

# 生体膜における不均一構造の物理

好村 滋行  
今井 正幸

〈首都大学東京大学院理工学研究科 192-0397 八王子市南大沢 1-1 e-mail: komura@tmu.ac.jp〉

〈東北大学大学院理学研究科 980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3 e-mail: imai@bio.phys.tohoku.ac.jp〉

生体膜のラフトモデルが提唱されて以来、従来の流動モザイクモデル的な描像が変わりつつある。ラフトモデルでは、多成分の脂質二重膜における動的な不均一構造が重要な役割を果たしている。本解説では生体膜やベシクルにおける側方相分離現象を主題として、最近 10 年程度の研究動向を概観する。ここでは主に物理化学的な立場の実験研究を中心にレビューし、さらにソフトマター物理学の観点から理論的な考察を行う。前半では多成分の脂質二重膜の相挙動や形態について説明をする。後半では生体膜と周囲の溶媒の流体力学効果を定式化して、ドメインサイズの成長則や濃度ゆらぎの減衰率について議論する。

## 1. はじめに

細胞全体やそこに含まれる細胞小器官を包む生体膜は、細胞機能の重要な役割を担っており、生命活動を支える場として働いている。<sup>1)</sup> 例えば、代表的な細胞小器官であるミトコンドリアや葉緑体は、その内膜を隔てたイオンの濃度勾配を利用して、生命活動に必要なエネルギーを取り出している。このような生体膜の主な構成成分は、脂質と呼ばれる分子である。脂質分子は一分子内に親水性の頭部と疎水性の炭化水素鎖（通常二本）を併せもつため、水中に分散すると自発的に親水頭部を外側に向けて二重膜構造を形成する。さらに生体膜には多様な種類の膜タンパク質が貫入しており、生体膜を通じた物質のやり取りを仲介している。

生体膜は流動性をもつため、脂質や膜タンパク質は膜面内を拡散する。脂質二重膜から成る生体膜に動的な描像を与えた概念は流動モザイクモデルと呼ばれ、Singer と Nicolson によって 1972 年に提唱された。<sup>2)</sup> その後、流動モザイクモデルは生体膜の標準的なモデルとして広く受け入れられてきたが、1997 年に Simons と Ikonen がラフトモデルを提唱してから、生体膜の構造と機能に関して多くの議論が巻き起こっている。<sup>3)</sup> 流動モザイクモデルでは種々の脂質が膜面内で自由に移動し、均一に分布しているのに対して、ラフトモデルでは特定の脂質（後述のスフィンゴ糖脂質など）とコレステロールが凝集したナノスケールのドメインの存在を主張している。生体膜上のドメインは膜タンパク質とともにシグナル伝達因子の中継点として働き、多くの生命現象の制御に関わっているとされる。タンパク

質と脂質が一体になったヘテロな構造が海上の「いかだ」を連想させるので、「ラフト」と呼ばれている。様々な実験結果の蓄積をふまえて、2006 年のある国際会議では以下のようなラフトの定義が示された。<sup>4)</sup>

Membrane rafts are small (10–200 nm), heterogeneous, highly dynamic, sterol and sphingolipid-enriched domains that compartmentalize cellular processes. Small rafts can sometimes be stabilized to form larger platforms through protein–protein and protein–lipid interactions.

ところが、生体膜におけるラフトの実像については、今でも研究者の間で議論が続いている。<sup>5)</sup> 論争が決着しない最大の理由は、現実の生体膜でラフトを可視化することに成功していないからである。その一方で、ラフトモデルは物理学や物理化学の研究者の興味も大いに刺激した。特に 2000 年以降、モデル生体膜を用いた脂質二重膜における不均一構造の研究が世界中で飛躍的に進展した。モデル生体膜で観察されるドメイン構造の形成は、本質的に図 1 に示すような脂質二重膜の側方（二次元的）相分離現象と見なすことができる。<sup>6)</sup> 本解説では、多成分の脂質二重膜の相分離がもたらす興味深い物理現象に焦点を当てて、実験と理論の双方における過去 10 年程度の研究の発展について説明する。ただし、現時点では生体膜のラフト構造が実際に存在するかどうか、また存在するとしても相分離現象とどのように関係するのかは必ずしも明らかではない。しかし、純粋な物理現象である相分離によって説明できる事象の限界を探ることを通じて、逆にラフトの実体が明らかになるかもしれない。

## 2. 多成分膜の相分離

### 2.1 脂質二重膜の構造相転移

生体膜を構成する脂質としてはリン脂質、スフィンゴ糖脂質、コレステロールなどが挙げられる。主なリン脂質には、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルセリン (PS)、スフィンゴミエリン (SM) などがある。脂質は一般的に二本の疎水的な炭化水素鎖をもち、それらの炭素数や不飽和度（二重結合の有無）も考慮すると、極めて多種多様である。以下では脂質を二種類に大別して、炭化水素

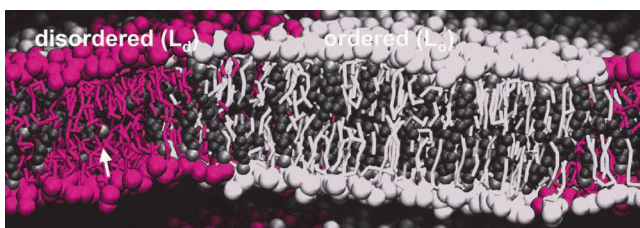


図1 脂質三成分から成る脂質二重膜の、粗視化分子シミュレーションによる側方相分離とラフト形成。灰色の分子が飽和脂質、赤い分子が不飽和脂質、黒い分子がコレステロールである。全体として秩序液体相 ( $L_o$ 相) と無秩序液体相 ( $L_d$ 相) に相分離している。文献6より許可を得て転載。

鎖に不飽和結合をもたない脂質を「飽和脂質」、一つ以上の不飽和結合を有する脂質を「不飽和脂質」と呼ぶ。

既知の事実として、一種類の脂質から成る脂質二重膜は、炭化水素鎖の秩序性を反映した構造相転移を示し、高温では炭化水素鎖が乱れた「液晶相」、低温では炭化水素鎖が配向した「ゲル相」と呼ばれる状態になることが知られている。<sup>1,7)</sup> 相転移温度が異なる二種類の脂質から成る混合膜の相挙動は、ラフトモデルが提唱される以前からいくつかの方法で調べられてきた。<sup>8)</sup> 一般に飽和脂質は不飽和脂質よりも相転移温度が高いため、ある温度範囲において液晶相とゲル相の二相共存状態が観察される。

コレステロール<sup>\*2</sup>は脂質の一種であるが、分子内に剛直で疎水的なステロイド環を有するのが特徴である。実験から、液晶相のコレステロールは炭化水素鎖の充填を促進するが、ゲル相では配向秩序を乱すことが知られている。<sup>7)</sup> これは、コレステロールが周囲の環境に応じて逆の効果をもたらすことを意味しており、コレステロールの二様性効果と呼ばれる。脂質とコレステロールの二成分系では、コレステロールの濃度が高くなると、「秩序液体相<sup>\*3</sup>」と呼ばれる特徴的な相が現れる。秩序液体相では脂質の炭化水素鎖の配向が揃っているが、分子は流動性をもつので二次元的な液体として振る舞う。コレステロールの濃度が中間的な場合、この二成分系は「秩序液体相」と「無秩序液体相<sup>\*4</sup>」(上述の液晶相と同一であり、炭化水素鎖は乱れている)の二種類の液体相に相分離する。炭化水素鎖の秩序性が異なる二つの液体相は、側方相分離によってドメイン構造を形成するので、これがラフトモデルの基本構造ではないかと推察された。

## 2.2 脂質三成分系

混合脂質二重膜における液体ドメイン構造を最初に可視化したのは Dietrich らである。<sup>9)</sup> 彼らは一種類の不飽和脂質、一種類の飽和脂質、コレステロールの三成分から成る巨大ベシクル(袋状に閉じた脂質二重膜)を作製し、蛍光顕微鏡による相分離構造の観察を行った。その結果、飽和脂質とコレステロールを多く含む相は円形状の二次元ドメインを形成するため、実際に液液相分離が起こっていることが確かめられた。その後、様々な組み合わせの三成分系(不飽和脂質/飽和脂質/コレステロール)について、温度や組成に対する相挙動を調べる研究が精力的に押し進められた。<sup>10-12)</sup> 代表的な組み合わせの一つは、DOPC<sup>\*5</sup>/DPPC<sup>\*6</sup>/コレステロールの三成分系である。

ここでは、後の議論との対応のために、図2に diPhyPC<sup>\*7</sup>/

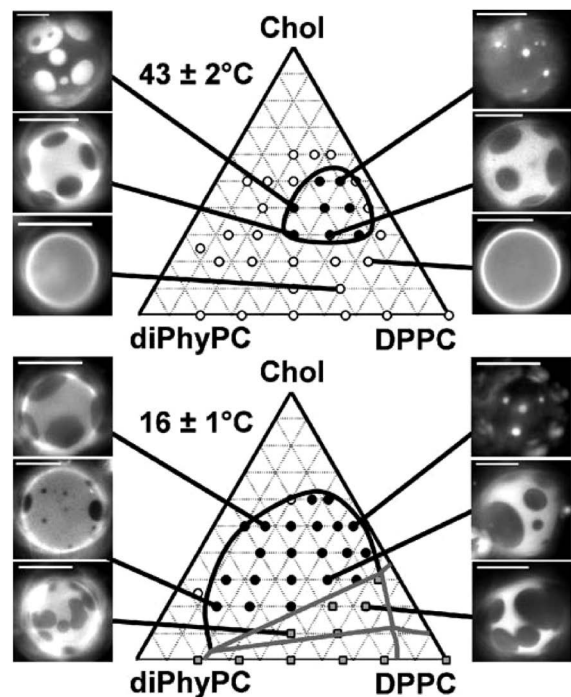


図2 diPhyPC/DPPC/コレステロールから成る巨大ベシクルの43°Cと16°Cにおける蛍光顕微鏡画像と三角相図。画像中の黒い円形ドメインにはDPPCとコレステロールが相対的に多く含まれる。三角相図中の白丸は一相状態、黒丸では秩序液体相と無秩序液体相が共存する(液液相分離)。灰色四角ではゲル相が観察される。スケールバーは20  $\mu\text{m}$ 。文献13より許可を得て転載。

DPPC/コレステロールの三成分ベシクルの43°C(上)と16°C(下)における三角相図を示す。<sup>13)</sup> 三角相図の周囲には、いくつかの組成におけるベシクルの蛍光顕微鏡画像が示してある。画像中の白い領域には diPhyPC、黒い領域には DPPC とコレステロールがそれぞれ相対的に多く含まれる。三角相図中の白丸の組成は一相状態、黒丸の組成は秩序液体相と無秩序液体相の二相共存状態を表し、灰色四角ではゲル相が観察される。高温の43°Cでは二相共存領域が閉じたループを形成する。低温の16°Cでは、広い二相共存領域の下に、三相共存領域(三角形の領域)を挟んで、無秩序液体相とゲル相の二相共存領域が存在する。

## 2.3 構造相転移と側方相分離の運動

多成分脂質膜の相挙動を、理論的なモデルで再現や予測しようとする試みもいくつか存在する。構造相転移温度が異なる二種類の脂質から成る生体膜のモデルは、Komura らによって提案された。<sup>14,15)</sup> 脂質二重膜の構造相転移は一次転移であり、液晶のネマチック・等方相間の相転移と類似している。Komura らのモデルでは、それぞれの脂質の構造相転移を Landau-de Gennes 型の自由エネルギーで記述し、さらに混合系の相転移温度が二成分の組成に対して線形的に依存すると仮定した。このモデルによって、様々な組み合わせの脂質二成分系の相挙動が網羅的に説明できるようになった。一方、脂質とコレステロールの二成分系については、上で述べたコレステロールの二様性効果に着目したものとして、Ipsen らが微視的なモデルを、<sup>16)</sup> また Komura らが現象論的なモデルを提案している。<sup>14)</sup> 二成分系

\*1 ゲル相の脂質分子は側方拡散しない。高分子のゲルとは無関係である。

\*2 化学式は  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ 。

\*3 liquid ordered ( $L_o$ ) phase.

\*4 liquid disordered ( $L_d$ ) phase.

\*5 DOPC: ジオレオイル-ホスファチジルコリン(不飽和脂質)。

\*6 DPPC: ジパルミトイル-ホスファチジルコリン(飽和脂質)。

\*7 diPhyPC: ジフィタノイル-ホスファチジルコリン。飽和脂質であるが、炭化水素鎖に枝分かれ構造が存在するため、構造相転移温度は非常に低い(-120°C以下)。したがって、実質的に不飽和脂質と似た役割を果たす。

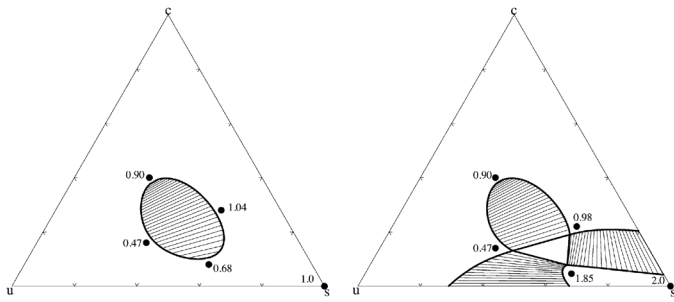


図3 式(1)の自由エネルギーから得られる三角相図。左図は高温、右図は低温に対応する。太い実線は共存曲線、細い直線はタイラインを表し、数値はその組成における飽和脂質の秩序度 $\delta$ を表す。文献19より許可を得て転載。

モデルのより詳細な解説としては、文献17を参照していただきたい。

その後の理論研究の目的は、二種類の脂質にコレステロールを加えた三成分系の相挙動を再現することであった。Elliotらは脂質やコレステロールの分子モデルを自己無撞着的に解いて、三成分系の相図を計算した。<sup>18)</sup> 脂質三成分系の現象論的なモデルもいくつか提案されており、ここではPutzelらのモデルを簡単に紹介する。<sup>19)</sup> 不飽和脂質、飽和脂質、コレステロールの濃度をそれぞれ $\phi_u$ 、 $\phi_s$ 、 $\phi_c$ とする( $\phi_u + \phi_s + \phi_c = 1$ )。また、飽和脂質の炭化水素鎖の相対的な秩序度を表すパラメータを $\delta \geq 0$ とし、この値が大きいほど炭化水素鎖がより配向しているものとする。<sup>\*8</sup> これらの変数を用いた液体相の自由エネルギー密度 $f_l$ は以下のように表される。<sup>19)</sup>

$$f_l = k_B T (\phi_u \ln \phi_u + \phi_s \ln \phi_s + \phi_c \ln \phi_c) + J_{ss} \phi_s^2 (\delta - 1)^2 + J_{us} \phi_u \phi_s \delta - J_{cs} \phi_c \phi_s (\delta - \delta^2) \quad (1)$$

ここで $k_B$ はボルツマン定数、 $T$ は絶対温度、 $J_{ss}$ 、 $J_{us}$ 、 $J_{cs}$ は全て正の相互作用パラメータである。最初の三項は混合のエントロピーに起因する。 $J_{ss}$ に比例する項は飽和脂質同士の相互作用を表し、その大きさは秩序度 $\delta$ に依存する。同様に、 $J_{us}$ に比例する項は不飽和脂質・飽和脂質間、 $J_{cs}$ に比例する項はコレステロール・飽和脂質間の相互作用をそれぞれ表しており、これらも $\delta$ に依存する。 $J_{us}$ の項は、秩序度 $\delta$ が大きくなると不飽和脂質・飽和脂質間の斥力相互作用が大きくなることを意味している。一方、 $J_{cs}$ の最初の項は、コレステロールの存在によって飽和脂質の秩序度が増加することに対応している。これにより実効的に不飽和脂質・飽和脂質間の斥力相互作用が増大するため、コレステロールの存在下で二種類の脂質は相分離する。適切なパラメータを用いて上の自由エネルギーを最小化すると図3左のような相図が求まり、図2上の閉じたループが定性的に再現される。さらに、低温のゲル相に対しても式(1)と類似した自由エネルギーを考えることにより、図3右のような相図も得られており、これは図2下の低温の相挙動をある程度再現している。

<sup>\*8</sup>  $\delta$ は厳密な秩序パラメータではないので、値そのものに物理的な意味はない。

多成分脂質二重膜のコンピュータ・シミュレーションによる研究も進められている。Risseladaらは、脂質系に特化した粗視化分子動力学法<sup>20)</sup>を用いて三成分系のシミュレーションを行い、ベシクルや平坦な膜で秩序液体相と無秩序液体相の相分離が起ることを確認している(図1参照)。<sup>6)</sup>

### 3. 生体膜の相分離と形態変化

#### 3.1 ドメイン誘起のバディング

二次元の脂質二重膜は三次元空間内で様々な形態をとることができる。単一の脂質から成るベシクルでさえ、その形状は多彩であるため、昔から多くの関心を集めてきた。脂質二重膜の形態を記述するモデルとして最もよく知られているのは、 Helfrich の「自発曲率モデル」であり、二次元曲面としての膜の形状は、以下に示す曲率弾性エネルギーに従うとする。<sup>21)</sup>

$$F_c = \frac{\kappa}{2} \int dA (C_1 + C_2 - 2C_0)^2 + \bar{\kappa} \int dA C_1 C_2 \quad (2)$$

ここで $C_1$ と $C_2$ は膜面の二つの主曲率であり、 $C = (C_1 + C_2)/2$ と $G = C_1 C_2$ はそれぞれ平均曲率とガウス曲率である。係数の $\kappa$ と $\bar{\kappa}$ はそれぞれ曲げ剛性率とサドル・スプレイ剛性率、 $C_0$ は自発曲率と呼ばれ、積分は膜面全体について行う。自発曲率 $C_0$ は膜の表裏の非対称性を反映するパラメータである。ベシクルのように閉じた膜の場合には、膜の全面積と膜に包まれた全体積が一定という条件のもとで式(2)を最小化すると、様々な形態が平衡状態として得られる。<sup>\*9</sup>

それでは、多成分膜で相分離が起こると、膜の形状にどのような影響を及ぼすであろうか？ この場合、相分離で生じるドメインの縁に働く線張力<sup>\*10</sup>が重要な役割を果たす。実験研究に先行して、Lipowskyはドメイン誘起のバディング(膜の一部に突起が生じて小胞化する現象)を理論的に提唱した。<sup>24)</sup> このモデルは単純であるが、示唆的なので簡単に紹介する。半径 $R$ の円形状の平坦なドメインを考える。ドメインの外側には平坦なマトリックスがあり、ドメインの周辺には線張力 $\sigma$ が働いているとする。このドメインが半径 $1/C$ の球面の一部としてバディングした状況を考える。バディングしたドメインの全エネルギーは、式(2)の曲率弾性エネルギーとドメインの周囲長に比例する線エネルギーの和として以下のように表される。

$$F_d = 2\pi\kappa \left[ (RC - RC_0)^2 + (R/\ell) \sqrt{1 - (RC/2)^2} \right] \quad (3)$$

ここで $\ell = \kappa/\sigma$ は陥入長<sup>\*11</sup>と呼ばれる特徴的な長さである。変数 $RC$ は無次元量であり、境界値の $RC = \pm 2$ は「完全バディング(球)」に、 $RC = 0$ は「平坦ドメイン」にそれぞれ

<sup>\*9</sup> ベシクルの形状を記述するモデルには自発曲率モデル以外にも、「二重膜結合モデル」<sup>22)</sup>や「面積差弾性モデル」<sup>23)</sup>などがある。モデル間の相違点や関連性については文献8を参照していただきたい。

<sup>\*10</sup> 三次元系の界面張力に対応する。

<sup>\*11</sup> invagination length.

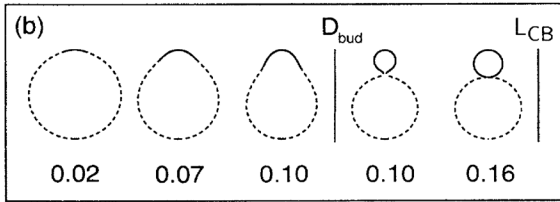


図4 二つのドメイン(実線部Aと点線部B)から成るベシクルの安定形状の断面図。ここでは、すべて軸対称の形状を仮定している。下の数字 $\phi_A$ はベシクルの全面積に対する実線部のドメインAの面積の割合である。文献26より許可を得て転載。

対応する。自発曲率がゼロでない場合( $C_0 \neq 0$ )には二重膜の表裏の対称性が破れるため、 $R/l$ の値が小さければ、式(3)のエネルギーは中間的な $RC$ の値( $0 < |RC| < 2$ )で最小値をとる。この状態を「不完全バディング」といい、曲率弾性エネルギーと線エネルギーが拮抗した状況に対応する。

### 3.2 多成分ベシクルの相分離形態

Lipowskyのモデルでは、無限に広がったマトリックス(ドメインの外)は平坦であると仮定しているが、全体が閉じたベシクルにおけるドメイン誘起のバディングはJülicherとLipowskyによって詳細に調べられた。<sup>25,26</sup> ベシクル上に二つのドメインAとドメインBが存在するとして、各ドメインに対して式(2)の曲率弾性エネルギーを考慮する。また、前述のモデルと同様に、ドメインの境界では線張力 $\sigma$ が働くとして、面積一定と体積一定の拘束条件のもとで全エネルギーを最小化する。図4はドメインA(実線部)の全面積に対する割合を $\phi_A$ として、 $\phi_A$ を変化させたときのバディングの様子を示している。<sup>26</sup> このパラメータでは、 $\phi_A = 0.1$ で不完全バディングから完全バディングへの不連続な転移が起こる。また $\phi_A = 0.16$ では、二つのドメインが球面状に完全バディングして、それらをつなぐネック部分が消失する。

ベシクルの相分離と形態が密接に関連していることを実験的に示したのはBaumgartらである。<sup>27</sup> 彼らはDOPC/SM<sup>\*12</sup>/コレステロールから成るベシクルで液液相分離が起こると、図5の左の二つの図に示すように、それぞれのドメインが特有の曲率をもち、複雑で多彩な形状が自発的に現れることを示した。得られたベシクルの形状を解析することによって、ドメイン誘起のバディングはJülicherとLipowskyの理論で説明できることがわかった。<sup>28</sup> さらに興味深いことに、図5の右の二つの図のように、ベシクル全体が巨視的には相分離せず、有限サイズのドメインが二次元的に配列したパターンが形成される場合も観察された。<sup>27,29</sup> これはドメインが不完全バディングすることにより、ドメイン間に弾性的な斥力が働き、巨視的な相分離(マクロ相分離)が抑制されると解釈される。このような相分離構造は、一般にブロック共重合体や界面活性剤系などで見られる、マイクロ相分離の可能性を示すものである。<sup>30</sup> 最

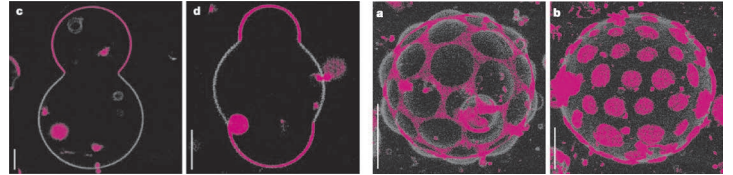


図5 DOPC/SM/コレステロールから成る巨大ベシクルの二光子励起顕微鏡画像。灰色のドメインが秩序液体相、赤色のドメインが無秩序液体相にそれぞれ対応する。左の二つの図では、異なる相のドメインが異なる曲率をもつ。右の二つの図では、有限サイズのドメインが比較的規則正しく配列している。スケールバーは5 $\mu\text{m}$ 。文献27より許可を得て転載。

近では、四成分系で組成を制御することによって、マイクロ相分離が誘起されることも報告されている。<sup>31,32</sup>

Yanagisawaらは相分離する多成分ベシクルに塩を添加してベシクル内外の浸透圧差を変化させると、時間の経過とともに複雑な形状変化を辿って、最終的にバディングが起こることを見出した。<sup>33</sup> 詳細については、本誌の最近の記事<sup>34</sup>を参照していただきたい。また、荷電脂質を含む多成分ベシクルの構造や相挙動も、近年、調べられつつある。<sup>35</sup> 荷電脂質が相分離によって集まると、静電エネルギーが増大するため、相分離は大幅に抑制される。<sup>36</sup>

## 4. 生体膜の流体力学

### 4.1 生体膜の易動度テンソル

これまで、多成分の生体膜やベシクルの平衡状態について説明してきた。生体膜の不均一構造のダイナミクスを議論するためには、その流体力学的性質を理解することが重要である。SingerとNicolsonの流動モザイクモデルに基づいて、生体膜の流体力学モデルを最初に考察したのはSaffmanとDelbrückである。<sup>37,38</sup> 彼らの目的は、生体膜中に埋め込まれた膜タンパク質の拡散係数を求めることであった。生体膜の面としての広がりはその厚さに比べて十分大きいので、近似的に二次元流体と見なすことができる。ただし、無限に広い二次元流体中での物体の定常運動を解析するためにStokes近似を適用すると、流体方程式の解が存在しないというStokesのパラドックスが生じてしまう。<sup>39</sup> Stokesのパラドックスは、二次元流体における運動量の保存則に起因している。ところが、生体膜は孤立した純粋な二次元系ではなく、必ず周囲に三次元的な溶媒が存在する。そのため、周囲の溶媒への運動量の散逸を含む生体膜のモデルを考えれば、Stokesのパラドックスは解消される。SaffmanとDelbrückが導出した膜タンパク質の拡散係数の表式は、<sup>\*13</sup> その後の実験解析で頻繁に使われている。<sup>8</sup> ここでは、彼らの流体モデルを一般化した状況を考えて、後の議論で必要となる易動度テンソルの導出について簡単に説明する。

図6に示すように、無限に広い二次元の平坦な流体膜(二次元粘性率 $\eta$ )を考える。<sup>40,41</sup> この膜は三次元的な溶媒

\*12 SM: スフィンゴミエリン(飽和脂質)。スフィンゴ脂質の一種。

\*13 後述の式(6)に対応する。

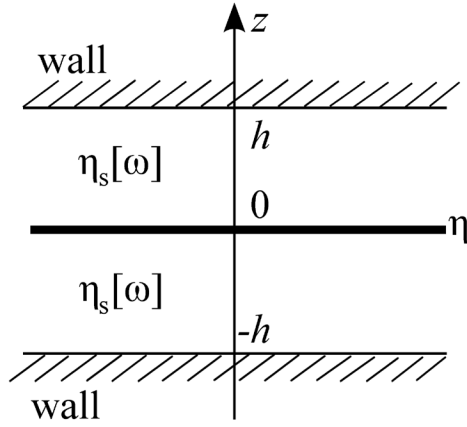


図6 一般化されたSaffmanとDelbrückの流体力学モデル。平坦な二次元流体膜(粘性率 $\eta$ )が、三次元的な溶媒(粘性率 $\eta_s$ )に挟まれている。さらに、膜から距離 $h$ に二つの固体壁が存在する。一般には溶媒が粘弾性体である場合を扱うため、 $\eta_s$ は周波数 $\omega$ の関数としている。

(三次元粘性率 $\eta_s$ )に挟まれており、さらに膜から距離 $h$ に二つの固体壁を置く。このような固体壁を考える理由は、固体基板上に展開した脂質二重膜が実験的によく用いられるからである。<sup>\*14</sup> 流体膜の二次元速度ベクトルを $\mathbf{v}(\mathbf{r})$ とする。流体膜の非圧縮性を仮定すると、その流体力学方程式は $\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$ および $\eta \nabla^2 \mathbf{v} - \nabla p + \mathbf{f}_s + \mathbf{F} = 0$ で与えられる。後者は流体膜に対する二次元Stokes方程式であり、 $p$ は面内圧力、 $\mathbf{f}_s$ は周囲の溶媒が膜に及ぼす力、 $\mathbf{F}$ は膜に働く任意の力である。一方、流体膜の上下の領域を $+$ と $-$ の記号で表すと、溶媒の速度 $\mathbf{v}^\pm(\mathbf{r}, z)$ と圧力 $p^\pm(\mathbf{r}, z)$ が従う流体力学方程式は $\hat{\nabla} \cdot \mathbf{v}^\pm = 0$ および $\eta_s \hat{\nabla}^2 \mathbf{v}^\pm - \hat{\nabla} p^\pm = 0$ である。<sup>\*15</sup> なお、溶媒の速度は $z=0$ で流体膜の速度と一致し、 $z=\pm h$ でゼロになると仮定する。溶媒の応力テンソル $\sigma^\pm = -p^\pm \mathbf{I} + \eta_s [\hat{\nabla} \mathbf{v}^\pm + (\hat{\nabla} \mathbf{v}^\pm)^T]$ を用いると、 $\mathbf{f}_s$ は $(\sigma^+ - \sigma^-)_{z=0} \cdot \hat{\mathbf{e}}_z$ の $xy$ 平面への射影で与えられる( $\hat{\mathbf{e}}_z$ は $z$ 方向の単位ベクトル)。上の流体力学方程式をフーリエ空間で解くと、 $\mathbf{v}(\mathbf{k}) = \mathbf{G}(\mathbf{k}) \cdot \mathbf{F}(\mathbf{k})$ で定義される二次元の易動度テンソル $\mathbf{G}(\mathbf{k})$ は以下のように求まる( $\mathbf{k}$ は波数ベクトルで $k = |\mathbf{k}|$ )。

$$G_{ij}(\mathbf{k}) = \frac{1}{\eta[k^2 + vk \coth(kh)]} \left( \delta_{ij} - \frac{k_i k_j}{k^2} \right) \quad (4)$$

ここで $v^{-1} = \eta / (2\eta_s)$ は流体力学的遮蔽長である。この流体膜の易動度テンソルは、三次元の流体力学でOseenテンソルと呼ばれるものの拡張になっており、<sup>39)</sup> 周囲の溶媒や固体壁の存在が分母の第二項に反映されている。

## 4.2 生体膜中の結合拡散係数

SaffmanとDelbrückが考察したのは、式(4)において $kh \gg 1$ の極限をとった状況である。このとき、式(4)の分母は $\eta(k^2 + vk)$ と近似できる。ここでは膜面上で距離 $r$ 離れた二点(点1と点2)の変位の相関関数を用いて、 $\langle \Delta x_1 \Delta x_2 \rangle_t = 2D(r)t$ で定義される結合拡散係数 $D(r)$ について議論す

る( $t$ は時間)。<sup>\*16</sup> 易動度テンソルを逆フーリエ変換してEinsteinの関係式を用いると、結合拡散係数は以下で与えられる。<sup>42,43)</sup>

$$D(r) = \frac{k_B T}{4\pi\eta} \left[ \frac{\pi \mathbf{H}_1(vr)}{vr} - \frac{\pi Y_1(vr)}{vr} - \frac{2}{(vr)^2} \right] \quad (5)$$

ここで $\mathbf{H}_1(x)$ と $Y_1(x)$ はそれぞれStruve関数および第2種Bessel関数である。この結合拡散係数には二つの漸近形が存在し、 $vr \ll 1$ と $vr \gg 1$ の場合にそれぞれ

$$D(r) \approx \frac{k_B T}{4\pi\eta} \left[ \ln \left( \frac{2}{vr} \right) - \gamma + \frac{1}{2} \right] \quad (6)$$

$$D(r) \approx \frac{k_B T}{2\pi\eta vr} = \frac{k_B T}{4\pi\eta_s r} \quad (7)$$

のように振る舞う。ただし、式(6)の $\gamma = 0.5772 \dots$ はEulerの定数である。なお、二点間の距離が $r$ の結合拡散係数は、大きさが $r$ の単一物体の自己拡散係数とほぼ対応していることを指摘しておく。

上の結果は、生体膜の流体力学の特徴を端的に表現している。すなわち、二点間の距離 $r$ が流体力学的遮蔽長 $v^{-1}$ よりも十分に小さければ、式(6)のように拡散係数は $r$ にほとんど依存しない。<sup>37,38)</sup> 一方、 $r$ が $v^{-1}$ よりも十分に大きければ、式(7)のように拡散係数は $r$ に逆比例し、三次元球のStokes-Einsteinの関係式と類似した振る舞いを示す。<sup>44)</sup> 前者は流体膜の二次元的性質を、後者は溶媒の三次元的性質をそれぞれ反映している。流体力学的遮蔽長 $v^{-1}$ の大きさはサブミクロン程度であり、通常の膜タンパク質では $vr \ll 1$ が成り立つ。それに対して、ミクロンサイズのドメインの拡散係数とその大きさに逆比例することは、実験でも確かめられている。<sup>45)</sup>

一方、固体基板に支持された脂質二重膜を扱うには、式(4)で $kh \ll 1$ の極限を考える必要がある。この状況を最初に考察したのはEvansとSackmannであり、<sup>46)</sup> SekiとKomuraからも運動量が特徴的な緩和時間で散逸する生体膜のモデルとして様々な問題に適用してきた。<sup>47-49)</sup> この極限の流体力学的遮蔽長は $\chi^{-1} = \sqrt{v^{-1}h}$ で与えられ、式(4)の分母は $\eta(k^2 + \chi^2)$ と近似できる。<sup>50)</sup> 式(5)に対応する結合拡散係数を求めて $\chi r \ll 1$ の極限をとると、再び対数的な依存性が見られる。 $\chi r \gg 1$ の場合には $D(r) \sim h/r^2$ となり、結合拡散係数は $1/r^2$ で減衰する。

## 4.3 溶媒の粘弾性効果

細胞膜の内側には多くのタンパク質や細胞小器官、アクチンフィラメントから成る細胞骨格が含まれている。<sup>1)</sup> また、細胞の外側は細胞外マトリックスやヒアルロン酸のゲルで満たされている。そのため、周囲の溶媒は粘弾的な性質をもつ高分子溶液とみなすことができる。Komuraらは周囲の溶媒が粘弾性体である場合の生体膜のダイナミクスを議論した。<sup>51,52)</sup> 具体的には、周囲の溶媒が $\sigma^\pm(t) = 2 \int_{-\infty}^t dt' \eta_s(t-t') \mathbf{D}^\pm(t')$ という構成方程式に従うとする。ここで、 $\eta_s(t)$ は時間に依存する溶媒の粘性率、 $\mathbf{D}^\pm = [\hat{\nabla} \mathbf{v}^\pm + (\hat{\nabla} \mathbf{v}^\pm)^T] / 2$ はひずみ速度テンソルである。前と同様

\*14 固体壁が一つでも本質的な違いはない。

\*15  $\nabla$ と $\hat{\nabla}$ はそれぞれ二次元と三次元の微分演算子を表す。

\*16 二点を結ぶ直線を $x$ 軸とし、 $\Delta x_1$ と $\Delta x_2$ はそれぞれ点1と点2の $x$ 方向の変位である。 $x$ 軸に垂直な $y$ 軸方向の相関関数 $\langle \Delta y_1 \Delta y_2 \rangle_t$ と、対応する結合拡散係数を考えることもできる。

の計算により、周波数 $\omega$ にも依存する易動度テンソル $G_{ij}(\mathbf{k}, \omega)$ が求まる。簡単のために、溶媒の粘性率の周波数依存性は $\eta_s(\omega) = G_0(i\omega)^{\beta-1}$  ( $\beta < 1$ ) のように冪関数で表されると仮定しよう。揺動散逸定理を用いると、得られた $G_{ij}(\mathbf{k}, \omega)$ から、膜面上の二点の相関関数 $\langle \Delta x_1 \Delta x_2 \rangle_r$ の時間依存性を求めることができる。すると、 $r$ が十分に大きい極限で、 $\langle \Delta x_1 \Delta x_2 \rangle_r \sim (k_B T / G_0 r) t^\beta$ となるため、異常拡散が起こることが導かれる。<sup>51, 52)</sup> 複雑な環境下の生体膜では、膜タンパク質の異常拡散が観測される場合もあるが、<sup>53)</sup> その物理的要因については今後の検討が必要である。

## 5. 側方相分離のダイナミクス

### 5.1 ドメインの成長則

多成分脂質二重膜における相分離の研究は、当初はその相図を決定するなど、主に平衡状態の性質に関心が集まったが、その後は相分離のダイナミクスにも興味をもたれるようになった。VeatchらはDOPC/DPPC/コレステロールの三成分ベシクルにおいて、組成の違いでいくつかの成長パターンが観察されることを報告している。<sup>11)</sup> 図7(a)に示すように、秩序液体相と無秩序液体相の割合が非対称な場合にはドメインの成長が起こる。このとき、ドメインの粗大化は蒸発・凝集の機構ではなく、衝突・合体の機構によって進行する。二相の割合がほぼ対称な場合には、図7(b)のようにスピノーダル分解が起こる。

ベシクル上のドメイン成長に関して最初に定量的な実験を行ったのはSaekiらである。<sup>54)</sup> 動的スケーリング則が成り立つ場合、平均のドメインサイズ $R$ は時間 $t$ に対して $R \sim t^\alpha$ のように冪的に増大する。SaekiらはDOPC/DPPC/コレステロールから成るベシクルで、 $\alpha \approx 0.15$ であることを蛍光顕微鏡の観察から求めた。引き続きYanagisawaらも同様な実験を行い、ドメイン成長には二つのタイプがあることを発見した。<sup>55)</sup> 一つ目は通常の衝突・合体によるドメイン成長であり、得られた成長指数は $\alpha \approx 2/3$ であった。<sup>\*17</sup> 二つ目はドメインの粗大化が長時間にわたってほとんど進行せず、最終段階でドメインサイズが急激に増大する場合である。これらの相分離の違いを決める条件は必ずしも明確ではないが、ベシクルの余剰面積が小さいときに前者の衝突・合体の機構が支配的になるようである。<sup>\*18</sup> 余剰面積が大きいとドメインのパディングが起こり、膜の弾性を媒介とする相互作用がドメインのダイナミクスに影響を及ぼす。最近、Stanichらは成長指数についての系統的な実験を行い、衝突・合体の機構が支配的な時間領域において、組成が非対称な場合には $\alpha = 0.29 \pm 0.05$ 、対称な場合には $\alpha = 0.31 \pm 0.05$ という値を報告している。<sup>56)</sup>

### 5.2 ブラウン運動による衝突と合体

脂質膜における相分離のダイナミクスは理論的にも興味

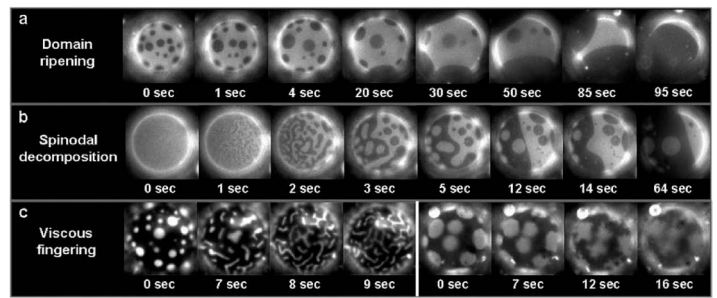


図7 DOPC/DPPC/コレステロールの三成分ベシクルで見られる相分離の時間発展。(a) 衝突・合体で進行するドメイン成長。秩序液体相と無秩序液体相の割合が非対称な場合。(b) スピノーダル分解。二相の割合がほぼ対称な場合。(c) ビスカス・フィンガリング。二相の割合が極端に非対称な場合。文献11より許可を得て転載。

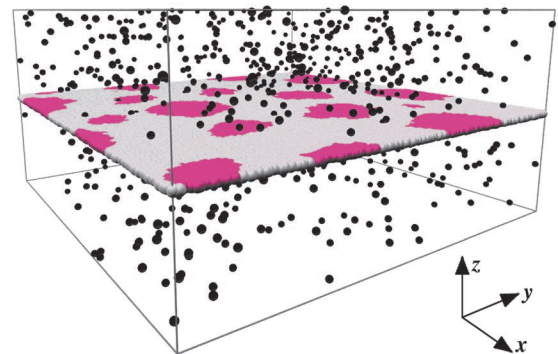


図8 散逸粒子動力学法を用いた生体膜の粒子シミュレーションのモデル。系全体は、A粒子(灰色)とB粒子(赤色)の二成分から成る平坦な二次元流体膜と、周囲の三次元的な溶媒粒子(黒色)で構成される。流体膜を見やすくするために、溶媒粒子の密度を小さくして表示している(本号表紙参照)。

をもたれ、まず計算機シミュレーションによって調べられた。Laradjiらは散逸粒子動力学法<sup>57)</sup>という手法を用いて、二成分の粗視化された脂質分子から成るベシクルの粒子シミュレーションを行った。<sup>58)</sup> 二つの脂質の組成が大きく異なり非対称な場合、ドメインは衝突・合体によって成長し、成長の指数は $\alpha \approx 0.3$ であった。また、彼らはベシクルの余剰面積が大きいとドメインがパディングすることも報告している。

Ramachandranらは、二次元流体膜の相分離ダイナミクスに対する溶媒の流体力学的効果を調べるために、以下のような散逸粒子動力学シミュレーションを行った。<sup>59)</sup> 図8に示すように、平坦な流体膜はA粒子(灰色)およびB粒子(赤色)から成り、この膜は三次元的な溶媒粒子(黒色)に挟まれているとする。<sup>\*19</sup> Ramachandranらは流体膜の周囲に溶媒が存在しない「純」二次元系と、溶媒が存在する「準」二次元系での相分離の時間発展を比較した。その結果、準二次元系のドメインサイズは、同時刻における純二次元系のそれよりも小さく、前者の相分離は抑制されていることがわかった。詳細な解析の結果、成長指数が純二次元系では $\alpha = 1/2$ 、準二次元系では $\alpha = 1/3$ であった。

\*17 Saekiらが得た値よりも大きい。

\*18 余剰面積は $R_d/R_l - 1$ によって特徴付けられる。ここで $R_d$ と $R_l$ は、対象とするベシクルと等しい面積と体積をもつ球の半径である。

\*19 このシミュレーションでは、膜が二重膜であることを無視している。

Ramachandran らが得た成長指数は以下のように解釈することができる。ドメインはブラウン運動による衝突および合体の機構で成長している。その場合、ドメインサイズ  $R$  が唯一の長さのスケールであると仮定すると、拡散係数  $D$  を用いて  $R^2 \sim Dt$  というスケール関係が成り立つ。前節の議論から、周囲に溶媒が存在しない純二次元系では流体力学的遮蔽長  $v^{-1}$  が無限大と見なせるため、ドメインサイズは常に  $v^{-1}$  より小さく、式(6)より  $D$  はほぼ一定となる。<sup>\*20</sup> すると  $R \sim t^{1/2}$  より  $\alpha = 1/2$  を得る。一方、周囲に溶媒が存在する準二次元系の  $v^{-1}$  は有限なので、相分離の後期過程で  $R$  は  $v^{-1}$  よりも大きくなる。すると溶媒の三次元的な流体力学的相互作用が支配的になり、拡散係数は式(7)より  $D \sim 1/R$  のように振る舞う。よって  $R \sim t^{1/3}$  となり、準二次元系の成長指数は  $\alpha = 1/3$  であることが説明できる。これは、前述の Stanich らの実験結果<sup>56)</sup> と一致している。

### 5.3 濃度場の時間発展

連続的な濃度場を用いて多成分生体膜の相分離のダイナミクスを記述するには、時間に依存する Ginzburg-Landau 方程式を用いる。ここでは二成分系を考えて、脂質 A と脂質 B の局所的濃度をそれぞれ  $\phi_A(\mathbf{r}, t)$  および  $\phi_B(\mathbf{r}, t)$  とする。一般に非圧縮条件  $\phi_A + \phi_B = 1$  が成り立つので、濃度差  $\phi = \phi_A - \phi_B$  を導入する。すると二成分系の相分離は、以下の Ginzburg-Landau 自由エネルギーで記述できる。<sup>\*21</sup>

$$F_{GL}[\phi] = \int d\mathbf{r} \left[ \frac{a}{2} \phi^2 + \frac{1}{4} \phi^4 + \frac{c}{2} (\nabla\phi)^2 \right] \quad (8)$$

ただし、 $a$  は換算温度、 $c$  は線張力  $\sigma$  に関係する係数である。濃度  $\phi$  は保存量であり、その時間発展は以下の方程式で与えられる。<sup>60)</sup>

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}\phi) = L\nabla^2 \frac{\delta F_{GL}}{\delta\phi} \quad (9)$$

ここで  $L$  は輸送係数、第二項の  $\mathbf{v}$  は流体膜の速度であり、4節で説明した流体力学方程式に従う。その際、膜の速度場と濃度場は  $\mathbf{F} = -\phi\nabla(\delta F_{GL}/\delta\phi)$  という外力項を通じて結合する。以上のモデルは、三次元の臨界流体で用いられる「モデル H」を、準二次元系の流体膜に拡張したものになっている。<sup>61)</sup>

Camley ら<sup>62)</sup> や Fan ら<sup>63)</sup> は上の拡張モデル H を数値的に解いて、相分離のダイナミクスを調べた。ノイズを含むシミュレーションの場合、ドメインの粗大化のメカニズムにはこれまで述べてきた衝突・合体の他に、蒸発・凝集の機構も含まれる。蒸発・凝集による粗大化はドメイン間の線張力  $\sigma$  によって駆動され、ドメイン成長のスケール関係は  $R \sim (L\sigma)^{1/3}$  で与えられる。<sup>62, 64)</sup> この場合の指数  $\alpha = 1/3$  は空間次元に依存しないが、衝突・合体の成長指数は、上で議論したように、 $R$  と  $v^{-1}$  の大小関係によって異なる。二つの脂質の平均組成が大きく異なる場合、これらの複数

のスケール関係は拡張モデル H の数値シミュレーションにおいて確認された。ただし、平均組成が 1:1 に近い対称な場合には事情がやや複雑である。数値シミュレーションによると、等方的なドメインの粗大化が異方的なドメインのそれよりも遅い。これは異なる時間の相分離パターンが単一の長さでは特徴付けられないことを意味しており、動的スケール関係の破れが示唆されている。<sup>62)</sup>

### 5.4 生体膜の非平衡性

生体膜におけるラフト形成が、外界との物質のやり取りを含めた、生体膜の非平衡性に起因するという考え方もある。<sup>65, 66)</sup> 例えば、Foret は脂質分子の外界との交換率を  $\Omega$  として、濃度場  $\phi$  について以下のような時間発展方程式を提唱した。<sup>67)</sup>

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} = L\nabla^2 \frac{\delta F_{GL}}{\delta\phi} - \Omega(\phi - \bar{\phi}) \quad (10)$$

ここで  $\bar{\phi}$  は  $\phi$  の平均値であり、 $F_{GL}$  は式(8)で与えられる。興味深いことに、式(10)はブロック共重合体の時間発展方程式と形式的に一致しているため、ドメインは最終的にミクロ相分離する。<sup>30)</sup> 同様な立場で、コレステロールの外界とのやり取りを考慮したモデルも提唱されている。<sup>68)</sup> 脂質の非平衡輸送を含めて、膜タンパク質や膜の分画効果<sup>\*22</sup> など、ラフト形成のより複雑な要因を考察した研究については、Fan らの論文を参照していただきたい。<sup>69)</sup>

最近では化学反応が介在する生体膜のダイナミクスの研究も行われつつある。Hamada らは第四成分としてアズベンゼン脂質を加え、その光照射による分子異性化反応を利用して、ドメインの生成と消滅を可逆的に制御できることを示した。<sup>70)</sup>

## 6. 濃度ゆらぎのダイナミクス

### 6.1 生体膜の臨界現象

前節までは相分離温度以下で起こるドメイン形成と、それにともなうベシクルの形態変化について見てきた。一方、臨界温度以上の濃度ゆらぎの振る舞いも実験的に観測されている。Veatch らは核磁気共鳴を用いて、DOPC/DPPC/コレステロールの三成分系における濃度ゆらぎを定量的に測定し、相関長などの評価を行った。<sup>71)</sup> その後 Honerkamp-Smith らは、図2の diPhyPC/DPPC/コレステロールから成るベシクルを用いて、臨界現象の詳細な研究を行った。<sup>72, 73)</sup> この系の濃度ゆらぎの顕微鏡画像を図9に示す。この組成での臨界温度は  $T_c = 30.9^\circ\text{C}$  であり、 $T > T_c$  では臨界濃度ゆらぎ、 $T < T_c$  ではドメイン形成がそれぞれ観察される(図9(a))。彼らは相関長や線張力の臨界指数を測定して、この三成分系の臨界現象が二次元 Ising モデルのユニヴァーサルリティ・クラスに属することを主張した。さらに驚くべきこととして、生きたラットの好塩基性白血球細胞から抽出した細胞膜においても、二次元 Ising モデル的

<sup>\*20</sup> 二点間の距離  $r$  がドメインサイズ  $R$  に対応する。

<sup>\*21</sup> 4節と同様に、以下の式で  $\nabla$  は二次元の微分演算子であり、積分は二次元積分である。

<sup>\*22</sup> partitioning effect.

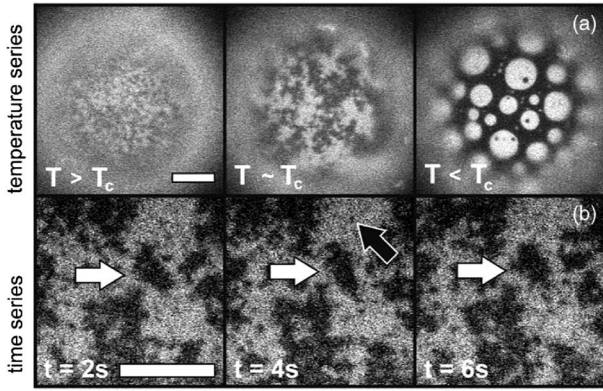


図9 diPhyPC/DPPC/コレステロールから成る巨大ベシクルの蛍光顕微鏡画像。この組成における臨界温度は  $T_c = 30.9^\circ\text{C}$  である。(a) の  $T > T_c$  では濃度ゆらぎ (一相状態),  $T < T_c$  ではドメイン形成 (二相共存状態) が観察される。(b) は  $T > T_c$  での濃度ゆらぎの時間発展を示している。スケールバーは  $20\ \mu\text{m}$ 。文献73より許可を得て転載。

な臨界現象が観察されている。<sup>74)</sup> これらの一連の実験は、生理条件下の生体膜における不均一構造が、臨界濃度ゆらぎに起因する可能性を示唆している。

最近では、Honerkamp-Smithらが濃度ゆらぎのダイナミクスについても研究を進めている。<sup>73)</sup> 図9(b)は濃度ゆらぎの時間発展を示しており、白矢印で示した大きなスケールの濃度ゆらぎの構造は数秒間持続するのに対して、黒矢印の小さなスケールの濃度ゆらぎは瞬間的に消失してしまう。彼女らは濃度ゆらぎの緩和時間を測定して、それが臨界点への接近とともにどのように増大するかを調べた (臨界スローイングダウン)。その結果、濃度ゆらぎの緩和時間  $\tau$  と相関長  $\xi$  の間には動的スケーリング則  $\tau \sim \xi^z$  が成り立ち、指数の値が相関長の増大とともに  $z=2$  から  $z=3$  へクロスオーバーすることを報告している。<sup>\*23</sup>

## 6.2 濃度ゆらぎの減衰率

生体膜の濃度ゆらぎのダイナミクスを理論的に考察したのは Seki らである。<sup>75)</sup> 彼らは運動量の散逸を含む二次元の流体力学モデルを用いて、濃度ゆらぎ  $\delta\phi$  の時間相関関数  $S(\mathbf{r}, t) = \langle \delta\phi(\mathbf{r}, t) \delta\phi(0, 0) \rangle$  を空間的にフーリエ変換した中間相関関数  $S(\mathbf{k}, t)$  を計算した。濃度場と速度場の連立方程式を解くと、中間相関関数は  $S(\mathbf{k}, t) = S(\mathbf{k}, 0) \exp[-\Gamma(\mathbf{k})t]$  のように指数関数的に減衰することが導かれる。 $\Gamma(\mathbf{k})$  は波数に依存した減衰率 (緩和時間の逆数) であり、 $\Gamma(\mathbf{k}) = k^2 D_{\text{eff}}(\mathbf{k})$  で定義される  $D_{\text{eff}}$  を実効的拡散係数という。Seki らは  $D_{\text{eff}}$  を解析的に導出し、相関長を  $\xi = (c/a)^{1/2}$  (式(8)参照)、流体力学的遮蔽長を  $\chi^{-1}$  とすると (4.2節の後半で議論した状況)、その漸近形が  $\chi\xi \ll 1$  では  $D_{\text{eff}} \sim \ln(1/\xi)$ 、 $\chi\xi \gg 1$  では  $D_{\text{eff}} \sim 1/\xi^2$  であることを示した (ただし、 $k\xi \ll 1$ )。その後 Inaura らは Saffman と Delbrück の流体力学モデル (4.2節の前半で議論した状況) を用いて、Seki らと同様な計算を行った。<sup>76)</sup> その結果、流体力学的遮蔽長を  $v^{-1}$  とし、 $v\xi \ll 1$  では  $D_{\text{eff}} \sim \ln(1/\xi)$ 、 $v\xi \gg 1$  では  $D_{\text{eff}} \sim 1/\xi$  という漸

\*23  $z$  が  $\xi$  の関数であるというのはやや違和感があるが、ここでの指数の値は見かけの動的臨界指数と解釈される。

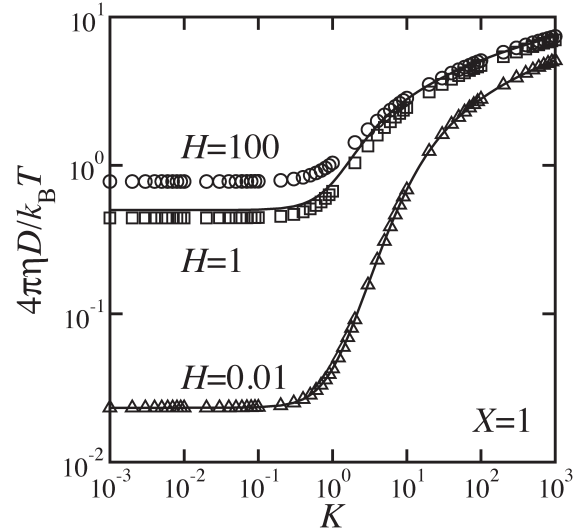


図10 濃度ゆらぎにおける実効的拡散係数  $D_{\text{eff}}$  の無次元化された波数  $K = k/v$  依存性。  $X = \xi v$  は無次元化された相関長、  $H = hv$  は無次元化された流体膜と固体壁間の距離である。記号は数値的な評価で、実線は文献75で導出された解析的表式のプロットである。

近的な振る舞いを数値的に確認した (ただし、 $k\xi \ll 1$ )。流体力学相互作用が働くときの動的臨界指数  $z$  は、 $\tau \sim \xi^2/D_{\text{eff}}$  の関係から見積もることができる。Inaura らの結果は、臨界指数が  $z=2$  から  $z=3$  へクロスオーバーすることに対応しており、Honerkamp-Smith らの実験結果と一致している。<sup>\*24</sup>

Ramachandran らは、式(4)の一般化された易動度テンソルを用いて、実効的拡散係数を数値的に計算した。<sup>77)</sup> この量は相関長  $\xi$ 、流体力学的遮蔽長  $v^{-1}$ 、流体膜と固体壁間の距離  $h$  をパラメータとして含む。一例として、図10に実効的拡散係数  $D_{\text{eff}}$  を無次元波数  $K = k/v$  に対してプロットしたものを示す。ここでは  $X = \xi v = 1$  に固定して  $H = hv$  の値を変えている。記号は全て数値的な評価で、実線は文献75で導出された解析的表式である。どの  $H$  の値でも  $D_{\text{eff}}$  は  $K \ll 1$  ではほぼ一定であるが、 $K \approx 1$  あたりで増加し、 $K \gg 1$  では対数的に増大する。<sup>77)</sup>

## 7. おわりに

本解説では、多成分脂質二重膜における側方相分離の静的および動的性質について、最近10年程度の研究動向をまとめてきた。ここでは、主に物理化学的な立場の実験研究を中心にレビューし、さらにソフトマター物理学の観点から理論的な説明を行った。そのため、生物学的な視点に基づいた研究の大部分はもとより、その他の多数の関連する研究も、紙面の都合で取り上げることができなかった。しかし、わずかに三成分から成る脂質二重膜でさえ、その内部自由度としての濃度が空間的な不均一性をもつと、外部自由度である膜の形態と連動して、多様で興味深い現象が生み出される。本解説では脂質のみの系に焦点を当てて議

\*24 Seki らが考えた状況では、 $z=2$  から  $z=4$  へのクロスオーバーが予想される。<sup>75)</sup>



論したが、今後は生体膜に多く含まれる糖脂質やタンパク質を含む混合膜での相分離現象も解明されるべきであろう。<sup>78)</sup>

一般に生体は膨大なソフトマターで構築されており、究極のソフトマター複合系とみなすことができる。実際にいくつかの基本的なソフトマターを組み合わせて、細胞を模した系を人工的に構築しようとする野心的な試みもある。<sup>79,80)</sup> ソフトマター物理学の大きな目標の一つは、生物における物理現象を解明することである。本解説で説明した生体膜中の拡散や相分離のダイナミクスは純粋に物理的現象であるが、生命現象の一部を担っているはずである。生体膜のラフトモデルはあくまでも定性的な描像に過ぎないが、物理モデルを考えることによって定量的な比較検討ができるようになる。物質(ソフトマター)と生物の境界を明確にすることが、本解説で述べた一連の研究の究極の目標かもしれない。

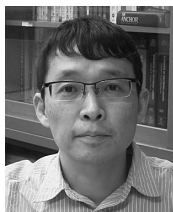
この解説で紹介した研究のいくつかは筆者らが関わったものであり、それらは多くの研究者との長年にわたる共同研究や情報交換の成果です。その中でも特に以下の方々に深く感謝します。Sanoop Ramachandran 氏、関 和彦氏、廣瀬雄一氏、下川直史氏、David Andelman 氏、Gerhard Gompper 氏、藤谷洋平氏、濱田 勉氏、佐久間由香氏、柳澤実穂氏、加藤 直氏、兼森優一氏、C.-Y. David Lu 氏、Haim Diamant 氏、Naomi Oppenheimer 氏、Erich Sackmann 氏。

#### 参考文献

- 1) B. Alberts, A. Johnson, P. Walter, J. Lewis and M. Raff: *Molecular Biology of the Cell* (Garland Science, New York, 2008).
- 2) S. J. Singer and G. L. Nicolson: *Science* **175** (1972) 720.
- 3) K. Simons and E. Ikonen: *Nature* **387** (1997) 569.
- 4) L. J. Pike: *J. Lipid Research* **47** (2006) 1597.
- 5) M. Leslie: *Science* **334** (2011) 1046.
- 6) H. J. Risselada and S. J. Marrink: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105** (2008) 17367.
- 7) 八田一郎、村田昌之:『生体膜のダイナミクス』(共立出版, 2000).
- 8) R. Lipowsky and E. Sackmann: *Structure and Dynamics of Membranes* (Elsevier, Amsterdam, 1995).
- 9) C. Dietrich, L. A. Bagatolli, Z. N. Volovyk, N. L. Thompson, M. Levi, K. Jacobson and E. Gratton: *Biophys. J.* **80** (2000) 1417.
- 10) S. L. Veatch and S. L. Keller: *Phys. Rev. Lett.* **89** (2002) 268101.
- 11) S. L. Veatch and S. L. Keller: *Biophys. J.* **85** (2003) 3074.
- 12) S. L. Veatch and S. L. Keller: *Phys. Rev. Lett.* **94** (2005) 148101.
- 13) S. L. Veatch, K. Gawrisch and S. L. Keller: *Biophys. J.* **90** (2006) 4428.
- 14) S. Komura, H. Shirotori, P. D. Olmsted and D. Andelman: *Europhys. Lett.* **67** (2004) 321.
- 15) S. Komura, H. Shirotori and P. D. Olmsted: *J. Phys.: Condens. Matter* **17** (2005) S2951.
- 16) J. H. Ipsen, G. Karlström, O. G. Mourtsen, H. Wennerström and M. J. Zuckermann: *Biochim. Biophys. Acta* **905** (1987) 162.
- 17) 好村滋行、白鳥久志: 日本物理学会誌 **60** (2005) 128.
- 18) R. Elliott, I. Szleifer and M. Schick: *Phys. Rev. Lett.* **96** (2006) 098101.
- 19) G. G. Putzel and M. Schick: *Biophys. J.* **95** (2008) 4756.
- 20) S. J. Marrink, H. J. Risselada, S. Yefimov, D. P. Tieleman and A. H. de Vries: *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) 7812.
- 21) W. Helfrich: *Z. Naturforsch.* **28c** (1973) 693.
- 22) S. Svetina and B. Zeks: *Biochim. Biophys. Acta* **42** (1983) 86.
- 23) L. Miao, U. Seifert, M. Wortis and H.-G. Döbereiner: *Phys. Rev. E* **49** (1994) 5389.
- 24) R. Lipowsky: *J. Phys. II France* **2** (1992) 1825.
- 25) F. Jülicher and R. Lipowsky: *Phys. Rev. Lett.* **70** (1993) 2964.
- 26) F. Jülicher and R. Lipowsky: *Phys. Rev. E* **53** (1996) 2670.
- 27) T. Baumgart, S. T. Hess and W. W. Webb: *Nature* **425** (2003) 821.
- 28) T. Baumgart, S. Das, W. W. Webb and J. T. Jenkins: *Biophys. J.* **89** (2005) 1067.
- 29) S. Rozovsky, Y. Kaizuka and J. T. Groves: *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 36.
- 30) I. W. Hamley: *The Physics of Block Copolymers* (Oxford Univ. Press, Oxford, 1998).
- 31) T. Konyakhina, S. Goh, J. Amazon, F. Heberle, J. Wu and G. Feigensohn: *Biophys. J.* **101** (2011) L08.
- 32) M. Yanagisawa, N. Shimokawa, M. Ichikawa and K. Yoshikawa: *Soft Matter* **8** (2012) 488.
- 33) M. Yanagisawa, M. Imai and T. Taniguchi: *Phys. Rev. Lett.* **100** (2008) 148102.
- 34) 柳澤実穂: 日本物理学会誌 **68** (2013) 534.
- 35) N. Shimokawa, M. Hishida, H. Seto and K. Yoshikawa: *Chem. Phys. Lett.* **496** (2010) 59.
- 36) N. Shimokawa, S. Komura and D. Andelman: *Phys. Rev. E* **84** (2011) 031919.
- 37) P. G. Saffman and M. Delbrück: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72** (1975) 3111.
- 38) P. G. Saffman: *J. Fluid Mech.* **73** (1976) 593.
- 39) L. D. Landau and E. M. Lifshitz: *Fluid Mechanics* (Pergamon Press, Oxford, 1987).
- 40) S. Ramachandran, S. Komura, K. Seki and G. Gompper: *Eur. Phys. J. E* **34** (2011) 46.
- 41) K. Seki, S. Ramachandran and S. Komura: *Phys. Rev. E* **84** (2011) 021905.
- 42) N. Oppenheimer and H. Diamant: *Biophys. J.* **96** (2009) 3041.
- 43) N. Oppenheimer and H. Diamant: *Phys. Rev. E* **82** (2010) 041912.
- 44) B. D. Hughes, B. A. Pailthorpe and L. R. White: *J. Fluid Mech.* **110** (1981) 349.
- 45) P. Cicuta, S. L. Keller and S. L. Veatch: *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) 3328.
- 46) E. Evans and E. Sackmann: *J. Fluid Mech.* **194** (1988) 553.
- 47) K. Seki and S. Komura: *Phys. Rev. E* **47** (1993) 2377.
- 48) S. Komura and K. Seki: *J. Phys. II* **5** (1995) 5.
- 49) S. Ramachandran, S. Komura, M. Imai and K. Seki: *Eur. Phys. J. E* **31** (2010) 303.
- 50) H. Stone and A. Ajdari: *J. Fluid Mech.* **369** (1998) 151.
- 51) S. Komura, S. Ramachandran and K. Seki: *Europhys. Lett.* **97** (2012) 68007.
- 52) S. Komura, S. Ramachandran and K. Seki: *Materials* **5** (2012) 1923.
- 53) A. V. Weigel, B. Simon, M. M. Tamkun and D. Krapf: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108** (2011) 6438.
- 54) D. Saeki, T. Hamada and K. Yoshikawa: *J. Phys. Soc. Jpn.* **75** (2006) 013602.
- 55) M. Yanagisawa, M. Imai, T. Masui, S. Komura and T. Ohta: *Biophys. J.* **92** (2007) 115.
- 56) C. A. Stanich, A. R. Honerkamp-Smith, G. G. Putzel, C. S. Warth, A. K. Lamprecht, P. Mandal, E. Mann, T.-A. D. Hua and S. L. Keller: *Biophys. J.* **105** (2013) 444.
- 57) R. D. Groot and P. B. Warren: *J. Chem. Phys.* **107** (1997) 4423.
- 58) M. Laradji and P. B. S. Kumar: *J. Chem. Phys.* **123** (2005) 224902.
- 59) S. Ramachandran, S. Komura and G. Gompper: *Europhys. Lett.* **89** (2010) 56001.
- 60) P. M. Chaikin, T. C. Lubensky: *Principles of Condensed Matter Physics* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1995).
- 61) P. C. Hohenberg and I. Halperin: *Rev. Mod. Phys.* **49** (1977) 435.
- 62) B. A. Camley and F. L. H. Brown: *J. Chem. Phys.* **135** (2011) 225106.
- 63) J. Fan, T. Han and M. Haataja: *J. Chem. Phys.* **133** (2010) 235101.
- 64) E. M. Lifshitz and L. P. Pitaevskii: *Physical Kinetics* (Pergamon Press, Oxford, 1981).
- 65) P. Sens and M. S. Turner: *Phys. Rev. Lett.* **106** (2011) 238101.
- 66) L. Foret: *Eur. Phys. J. E* **35** (2012) 12.
- 67) L. Foret: *Europhys. Lett.* **71** (2005) 508.
- 68) J. Gómez, F. Sagués and R. Reigada: *Phys. Rev. E* **80** (2009) 011920.
- 69) J. Fan, M. S. Sankar and M. Haataja: *Phys. Rev. E* **81** (2010) 011908.
- 70) T. Hamada, R. Sugimoto, T. Nagasaki and M. Takagi: *Soft Matter* **7** (2011) 220.
- 71) S. L. Veatch, O. Soubias, S. L. Keller and K. Gawrisch: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104** (2007) 17650.
- 72) A. R. Honerkamp-Smith, P. Cicuta, M. Collins, S. L. Veatch, M. Schick, M. den Nijs and S. L. Keller: *Biophys. J.* **95** (2008) 236.
- 73) A. R. Honerkamp-Smith, B. B. Machta and S. L. Keller: *Phys. Rev. Lett.* **108** (2012) 265702.

- 74) S. L. Veatch, P. Cicuta, P. Sengupta, A. R. Honerkamp-Smith, D. Holowka and B. Baird: ACS Chem. Biol. **3** (2008) 287.  
 75) K. Seki, S. Komura and M. Imai: J. Phys.: Condens. Matter **19** (2007) 072101.  
 76) K. Inaura and Y. Fujitani: J. Phys. Soc. Jpn. **77** (2008) 114603.  
 77) S. Ramachandran, S. Komura, K. Seki and M. Imai: Soft Matter **7** (2011) 1524.  
 78) K. G. N. Suzuki, R. S. Kasai, K. M. Hirose, Y. L. Nemoto, M. Ishibashi, Y. Miwa, T. K. Fujiwara and A. Kusumi: Nature Chem. Biol. **8** (2012) 774.  
 79) Y. Sakuma and M. Imai: Phys. Rev. Lett. **107** (2011) 198101.  
 80) K. Kurihara, M. Tamura, K. Shohda, T. Toyota, K. Suzuki and T. Sugawara: Nature Chem. **3** (2011) 775.

#### 著者紹介



好村滋行氏： 専門はソフトマター物理。特に非平衡・複合・両親媒性ソフトマター。研究の目標はソフトマターを通じた生命現象の理解。



今井正幸氏： 専門はソフトマター物理。特に生命の素過程を単純な物質で再現することによる物質から生命への進化の解明。

(2013年5月7日原稿受付)

### Physics of Heterogeneous Structures in Biomembranes

Shigeyuki Komura and Masayuki Imai

abstract: Since the notion of lipid rafts has been proposed, the traditional view of biomembranes based on the fluid mosaic model has been renewed. In the raft model, dynamical heterogeneity occurring in multi-component lipid membranes plays an essential role. In this review article, we mainly discuss lateral phase separation in biomembranes and vesicles, and provide with an overview of the research trend during the past decade. We shall mainly review the experimental works from the viewpoint of physical chemistry, and interpret these phenomena using soft matter physics. We first explain phase behavior and conformation of multi-component lipid bilayer membranes. By formulating the hydrodynamics of a fluid membrane including the surrounding solvent, we discuss the domain growth-law and concentration fluctuations in membranes.