高圧力が脂質に及ぼす影響 生体膜脂質の分子構造と膜状態の相関性

松木 均

徳島大学大学院社会産業理工学研究部

天然脂質のモジュール構造変化

キーワード：高圧力，相転移，脂質二重膜，熱力学的相図，リン脂質

はじめに

脂質は水に不溶で，非極性有機溶媒に可溶性化合物の総称である。生体内における脂質は，単純脂質（脂肪酸とアルコールのエステル）として生体活動のエネルギーを供給したり，複合脂質（リン酸や糖を含有する脂質）として生体膜を形作ったり，誘導脂質（単純・複合脂質からの加水分解産物）として生理活性物質の前駆体に使われたりと，その機能は多岐にわたっている。脂質への圧力効果の調査は，生体膜に関する流動モザイクモデル

が提唱された時期に，生体膜モデルとしてリン脂質が形成する二重膜を用いて麻酔メカニズムに関する圧力研究が行われたのが端緒である。その後，生命の起源における圧力の役割，深海生物の高圧力環境適応，微生物の高圧力殺菌及び食品加工における圧力応用といった目的で脂質に対する高圧力研究が行われてきている。

我々は脂質の機能のなかでも，特にその両親媒性が大きな役割を担っている膜形成能に着目し，種々のリン脂質が水中で形成する分子集合体である二重膜への圧力効果を調べてきた。リン脂質の膜状態は，近似的に均一な状態（相）としてみなすことができることから，リン脂質二重膜への圧力効果は圧力とともに温度や濃度といった変数を用いて構築できる熱力学的相図により解釈できる⁽¹⁻³⁾。本稿では，リン脂質二重膜への圧力効果を，脂質分子構造に我々がこれまでに構築してきたリン脂質二重膜の熱力学的相図を照らし合わせて紹介する。

高圧脂質膜研究の基盤：DPPC二重膜

生体膜脂質の研究は，真核生物の生体膜中の主要脂質であるホスファチジルコリン（PC）が形成する二重膜に対して数多くなされている。特に高圧力研究は，炭素数16の長鎖脂肪酸であるパルミチン酸を疎水アシル鎖に2つ有するジパルミトイルPC（DPPC）という特定のリン脂質に集中している。DPPCは生物の生体膜中にお

◇◇◇ コラム ◇◇◇

生体分子の圧力耐性から見える脂質の役割

生物は、地球上のありとあらゆる環境に適応している。「進化」と言う方法で長期間に遺伝子レベルでその環境に適応してきた一方で、穏やかな環境変化には「馴化」と言う方法で細胞レベルでも適応できる。生物は細胞から、細胞は細胞内小器官から、小器官は種々の生体分子から構成されているので、生物が感じ取る環境変化は細胞を介して生体分子へと伝播する。外的刺激はまず細胞外周の細胞膜に伝わるので、生物の環境応答は第一義的には細胞膜、すなわち生体膜が大きな役割を果たしている。温度や濃度のような変数は、刺激伝播に拡散過程を含むが、圧力はパスカルの原理で等方的かつ瞬時に伝播する。生物は元来、温度の世界で活動しているので、圧力変化には無防備であり、圧力の適用により、これまで見えなかった世界が映し出される。

核酸、蛋白質、糖質（多糖類等）、脂質（生体膜等）の構造安定性への圧力効果を見てみると、温度ではその順序がよく分からない。核酸では配列長や塩基組成、蛋白質では分子量、糖質では結合形式（直鎖や分枝）、脂質では分子構造（鎖長や不飽和度）に依存して安定性が変化するが、全て水が液体状態である狭い温度範囲で起こるからである。他方、圧力はそれらの構造安定性を明確に区別する。核酸の構造崩壊は約1万気圧（1GPa）以上、蛋白質の変性は約5千気圧（500MPa）以上、澱粉の糊化は約3千気圧

生体分子	転移圧力	構成単位
	構造の安定性	情報の正確性
核酸	> 1 GPa	5 塩基
蛋白質	> 500 MPa	20 アミノ酸
糖質 (多糖類など)	> 300 MPa	> 50 単・二糖類
脂質 (生体膜など)	< 100 MPa	> 1000 脂質単量体

生体分子の圧力感受性とその機能相関

(300 MPa) 以上であるのに対して、生体膜モデルである脂質二重膜の状態変化（ゲル-液晶相転移等）は1千気圧（100 MPa）以下でも起こる。その一方で、各生体分子の構成単位を見てみると、核酸は5塩基、蛋白質は20アミノ酸、糖質は単・二糖類で50種類程度であるが、脂質は疎水基と親水基の組み合わせにより1,000種類以上も存在する。脂質は他の生体分子に比べて、桁外れにその種類が多い。

生体分子を構成する分子の種類が少なければ少ないほどに、その生体分子の与える情報の信頼度は向上するが、刺激への俊敏な応答は困難となる。生体分子の構成単位は核酸、蛋白質、糖質、脂質の順序で増加し、圧力に対する構造安定性はこの順序で逆に減少する。脂質の役割は本文に記載したように幅広いが、その圧力感受性は、脂質分子多様性による役割の一つには刺激に対して俊敏に応答できる性質、すなわち環境適応性であることを浮かび上がらせる。

ける主要構成脂質であると言われるが、厳密な意味では正しくない。原核生物の細胞膜はPCを含まないし、真核生物の生体膜中の主要脂質は2本の疎水鎖の長さが異なり、片方の疎水鎖に二重結合を含む非対称リン脂質である⁽⁴⁾。それでもDPPCが脂質膜研究の主役になっているのは、安価で入手可能で、DPPCが形成する二重膜のゲル-液晶相転移や単分子膜の膨張-凝縮膜転移が常温・常圧下で実験的に容易に観測できるなどのモデル膜としての利点に起因している。

DPPCはグリセロリン脂質の一種である。DPPCを例としたグリセロリン脂質の分子構造を図1に示す。グリセロリン脂質は3価アルコールであるグリセロールを骨格にし、その2つの水酸基に種々の脂肪酸が疎水鎖としてエステル結合し、もう一つの水酸基にリン酸を介して種々の極性基が親水基として結合した分子構造をとる。リン脂質は両親媒性物質であるため、水中では自己会合し分子集合体として存在する。脂質濃度が低い場合にはベシクルやリポソームと呼ばれる二重膜構造の閉鎖型小

グリセロリン脂質

ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)

図1 ■ グリセロリン脂質のモジュール構造とDPPCの立体構造（水和結晶・ゲル相、液晶相）

胞体を形成し、高い場合には積層した二重膜ラメラ構造をとる。リン脂質の形成する二重膜は、その置かれた環境に依存して膜状態を変化させる。この変化は脂質膜の相転移と呼ばれている。水分含量が少ない場合（約30%以下）を除き、相転移は脂質濃度にはほとんど依存せずに観測される⁽⁵⁾。

DPPC二重膜の温度及び圧力誘起相転移

図2上図にDPPC二重膜が温度と圧力に依存して取り得る膜状態を示す⁽⁶⁾。常圧下、DPPC二重膜において観測される相は、水和結晶 (L_c) 相、ラメラゲル (L_β') 相、リップルゲル (P_β') 相及び液晶 (L_α) 相の4種類であり、

図2 ■ DPPC二重膜の膜構造と温度-圧力相図

相転移：(緑四角) 副転移、(青三角) 前転移及びゲル相間転移、(赤丸) 主転移。実線は安定相間の転移、点線は準安定相間の転移を表す。

低温から順に起こる L_c/L_β' 、 L_β'/P_β' 及び P_β'/L_α の転移をそれぞれ副転移、前転移及び主転移と呼んでいる。ここでプライム記号は膜面に対して鎖が傾斜していることを表す。以後、図中では副転移を含む L_c 相関連転移、前転移を含むゲル相間転移及び主転移を、緑、青及び赤色でそれぞれ示す。更に DPPC 二重膜では、加圧、溶媒置換等により、指組み構造ゲル ($L_{\beta I}$) 相を誘起する。 L_c 相と3種類のゲル相 (L_β' 相、 P_β' 相及び $L_{\beta I}$ 相) では、脂質の疎水鎖はすべてトランス型のジグザグ配座をとる秩序性の高い膜で、二重膜間の水和水も少ない。 L_c 相は、疎水鎖の長軸回りの回転が著しく制限されており、完全に移行させるためには測定試料に対するアニーリング（低温貯蔵、凍結融解等の熱的前処理）が必要とされる。 L_β' 相、 P_β' 相及び $L_{\beta I}$ 相は、PC 二重膜の特徴でもあるゲル相での多形現象である。二重膜内の PC 分子は極性頭部の大きなコリン基の立体障害により、ゲル相では疎水鎖の傾斜、二重膜の湾曲や相互陥入といった構造多形が出現する。 L_β' 相から P_β' 相への前転移は二重膜のパッキング変化から起こる転移であり、二重膜が平面ゲル相から波型リップル相に転移する。 $L_{\beta I}$ 相は、二重膜を構成する一方の膜の脂質炭化水素鎖が他方の膜の炭化水素鎖中へ侵入した非二重膜ゲル相である。 P_β' 相から L_α 相への主転移は疎水鎖の融解現象に対応し、 L_α 相では疎水鎖の配座に回転異性体のゴーシュ型が増すため秩序性の低い膜となり、二重膜間の水和水も増加する。

上記に挙げた DPPC 二重膜の膜状態は、実験的に観測した相転移の温度 (T) と圧力 (p) を二次元的にプロットした T - p 相図上で規定できる。図2下図に DPPC 二重膜に対して構築した T - p 相図を示す^(7,8)。相転移観測の実験手法については文献⁽⁷⁻⁹⁾を参照されたい。加圧により3種類の相転移温度は直線的に上昇し、100 MPa 以上の高圧領域において L_β' 相と P_β' 相の間に $L_{\beta I}$ 相が誘起され、さらなる加圧は $L_{\beta I}$ 相の領域を拡張する。注目すべきは、高圧力下では、 $L_\beta'/L_{\beta I}$ 転移は他の相転移とは対照的に加圧と共に相転移温度が降下することである。 $L_\beta'/L_{\beta I}$ 転移が負の勾配 (dT/dp) 値を持つことは、Clapeyron の式 ($dT/dp = \Delta V / T \Delta H$) に基づき考えると、この転移の体積変化 (ΔV) が負値となることを意味し、両相の圧縮率差に関連している⁽⁷⁾。 L_c 相はアニーリング処理により観測されるが、 L_c/L_β' 転移曲線と $L_\beta'/L_{\beta I}$ 転移曲線は約 115 MPa で交差するため、115 MPa までの圧力領域では L_c/L_β' 転移が、それ以上の圧力領域では $L_c/L_{\beta I}$ 転移が観測される。したがって、この圧力以上では $L_\beta'/L_{\beta I}$ 転移は準安定相間の転移となる⁽¹⁰⁾。DPPC 二重膜 (図2下図) では全圧力範囲で副転移曲線が主転移及び前転移曲線より

も低温側に位置するため、 L'_β 相と $L_\beta I$ 相は部分的には準安定相となるが、3つのゲル相 (L'_β , P'_β 及び $L_\beta I$ 相) はすべて安定相として相図上に出現する領域を持つ。

リン脂質分子のモジュール構造変化と膜状態

グリセロリン脂質は疎水鎖と親水極性基の組み合わせにより無数に存在し、実際、生体膜には多種類のリン脂質が混在している。続いてDPPCの分子構造を基軸に、その共通部分（モジュール）の構造を様々に変化させることで得られる他の生体膜脂質が形成する膜状態をそれら二重膜の T - p 相図に基づいて述べる。

1. 疎水鎖構造

炭素数16のパルミチン酸を有するDPPCの同族体PCで炭素数14のミリスチン酸を有するジミリスチルPC (DMPC) と炭素数18のステアリン酸を有するジステアロイルPC (DSPC) の二重膜に対する T - p 相図をDPPC

二重膜のものとともに図3aに示す⁽⁷⁾。3種類の相転移温度は、疎水鎖長の増大に伴い全て高温領域に移行する。すなわち、DMPC, DPPC, DSPCの順序で L_α 相と P'_β 相の領域は縮小（不安定化）し、 L'_β 相及び $L_\beta I$ 相の領域は逆に拡張（安定化）することから、PC分子間のvan der Waals相互作用の増加は、膜を硬くすることがわかる。また、注目すべきは $L_\beta I$ 相の変化であり、疎水鎖の伸張とともに3つのゲル (L'_β , P'_β , $L_\beta I$) 相の共存点（最小指組み形成点）の圧力（MIP）が減少し、 $L_\beta I$ 相の領域が低圧領域まで顕著に拡張する。圧力誘起 $L_\beta I$ 相は飽和ジアシルPC二重膜の特徴であり、鎖長14から21までの飽和ジアシルPCが形成することが確認されている^(11, 12)。

真核生物の生体膜の主成分はDPPCのような2本の等価な疎水鎖を有する対称リン脂質ではなく、2本が異なる疎水鎖を有する非対称リン脂質である。疎水鎖の非対称性が膜状態に与える影響について、 sn -1位と sn -2位に炭素数が2つ異なるアシル鎖を有する非対称飽和リン脂質、1-ミリスチル（炭素数14）-2-パルミトイル（炭素

図3 ■ リン脂質二重膜の温度-圧力相図：疎水鎖モジュール構造変化

相転移：(緑四角) 副転移及び L_c/L_α 転移、(青三角) 前転移及びゲル相間転移、(赤丸) 主転移。実線は安定相間の転移、点線は準安定相間の転移、* は不飽和炭化水素鎖を表す。

数16) PC (MPPC) と *sn*-1位と *sn*-2位のアシル鎖の配置を入れ替えた位置異性体、1-パルミトイル-2-ミリストイルPC (PMPC) を取り上げて説明する。元来、PC分子の2つの疎水アシル鎖 (*sn*-1位鎖と *sn*-2位鎖) は等価ではない。*sn*-2位鎖はC2-C3位で折れ曲がるため、*sn*-1位鎖よりも若干短くなり、両鎖の末端メチル基の整列具合に差異を生じる。DPPCのような飽和対称リン脂質の両鎖が全 *trans* 配座を取った場合、両鎖末端は分子の長軸に沿って炭素数約1.5個分離れる (図1)。MPPC (*sn*-2位鎖が長い) と PMPC (*sn*-1位鎖が長い) では、各々炭素数約0.5, 3.5個分の差ができる⁽¹³⁾ (図3b, c上図)。図3b, cは、MPPCとPMPCが形成する二重膜の *T-p* 相図である⁽¹⁴⁾。DPPC二重膜と同様、MPPC及びPMPC二重膜においても副転移、前転移、主転移の3つの相転移が観測されるが、副転移は前転移より高温側に移行する。また、3つの相転移温度は全てMPPC二重膜の方がPMPC二重膜よりも高い (図3b, c)。アシル鎖末端部の非対称性が大きいPMPCは、差分のアシル鎖部分によりその二重膜ゲル相や L_c 相の安定性が低下する。他方、MPPC二重膜では、低減したアシル鎖末端部の非対称性が副転移と指組み構造化に現れ、副転移温度の大幅な上昇とMIP値の顕著な低下を引き起こす (図3b)。 L_c 相及び $L_{\beta I}$ 相のような脂質分子の充填状態が密な膜状態はアシル鎖末端の整列具合が明確に反映される。

生体膜脂質は不飽和脂肪酸を高比率で含有している。次に不飽和アシル鎖が膜状態に及ぼす影響を述べる。オレイン酸 (炭素数18の脂肪酸で鎖の中央 (C9-C10) に *cis* 型二重結合をもつ) を疎水鎖として2本有する対称不飽和PCであるジオレオイルPC (DOPC), *sn*-1位にステアリン酸と *sn*-2位にオレイン酸を有するステアロイル-オレオイルPC (SOPC) 及びその位置異性体であるオレオイル-ステアロイルPC (OSPC) の2種類の非対称飽和-不飽和及び非対称不飽和-飽和混合鎖PC (図3d上図) の *T-p* 相図を図3dに挙げる^(15, 16)。不飽和リン脂質が形成する二重膜にはゲル相の多形は見られない。DOPCとOSPC二重膜は2つの転移を、SOPC二重膜は一つの転移のみを起こす。これら転移の熱履歴や高圧力下における出現様式及び dT/dp 値を検討した結果、DOPC二重膜は L_c 相から L_{α} 相への相転移 (低圧) と L_{β} 相から L_{α} 相への主転移、OSPC二重膜では L_c 相から L_{β} 相への相転移と主転移、SOPC二重膜では主転移のみを引き起こすことを結論づけた。

図3dにおいて、3種類の不飽和リン脂質の常圧における主転移温度をその同族体であるDSPCと比較してみると、DSPC, OSPC, SOPC, DOPCの順に55.6, 8.7, 6.7, -40.3°C

となり、DSPCのステアリン酸鎖をオレイン酸鎖で置き換えると不飽和鎖1本につき 48°C ほど転移温度が下がる。また、*sn*-2位への導入の方がその効果が僅かに大きい。ゲル相では *cis* 二重結合は鎖が「く」の字型に屈曲しているために膜内における脂質分子間の van der Waals 相互作用が減少し、その安定性が著しく減少する。*cis* 型不飽和脂肪酸導入による L_{α} 相領域の顕著な拡大は、一般に海洋生物及び極限環境微生物の耐圧性が高いほど、不飽和リン脂質の比率が高い事実とよく相関する。他方、水の凝固点以下の不飽和リン脂質の相転移には注意を要する。不飽和リン脂質の低温相転移は一般にゲル-液品間転移の主転移であると捉えがちだが、水の凝固点以下ではバルク水が凍結するのと同時に二重膜間の層間水を引き抜くため L_c 相に落ちやすくなり、DOPC二重膜に見られるように、その転移は往々にして L_c/L_{α} 転移である⁽¹⁷⁾。

2. 疎水鎖結合様式

ジアシルPCは脂肪酸がグリセロール骨格とエステル結合した脂質である。他方、生体膜には疎水鎖が骨格とエーテル結合した脂質も存在し、好熱性微生物や深海微生物の細胞膜等に多く含まれている。DPPCの分子構造中の脂肪酸 (パルミチン酸) を同鎖のアルコール (ヘキサデカノール) に置き換えたエーテル結合型脂質、ジヘキサデシルPC (DHPC) が示す膜状態を比較してみる。分子構造中の両者の相違は、グリセロール骨格におけるカルボニル酸素2個の有無のみである。DHPC二重膜では、主転移はDPPC二重膜と同様、 P_{β}' 相から L_{α} 相への転移であるが、DHPCは膜中における脂質分子間の相互作用が弱く、その二重膜は常圧下、低温では水和のみで非二重膜である指組み構造へと変化するため、前転移は $L_{\beta I}$ 相から P_{β}' 相への転移となる⁽¹⁸⁾。常圧下、DHPCとDPPC両二重膜の前転移温度と主転移温度は極めて近接し、かつ相転移熱力学量も類似しているため、両脂質の膜状態の判別は困難であるが、以下に示すように加圧はその違いを明確に区別する。

図4にDHPC二重膜の *T-p* 相図 (上方) をDPPC二重膜のもの (下方) と重ねて示す⁽¹⁹⁾。両二重膜の前転移の差違は前転移曲線の dT/dp 値に現れる。DPPC二重膜の前 (L_{β}'/P_{β}') 転移の dT/dp 値は主転移のものよりも小さいが、DHPC二重膜の前 ($L_{\beta I}/P_{\beta}'$) 転移では主転移のものよりも大きい。加圧により前転移と主転移の相境界線はある圧力で交わり、それより高圧領域では P_{β}' 相は消滅し、 $L_{\beta I}$ 相から L_{α} 相への主転移のみが起こる。したがって、加圧は P_{β}' 相を縮小させ、 $L_{\beta I}$ 相を拡張する。

一見すると、DHPC二重膜の T - p 相図はDPPC二重膜のものとは大きく異なるが、図4からわかるようにDPPC二重膜の高温・高圧下の相挙動はDHPC二重膜の常温・常圧下の相挙動に対応する。エーテル結合型脂質が高圧・高温といった極限環境に生息する古細菌等の生体膜に多く含まれることとエーテル結合がエステル結合に比べて化学的に安定であることを考えると、両二重膜の相挙動からは高温・高圧下で化学的に安定なエーテル結合から常温・常圧下で化学的に分解されやすいエステル結合へと変遷が垣間見えるのは興味深い。

3. 親水基構造

ここまでは極性基サイズが大きく嵩高いコリン基を有するPCが形成する二重膜の膜状態を示した。生体膜中には、PCとは極性基構造の異なるリン脂質も数多く存在している。続いてDPPCと同等な疎水アシル鎖長を有し、極性基サイズや荷電状態が異なる同族体のリン脂質を取り上げる。

ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン(DPPE)は、その極性基であるエタノールアミン基がコリン基の3つのメチル基を全て水素原子で置換した構造のため、DPPCに比べて極性基サイズが非常に小さい。

図4 ■ リン脂質二重膜の温度-圧力相図：鎖結合様式モジュール構造変化

相転移：(青三角) 前転移及びゲル相間転移、(赤丸) 主転移。

DPPEは、その小さな極性基に起因して二重膜内では膜面に対して垂直配向し、隣り合うDPPE分子の極性基間で分子間水素結合を形成する。DPPE分子の極性頭部の一つあるいは2つメチル化した N -メチル化DPPE (DP- N -メチルPE (DPM₁PE), DP- N,N -ジメチルPE (DPM₂PE)) 及びDPPE二重膜の T - p 相図を図5a, bに示す^(10, 20)。DPM₁PE及びDPM₂PE二重膜の相挙動は、 L_c/L_β 転移温度及び L_β/L_α 転移温度が加圧に伴い単調に上昇する単純なものであるが(図5a)、DPPE二重膜は転移曲線に交差を含む複雑な相挙動をとる。常圧下、DPPE二重膜では熱履歴に依存して2種類の相転移、 L_c/L_α 転移と主(L_β/L_α)転移が現れる。DPPE二重膜の L_α 相は常温下では L_c 相へ転移するのに時間を要し、主転移よりも高温側に L_c/L_α 転移が観測されることから、常圧下、 L_β 相は準安定相として存在する。加圧により両相転移温度は上昇するが、主転移曲線の dT/dp 値が L_c/L_α 転移曲線のものよりも大きい加圧により2つの相境界線は約22MPaで交差する(図5b)。交差点以降の高圧領域では、 L_β 相は準安定相から安定相へと転移し、主転移温度よりも低温側に L_c 相から L_β 相の転移が出現する。 N -メチル化PE同族体二重膜の T - p 相図をDPPC (DP- N,N,N -トリメチルPE) 二重膜を含めて比べてみると、相転移温度は極性基サイズの減少とともに段階的に増加し、ゲル相の多形現象はDPPC二重膜においてのみ観測されるのがわかる⁽¹⁰⁾。特にDPPE二重膜では、顕著に L_c 相が安定化し、密な充填構造の硬い膜を形成するので L_α 相領域が縮小する。しかし、この強い相互作用は高温領域において、 L_α 相から非二重膜構造の逆ヘキサゴナル(H_{II})相への相転移を引き起こす。 H_{II} 相は細胞分裂や小胞輸送など膜の形態変化に関わる事象には必須である。飽和ジアシルPE二重膜では H_{II} 相の観測は困難であるが、不飽和鎖を導入して相転移温度を低下させることで観測可能になる。ジオレオイルPE(DOPE)に対して得られた T - p 相図を図5cに挙げる⁽²⁰⁾。 L_α 相から H_{II} 相への転移曲線は、著しく大きな dT/dp 値を示し、熱力学的考察から L_α/H_{II} 転移は体積駆動の転移であることが明らかにされている⁽²⁰⁾。

最後に極性基部分に負電荷を有する酸性リン脂質が形成する二重膜を紹介する。ジパルミトイルホスファチジルグリセロール(DPPG)は、その極性頭部の負電荷間に斥力の静電的相互作用が働くため純水中では形成されるベシクルの曲率が大きくなり、膜の多重度が減少し、単層ベシクルとなる⁽²¹⁾。結果、相転移の協同度が著しく低下し、相転移を観測することが困難となる。そこで、高添加塩(NaCl)濃度下、極性基間の相互作用を遮蔽した条件のもとでその膜状態を調べた。図5dに

親水基モジュール

極性基サイズ：中間

極性基サイズ：小

飽和鎖

極性基サイズ：小

不飽和鎖

荷電：負電荷

図5 ■ リン脂質二重膜の温度-圧力相図：親水基モジュール構造変化

相転移：(緑四角) 副転移及び L_c/L_α 転移，(青三角) 前転移及びゲル相間転移，(赤丸) 主転移，(黒逆三角) L_α/H_{II} 転移．実線は安定相間の転移，点線は準安定相間の転移，*は不飽和炭化水素鎖を表す．

1 mol kg⁻¹のNaCl濃度下におけるDPPG二重膜の T - p 相図を挙げる⁽²²⁾．DPPG二重膜では，観測される相状態がアニーリングの影響を顕著に受け，複雑な相挙動をとる⁽²³⁾．常圧下，非アニーリング試料では，球状ベシクルを形成し，前転移と主転移及び短期間の静的（低温貯蔵）アニーリングにより副転移が観測される．上記の条件下で加圧すると L_β I相が誘起され，その相挙動はDPPC二重膜のものと類似する．他方，長期間の動的（凍結融解）アニーリング処理を施した場合には，棒状ベシクルを形成し，主転移温度より高温側に一つの転移のみが出現する．この転移は安定水和結晶（ L_c2 ）相から L_α 相への転移であり，短期間のアニーリング処理により出現するのは準安定水和結晶（ L_c1 ）相である．加圧により，この L_c2/L_α 転移温度は上昇するが，その dT/dp 値は主転移のものよりも小さいため，低圧領域において両転移曲線は交差する．この相挙動はDPPE二重膜のものと類似す

る．したがって，DPPG二重膜の膜状態は，DPPCとDPPE両二重膜が示す膜状態を併せ持ったものとして理解できる．

おわりに

本稿では，代表的なモデル膜脂質であるDPPCの分子構造中の三箇所のモジュール部分（疎水鎖構造，疎水鎖結合様式，親水基構造）の変化が膜状態に与える影響を，変化導入により得られる各脂質の形成する二重膜の T - p 相図に基づいて示した．生体膜は，元来，多種類の脂質から構成されており，単一脂質のモデル膜とは大きな相違がある．しかしながら，実細胞における生体膜の物性値を物理化学手法で測定してみても，そのままではあまり有用な情報は得られない．一例として，大腸菌に代表される原核生物の細胞膜に対して熱量測定を実施し

てみても、低温側に膜脂質のゲル-液晶転移によるブロードなピークが、高温側に膜蛋白質の熱変性によるブロードなピークが現れるのみである⁽²⁴⁾。モデル膜は、実細胞の生体膜に比べると膜構造を簡略化しすぎているが、構成成分数が少ないゆえに分子間相互作用を明確化することができる。

リン脂質のモジュール構造は脂質分子の多様性を生み出す根源となっている。その一方で、基本モジュール単位（疎水鎖結合様式や極性頭部のリン酸を介した結合配列等）に関しては、大半の膜脂質で共通で、例外はほとんど見られない。この共通構造には何か利点が存在するものと思われる。現在、脂質分子構造と膜状態の相関関係のさらなる解明を目指し、脂質分子骨格中の共通のモジュール構造自体を変化させた非天然のモジュール構造変更アナログ脂質を有機合成し、その膜状態のキャラクタリゼーションを試みている。

文献

- 1) 松木 均, 後藤優樹, 玉井伸岳: 高圧力の科学と技術, **23**, 30 (2013).
- 2) H. Matsuki: "High Pressure Bioscience-Basic Concepts, Applications and Frontiers," ed. by K. Akasaka & H. Matsuki, Springer, 2015, pp. 321-343.
- 3) 松木 均: 熱測定, **47**, 51 (2020).
- 4) L. K. Buehler: "Cell Membranes," Garland Science, Taylor & Francis Group, 2015.
- 5) M. Kodama: *Thermochim. Acta*, **109**, 81 (1986).
- 6) R. N. A. H. Lewis & R. N. McElhaney: "The Structure of Biological Membranes," ed. by P. L. Yeagle, CRC Press, 2012, pp. 23-26.
- 7) H. Ichimori, T. Hata, H. Matsuki & S. Kaneshina: *Biochim. Biophys. Acta*, **1414**, 165 (1998).
- 8) H. Matsuki, H. Okuno, F. Sakano, M. Kusube & S. Kaneshina: *Biochim. Biophys. Acta*, **1712**, 92 (2005).
- 9) M. Goto, M. Kusube, N. Tamai, H. Matsuki & S. Kaneshina: *Biochim. Biophys. Acta*, **1778**, 1067 (2008).
- 10) M. Kusube, H. Matsuki & S. Kaneshina: *Biochim. Biophys. Acta*, **1668**, 25 (2005).
- 11) M. Goto, A. Wilk, A. Kazama, S. Chodankar, J. Kohlbrecher & H. Matsuki: *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **84**, 44 (2011).
- 12) M. Goto, T. Endo, T. Yano, N. Tamai, J. Kohlbrecher & H. Matsuki: *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **128**, 389 (2015).
- 13) T. Bultman, H. Lin, Z. Wang & C. Huang: *Biochemistry*, **30**, 7194 (1991).
- 14) M. Goto, S. Ishida, N. Tamai, H. Matsuki & S. Kaneshina: *Chem. Phys. Lipids*, **161**, 65 (2009).
- 15) S. Kaneshina, H. Ichimori, T. Hata & H. Matsuki: *Biochim. Biophys. Acta*, **1374**, 1 (1998).
- 16) K. Tada, E. Miyazaki, M. Goto, N. Tamai, H. Matsuki & S. Kaneshina: *Biochim. Biophys. Acta*, **1788**, 1056 (2009).
- 17) M. Kusube, M. Goto, N. Tamai, H. Matsuki & S. Kaneshina: *Chem. Phys. Lipids*, **142**, 94 (2006).
- 18) J. T. Kim, J. Mattai & G. G. Shipley: *Biochemistry*, **26**, 6592 (1987).
- 19) H. Matsuki, E. Miyazaki, F. Sakano, N. Tamai & S. Kaneshina: *Biochim. Biophys. Acta*, **1768**, 479 (2007).
- 20) H. Matsuki, S. Endo, R. Sueyoshi, M. Goto, N. Tamai & S. Kaneshina: *Biochim. Biophys. Acta*, **1859**, 1222 (2017).
- 21) M. Kodama, H. Aoki & T. Miyata: *Biophys. Chem.*, **79**, 205 (1999).
- 22) M. Goto, H. Okamoto, N. Tamai, K. Fukada & H. Matsuki: *High Press. Res.*, **39**, 238 (2019).
- 23) S. Tanaka, N. Tamai, M. Goto, S. Kaneshina & H. Matsuki: *Chem. Lett.*, **41**, 304 (2012).
- 24) T. Heimburg & A. D. Jackson: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 9790 (2005).

プロフィール

松木 均 (Hitoshi MATSUKI)

＜略歴＞1986年九州大学理学部化学科卒業／1990年同大学大学院理学研究科博士後期課程中途退学／同年徳島大学工学部助手／1996年同大学講師／1997年ユタ大学医学部在外研究員／1999年徳島大学工学部助教授／2007年同大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部教授／2017年同大学大学院社会産業理工学研究部教授、現在に至る＜研究テーマと抱負＞生物の環境適応性において生体膜の果たす役割と意義の解明＜趣味＞映画鑑賞、長時間系のパズル、レトロな街並みの散策＜所属研究室ホームページ＞<http://www.biomembeng-tokushima-u.com/>

Copyright © 2020 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.58.529