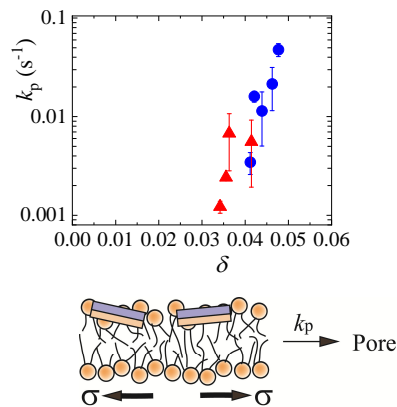
ペプチドによるポア形成の速度やポアの大きさなどの特性の測定やペプチドの膜透過の測定は我々が開発した単一 GUV 法 (*Phys. Chem. Chem. Phys.* 16, 15752, 2014) を用いた。脂質膜は主にジオレオイルホスファチジルグリセロール(DOPG)とジオレオイルホスファチジルコリン(DOPC)の混合膜を用いた。膜張力の制御や膜の面積変化はマイクロピペット吸引法を用いた。蛍光ラベルしたペプチドの存在位置とポア形成の関係は共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM)を用いた。膜構造の変化は、SPRING-8 や Photon Factory の X 線小角散乱法を用いた。

4. 研究成果

(1) 抗菌ペプチド・Mag のポア形成における膜張力の役割

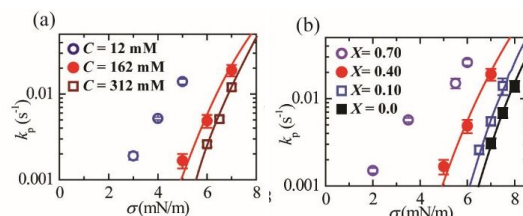
Mag が DOPG/DOPC-GUV の脂質膜に結合すると、GUV の膜の面積が増大し、その増加率 δ が Mag の膜表面濃度 X に比例することを見出した。我々の研究により Mag のポア形成速度定数 k_p が X に依存して増大することがわかっているので、この結果は k_p が δ とともに増大することを示す。また、GUV の膜に外力により張力をかけると、Mag によるポア形成が活性化され、 k_p が増大した。さらに、蛍光プローブをラベルした Mag (CF-Mag) と

GUV の相互作用を CLSM を用いた単一 GUV 法により研究した。この結果、Mag が脂質膜に結合して膜表面濃度が一定になってからポアを形成する直前までの長い間 Mag の表面濃度は一定で、ポア形成の直前の 4-32 秒前から増大することがわかった。これらの結果は、Mag がポア形成の直前まで外側の単分子膜のみに存在することを示す。つまり、Mag の外側の単分子膜への結合が膜に張力を発生させて膜を伸展し、それがポア形成の原因になる。以上の結果は、Mag が誘起するポアは張力が活性化するポアであることを示す。(*Langmuir*, 31, 3391, 2015)。



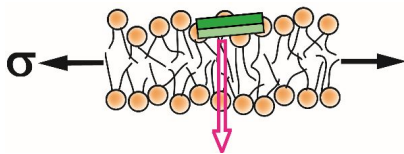
(2) 張力による脂質膜中のポア形成の研究

Magのポア形成との比較のために、外力による脂質膜のポア形成を研究した。張力によるDOPG/DOPC膜中のポア形成に対する静電相互作用の効果を我々が開発した方法 (*Langmuir*, 29, 3848, 2013) を用いて研究した。水溶液中の塩濃度が減少するにつれて(下図(a))、あるいは表面電荷密度が増大するにつれて(下図(b))、張力によるポア形成の速度定数が増大した。この結果は、脂質膜の表面電荷に基づく静電相互作用が増加するにつれて、張力による膜のポア形成の速度定数が増大することを示す。次に、その静電相互作用の効果を理論的に解析し、プリポアの自由エネルギーに対する静電相互作用の効果を定量的に求めた。第一通過時間的手法を用いて速度定数の理論式を求め、それが実験結果をよく説明することを示した (*Phys. Rev. E*, 92, 012708, 2015)。また、速度定数の温度依存性からポア形成の活性化エネルギーを求め、初めて成功し、その張力依存性から活性化エネルギーは張力に依存しない項と張力に反比例する項の和で表されることを実験的に見出した。(*J. Chem. Phys.*, 143, 081103, 2015; *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18, 13487, 2016)



(3) 膜透過ペプチド・TP10 の膜透過に対する膜張力の効果

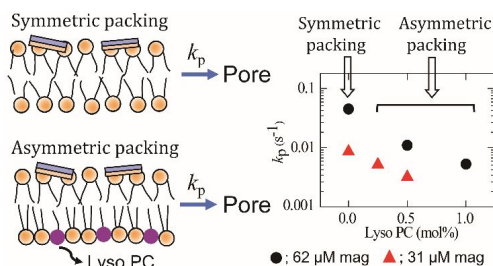
TP10 の膜透過性に対する脂質膜の力学的性質の効果の研究した。まず、マイクロピペットで GUV に種々の張力を与えた状況下で、蛍光ラベルした TP10 (CF-TP10) の膜透過性やその素過程を、我々が開発した方法 (小さな GUV を含む GUV と蛍光ラベルした膜透過ペプチドの相互作用を単一 GUV 法で調べる方法; *Biochemistry*, 53, 386, 2014) を用いて CLSM により研究した。GUV 膜の張力が増加するにつれて、CF-TP10 の GUV 内腔への侵入速度は増大した。また、膜に高濃度のコレステロールが存在する場合は CF-TP10 の GUV 内腔への侵入は起こらないことを見出し、それは CF-TP10 の GUV の外側の単分子膜から内側の単分子膜への移動が抑制された結果であることを明らかにした。一方、高濃度の CF-TP10 は AF647 の漏れを誘起するポアを膜内に形成し、そのポアを介して GUV 内腔へ侵入した。以上の結果から TP10 の膜透過のメカニズムを提案した。(*Langmuir*, 33, 2433, 2017)。



(4) Mag のポア形成に対する非対称な脂質パッキングの効果とポア形成の理論的構築

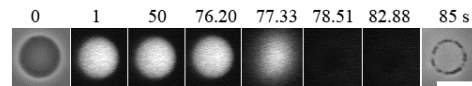
Mag の脂質膜中のポア形成のメカニズムを解明するために、外側の単分子膜と内側の単分子膜が非対称な脂質組成を持つ GUV と Mag の相互作用を単一 GUV 法により研究した。まず、内側の単分子膜だけが lyso-PC を持つ非対称な DOPG/DOPC-GUV を構築する方法を新たに開発し、内側の単分子膜のパッキングが外側の単分子膜より大きいことを実験的に示した。その非対称なパッキングを持つ GUV 中の Mag のポア形成の速度定数 k_p は、lyso-PC の濃度が高くなるにつれて (非対称性が増大するにつれて) 減少した。

一方、Mag のポア形成の初期過程の定量的な理論モデルを構築し、それが k_p の膜表面濃度依存性の実験結果を定量的に説明することができることを示した。また、この理論モデルは、 k_p の lyso-PC 濃度依存性も定量的に説明することができた。(*Langmuir*, 34, 3349, 2018)。



(5) 抗菌ペプチド・ラクトフェリシン B (LfcinB) の脂質膜中のポア形成の研究

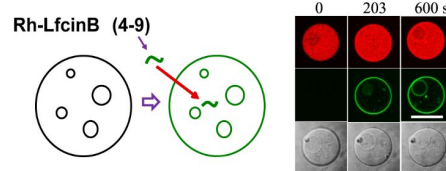
まず大腸菌と LfcinB の相互作用を調べ、LfcinB が大腸菌の細胞膜を破壊して Sytox green を内部に侵入させることを明らかにした。次に単一 GUV 法により LfcinB と DOPG/DOPC-GUV の相互作用を研究した結果、LfcinB が GUV 内部の蛍光プローブを急速に流出させることを見出し、その統計的な解析によりポア形成の速度定数を求めた。一方、位相差顕微鏡を用いた単一 GUV 法により LfcinB と DOPG/DOPC-GUV の相互作用を研究した結果、33 ms 以内に GUV の直径が少し小さなものに変化することがわかり、「局所的な破裂」と名づけた。急速な漏れは、膜の局所的な破裂によって起こっていることがわかった。さらに、膜の表面電荷による静電相互作用が増大すると、ポア形成の速度定数が増大することを見出した。(*Biochemistry*, 54, 5802, 2015)。



(6) 抗菌ペプチド・ラクトフェリシン B (4-9) (LfcinB (4-9)) の膜透過の研究

LfcinB (4-9) の抗菌活性のメカニズムを解明するために、LfcinB (4-9) と GUV や大腸菌との相互作用を研究した。LfcinB (4-9) が大腸菌と相互作用したときに、SYTOX Green の大腸菌細胞質への侵入は検出されなかった。また GUV との相互作用において、ポア形成が観測されなかった。これらのことは、LfcinB (4-9) が大腸菌の細胞膜にダメージを与えないことを示す。一方、LfcinB (4-9) の膜透過性やその素過程を、CLSM を用いた単一 GUV 法により研究した。DOPG/DOPC 膜の GUV との相互作用では、水溶性の蛍光プローブである AF647 の漏れを誘起せずに蛍光ラベルした LfcinB (4-9) (Rh-LfcinB (4-9)) は GUV 内腔に侵入した

また、カルセインを細胞質に含ませた大腸菌との相互作用では、カルセインの漏れを起こさずに Rh-LfcinB (4-9) は大腸菌の細胞質に侵入した。LfcinB (4-9) や Rh-LfcinB (4-9) が DNA に結合することが蛍光分光法からわかった。以上の結果から LfcinB (4-9) や Rh-LfcinB (4-9) の抗菌活性は細胞膜の破壊ではなく、膜を透過して細胞質内の DNA 等に結合することによると考えられる。(*Biochemistry*, 56, 4419, 2017)。



(7) 浸透圧が誘起する脂質膜中の張力の大きさの直接的評価

浸透圧がかかった DOPC 膜の GUV の張力によるポア形成の速度定数を我々が開発した方法(*Langmuir*, 29, 3848, 2013) により測定し、その速度定数が浸透圧にどのように依存するかを調べた。その解析により、浸透圧が誘起する脂質膜の張力を実験的に求めることに初めて成功し、構築した理論からもとまる値と実験誤差範囲内で一致することを見出した。さらに浸透圧による脂質膜のポア形成の速度の張力依存性を求めることに初めて成功した。(*Biophys. J.*, 111, 2190, 2016)。

(8) 低い pH により誘起される生体膜の L_{α} 相から Q_{II}^D 相への相転移の活性化エネルギー

生体膜や脂質膜の双連続キュービック相 (Q_{II} 相) は 3 次元的に規則的につながった膜である。膜透過ペプチドの膜透過には Q_{II} 相の膜の特徴的な曲率 (極小曲面) が重要であるという仮説がある。その真偽を確認するためにも、 Q_{II} 相の構造安定性の研究は重要である。我々は、膜の表面電荷 (負電荷を持つ脂質の膜内濃度、または膜界面に結合する荷電ペプチド濃度で制御) による静電相互作用の変化により異なる Q_{II} 相間の相転移や Q_{II} 相と L_{α} 相の多重層リポソーム (MLV) の間の相転移が誘起されることを発見し、系統的な研究を行ってきた

今回はストップフローの装置と SPring-8 の放射光を組み合わせた時分割 X 線小角散乱法を用いた研究により、低い pH で誘起されるジオレオイルホスファチジルセリン (DOPS) とモノオレイン (MO) の混合膜の液晶 (L_{α}) 相からキュービック (Q_{II}^D) 相への相転移の素過程 (初期の L_{α} 相からヘキサゴナル II (H_{II}) 相への転移とその後の H_{II} 相から Q_{II}^D 相への転移) の活性化エネルギーを求めることに成功した。(*Langmuir*, 32, 1327, 2016)。

(9) 膜透過ペプチド・オリゴアルギニンの膜透過の素過程の研究

オリゴアルギニン (R_9) の膜透過性やその素過程を、単一 GUV 法を用いて CLSM により研究した。DOPG/DOPC 膜の GUV との相互作用では、AF647 の漏れを誘起せずに蛍光ラベルした R_9 (CF- R_9) は GUV 内腔に侵入した。CF- R_9 による GUV 膜の蛍光強度の時間変化の解析から、CF- R_9 の膜への結合速度や脱離速度を求めた。一方、DOPG/DOPC 膜に比べて力学的に弱い膜である DLPG/DTPC (2/8) 膜の場合も DOPG/DOPC 膜の場合とほぼ同じ結果を得たが、6 分後の GUV 内腔への侵入確率は DLPG/DTPC (2/8) 膜が DOPG/DOPC (2/8) 膜よりも大きく、GUV 内腔への侵入速度が大きいことがわかった。さらに、DLPG/DTPC (4/6) 膜の場合は、CF- R_9 は

AF647 の漏れを誘起するポアを膜内に形成し、そのポアを介して CF- R_9 は GUV 内腔へ侵入した。以上の結果から R_9 の膜透過性のメカニズムの仮説を提案した。(*Biochemistry*, 55, 4154, 2016)。

(10) 膜透過ペプチドの膜透過および GUV 内腔への侵入の新しい方法の開発

我々が開発した従来の方法 (小さな GUV を含む GUV と細胞透過ペプチドの相互作用を単一 GUV 法で調べる方法;*Biochemistry*, 53, 386, 2014) は膜透過ペプチドの GUV 内腔への侵入の高感度な測定法であった。今回は、この測定法ではできなかった膜透過ペプチドの GUV 内への侵入にともなう GUV 内腔の膜透過ペプチドの濃度の時間的変化を連続的に測定する方法を開発した。この方法では、GUV 内腔に直径 100 nm の小さな脂質膜のリポソーム (LUV) を含む GUV と蛍光ラベルした膜透過ペプチドの相互作用を CLSM を用いた単一 GUV 法で調べる。この方法を用いて TP10 の単一ベシクル (GUV) への侵入の連続的な検出に成功した。また、膜透過ペプチドの GUV 内の拡散や GUV 内腔での濃縮効果についても記載されている。(*Chem. Phys. Lipids*, 212, 120, 2018)。

(11) 膜透過ペプチドの脂質膜ベシクルや細菌への侵入の素過程のミニ総説

この総説では、3 種類の方法による膜透過ペプチドの脂質膜ベシクルへの侵入のこれまでの研究成果がまとめられ、それらの方法論の利点と欠点が記載されている。特に、その中の一つである我々が開発した小さな GUV を内腔に含む GUV を用いた方法について詳細に記載されている。さらに、細菌の細胞への膜透過ペプチドの侵入の研究についてもまとめられている。(*Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 102, 3879, 2018)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

M. Hasan, S. K. Saha, M. Yamazaki, Effect of membrane tension on transbilayer movement of lipids, *J. Chem. Phys.* 査読有、in press, 2018.

M. Hasan, M. A. S. Karal, V. Levadnyy, M. Yamazaki, Mechanism of initial stage of pore formation induced by antimicrobial peptide magainin 2, *Langmuir*, 査読有, 34, 3349- 3362, 2018. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b04219

M. M. R. Moghal, M. Z. Islam, S. Sharmin, V. Levadnyy, M. Moniruzzaman, M. Yamazaki, Continuous detection of entry of cell-penetrating peptide transportan 10 into single vesicles, *Chem. Phys. Lipids*, 査読

有、212, 120-129, 2018. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2018.02.001

M. Z. Islam, S. Sharmin, M. Moniruzzaman, M. Yamazaki, Elementary Processes for the Entry of Cell-Penetrating Peptides into Lipid Bilayer Vesicles and Bacterial Cells, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 査読有、102, 3879- 3892, 2018. DOI: 10.1007/s00253-018-8889-5

T. Oka, M. Hasan, M. Z. Islam, M. Moniruzzaman, M. Yamazaki, Low-pH-Induced Lamellar to Bicontinuous Primitive Cubic Phase Transition in Dioleoylphosphatidylserine /Monoolein, *Langmuir*, 査読有、33, 12487-12496, 2017. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b02512

M. Moniruzzaman, M. Z. Islam, S. Sharmin, H. Dohra, M. Yamazaki, Entry of a Six-Residue Antimicrobial Peptide Derived from Lactoferricin B into Single Vesicles and *Escherichia coli* Cells without Damaging their Membranes, *Biochemistry*, 査読有、56, 4419-4431, 2017. DOI: 10.1021/acs.biochem.6b01274

M. Z. Islam, S. Sharmin, V. Levadnyy, S. U. A. Shibly, M. Yamazaki, Effects of mechanical properties of lipid bilayers on the entry of cell-penetrating peptides into single vesicles, *Langmuir*, 査読有、33, 2433- 2443, 2017. DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b03111

S. U. A. Shibly, C. Ghatak, M. A. S. Karal, M. Moniruzzaman, M. Yamazaki, Experimental estimation of membrane tension induced by osmotic pressure, *Biophys. J.*, 査読有、111, 2190-2201, 2016. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.09.043

S. Sharmin, M. Z. Islam, M. A. S. Karal, S. U. A. Shibly, H. Dohra, M. Yamazaki, Effects of lipid composition on the entry of cell-penetrating peptide oligoarginine into single vesicles, *Biochemistry*, 査読有、55, 4154-4165, 2016. DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00189

M. A. S. Karal, V. Levadnyy, M. Yamazaki, Analysis of Constant Tension-Induced Rupture of Lipid Membranes Using Activation Energy, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 査読有、18, 13487-13495, 2016. DOI: 10.1039/C6CP01184E

T. Oka, T. Saiki, J. M. Alam, M. Yamazaki, Activation energy of low-pH-induced lamellar to bicontinuous cubic phase transition in dioleoylphosphatidylserine /monoolein, *Langmuir*, 査読有、32, 1327-1337, 2016. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b03785

M. Moniruzzaman, J. M. Alam, H. Dohra, M. Yamazaki, Antimicrobial peptide lactoferricin B-induced rapid leakage of

internal contents from single giant unilamellar vesicles, *Biochemistry*, 査読有、54, 5802-5814, 2015. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00594

M. A. S. Karal, M. Yamazaki, Activation energy of tension- induced pore formation in lipid membranes, *J. Chem. Phys.*, 査読有、143, 081103, 2015. DOI: 10.1063/1.4930108

M. A. S. Karal, V. Levadny, T. Tsuboi, M. Belaya, M. Yamazaki, Electrostatic interaction effects on tension-induced pore formation in lipid membranes, *Phys. Rev. E*, 査読有、92, 012708, 2015. DOI: 10.1103/PhysRevE.92.012708

M. A. S. Karal, J. M. Alam, T. Takahashi, V. Levadny, M. Yamazaki, Stretch-Activated Pore of Antimicrobial Peptide Magainin 2, *Langmuir*, 査読有、31, 3391-3401. 2015. DOI: 10.1021/la503318z

〔学会発表〕(計 53 件)

A. 国際学会 (計 29 件)

M. A. S. Karal, J. M. Alam, M. Hasan, V. Levadnyy, M. Yamazaki, Elementary processes of antimicrobial peptide magainin 2-induced pore formation and its mechanism, 19th International Biophysics (IUPAB) Congress.

M. Z. Islam, S. Sharmin, V. Levadnyy, S. U. A. Shibly, M. Yamazaki, Effect of mechanical property of membranes on entry of cell-penetrating peptide into single vesicles, 19th International Biophysics (IUPAB) Congress.

M. Moniruzzaman, M. Z. Islam, S. Sharmin, H. Dohra, M. Yamazaki, Entry of lactoferricin B (4-9) into single vesicles and *E. coli* without damaging their membranes”, 19th International Biophysics (IUPAB) Congress.

S. Sharmin, M. Z. Islam, M. Yamazaki, Effect of lipid composition on the entry of cell-penetrating peptide oligoarginine into a single vesicle, 61th Annual Meeting of American Biophysical Society.

Y. Tamba, M. Yamazaki, Visualization of pore formation process in phosphatidylcholine membrane of giant unilamellar vesicle induced by epigallocatechin galate”, 9th International Symposium of Nanomedicine.

その他、国際学会発表 24 件。

B. 国内学会 (計 24 件)

M. Hasan, M. A. S. Karal, V. Levadnyy, M. Yamazaki, “Effect of asymmetric packing of lipids in outer and inner monolayer on

magainin 2-induced pore formation in lipid bilayer”, 日本生物物理学会第 55 回年次大会。

M. Moniruzzaman, M. Z. Islam, S. Sharmin, H. Dohra, M. Yamazaki, “Entry of antimicrobial hexapeptide derived from lactoferricin B into single cells of *E. coli* without damaging their membranes”, 日本生物物理学会第 55 回年次大会。

M. Z. Islam, S. Sharmin, V. Levadnyy, S. U. A. Shibly, M. Yamazaki, “Thermal fluctuation of lipid bilayers affect the entry of cell-penetrating peptide transportan 10 (TP10) into single vesicles”, 日本生物物理学会第 55 回年次大会。

R. Ahmed, S. U. A. Shibly, M. Z. Islam, M. Yamazaki, “Lateral tension increases membrane permeability of water in lipid membranes”, 日本生物物理学会第 55 回年次大会。

M. M. R. Moghal, M. Z. Islam, S. Sharmin, M. Yamazaki, “Effect of membrane potential on the translocation of cell-penetrating peptide transportan 10 (TP10) across lipid bilayers”, 日本生物物理学会第 55 回年次大会。

M. A. S. Karal, V. Levadnyy, M. Yamazaki, “Analysis of constant tension-induced rupture of lipid membranes using activation energy”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

M. Moniruzzaman, H. Dohra, M. Yamazaki, “Interaction of a fragment of lactoferricin B with *E. coli* and single GUVs”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

S. U. A. Shibly, M. Yamazaki, “Effect of lateral tension on membrane permeability of water in lipid membranes”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

C. Ghatak, S. U. A. Shibly, M. Yamazaki, “Spectroscopic investigation of osmotic pressure-induced membrane stretching”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

M. Z. Islam, S. Sharmin, M. Yamazaki, “Mechanical properties of lipid bilayer affect the entry of cell-penetrating peptide transportan 10 (TP10) into single vesicles”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

S. Sharmin, M. Z. Islam, H. Dohra, M. Yamazaki, “Effects of lipid compositions on the entry of cell-penetrating peptide oligoarginine into single vesicles”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

F. Parvez, J. M. Alam, H. Dohra, M. Yamazaki, “Effect of Antimicrobial peptide PGLa on magainin 2-induced pore formation in lipid membrane”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

M. Hasan, M. A. S. Karal, V. Levadnyy, M. Yamazaki, “A mechanism of antimicrobial

peptide, magainin 2-induced pore formation in lipid membranes”, 日本生物物理学会第 54 回年次大会。

J. M. Alam, M. A. S. Karal, V. Levadnyy, M. Yamazaki, “Effects of line tension on antimicrobial peptide magainin 2-induced pore formation”, 日本生物物理学会第 53 回年次大会。

M. A. S. Karal, M. Yamazaki, “Activation energy of the tension-induced pore formation in lipid membranes”, 日本生物物理学会第 53 回年次大会。

M. Moniruzzaman, J. M. Alam, H. Dohra, M. Yamazaki, “Antimicrobial peptide lactoferricin B-induced pore formation in single giant unilamellar vesicles”, 日本生物物理学会第 53 回年次大会。

S. U. A. Shibly, M. A. S. Karal, M. Yamazaki, “Effect of osmotic pressure on constant tension-induced pore formation in lipid membranes”, 日本生物物理学会第 53 回年次大会。

F. Parvez, J. M. Alam, H. Dohra, M. Yamazaki, “Antimicrobial peptide PGLa-induced pore formation in lipid membrane and its synergetic effect with magainin 2”, 日本生物物理学会第 53 回年次大会。

その他、国内学会発表 6 件。

〔図書〕(計 1 件)

M. Hasan, M. Yamazaki, Elementary Processes and Mechanisms of Interactions of Antimicrobial Peptides with Membranes ---- Single GUV Studies ----, In: "Antimicrobial Peptides: Basic for Clinical Application", Matsuzaki, K. Ed., Springer, *in press*, 2018.

〔その他〕

ホームページ等

(日本語) <https://www.shizuoka.ac.jp/>

[masahito-yamazaki-la/](https://www.shizuoka.ac.jp/~yamazaki/)

(英語) <https://www.shizuoka.ac.jp/>

[masahito-yamazaki-en/](https://www.shizuoka.ac.jp/~yamazaki/)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山崎 昌一 (YAMAZAKI, Masahito)

静岡大学・電子工学研究所・教授

研究者番号：70200665

(2)研究分担者

岡 俊彦 (OKA, Toshihiko)

静岡大学・電子工学研究所・准教授

研究者番号：60344389