

《解 説》

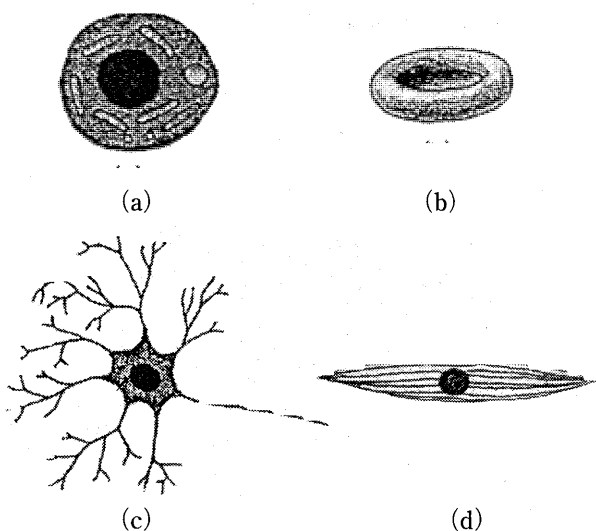
細胞の形 —赤血球の形とその解析を中心にして—

関村 利朗

中部大学応用生物学部

1. 細胞

細胞は生命の基本単位である。例えば、多細胞体制としての動物は、最初一つの未分化な受精卵から出発し、細胞分裂、細胞分化等を経て、例えば赤血球、軟骨細胞、脂肪細胞、筋肉細胞、神経細胞など特殊化した細胞からなる体制を形づくる。



第1図：いろいろな細胞

((a) 球形細胞, (b) 赤血球, (c) 神経細胞, (d) 筋肉細胞)

人間では約350種類の細胞から、また、簡単な体制を持つヒドラなどのように10から20種類の細胞で出来ている生物もいる。これら多様な細胞の形はどのような基本原理によって決められているのだろうか？ 幾つかの鍵となる要因（例えば、物理化学的要因、生物機能的要因、生理的要因、生態学的要因など）が考えられるが、以下では、この問題について、まず基本的な形である球形から始めて、両凹のいわゆる赤血球の形などのより複雑な形について考えていく。

2. 球形の細胞

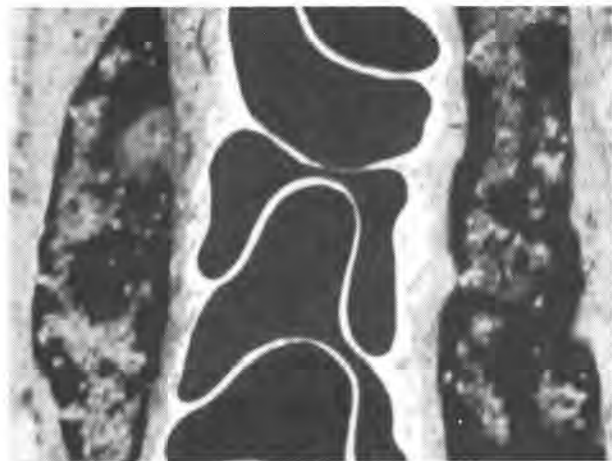
細胞が一つだけ液体中に浮遊しているとき、人間の未受精卵をはじめ、多くの細胞は球形をしている。球形は、幾何学的にいうと、ある体積に対して最小の表面積を持つ形である。この最小表面積を持つ球形を作り出す力は、物理学的に言えば、“表面張力”という事になる。“表面張力”は液体表面の単位長さには作用する力と定義され、表面積をできるだけ縮小するように働くことが知られている。シャボン玉や雨滴の球形などはこの力で決められている（表面張力最小の原理などについての詳細については、例えば、小野、1980：「表面張力」を参照）。

細胞は、次節で述べるように、主として脂質の二重膜からなる細胞膜で囲まれている。核などの細胞内小器官や裏打ちタンパク質などの細胞膜への内部からの影響がない場合や、細胞膜の外側の生物化学的環境などが膜の性質に影響を与えない場合などでは、細胞は一般に球形となる。このような時、上記のシャボン玉や雨滴と同様に、細胞の球形は細胞膜の持つ性質の一つである表面張力により形成されると考えられる。

しかし、両生類（カエル、イモリ）など比較的大きな卵細胞では、内容物、特に、卵黄が下方つまり植物極に向かって次第に濃厚になっている。一方、上部の動物極周辺は内容物の濃度が薄くなる。その結果、卵の形は植物極側が膨れた変形した球形である。発生生物学でよく知られているように、動物植物両極の内容物の差が将来の細胞の分化、即ち、細胞の将来の運命を左右することもある。この極性を生ずる原因は地球の重力であると言われている。また、スペースシャトルによる無重力状態でのニワトリの卵の発生実験で多くの卵で雛が孵らなかったという結果は、地球上のさまざまな

キーワード：曲げエネルギー、リポソーム、赤血球、脂質二重膜、単一細胞の形

受 理 日：2002年1月18日



第2図：(a) 人間の血管を通過中の赤血球
(b) 狭い毛細血管中を折り畳みながら移動する赤血球
(Dennis Kunkel and Joseph Wilmhoff, Univ. Washingtonを改変)

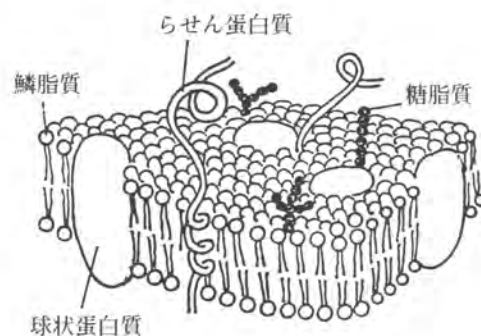
な環境が生命に与える影響の大きさを示している
ものと言えよう。

3. 赤血球細胞の形の不思議

細胞は、それを取りまく状況に応じていろいろな生物学的あるいは生理学的機能などの諸条件を満たさねばならない。つまり、細胞は単に一つの条件（例えば、前節のような物理的条件）を満たせばよい、と言う訳にはいかない。この問題を考えるよい例題として、次に、両凹のいわゆる赤血球の形の形成機構について考えてみる。赤血球は血管の中を通過して、体の隅々まで酸素を運ぶという重要な生理学的機能を果たしている。大動脈、大静脈などの太い血管の中では比較的自由に移動出来るが、毛細血管など極細の血管を通る時は大変である（第2図参照）。この場合、球形と違って細胞の形の形成原理としては、細胞膜の表面張力よりも、膜の弾性曲げエネルギーが主役になっていると考えられている。その事を詳しく述べる前に、まず準備として、細胞膜とはどのようなものかをみておく。

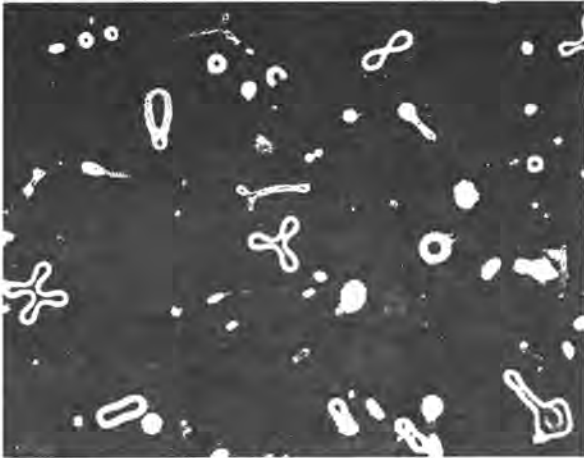
3.1 細胞膜モデル

現在、広く受け入れられている細胞膜モデルの原型は、シンガーとニコルソン（Singer and Nicolson, 1972）による“流動モザイクモデル



第3図：細胞膜の流動モザイクモデル
(Singer and Nicolson, 1972を改変)

(fluid mosaic model)”である。それによると、細胞膜の基本的構造は脂質分子からなる二重層であり、その中にいろいろなタンパク質、糖類などが不均一に、つまりモザイク状に埋め込まれている。この脂質二重層膜は流動性に富んでいる。即ち、内側と外側それぞれの層の中を脂質分子は横方向に自由に移動でき、従って、それぞれの層は2次元平面的な広がりを持つ流動体（2次元液晶）となっている事を示す。しかし、片方の層の脂質分子がもう一方の層へ移動する事はほとんどない。また、膜中に浮遊するように存在するタンパク質なども膜に沿う方向に自由に移動できる。

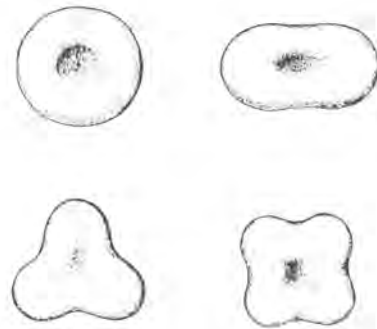


第4図：暗視野顕微鏡下で観察されるさまざまな形のリボソーム (Sekimura and Hotani, 1991)

3.2 リボソーム (liposome) の形態形成モデル

血液細胞には、最大数の赤血球の他に7種類の細胞がある（白血球、マクロファージ、…）。この8種類の細胞は1つの特殊な幹細胞（the multi-potential stem cell）から生ずる。赤血球は最終的にDNAを含む核を外部に出し（脱核）、酸素を運ぶヘモグロビン分子を含む細胞膜からなる小胞になる。近年、脂質分子だけからなる二重層膜が人工的に造られるようになった。そこで、細胞膜を直接取り扱うかわりに、基本構造が同じ人工脂質膜の小胞、即ち、リボソーム (liposome) を使って、さまざまな実験的研究が行われている（例えば、Hotani, 1984）。

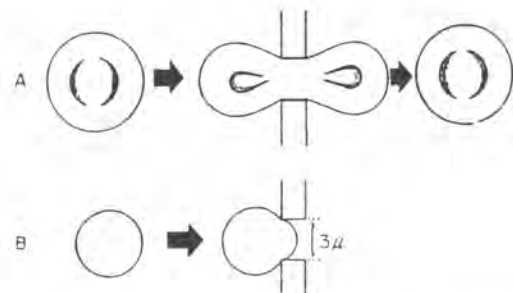
赤血球を基本的に脂質二重層膜で出来た小胞であるとして、両凹の赤血球の形が理論的に導かれるという結果が1970年に始めて出された (Canham, 1970)。その後、次々と理論的な研究が発表されてきた (Evans, 1974; Deuling and Helfrich, 1976)。それと同時に、標準的な赤血球の形も含め、人工のリボソームの示すさまざまな形態（第4図参照）の形成機構がどのような原理に支配されているのかという問題が提起され、細胞膜の分子集合体としての物理化学的性質に注目した理論的解析が行われるようになった。その中であって、我々は、脂質二重層膜の持つ力学的弾性曲げエネルギー最小の原理に基づいた理論解析を行ってきた (Sekimura and Hotani, 1989, 1991; 関村, 1992; Enomoto and Sekimura, 1997)。その理論的解析の基礎的考え方と結果については、付録Aを参照されたい。



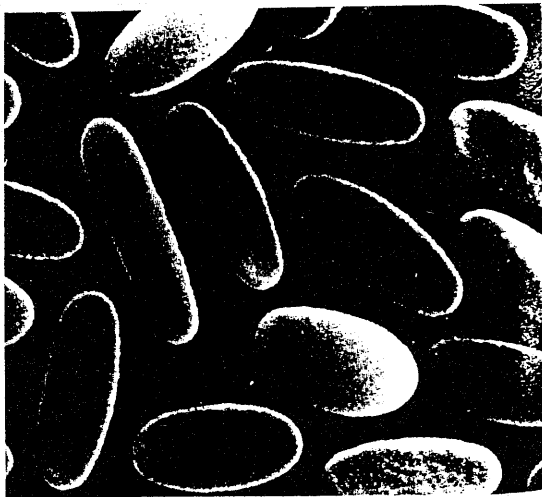
第5図：理論計算が示す構造安定なリボソームの形態 (Sekimura and Hotani, 1991)

3.3 赤血球の形と生物学的機能（毛細血管通過）

これまで述べてきたように、健康な人間の赤血球は両凹の円盤形（第2図参照）をしている。今、それと同体積の球形の赤血球を仮定し、小さな穴あるいは筒を通すという仮想的な実験を試みる。これは、生物体内の毛細血管中を移動する赤血球を想定しているのである。この球形の赤血球が通過できる穴の直径はほぼ赤血球の直径である。一方、実際に血管内を流れている両凹の赤血球は遥かに小さな直径の穴を通過できるのである（第6図参照）。即ち、毛細血管の中を折り畳みながら通過することが出来るのである（第2図参照）。両凹の赤血球は前節で示したように力学的に構造安定な形態であるばかりでなく、このように生物学的機能面からみても優れた形と言える。なお、赤血球の表面積と体積の比は血管内の体液環境によって決まっている。即ち、赤血球の細胞壁の内



第6図：両凹の赤血球は折り畳みが可能である (Hotani 氏より提供)



第7図 楕円形をしたラマの赤血球
(Khodadad and Weinstein, 1983より)

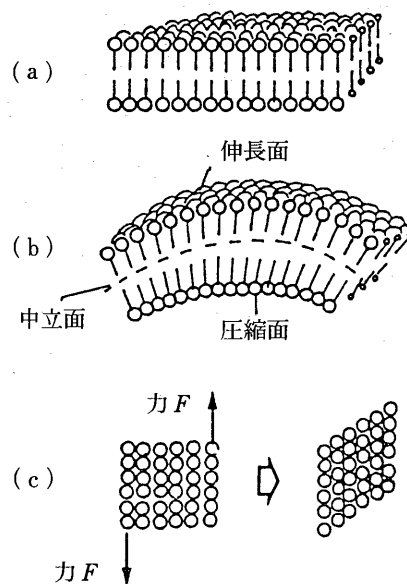
側と外側の浸透圧の差（即ち、生理的条件）によって決まっていると考えられている。即ち、両凹の赤血球の形は物理学的、生物機能的、生理的な諸条件を同時に満たす形であるということになる。

3.4 いろいろな動物の赤血球

（ラマLlamaの場合）

ラマはアンデス地方に住むラクダの仲間である。ラマの赤血球は断面は両凹だが、上面から見ると楕円形をしている（第7図参照）。この両凹の楕円形は、実は、細胞膜の力学的曲げエネルギーを計算してみると、人間のような円盤形に劣らず安定な形態である事がわかる（第6図）。多くの動物の赤血球は人間と同じ円盤形であるが、中には例外的にもう一つの安定形、楕円形を採用している動物もいるという事であろうか？

この事は「一般に、動物の赤血球はどのような形をしているのだろうか」という興味深い問題を提起している。われわれは、人間の赤血球の形に慣れ親しんでいる。しかし、動物一般の赤血球の形の多様性は動物の進化とも関係しており、研究すべき新たな問題ではなかろうか。



図A1 脂質二重層膜の物理的特性

(a): 脂質二重層膜, (b): 曲げエネルギーを蓄える, (c): ズレのエネルギーは滑るため蓄える事が出来ない。

付録A リポソームの形態安定性と二重層膜の曲げエネルギー

A1 リポソームの形態を決める要因

リポソームの形態が脂質二重層膜の物理化学的性質とどのように関係するのかを理解するため、理論的解析の基礎となる事実を以下にまとめている。

- (1) 脂質二重層膜は力学的曲げエネルギーを蓄える事が出来る。実際、二重層膜が曲がる時内側の層が収縮し、外側の層は伸長するのである。しかし、膜は二次元の液晶構造をしているので、ズレのエネルギーは蓄える事が出来ない。
- (2) リポソームの形態変換は、膜の全表面積が一定に保たれたままで起こる。なお、形態変換の直接的な要因は、膜内外の浸透圧の変化に伴うリポソームの体積変化である事がわかっている。
- (3) 仮定1：（エネルギー最小の原理）リポソームの安定で多様な形態は、曲げエネルギーの極小値に対応しているものとする。
- (4) 仮定2：空間三次元リポソームの幾何学的対称性を持つ形態はCassini方程式で与えられるとする（付録A2-2参照）。この方程式は両

凹のへこみを持つ赤血球の形態を精度良く再現する事が確かめられている (Canham, 1970).

A2 二重層膜の曲げエネルギーと形態安定性の解析

(Sekimura and Horani, 1989; 1991より. なお, より一般的な理論的研究については Enomoto and Sekimura (1997) を参照のこと.)

A2-1 二重層膜の曲げエネルギー

上述のように, リポソームの二重層膜は曲げエネルギーを蓄える事ができるが, ズレのエネルギーは蓄える事ができない. そのような場合には, リポソーム上の微小面積要素 dS に蓄えられる曲げエネルギー dU はその曲面の二つの主曲率 R_1, R_2 の逆二乗の和として与えられる.

$$dU = \frac{D}{2} \left(\frac{1}{R_1^2} + \frac{1}{R_2^2} \right) dS, \quad (1)$$

ここで, D はリポソームの曲げ弾性率を表す. リポソーム全体の曲げエネルギー U は dU を全表面積 S にわたって積分して得られる. 我々はリポソームの三次元形態を表すのに円筒座標 (r, θ, z) を用いた.

$$\begin{aligned} U &= D \int_0^{2\pi} d\theta \int_0^{r_b} \left(\frac{1}{R_1^2} + \frac{1}{R_2^2} \right) \sqrt{r^2(1+Z_r^2) + Z_\theta^2} dr \\ &= 2D \int_0^{2\pi} d\theta \int_0^{r_b} (2H^2 - K) \sqrt{r^2(1+Z_r^2) + Z_\theta^2} dr, \end{aligned} \quad (2)$$

ここで, $Z_r (= \partial z / \partial r)$, $Z_\theta (= \partial z / \partial \theta)$ は, それぞれ, r, θ に関する $z(r, \theta)$ の偏微分を表す. 積分変数 r の上限 r_b は θ の関数であり, 境界条件 $z(r, \theta) = 0$ から決められる ((6) 式参照). また, 便利さのため (2) 式では, 主曲率 R_1, R_2 のかわりに微分幾何学における “平均曲率 H ” および “ガウス曲率 K ” を使って表現している.

$$H = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right), \quad K = \frac{1}{R_1 R_2} \quad (3)$$

A2-2 Cassini 方程式と数値計算の方法

我々はリポソームの三次元形態を表現するために次の Cassini 方程式を用いた.

$$z(r, \theta) = B \cdot \{(C^4 + 4A^2 R^2)^{1/2} - A^2 - R^2\}^{1/2} \quad (4)$$

ここで, A, C は Cassini のパラメータ, B は断面の形の厚みを表現するパラメータである. 比 A/C は中央部の両凹のへこみの程度を表す. なお, リポソームの形の断面の特徴は B と A/C で完全に決まる事に注意したい. また, リポソームの全表面積, 体積一定の条件下ではパラメータ A, B, C は独立変数ではない. 我々は幾何学的対称性を持つ多角形型を生成するために, 変数 r のかわりに, パラメータ d と角度 θ の関数である R を導入した.

$$R = \frac{r}{[1 + d \cdot \cos(n\theta)]}, \quad 0 \leq d < 1, \quad (5)$$

ここで, d は円盤型からの歪みの程度を表すパラメータであり, 整数 $n (\geq 2)$ は多角型を指定するモード変数である. $n = 2, 3, 4$ は, それぞれ, 楕円型, 三角形型, 四角形型に対応する. (4) 式で, $z(r, \theta) = 0$ を解いて積分変数 r の上限 r_b を得る.

$$r_b = \sqrt{A^2 + C^2 [1 + d \cdot \cos(n\theta)]}. \quad (6)$$

我々が行った曲げエネルギー U の数値計算の方法の概要は以下の通りである. ある整数 n と歪みのパラメータ d を指定し, 定まった全表面積と体積を与えるパラメータの組 A, B, C を Stirling の公式を使って求める. この組は一意的に定まらず, 各組ごとに対応する曲げエネルギー U を計算し, それらの中で最小値を与える組 A, B, C を, 即ち, リポソームの三次元形態を決める.

参考文献

- Canham, P. B. 1970. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. *J. theor. Biol.* 26 : 61-81.
- Deuling, H.J. and Helfrich, W. 1976. Red blood cell shapes as explained on the basis of curvature elasticity. *Biophys. J.*, 16 : 861-858.
- Enomoto, Y. and Sekimura, T. 1997. On the shape problems of vesicles of lipid bilayers. *FORMA*, 12 : 1-14.
- Evans, E. 1974. Bending resistance and chemically induced moments in membrane bilayers.

- Biophys. J., 14 : 923-931.
- Hotani, H. 1984. Transformation pathways of liposomes, J. Mol. Biol., 178 : 113-120.
- Khodadad, J. K. and Weinstein, R.S. 1983. The band 3-rich membrane of llama erythrocytes—studies on cell shape and the organization of membrane proteins. J. Membr. Biol., 72 : 161-171.
- 小野周 1980. 「表面張力」(物理学 One Point 9), 共立出版
- Sekimura, T. and Hotani, H. 1989. Shape formation of liposomes and the principle of the least bending energy of membranes. Forma, 4 : 27-34.
- Sekimura, T. and Horani, H. 1991. The morphogenesis of liposomes viewed from the aspect of bending energy. J. theor. Biol. 149 : 325-337.
- 関村利朗 1992. 生体膜のパターン形成, 数理科学 No. 350, August, pp. 54-59.
- Singer, S.J. and Nicholson, G.L. 1972. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science, 175 : 720-731.

Title: On the Form of Single Cell —from the Analysis of Shapes of Red Blood Cells—

Author: Toshio Sekimura

Key words: Bending energy, Form of single cell, Lipid bilayer, Liposome, Red blood cell