

タイトル: 粒子取り込み現象の素過程である側方拡散と切断現象に対する膜物性の影響

[これまでの研究の全体像]

ナノサブミクロン粒子を利用した細胞内への薬剤等の物質供給を考えた場合、細胞の最外部に位置する脂質二分子膜と粒子の創発挙動を理解することが重要になります。その創発挙動には膜の物性が影響を与えることが予想されますが、粒子吸着状態の制御という技術的な問題から、創発現象に対する膜物性の影響は明らかにされてきませんでした。本研究では、その技術的な問題を解決し細胞膜を単純化した脂質二分子膜小胞（モデル膜）とナノ粒子の創発挙動である、以下の二点を明らかにしました。

1. 脂質膜に吸着した粒子の側方拡散に対する膜粘性の影響
2. 粒子取り込み最終過程である脂質膜の切断に必要な膜の側方張力と線張力の影響

[背景と問題点]

細胞内部への物質取り込み過程は、初めに吸着、次に側方拡散、最後に内部への取り込みという素過程に分解できます。これらの現象のうち、吸着に関しては多くの先行研究が存在しますが、その後の側方拡散と取り込み現象にはナノメートルスケールの吸着状態が影響すると考えられてきたため、明らかにされてきませんでした。本研究では、粒子の吸着状態を遠心分離機で強制的に膜と粒子を凝集させることで制御できたため、目的の側方拡散と、取り込み過程に対する、脂質膜物性の影響を定量的に明らかにしました。

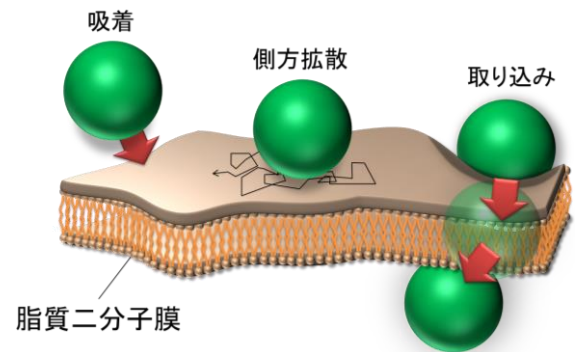


Fig.1 物質取り込みの素過程

[吸着粒子の側方拡散に対する膜粘性の影響]

吸着物の Brownian motion を位相差顕微鏡で観察し、Matlab と Image J を利用して一粒子解析を行い、拡散係数を算出しました。これにより、脂質膜に部分被覆された状態 (Fig. 2 左) よりも、完全被覆された状態 (Fig. 2 中央) の方が、膜に大きな変形をもたらしたことから、粘性抵抗が実行的に増加して拡散係数が下がることが明らかになりました。また、膜の出芽などの大きな変形を有する場合、吸着物が曲率の強い部分にトラップされ、通常の拡散とは異なる異常拡散を示すことが明らかになりました。(Fig. 2 最右)

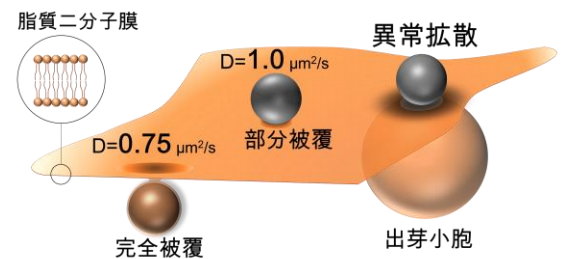


Fig.2 被覆状態の違いが拡散係数に与える影響と、膜の形状により発現する異常拡散

[膜切断過程に対する膜張力の影響]

粒子が細胞内部に取り込まれる場合、最終的に膜の切断が生じます。この切断がタンパク質による膜の張力誘起であるとされていますが、これまでそれを確認する方法がありませんでした。今回、タンパク質を利用せず、脂質膜で粒子を完全に被覆し、張力を誘起したところ脂質膜内部への粒子の取り込みが確認できました (Fig. 3)。また、この取り込み現象は被覆しているネック部分へのポアの核形成で理論的に説明でき、膜のナノメートルスケールの構造が切断に重要であることがわかりました。

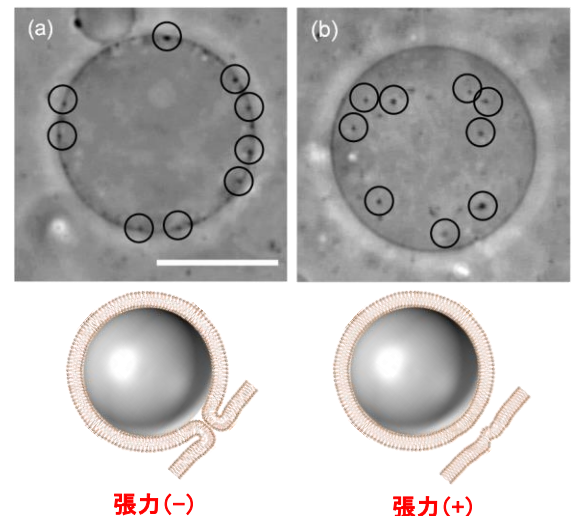


Fig.3 張力によって誘起される膜の切断