一定表面電荷密度を有するコロイド粒子の相互作用の理論とその細胞間相互作用への応用

大 島 広 行*

1. 序 論

多細胞生物における細胞間の結合性あるいは接着性は、その存在が組織の形成に不可欠であると同時に、細胞の運動、増殖にも影響し(contact inhibition¹⁻³⁾), また細胞間の情報伝達にも関連している^{4,5)}という点で極めて重要な性質であると考えられる。

多くの細胞あるいは細胞間相互作用に直接関与する細胞膜はいわゆるコロイド次元の大きさをもつ。コロイド次元の粒子すなわちコロイド粒子の性質、挙動は構成要素である原子、分子の微視的性質よりもむしろ粒子全体としての巨視的性質、特に大きさ、形や表面の性質に支配される場合が多い。したがって、細胞間相互作用もまた細胞というコロイド粒子の巨視的性質に主に支配されるであろう。

疎水性コロイド粒子間相互作用を見事に説明した DLVO(Derjaguin-Landau⁶⁾-Verwey-Overbeek⁷⁾) 理論によれば、互いに接近した二つのコロイド粒子間には、粒子の表面電荷に起因する静電斥力すなわちそれぞれの粒子の表面周囲に形成される拡散電気二重層の重畳に基く斥力と van der Waals 引力が働く。組織中の細胞間に働く力も基本的にはこの二つの力であると考えられる。(このような考え方は、Curtis⁸⁻¹⁰⁾ によって初めて提出された。)したがって、細胞表面が変化して、例えば、その表面電荷密度(あるいは表面電位)が増加すれば、細胞間結合力が低下することが予想されるが、実際、このような現象がしばしば見出される。特に、ガン細胞が正常細胞に比べ一般にその表面電荷密度が高く¹¹⁻¹³⁾ またその細胞間結合力が低い^{14,15)} という事実は興味深い。(このような細胞表面あるいは細胞膜の異常はガン細胞の大きな特長のひとつとして近年注目されている。¹⁶⁾) また、細胞性粘菌の生活史の各時期における表面電位に差異がみられ、かつ集合した状態にある時の細胞の表面電位は単独で存在する

時に比べ低いことが報告されている。^{17,18)}

しかし DLVO 理論における二重層相互作用の理論をそのまま細胞に適用することには問題がある。DLVO 理論では粒子の表面電位は電位決定イオンの粒子表面への吸着に関する熱力学的平衡条件で決まるものとみなして、表面電位が二重層の重畳の過程で一定であると仮定する。しかし細胞の場合、その表面電荷は表面に存在する解離基に主として起因するので、一定表面電位の仮定ではなく一定表面電荷密度の仮定を採用すべきであろう。一定表面電荷密度モデルのひとつの大きな特長は粒子間の相互作用の過程で粒子の表面電位が変化するために粒子内に電場が誘起されることである。しかしながら近年行なわれたいくつかの一定表面電荷密度の仮定に基く平行平板間二重層相互作用の計算¹⁹⁻²⁸⁾ では半無限平板を扱っているためこの誘起電場について注意が払われなかった。

本稿では最近筆者が提出した一定表面電荷密度の仮定に基づき、かつ粒子内誘起電場の影響を考慮した新しい二重層相互作用の理論²⁹⁻³³⁾ の紹介を中心にコロイド粒子間相互作用の考察を行ない、その細胞間相互作用への応用を試みる。特に二重層重畳による粒子内誘起電場の問題および全相互作用のポテンシャル曲線の極値と組織における細胞間結合様式との関係について論じる。

なお、細胞間相互作用の総合的解説としては成書^{10,34-37)} および総説³⁸⁾ を参照されたい。

2. 拡散電気二重層の相互作用

多くの細胞の表面は通常の条件下では負に帯電している。従って細胞表面周囲には負イオンよりも正イオンが多く集まりやすいが、一方イオンは熱運動によって溶液中に均一に分布しようとする傾向をもつので二重層の液相側が拡散したいわゆる拡散電気二重層が細胞表面に形成されると考えられる。簡単のために平板と仮定した細胞表面が電解質溶液と接している系を考えよう。表面に垂直に x 軸をとり $x > 0$ を液相とする。Gouy³⁹⁾-Chapman⁴⁰⁾ の二重層モデルによれば、二重層の電位 $\varphi(x)$ の分布は次の Poisson-Boltzmann 方程式

Theory of the Interaction of Colloidal Particles with Constant Surface Charge Density and Its Application to the Cell Interaction.

Hiroyuki OHSHIMA*: 東京大学教養学部物理学教室 (Institute of Physics, College of General Education, University of Tokyo).

で与えられる：

$$\frac{d^2\phi}{dx^2} = -\frac{4\pi}{\epsilon} \sum_i n_i v_i \exp\left(-\frac{v_i e \phi}{kT}\right), \quad (1)$$

ここで ϵ は溶液の誘電率, n_i, v_i はそれぞれ溶液中の i 番目の電解質イオンの濃度 (個数/単位体積) および原子価, e は単位電荷, k は Boltzmann 定数, T は絶対温度を表す。しかし細胞の表面電位は、通常あまり高くない (-10mV ないし -30mV 程度) ので、以下(1)式のかわりにその線型近似である Debye-Hückel (D-H) 方程式

$$\frac{d^2\phi}{dx^2} = \kappa^2 \phi \quad (2)$$

を用いよう。ここで $\kappa = (4\pi e^2 \sum_i n_i v_i^2 / \epsilon kT)^{1/2}$ は D-H パラメータでその逆数 κ^{-1} は二重層の厚さに相当する。したがって電位 ϕ の分布は

$$\phi = \phi_0 \exp(-\kappa x) \quad (3)$$

と表わされる。ここで ϕ_0 は細胞の表面電位で電気泳動の測定から得られる ζ -電位に近似的に等しく、表面電荷密度 σ と次の関係で結ばれる：

$$\phi_0 = \frac{4\pi\sigma}{\epsilon\kappa} \quad (4)$$

図1に生理的条件に近い電解質溶液 ($\kappa^{-1} = 8\text{\AA}$) と接する $\phi_0 = -20\text{mV}$ の細胞表面近傍の電位およびイオン分布を示した。

図1 細胞表面近傍の電位およびイオン (1 価) 分布。 ($\phi_0 = -20\text{mV}$, $\kappa^{-1} = 8\text{\AA}$)

一般に、このような二重層を周囲にもつ二つのコロイド粒子が接近すると、それぞれの二重層が重畳する

結果、斥力が生じる。この力は、いずれか一方の粒子を内部に含む任意の閉曲面上で Maxwell の応力と浸透圧を積分して得られるが、^{7,41,42} そのためには D-H 方程式(2)に適当な境界条件を与えて系の電位分布を求める必要がある。DLVO 理論では通常コロイド粒子の表面電位は電位決定イオンの粒子表面への吸着に関する熱力学的平衡条件で決まるものとして、二つのコロイド粒子の二重層が互いに重畳する時、粒子の表面電位は一定に保たれると仮定する。しかし細胞の場合その表面電荷は表面に存在する解離基の電離と溶液からのイオン吸着で決まるが、通常の条件下では主として前者によると考えられるので、粒子の相互作用の過程で表面電荷密度が一定に保たれると仮定すべきである。したがってこの場合、表面電位は相互作用とともに変化するが、この電位の変化の様子は粒子表面上の各点で一般に異なるから、粒子表面はもはや等電位面ではなくなる。すなわち二重層の重畳が粒子内に電場を誘起する。D-H 方程式(2)に対する境界条件はこの場合次式で与えられる：

$$\epsilon' \frac{\partial \phi}{\partial n} - \epsilon \frac{\partial \phi}{\partial n} = 4\pi\sigma \quad \text{および粒子表面上で} \quad \phi = \phi_0, \quad (5)$$

ここで ϵ' は粒子の誘電率, ϕ は粒子内の電位, σ は表面電荷密度, n は粒子表面における外向法線方向を表す。以上の二つのモデルにおける二重層の重畳と電位分布の変化の様子を、対称平行平板の場合について、図2に示した。

図2 対称平行平板における二重層の重畳と電位分布 ϕ の変化。
点線は相互作用のない時の電位分布を示す。

さて組織中の細胞間結合部位における細胞膜の形状は、平板とみなせる場合が多い。このような場合の細胞間相互作用は平行平板と仮定した二つの細胞膜の間の相互作用と考えることができる。誘電率 ϵ , D-H パラメタ κ の電解質溶液中で表面間が h の距離にある、表面電荷密度 σ , 誘電率 ϵ' , 厚さ d の二つの平行平板間の二重層相互作用を考えよう²⁹⁾ (図 2 b) このモデルは σ, ϵ, κ のそれぞれが平板の両側で等しい値をとる最も簡単な場合に相当するが、細胞膜のように平板の両側でこれらの値が一般に異なる場合は相互作用のない時にすでに平板の両側に圧力差が生じている。しかし細胞の場合この圧力差は細胞膜の弾性力とつりあっているの、正味の二重層相互作用力の考察には上記のモデルで十分であろう。このモデルにおける単位面積当りの相互作用力 (斥力を正とする) P は、D-H 方程式(2)を境界条件(5)の下で解くことによって、次式で与えられる²⁹⁾:

$$P(h) = \frac{2\pi\sigma^2}{\epsilon} \left\{ \frac{(1+\alpha) \operatorname{sech}(\frac{1}{2}\kappa h)}{\alpha + \tanh(\frac{1}{2}\kappa h)} \right\}^2, \quad (6)$$

こゝで

$$\alpha = \left\{ 1 + (\epsilon/\epsilon') \kappa d \right\}^{-1} \quad (7)$$

は二重層の重畳が平板内に誘起する電場の影響を特長づける無次元パラメタ ($0 < \alpha < 1$) である。 $P(h)$ は常に正 (斥力) で、 σ が大きいほど大であり、 h の減少とともに指数関数的に増加する。また平板内の誘起電場の影響も h の減少とともに増大する。細胞膜に関する α の値は、例えば $d = 100 \text{ \AA}$, $\epsilon' = 10$, $\epsilon = 80$ のとき、生理的条件 ($\kappa^{-1} \approx 8 \text{ \AA}$) では $\alpha \approx 0.01$, 10^{-2} M 塩溶液では $\alpha \approx 0.04$, 10^{-3} M では $\alpha \approx 0.11$ である。生理的条件を満たすような高塩濃度溶液 ($\alpha \ll 1$) では平板内誘起電場の影響はほとんどすべての h に対して無視することができる (平板内誘起電場の存在そのものは無視できないが)。高塩濃度溶液では、また σ, ϵ, κ の値が平板の両側で異なる場合の補正も小さい。(例えば(6)式における因子 $(1+\alpha)$ の α は平板の背面上の電荷からの寄与に対応している。) 図 3 に、種々の α の値に対する二重層斥力 P を κh の関数として示した。図 3 には比較のために一定表面電位モデルにおける単位面積当りの斥力

$$P(h) = \frac{\epsilon \kappa^2}{8\pi} \varphi_0^2 \operatorname{sech}^2\left(\frac{1}{2}\kappa h\right) \quad (8)$$

も同時に示した。こゝで相互作用のない時、平板は両モデルで同一の表面電位をもつ (すなわち $\varphi_0 = 4\pi\sigma/\epsilon\kappa$) と仮定した。

$\epsilon\kappa$) と仮定した。

図からわかるように一定表面電荷密度モデルにおける二重層斥力は α のいかなる値に対しても一定表面電位モデルの場合に比べ、平板間距離 h の減少とともにより急激に増大する。これは平板の互いに向かいあった面の表面電位 $\varphi_0(h)$ が h の減少とともに上昇することに起因している。電位 $\varphi_0(h)$ の変化は

$$\varphi_0(h) = \frac{4\pi\sigma}{\epsilon\kappa} \cdot \frac{1+\alpha}{\alpha + \tanh(\frac{1}{2}\kappa h)} \quad (9)$$

で与えられる²⁹⁾ またこれに対応して平板内には二重層の重畳によって電場 $E'(h)$ が誘起される。 E' の大きさは

$$|E'(h)| = \frac{4\pi|\sigma|}{\epsilon'} \cdot \frac{\alpha \left\{ 1 - \tanh(\frac{1}{2}\kappa h) \right\}}{\alpha + \tanh(\frac{1}{2}\kappa h)} \quad (10)$$

で与えられる²⁹⁾ 図 4 に種々の α の値に対する $|E'|$ を κh の関数として示した。

図 3 対称平行平板間の単位面積当りの二重層斥力 $P(\kappa h)$ ²⁹⁾
(1) $\alpha \rightarrow 0$, (2) $\alpha = 0.1$, (3) $\alpha = 0.5$, (4) $\alpha \rightarrow 1$ (以上一定表面電荷密度モデル), (5) 一定表面電位モデル

図 4. 二重層重畳により平板内に誘起される電場の大きさ

$$|E'(\kappa h)|^{(29)}$$

(1) $\alpha \rightarrow 1$, (2) $\alpha = 0.5$, (3) $\alpha = 0.1$, (4) $\alpha = 0.01$

二重層相互作用による表面電位の上昇およびそれ起因する内部誘起電場の発生は一定表面電荷密度モデルのひとつの大きな特長である。Gingell^{20,43)}も指摘しているように、この表面電位の上昇は、細胞が他の細胞の接近あるいは接触を“認識する”ひとつの手段になり得るだろう。実際、例えば $|\sigma| = 5 \times 10^3 \text{ esu/cm}^2$, $\kappa^{-1} = 8 \text{ \AA}$, $\epsilon' = 10$, $\alpha = 0.01$ では $|E'(10 \text{ \AA})| \approx 1.5 \times 10^4 \text{ V/cm}$ となる。この大きさの電場は細胞膜の絶縁破壊には至らないが、細胞膜内のイオン流に影響を与え、また膜内高分子のコンフォメーション変化をもたらしことによって膜透過性を変える可能性がある。この問題は細胞間の情報伝達に関連しても興味がある。

二つの平板の表面電荷密度、誘電率、厚さがそれぞれ異なる場合の相互作用は、異種細胞間相互作用や白血球の食作用、ウイルスのその宿主細胞への感染などに適用できるだろう。表面電荷密度が σ_1, σ_2 、誘電率が ϵ_1, ϵ_2 、厚さが d_1, d_2 、で表面間が h の距離にある二つの平行平板間の単位面積当りの相互作用力（斥力を正とする） P は次式で与えられる³⁰⁾：

$$P(h) = \frac{8\pi}{\epsilon}.$$

$$\frac{\sigma_1^2 \bar{\alpha}_2 + \sigma_2^2 \bar{\alpha}_1 + \sigma_1 \sigma_2 \{ \exp(\kappa h) + \bar{\alpha}_1 \bar{\alpha}_2 \exp(-\kappa h) \}}{\{ \exp(\kappa h) - \bar{\alpha}_1 \bar{\alpha}_2 \exp(-\kappa h) \}^2}, \quad (11)$$

ここで $\bar{\alpha}_i = (1 - \alpha_i)/(1 + \alpha_i)$ および $\alpha_i = \{ 1 + (\epsilon/\epsilon_i) \kappa d_i \}^{-1}$ ($i = 1, 2$) である。(11)式から、 σ_1, σ_2 が同符号あるいは一方が 0 の場合は平板間に常に斥力が働くのに対し、 σ_1, σ_2 が異符号のときは遠距離では

引力が働くが、近距離で斥力に変わる場合があることがわかる。図 5 に $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.01$ の場合について種々の比 σ_2/σ_1 の値に対する P を κh の関数として示した。

図 5. 非対称平行平板間の単位面積当りの二重層力 $P(\kappa h)$ ³⁰⁾

$\alpha_1 = \alpha_2 = 0.01$, (1) $\sigma_2/\sigma_1 = 1$, (2) $\sigma_2/\sigma_1 = 1/2$, (3) $\sigma_2/\sigma_1 = 1/5$, (4) $\sigma_2 = 0$, (5) $\sigma_2/\sigma_1 = -1/5$, (6) $\sigma_2/\sigma_1 = -1/3$, (7) $\sigma_2/\sigma_1 = -1/2$, (8) $\sigma_2/\sigma_1 = -1$

このような $P(h)$ のふるまいは一定表面電位モデルにおける非対称平行平板間相互作用力⁴⁴⁻⁴⁶⁾と極めて対照的である。すなわち一定表面電位モデルでは、二つの平板の表面電位が異符号あるいは一方の平板の表面電位が 0 の場合は常に引力が働くのに対し、同符号の場合は遠距離では斥力であるが、ある距離で引力に変わる（ただし、二つの平板の表面電位が等しい時には常に斥力である）。

異種コロイド粒子間の相互作用は細胞選別現象（例えば、解離した海綿の細胞はある条件下でもとの組織を再構成するが、その際、各胚葉のそれぞれの細胞が互いに選別しあってもとの組織を構

成する)に関連しても興味がある。Steinberg⁴⁷⁻⁴⁹⁾はこの現象のメカニズムを細胞のランダムな運動性と異種細胞間の結合力の差で説明しているが、この結合力として二重層斥力と van der Waals 引力を考える試みがある。⁵⁰⁻⁵²⁾

さてこれまでの議論では全くイオンを透過しない平板を扱ってきたが、実際の細胞膜は半透性を示す。膜内にイオンが存在し得ることを考慮した二重層相互作用の計算もなされている。^{20, 21, 24)} さらに(9)式で表わされるように平板間距離の減少とともに表面電位が上昇する場合、それにつれて D-H 近似が悪くなるので注意を要する。非線型 Poisson-Boltzmann 方程式(1)の解については筆者の計算がある。²⁹⁻³¹⁾ また表面解離基の電離は表面電位の関数である表面 pH に依存するので厳密には表面電荷密度は一定でない²⁶⁾ (しかし中性付近ではほぼ一定とみなせる)。同様に、細胞表面へのイオン吸着量は表面電位の関数なので吸着による電荷量が表面解離基の寄与に比べ無視できないような場合は、表面電荷密度は一定でなくなるだろう。また細胞が変形しにくく剛体とみなせるような時は、平板モデルよりも細胞を球と仮定した方が良い近似の場合がある。従来、球状コロイド粒子間相互作用は Derjaguin の方法⁵³⁾によって平板間相互作用から近似的に計算されてきたが、この方法では粒子間距離の増大とともに近似が悪くなる。最近 D-H 方程式を積分方程式に変換してこれを解く方法が開発されたが、^{54, 55)}一定表面電荷密度モデルにおける球状粒子間相互作用については筆者の計算がある。³²⁾

3. van der Waals 相互作用

前節で述べたように、互いに接近した二つのコロイド粒子間には二重層の重疊によって静電的相互作用が発生するが、一方、粒子の構成原子間の引力に由来する長距離 van der Waals 相互作用が存在する。

de Boer⁵⁶⁾と Hamaker⁵⁷⁾は原子間相互作用がロンドン理論に従うものと仮定し、粒子間相互作用は、一方の粒子の原子と他方の粒子の原子の間の相互作用の総和で与えられると考えた。この計算法に従えば、真空中において表面間が h の距離にある厚さ d の二つの平行平板間の単位面積当りの相互作用のポテンシャル・エネルギー V_A は次式で与えられる：

$$V_A(h) = -\frac{A}{12\pi} \left\{ \frac{1}{h^2} + \frac{1}{(h+2d)^2} - \frac{2}{(h+d)^2} \right\}, \quad (12)$$

ここで $A = \frac{3}{4} \pi^2 q^2 h \nu_0 r^2$ は Hamaker 定数と呼ばれる量で、 q は粒子の単位体積当りの原子数、 $h \nu_0 r$ はそれぞれ原子のイオン化エネルギーと分極率である。このように原子間力が短距離力であるにもかかわらず、粒子間に働く力はきわめて遠方にまで作用する。粒子が媒質 (誘電率 ϵ) 中に存在する時は、有効 Hamaker 定数は $A_{eff} \approx (\sqrt{A} - \sqrt{A'})^2 / \epsilon$ で与えられる。^{7, 58)} ここで A' は媒質に対する Hamaker 定数である。 A_{eff} は同種粒子間の場合はつねに正であるが、異種粒子間の場合は負になる場合がある。細胞選別現象に関連して興味がある。^{51, 52)} 細胞に関する有効 Hamaker 定数の値は $10^{-14} \sim 10^{-15}$ erg 程度と考えられる。^{18, 33, 59-61)}

de Boer-Hamaker 理論で、van der Waals 相互作用の距離依存性の様子は知れるが、系の物理定数から相互作用の大きさを見積り実験値と比較するためには、この理論は十分でない。なぜなら、粒子間相互作用は原子間相互作用の単純な総和で与えられると考えたが、これは凝縮系 (液体, 固体) には明らかに不適当である。また UV 領域の電磁的ゆらぎの寄与しか考慮されていないが、水などの極性分子からなる媒質が関与する場合は赤外やマイクロ波領域からの寄与を無視できない。Lifshitz⁶²⁾は de Boer, Hamaker とは全く逆の立場で、すなわち相互作用する物体を連続媒質とみなし物体間の相互作用は物体の内部および外部に存在する電磁場のゆらぎによって生ずると考えた。Dzyaloshinskii⁶³⁾は Lifshitz 理論に基づいて媒質を間にはさむ半無限平行平板間の van der Waals 相互作用を計算した。

Lifshitz 理論によれば、系の誘電分散がわかれば相互作用を計算することができるが、全波長領域にわたって誘電率を実験的に得ることが困難であるため、この理論はコロイド科学に直接役立たないと従来考えられていた。⁶⁴⁾しかし最近、Parsegian と Ninham⁶⁵⁻⁶⁷⁾は、最少の実験データから Lifshitz 理論を用いて、特に生体に関連した系に対して van der Waals 相互作用を見積る方法を提出した。また Dzyaloshinskii の計算では場の量子論の方法が用いられているが、同様の結果を系の許容表面モードから簡単に得ることができる。^{68, 69)} Ninham, Parsegian らはこの方法を用いて有限の厚さをもつ平行平板^{70, 71)}多層構造の膜^{72, 73)}の場合の van der Waals 相互作用を計算している。

ところで、これまでの議論では、二重層相互作用と van der Waals 相互作用を独立に扱ってきたが、前者が静電的なもので後者が動的 (ゆらぎ) なものであるにせよ、いずれも電磁気的なものなので両者の間には

カップリングが存在する。⁷⁴⁾

4. 全相互作用のポテンシャル・エネルギー

コロイド粒子間の全相互作用のポテンシャル・エネルギーは二重層相互作用および van der Waals 相互作用のそれぞれのポテンシャル・エネルギーの和で与えられる。

二枚の対称平行平板間の単位面積当りの全相互作用のポテンシャル・エネルギー V は、(6)式を h について積分したものと(12)式の和で与えられる：

$$V(h) = \frac{\epsilon \kappa}{2\pi} \varphi_0^2 \frac{1}{\exp(\kappa h) - \alpha} - \frac{A}{12\pi} \left\{ \frac{1}{h^2} + \frac{1}{(h+2d)^2} - \frac{2}{(h+d)^2} \right\}, \quad (13)$$

こゝで $\varphi_0 = 4\pi\sigma/\epsilon\kappa$ は相互作用のない時 ($h \rightarrow \infty$) の表面電位、 $\alpha = (1-\alpha)/(1+\alpha)$ 、また A は有効 Hamaker 定数を表わすものとする。 $V(h)$ は平板間距離 h の大きい所と小さい所では van der Waals 相互作用が優勢なために負であるが、二重層の厚さ ($\sim \kappa^{-1}$) 程度の距離では、二重層エネルギーが大きければ極大と極小 (いわゆる二次極小) をもつ場合がある。また $h \rightarrow 0$ では Born 斥力が働くので $h \approx 0$ に極小 (一次極小) が常に存在する。極大と二次極小が存在する場合のポテンシャル曲線を図6に示した。

図6 極大と二次極小が存在する場合のポテンシャル曲線

二次極小と極大が存在する条件は方程式 $\partial V(h)/\partial h = 0$ が二実根をもつことであるが、この方程式を $A/\varphi_0^2 = f(h)$ の形に解き、 $d = 100 \text{ \AA}$ 、 $\kappa^{-1} = 8 \text{ \AA}$ 、 $\epsilon = 80$ 、 α

$= 0.01$ の場合に対して、曲線 $y = f(h)$ を図7に示した。与えられた A 、 φ_0 で決まる直線 $y = A/\varphi_0^2$ と曲線 $y = f(h)$ の交点が二つ存在する場合、ポテンシャル曲線は一次極小のほかに極大と二次極小をもつ。これらの交点の小さい方が極大、大きい方が二次極小の距離を与える。図7より

$$A/\varphi_0^2 \lesssim 3.3 \times 10^{-16} (\text{erg/mV}^2), \quad (14)$$

の時、 $h \lesssim 20 \text{ \AA}$ に極大と $h \gtrsim 20 \text{ \AA}$ に二次極小が存在することがわかる。条件(14)が成り立たない場合は一次極小以外に極値は存在しない。

一次極小による結合は表面分子の直接の接触であるから不可逆的な強い結合であるのに対し、二次極小による結合は、その深さが浅い時は、可逆的な結合であると考えられる。二次極小の深さと距離は κ^{-1} 、 A 、 φ_0 の値に強く依存する。(電解質濃度が高い時には α の値にはほとんど影響されない。) 図8に $d = 100 \text{ \AA}$ 、 $\kappa^{-1} = 8 \text{ \AA}$ 、 $\epsilon = 80$ 、 $\alpha = 0.01$ の場合に対して二次極小の深さ $|V_{\min}|$ と距離を A 、 φ_0 の関数として示した。

図7 ポテンシャル曲線の極大と二次極小の距離 $d = 100 \text{ \AA}$ 、 $\kappa^{-1} = 8 \text{ \AA}$ 、 $\epsilon = 80$ 、 $\alpha = 0.01$

図 8 二次極小の深さと距離

 $d = 100 \text{ \AA}, \kappa^{-1} = 8 \text{ \AA}, \epsilon = 80, \alpha = 0.01$

5. ポテンシャル曲線の極小と組織における細胞間結合様式

組織内で隣接する細胞間には多くの場合、 $100 \text{ \AA}$ 程度の間隙が存在する (zonula adherens)⁷⁵⁾。この結合はポテンシャル曲線の二次極小によるものと考えられる。⁸⁻¹⁰⁾ 実際、条件(4)が満たされる時、図 8 より $-5 \leq \phi_0 \leq -30 \text{ (mV)}$ 、 $5 \times 10^{-16} \leq A \leq 2 \times 10^{-14} \text{ (erg)}$ に対して $40 \sim 100 \text{ \AA}$ 程度の距離に $1 kT/\mu^2$ 以上の深さをもつ二次極小の存在することがわかる。細胞結合部位における細胞表面の接触面積は通常 $50 \mu^2$ 程度なので二次極小による結合エネルギーは熱運動のエネルギーに十分打ちかつたろう。またこの時、極大の大きさは二次極小から一次極小への遷移がほとんど起こらないほど十分大きい。A の値が同程度でも ϕ_0 が高くなれば二次極小は浅くなり結合は弱まる。ガン細胞は正常細胞に比べて表面電位が高く、¹¹⁻¹³⁾ 相互の結合力が弱いことは^{14,15)}この理由によるかもしれない。結合力の低下は電解質イオン濃度の減少によっても起こる。(表面負電荷がカチオン吸着によって中和されている場合は、その効果が低下して ϕ_0 が増加する。また吸着が無視で

きる場合も、イオン濃度の減少は ϕ_0 の増加 ($\phi_0 \propto \kappa^{-1}$) と二重層の増大をひきおこす。)この効果はカルシウム等の二価イオンでは特に著しいだろう。EDTA 処理による細胞間隙の増大あるいは結合の解離⁷⁶⁾はこの理由によるものと考えられる。また pH を 4.0 程度に下げると結合力が強まるが、⁷⁷⁾これは表面解離基の電離が押えられ二重層斥力が低下するためであろう。細胞間結合に関する他の仮説 (カルシウム・ブリッジ説、⁷⁸⁾セメント物質説^{79,80)})で細胞間結合のイオン濃度および pH 依存性を説明することは難しい。¹⁰⁾ zonula adherens が構造上分化したものと考えられる desmosome もその中間部分をヘモグロビンやフェリチン分子が通過できること、^{75,81)}また EDTA 処理でその中心部が消失することから、⁷⁶⁾やはり基本的には二次極小による結合であろう。

組織においては zonula adherens 以外に zonula occludens (tight junction) と呼ばれる細胞表面間に間隙のない直接の結合が観測される。⁷⁵⁾この結合はポテンシャル曲線の一次極小に対応する不可逆的な強い結合と考えられる。⁸⁻¹⁰⁾実際、この結合は EDTA 処理で影響を受けない。⁷⁶⁾一次極小による結合が可能のためには

極大の高さ、すなわちポテンシャル障壁の高さ $V_{\max}$ が十分小さくなければならない。

$$A/\varphi_0^2 \gtrsim 2.8 \times 10^{-16} \text{ (erg/mV}^2\text{)} \quad (5)$$

ならば $V_{\max} \lesssim 0$ あるいは $V_{\max}$ が消失することが示される。したがって、一般に zonula occludens は、表面電位の低い部位に形成され则认为られる。

終りに、本研究および本稿の執筆にあたり終始、御指導と御助言を頂きました東京大学伊藤隆教授に感謝いたします。また細胞性粘菌の表面電位と凝集速度の実験データを提供して下さい、それに関する有益な議論を頂きました奈良県立医科大学森祐二氏に感謝いたします。

文 献

- 1) M.Abercrombie, J.E.M. Heaysman: *Exptl. Cell Res.*, **5**, 111 (1953).
- 2) M.Abercrombie, J.E.M. Heaysman: *Exptl. Cell Res.*, **6**, 293 (1954).
- 3) M.Abercrombie: *Exptl. Cell Res. Suppl.*, **8**, 188 (1961).
- 4) W.R.Loewenstein: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **137**, 441 (1966).
- 5) W.R.Loewenstein: *Dev. Biol. Suppl.*, **19**, 151 (1968).
- 6) B.V.Derjaguin, L.D.Landau: *Acta Physicochim.*, **14**, 633 (1941).
- 7) E.J.W.Verwey, J. Th. G.Overbeek: "Theory of the Stability of Lyophobic Colloids" Elsevier, Amsterdam (1948).
- 8) A.S.G.Curtis: *Biol. Rev.*, **37**, 82 (1962).
- 9) A.S.G.Curtis: *Sci. Prog. Oxf.*, **54**, 61 (1966).
- 10) A.S.G.Curtis: "The Cell Surface, Its Molecular Role in Morphogenesis" Logos Press and Academic Press, London and New York (1967).
- 11) E.J.Ambrose, A.M.James, J.H.B.Lowick: *Nature*, **177**, 576 (1956).
- 12) E.J.Ambrose: *Exptl. Cell Res. Suppl.*, **8**, 54 (1961).
- 13) E.J.Ambrose: "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" (ed. M.J.Brennan, W.L.Simpson) p.149 Little Brown, Boston and New York (1962).
- 14) D.R.Coman: *Cancer Res.* **4**, 625 (1944).
- 15) D.R.Coman: *Cancer Res.* **13**, 397 (1953).
- 16) 例えば、馬場恒男:「がんの細胞膜」(寺山宏編), p.5, 南江堂, 東京(1969); 山田 喬:同 p.18.
- 17) 森 祐二:第10回生物物理学学会(福岡, 1971年10月); 第11回生物物理学学会(京都, 1972年10月).
- 18) 森 祐二, 大島広行, 伊藤 隆:第12回生物物理学学会(東京, 1973年10月).
- 19) H.van Olphen: "An Introduction to Clay Colloid Chemistry" Interscience, New York (1963).
- 20) D.Gingell: *J.theor. Biol.*, **17**, 451 (1967).
- 21) D.Gingell: *J.theor. Biol.*, **19**, 340 (1968).
- 22) V.M.Mullar: *Kolloid Zh.*, **31**, 427 (1969).
- 23) J.E.Jones, S.Levine: *J.Colloid Interface Sci.*, **30**, 241 (1969).
- 24) N.F.H.Ho, A.Suzuki, W.I.Higuchi: *J.Pharm. Sci.*, **59**, 1125 (1970).
- 25) D.Gingell: *J.theor. Biol.*, **30**, 121 (1971).
- 26) B.W.Ninham, V.A.Parsegian: *J.theor. Biol.*, **31**, 405 (1971).
- 27) V.A.Parsegian, D.Gingell: *Biophys. J.*, **12**, 1192 (1972).
- 28) N.F.H.Ho, H.Toguchi, W.I.Higuchi: *J.Pharm. Sci.*, **62**, 851 (1973).
- 29) H.Ohshima: *Kolloid-Z. u. Z. Polymere*, 印刷中
- 30) H.Ohshima: *Kolloid-Z. u. Z. Polymere*, 印刷中
- 31) H.Ohshima: *Kolloid-Z. u. Z. Polymere*, 投稿中
- 32) H.Ohshima: *Kolloid-Z. u. Z. Polymere*, 投稿中
- 33) 大島広行・森 祐二・伊藤 隆:第12回生物物理学学会(東京, 1973年10月).
- 34) L.Weiss: "The Cell Periphery, Metastasis, and Other Contact Phenomena" North-Holland, Amsterdam (1967).
- 35) J.P.Trinkaus: "Cells into Organs, The Forces That Shape the Embryo" Prentice-Hall, New Jersey (1969); 岡田善雄監訳:「細胞行動と器管形成」, 丸善, 東京(1973).
- 36) 山本敏行:「細胞学大系」(小川, 小田, 黒住, 杉野編), **1**, p.317, 朝倉書店, 東京(1972).
- 37) 黒田行昭:「細胞学大系」(小川, 小田, 黒住, 杉野編), **1**, p.341, 朝倉書店, 東京(1972).
- 38) 安田国雄:「蛋白質・核酸・酵素」, **18**, 648 (1973).
- 39) G.Gouy: *J.Phys.* (4), **9**, 457 (1910); *Ann. Phys.* (9), **7**, 129 (1917).
- 40) D.L.Chapman: *Phil. Mag.* (6), **25**, 475 (1913).
- 41) I.Langmuir: *J.Chem. Phys.*, **6**, 893 (1938).

- 42) B.V.Derjaguin : *Trans. Faraday Soc.*, **36**, 203 (1940).
- 43) D.Gingell : *J.theor. Biol.*, **38**, 677 (1973).
- 44) B.V.Derjaguin : *Disc. Faraday Soc.*, **18**, 85 (1954).
- 45) O.F.Devereux, P.L. de Bruyn : "Interaction of Plane-Parallel Double layers" M.I.T. Press, Cambridge (1963).
- 46) R.Hogg, T.W.Healy, D.W.Fuerstenau : *Trans. Faraday Soc.*, **62**, 1638 (1966).
- 47) M.S.Steinberg : *Science*, **141**, 401 (1963).
- 48) M.S.Steinberg : "Cellular Membranes in Development" (ed.M. Locke) p.321, Academic Press, New York (1964).
- 49) M.S.Steinberg : *J. Exp. Zool.*, **173**, 395 (1970).
- 50) R.J.Good : *J.theor. Biol.*, **37**, 413 (1972).
- 51) 近藤 保 : 「コロイド科学序論」p.54, 三共出版, 東京 (1972).
- 52) 近藤 保 : 「界面電気現象」(北原, 渡辺編), p.369, 共立出版, 東京 (1972).
- 53) B.V. Derjaguin : *Kolloid-Z.*, **69**, 155 (1934).
- 54) L.N.McCartney, S.Levine : *J.Colloid Interface Sci.*, **30**, 345 (1969).
- 55) G.M.Bell, S.Levine, L.N.McCartney : *J.Colloid Interface Sci.*, **33**, 335 (1970).
- 56) J.H. de Boer : *Trans Faraday Soc.*, **32**, 21 (1936).
- 57) H.C.Hamaker : *Physica*, **4**, 1058 (1937).
- 58) J.Gregory : *Advan. Colloid Interface Sci.*, **2**, 396 (1969).
- 59) D.J.Wilkins, R.H.Ottewill, A.D.Bangham : *J.theor. Biol.*, **2**, 176 (1962).
- 60) D.E. Brooks, J.S.Millar, G.V.F.Seaman, P.S. Vassar : *J.Cell Physiol.*, **69**, 155 (1967).
- 61) A.S.G.Curtis : *J.Embryo. exp. Morph.*, **22**, 305 (1969).
- 62) E.M.Lifshitz : *Soviet Physics, JETP*, **2**, 73 (1956); ランダウ・リフシッツ著, 井上・安河内・佐々木訳 : 「電磁気学」p.470, 東京図書, 東京 (1965).
- 63) I.E.Dzyaloshinskii, E.M.Lifshitz, L.P.Pitaevskii : *Adv. Phys.*, **10**, 165 (1961); アプリコソフ・ゴリコフ・ジャロシンスキー著, 松原・佐々木・米沢訳 : 「統計物理学における場の量子論の方法」p.305, 東京図書, 東京 (1970).
- 64) J.Th.G.Overbeek : *Disc. Faraday Soc.*, **42**, 7 (1966).
- 65) V.A.Parsegian, B.W.Ninham : *Nature*, **224**, 1197 (1969).
- 66) B.W.Ninham, V.A.Parsegian : *Biophys.J.*, **10**, 646 (1970).
- 67) V.A.Parsegian, B.W.Ninham : *Biophys.J.*, **10**, 664 (1970).
- 68) N.G.van Kampen, B.R.A.Nijboer, K.Schram : *Phys. Letters*, **26A**, 307 (1968).
- 69) B.W.Ninham, V.A.Parsegian, G.H.Weiss : *J. Stat. Phys.*, **2**, 323 (1970).
- 70) B.W.Ninham, V.A.Parsegian : *J. Chem. Phys.*, **52**, 4578 (1970).
- 71) V.A.Parsegian, B.W.Ninham : *J. Colloid Interface Sci.*, **37**, 332 (1971).
- 72) B.W.Ninham, V.A.Parsegian : *J. Chem. Phys.*, **53**, 3398 (1970).
- 73) V.A.Parsegian, B.W.Ninham : *J. theor. Biol.*, **38**, 101 (1973).
- 74) E.Barouch, J.W.Perram, E.R.Smith : *Chem. Phys. Letters*, **19**, 131 (1973).
- 75) M.G.Farquhar, G.Palade : *J. Cell Biol.*, **17**, 375 (1963).
- 76) A.W.Seder, J.G.Forte : *J. Cell Biol.*, **22**, 173 (1964).
- 77) A.S.G.Curtis : *Nature*, **200**, 1235 (1963).
- 78) M.S.Steinberg : *Am. Nat.*, **92**, 65 (1958).
- 79) A.A.Moscona : *Exptl. Cell Res.*, **22**, 455 (1961).
- 80) A.A.Moscona : *Nature*, **190**, 408 (1961).
- 81) M.W.Brightman : *J. Cell Biol.*, **26**, 99 (1965).