

論文要旨

学位論文題目

Shape Transformations of Free and Confined Lipid Vesicles: Three-Dimensional Analysis of Confocal Microscopy and Dynamically-Triangulated Membrane Simulation

(拘束条件の違いによるベシクル変形機構の解明:

共焦点顕微鏡による三次元形状解析と動的三角格子模型による数値計算)

氏名

坂下あい

我々の身体は無数の細胞や細胞小器官から構成されているが、本論文ではこれらが機能する上で重要な要素である以下の2点に注目した: ①変形して機能を発揮する②他の細胞に内包される。

単純な細胞の例として、赤血球を考える。赤血球の機能は体内への酸素の運搬であり、形状はその役割を効率よく果たせるように表面積が大きい円盤型をしている。また周囲の溶媒の変化に合わせて、球やお椀型、毬栗型など様々な形状へと変化する様子が報告されている。一方でその優れた変形能は、毛細血管のような狭い空間に変形しながら入り込む際にも発揮されている。

従来の研究により細胞膜の形状は脂質分子のみで再現出来る事が分かっているため、ベシクルと呼ばれるモデル生体膜を用いて研究が行われてきた。特に物理学の分野では膜を弾性体として取り扱う事で、形状のモデル化に成功している。現在最も実験をよく再現するモデルは Area-difference-elasticity (ADE) モデル[1]であるとされており、形状は余剰体積 v と面積差 Δa の二つで定量化される。一方で実験と理論の比較研究も行われてきたが、当時の顕微鏡では二次元画像しか撮影できなかったため定量化できる形状が軸対称のものに限られていた。このように比較研究が行き詰まっている中、近年生体膜研究はより複雑な系へと展開されているため、理論モデルの確立は急務であった。

そこで本研究では、まず実験と理論の定量的な比較手法を確立することで理論研究の基礎を固めることを目標に掲げた。次に先に述べた2点についてベシクルを利用して定量的に評価した。

1. 実験と理論モデルの比較 (ベシクル変形機構の解明: 三次元画像解析によるアプローチ[2])

ここでは実験と理論の比較手法の確立、及び膜変形に焦点を当てて研究を行った。

まずベシクルの三次元画像を取得するために、高速共焦点顕微鏡を用いて実験を行った。形状は浸透圧差を操作する事で制御した。次に形状パラメータである v と Δa を計算するために、三次元画像解析法を独自開発した。その結果、従来定量化が困難だった非軸対称形状の定量化に成功した。更に変形過程では Δa が階段状に増減することを明らかにした。この結果は ADE モデルの予測とよく一致しているとだけでなく、膜表面に存在するリザーバー (脂質貯蓄層) が原因で変形がおこる可能性を提案した。

2. 他のベシクルに内包される場合（マルチラメラベシクルの形状決定機構の解明 [3]）

ここでは細胞が内包されている際の空間的な拘束が変形に及ぼす影響を定量化するために、多重膜（マルチラメラ）ベシクルに注目した。

まずマルチラメラベシクルを実験的に作成、三次元画像を取得した。次に ADE モデルに基づくシミュレーション手法である動的三角格子モデル[4]を応用し、形状を再現した。その後は理論モデルを作成し、実験結果を議論した。その結果類似研究[5]に報告されている二重の stomatocyte 状の陥入構造に加えて、新たにミトコンドリアのクリステに似た円盤状の陥入構造や、細胞分裂の初期に見られる胚のような区画構造の再現に成功した。

以上の研究を通して、我々は以下の二つの重要な形状モデルの構築に成功した。

まず三次元画像解析法の構築を通して、ADE モデルの有用性を証明したと共に、実験結果の定量化手法を確立した。これにより ADE モデルが今後より複雑な系へと展開される足がかりを作った。既に三次元画像解析法は自己生産ベシクル（細胞分裂のモデル）の定量化に採用されており、実験に必要な条件の提案に役立っている[6]。

次に他のベシクルに内包される系では、我々が新たに発見した円盤状の陥入構造がミトコンドリアの内膜表面に見られるクリステと呼ばれる特殊な陥入構造の簡易モデルと成り得ることを発見した。他にも胚の発生を今回のような単純な弾性モデルで議論できる点も、非常に有意義な成果である。

このように、本研究ではベシクルというシンプルな系を用いて、細胞で見られる複雑な形状を再現できる条件を明らかにしたので、ここに報告する。

参考文献

- [1] S. Svetina and B. Žekš, *Eur. Biophys. J* **17**, 101 (1989).
- [2] A. Sakashita, N. Urakami, P. Ziherl, and M. Imai, *Soft Matter* **8**, 8569 (2012).
- [3] A. Sakashita, M. Imai, and H. Noguchi, arXiv:1309.3426v1.
- [4] H. Noguchi and G. Gompper, *Phys. Rev. E* **72**, 011901 (2005).
- [5] O. Kahraman, N. Stoop, M. M. Müller, *Nes J. Phys.* **14** 095021 (2012).
- [6] T. Jinbo, N. Urakami, P. Ziherl, Y. Sakuma, and M. Imai, in preparation..