

# 多成分リポソームの形態形成ダイナミクス

お茶の水女子大学理学部 今井正幸

## 【はじめに】

生体膜を構成する主成分の一つであるリン脂質は、水中で  $10\ \mu\text{m}$  程度の大きさをもつリポソーム（ベシクル）と呼ばれる 2 分子膜の球殻構造を形成する。このリポソームは生体膜のもつ物理的な性質を知る為のモデル系として良く知られており、その中でもリポソームの変形はその変形挙動の多様性とエンドサイトーシス、エキソサイトーシスなどの生体内物質輸送に係わる機能との類似性から非常に興味深い対象として研究が進められて来た。実験面では Hotani グループが塩の添加による膜内外の浸透圧差がもたらす膜形態の系統的な変化を明らかにしており（図 1 参照）、球殻状の膜が塩の添加により prolate、oblate（赤血球型）、stomatocyte 型へと変化する。さらに時間の経過とともに prolate 型は tube 型、necklace 型、string 型へと変化し oblate 型は starfish 型と呼ばれる 3 本足、4 本足ベシクル構造へ、また stomatocyte 型は raspberry 型へと変化して行く。同様な結果は Sackmann グループによっても得られている。Lipowsky グループはこれらのリポソーム膜の変形挙動を膜の弾性エネルギーを最小化する構造の観点から膜の余剰面積の関数として相図を作成し、実験で観察された膜形態の凡その傾向を説明した。一方で飽和リン脂質・不飽和リン脂質・コレステロールの 3 成分からなるリポソームは凸型の相分離曲線を持ち、低温側の 2 相領域ではドメイン構造を形成する。ドメインは界面のラインエネルギーと膜の曲げ弾性エネルギーのバランスにより発芽(Budding)と呼ばれる、ドメインが小胞化して、親ベシクルから分離する現象を示す。この膜の変形挙動は膜外物質の膜内への取込みや膜内物質の膜外への放出を行う為の基本過程としても考える事ができ、エンド-, エキソサイトーシスのプロトタイプとして興味深い。ここでは、この多成分リポソームが示す発芽挙動を、前述の浸透圧差による膜の変形挙動と結合させる事により膜内外への様々なタイプの物質輸送を再現できる事を実験的に明らかにするとともに、相分離と膜変形のカップリングによる非平衡ベシクルの豊穡なダイナミクスを示す。

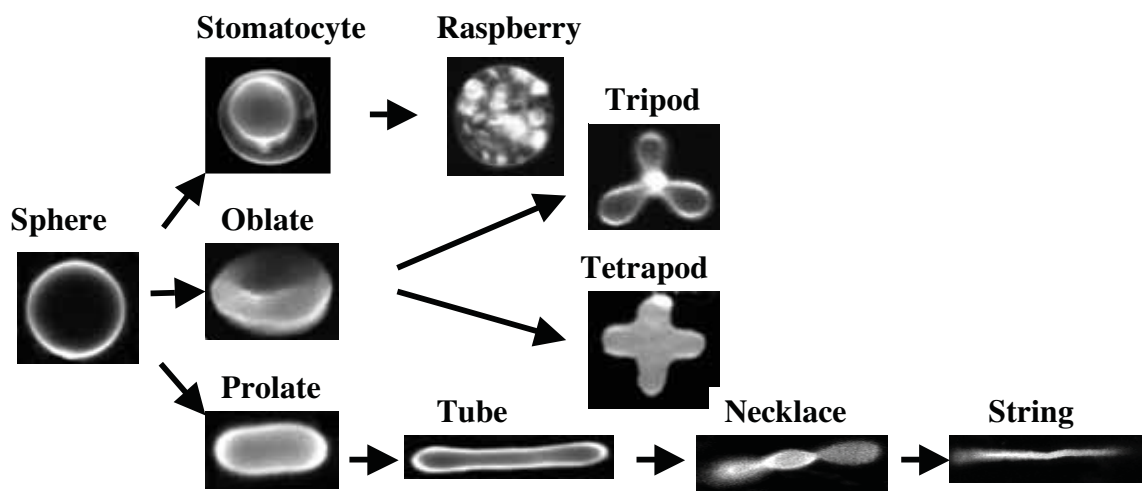


図 1 浸透圧差による膜の変形

## 【結果と考察】

### 1) 塩存在下における球状リポソームの相分離挙動

3成分リポソームを高温の均一相領域におき、その状態で塩(NaCl)を加えるとともに速やかに2相領域へと温度を下げると、球状殻構造を保ったまま浸透圧差下で相分離し、ドメインが発芽を始める。その時の膜の変形挙動は図2に示すように、浸透圧差により膜が内側に発芽し、完全にリポソーム内に取り込まれる。その後、球殻を形成するマトリックスが stomatocyte 状に変形を開始し、リポソームの中にリポソームが取り込まれ、両者のリポソームの間に発芽した小さなリポソームが閉じ込められている。このスキームは先程の余剰面積を基にした膜の変形挙動でよく記述される。しかし、更に時間が経過すると stomatocyte 状のリポソームが再度 prolate 状に変形し、最終的には pearling と呼ばれる幾つかの球状のリポソームが繋がった構造へと変化した。この時ドメインから発生した小さなリポソームは各々の球状リポソームの中に閉じ込められており、外側の物質を取り込んだ幾つかの球状リポソームを形成する事ができた。

### 2) 塩存在下における prolate, oblate, starfish リポソームの相分離挙動

3成分リポソームを高温の均一相領域におき、その状態で塩を加えて、時間を経過させると球状のリポソームの形状は prolate, oblate, starfish 型へと分岐する。この形態の分岐が起こった時点で温度を下げて相分離を起こすと、分岐した各々の構造がすべて oblate (赤血球型: circular biconcave) 構造へと収斂する。これは、相分離により曲げ弾性率の異なる2つの領域が出来たため、曲げ弾性率の小さな領域が曲率の大きな部分に、曲げ弾性率の大きな領域が曲率の小さな部分に曲在化する為である。実際、蛍光顕微鏡観察により曲げ弾性率の大きなドメインが中央部の凹みに、曲げ弾性率の小さなマトリックスが oblate の周辺部分に曲在化する事が確認され、膜の弾性エネルギーの不均一性と膜構造が結合する事により、分岐の収斂が発生した事が確認できた。更に時間が経過するとドメインの発芽により3分岐(trifurcation)が起こる。一つのパスは赤血球型の両側にあるドメインが外側へと発芽し3連球構造を形成し、もう一つのパスは2つのドメインのうち一つが内側にもう一つが外側に発芽し、発芽した小胞を抱え込んだリポソームに外側に発芽した小胞をが連結したもの、およびドメインが stomatocyte を形成しその開口部にマトリックスが局在化したものである。この3つのパスウェイがエネルギーブランチの上でどの様に記述されるのかを検討中である。

## 【結論】

以上示して来た様に、与えられた余剰面積下での相分離と曲げエネルギーの結合により多様なリポソームの形態制御が可能であり、生体を模倣した膜内外への物質輸送を制御する為の一つの可能性を示していると考えている。

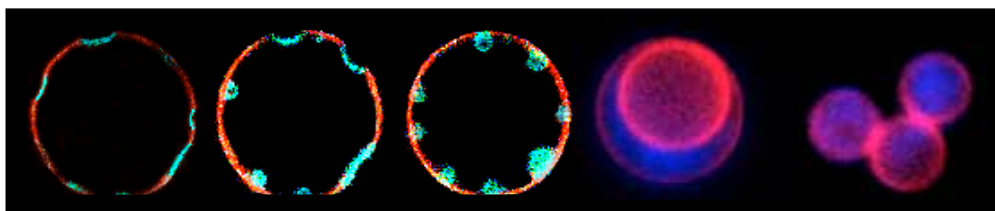


図2 塩存在下における球状リポソームの相分離挙動