JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	脂質膜ヘテロ界面はナノ物質をサイズ依存的に識別する
Author(s)	濱田, 勉
Citation	生物物理, 53(4): 210-211
Issue Date	2013
Type	Journal Article
Text version	author
URL	http://hdl.handle.net/10119/11645
Rights	Copyright (C) 2013 日本生物物理学会. 濱田勉, 生物物理, 53(4), 2013, 210-211. http://dx.doi.org/10.2142/biophys.53.210
Description	CiNiiへのリンク http://ci.nii.ac.jp/naid/130003362505

JAIST
JAPAN
ADVANCED INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY

Japan Advanced Institute of Science and Technology

トピックス

脂質膜ヘテロ界面はナノ物質をサイズ依存的に識別する

濵田勉

北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科

1. はじめに

近年、医療や化粧品など多くの産業分野で、新たな機能性材料としてナノ粒子の研究開発が進んでいる．しかし、ナノサイズの物質の生体や人体に対する影響はよく分かっておらず、その客観的な評価基準の確立が急がれている[1]．生体に対する作用機構を理解するためには、生体を構成する細胞の表面、すなわち細胞膜でのナノ粒子の振る舞いを明らかにすることが必須となる（図１）．本稿では、生細胞膜の特徴的構造を再現した人工細胞膜（細胞サイズリポソーム）を用いた[2]、脂質膜とナノ粒子との相互作用の研究成果を紹介する．

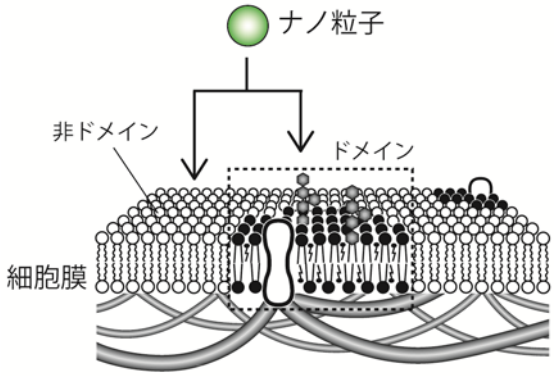

図１
細胞膜へのナノ粒子の作用．

２．相分離により形成される細胞表面のヘテロ構造

細胞膜は、多成分の脂質から成る分子集合体である．膜を構成する脂質分子は、膜面で一様に混合せず、周囲から分離した領域（膜ドメイン、例えば脂質ラフト）を形成している（図１）[3]．この膜ドメインは受容体タンパク質等を選択的に局在させ、シグナル伝達や小胞輸送などの場として機能すると考えられている．膜ドメインの形成原理は、膜内の相分離現象として理解できる．相転移温度の異なる脂質分子が共存すると、脂質分子のアシル基の運動性が抑えられた「秩序相」状態（膜ドメインに対応する）と、流動性の高い「無秩序相」状態の領域（周囲の膜に対応する）に、それぞれの分子が分布する．

このような細胞膜のヘテロ界面は、人工脂質膜小胞（リポソーム）で再現することが出来る[4]．コレステロール・飽和脂質・不飽和脂質から細胞サイズのリポソームを作成し、流動性の高い非ドメイン領域に局在する蛍光色素を用いることで、リポソーム表面のドメイン構造を可視化する．

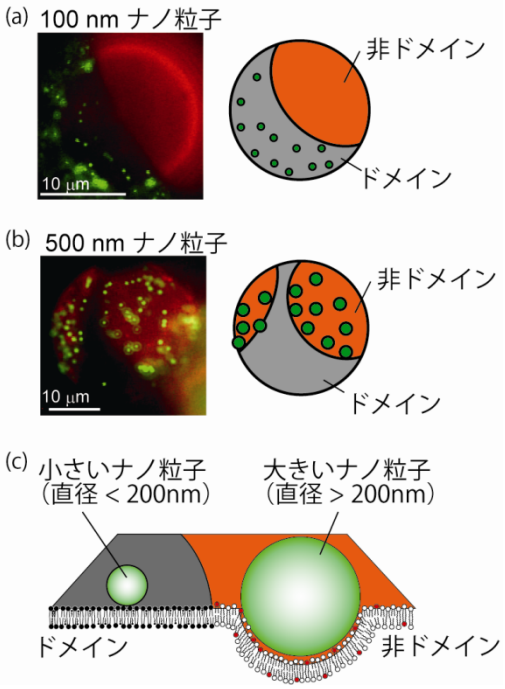

図２
細胞サイズリポソームへのナノ粒子の吸着挙動．蛍光顕微鏡像(a,b)と模式図(c)．緑色がナノ粒子、赤色が非ドメイン領域（無秩序相）に分布する蛍光脂質に由来する．(Reprinted with permission from *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 13990−13996 (2012). Copyright 2012 American Chemical Society.)

Size-dependent partitioning of nanoparticles mediated by membrane lateral heterogeneity

Tsutomu HAMADA
School of Materials Science, Japan Advanced Institute of Science and Technology

３．脂質膜ヘテロ界面へのナノ粒子の吸着挙動

我々は、このヘテロ界面を持つ細胞サイズリポソームに対して、直径50～ 1000 nm のポリスチレン粒子を添加し、相互作用を蛍光顕微鏡で観察した[5]．すると、粒子サイズ 200nm を境に、小さい粒子はドメインに、大きい粒子は周囲の非ドメイン領域に選択的に吸着した（図２ ）．また、温度変化による一時的なドメイン消滅や、レーザートラップによる外力印加などの揺動に対して、ナノ粒子はこの局在性を維持した．生細胞膜において膜ドメインはエンドサイトーシス小胞を形成する場として考えられており、このドメイン誘起エンドサイトーシスは人工膜で再現されている[6]．すなわち、我々の実験結果は、小さいナノ粒子はドメインを介して細胞内に取り込まれやすい事を示唆している．

４．ナノ粒子吸着に伴う脂質膜の自由エネルギー変化

次に、ナノ粒子が示す膜局在の物理メカニズムについて考察する．本実験条件では、粒子と膜の間に働く主な力は van der Waals 引力であり、粒子は膜に吸着する．このとき、吸着力が大きければ、接触面積を増やすため膜は粒子を覆うように変形する．しかし、膜が変形するには、膜の弾性力に打ち勝つ必要がある．この２つの競合する力（エネルギー）を比較すると、膜変形を誘起する臨界粒子サイズ $D = 2(2\kappa/w)^{1/2}$ が求まる．ここで、w は膜と粒子の吸着エネルギー、κ は膜の弾性係数を表す．ここに、典型的な物性値を代入すると、粒子の直径 D が 260nm と求まる．この値は、実験で観察された膜ドメインに局在する粒子サイズの閾値（ 200nm ）とほぼ同じであり、膜変形の有無が粒子の局在メカニズムに関わっていることを示している．

臨界サイズ以上の粒子は、吸着エネルギーの寄与が大きく、膜は粒子を覆うように変形する．膜が変形する場合、系の自由エネルギーは曲率弾性エネルギーで記述でき、そのエネルギーは弾性係数に比例する．すなわち、弾性係数の小さい周囲の非ドメイン領域への粒子の局在が安定となる．一方、臨界サイズ以下の粒子は、弾性エネルギーの寄与が大きく、膜の曲率変形は起こりにくい．しかし、粒子の吸着に伴い膜の熱揺らぎが制限されるため、エントロピーが減少する．この自由エネルギー変化は、弾性係数に反比例するため、元々揺らぎが少ない低流動性の膜ドメインに吸着する方が安定である．このように、膜の自由エネルギーにより、サイズ依存的な粒子の分配挙動を定性的に説明することが出来る．

５．まとめと展望

本稿では、人工細胞膜を用いたナノ粒子の挙動解析を紹介した．ナノ粒子が膜表面に吸着する様子は、粒子の大きさに依存して変化する、すなわち、小さい粒子ほど膜ドメインに局在しやすいことを見出した．そして、その物理メカニズムは、粒子吸着に伴う膜の自由エネルギー変化により理解することが出来る．これは、脂質膜の物性が、膜表面上でナノ粒子を分配する機能を備えていることを意味する．また、ナノ粒子に加えて、我々は、自己会合性のペプチド（アミロイドβペプチド）が、その重合度（分子の大きさ）に応じて、膜ドメインへの局在状態を変化させることも発見している[7]．この様に、脂質膜のヘテロ界面は、様々な物質分子に対して、根源的な「識別」機能を果たしていることが予想される．また、細胞内には小胞体等の脂質膜で作られたコンパートメントがいたる所に存在しており、これらの膜界面もヘテロ構造であることが示唆されている[8]．すなわち、細胞内部における分子反応の制御にも、ヘテロ膜界面が寄与している可能性が大きい．

本稿で紹介した研究成果の共同研究者である北陸先端科学技術大学院大学の高木昌宏教授に感謝いたします．本研究は，科学研究費補助金の支援を受けて行われました．

文　献

1) Nel, A. *et al.* (2006) Science, **311**, 622-627.
2) Hamada, T., Yoshikawa, K. (2012) Materials, **5**, 2292-2305.
3) Simons, K., Gerl, M. J. (2010) Nat. Rev. Mol. Cell Biol., **11**, 688-699.
4) Hamada, T. *et al.* (2011) Soft Matter, **7**, 9061-9068.
5) Hamada, T. *et al.* (2012) J. Am. Chem. Soc., **134**, 13990−13996.
6) Hamada, T. *et al.* (2007) J. Phys. Chem. B, **111**, 10853-10857.
7) Morita, M., Hamada, T. *et al.* (2012) Soft Matter, **8**, 2816-2819.
8) van Meer, G. *et al.* (2008) Nat. Rev. Mol. Cell Biol., **9**, 112-124.

濵田勉（はまだ　つとむ）
北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科准教授
2006 年京大理学研究科博士課程修了．博士（理学）．北陸先端大助教を経て 2011 年より現職．
研究内容：ソフトマター物理学に基づく人工細胞設計
連絡先：〒 923-1292 石川県能美市旭台 1-1
E-mail: t-hamada@jaist.ac.jp
http://www.jaist.ac.jp/ms/labs/hamada/