〔綜 説〕

形質膜と細胞の形*

赤血球の変形を中心に

藤井 達三**

- I. はじめに
- II. 哺乳動物細胞の形質膜の構造
 - 1. 構造モデル
 - 2. 膜成分
- III. ヒト赤血球の形と変形
 - 1. 赤血球膜の構造
 - 2. 正常な形と deformability
 - 3. *In vitro* での変形
 - 4. *In vivo* での変形
 - 5. 変形誘起機構
- IV. 哺乳動物有核細胞の形と変形
 - 1. 細胞の形と endocytosis-ectocytosis
 - 2. 形質膜成分と細胞質線維状構造体の変形への関与
- V. 参考文献

I. はじめに

ここでいう細胞の形とは、球形だとか円盤だとかの全体としての形のみでなく、表面の突起や陥没などの局所的な形をも含み、また環境変化に応じて動的にとり得る形をも含める。細胞表面を形成するのが形質膜 plasma membrane であり、細胞の形はすなわち形質膜の形ということになるが、これは必ずしも細胞の形の決定を形質膜が独占することを意味するのではない。なぜなら、例えば細胞内の構造体によって、糸で操つられるように形質膜の形、すなわち細胞の形が変えられることもあり得るからである。従って、形質膜に密接に関連した細胞内構造体をも、形質膜と共に問題にしたいと思う。

筆者の興味を持つのは、細胞が正常な状態下でどのような形をとり、それがどのようにして維持されるか、内外環境の変化に応じてその形はどのように変わるのか、形の維持や変形のための機構において形質膜がどのような役割を演じるのか、などの問題である。とり

* Plasma Membrane and Cell Shape, with Special Reference to the Shape Transformation of Erythrocyte

** Tatsuzo Fujii: 京都薬科大学第 II 生化学教室

わけ最後の点に関心を集中して、この綜説でとりあげるのは、筆者のおもな研究対象である形質膜の機能のうちで、細胞の形の決定という機構は、物質輸送(膜透過)などと共に最も本質的なものと考えるからである。また、生体膜の生化学者として、従来はもっぱら形態学の領域に属していたこの問題に、膜の化学成分と構造の面から接近することの必要性を感じるからでもある。

卒直にいて、この綜説の書かれるのはまだ10年早すぎたようである。ほんの発展途上にある細胞構造体と生体膜の生化学は、上記のような疑問にまだほとんど答えることができないからである。ただ、形質膜の構造研究に見るべき成果の出て来た現時点で、この難問題に接近するための準備として、現在までに明らかにされている事実とその機構に関する推論を整理しておくことも必要と考え、結論のない綜説をあえて企てた次第である。

筆者が実際に研究しているのは、哺乳動物細胞のうちで最も仕組の簡単な(まともな細胞ではない)成熟ヒト赤血球である。形質膜の構造の研究が、赤血球膜をモデルとして進められて来たように、細胞の形についての生化学的研究も赤血球を突破口として進めざるを得ない現状であるので、この点を中心に述べるのをお許し願いたいと思う。

II. 哺乳動物細胞の形質膜の構造

1. 構造モデル

生体膜の立体構造として現在われわれが頭に描くのは、流動性をもつリン脂質二重層 phospholipid bilayer (リン脂質の層状ミセルの2枚が、表裏逆に重なったようなもの。以下、単に二重層という。)を基盤として、この中に各種のタンパク質が島のように浮んだ像である(図1)。膜タンパク質分子は表面の一部に非極性領域を持ち、これがリン脂質の脂酸部分の非極性炭化水素鎖と引き合うことによって二重層中に埋め込まれ、膜面と平行方向に移動可能であるが、垂直方

図1 形質膜の構造モデル (断面図)

向にとび出すことはない。Singer-Nicolson¹⁾によって提称された。この有名な流動モザイク・モデル fluid mosaic model は、生体膜の性質と機能を最もよく説明し得るものとして受入れられている。例えば、生体膜はピーナツ入りの板チョコレートのようなもので、チョコレート層(脂質二重層)の軟かさを保つ温度では、ピーナツ(タンパク質)は流動性をもつそのチョコレート層内を移動できるのである。

図1に描かれているように、脂質としては、リン脂質のほかにコレステロールと糖脂質が通常含まれ、リン脂質脂酸残基との間の非極性基相互作用によって二重層に組み込まれている。タンパク質としては、上記のように二重層に埋め込まれている integral (intrinsic) protein に加えて、その極性基又はリン脂質極性基との間のイオン性結合によって比較的ゆるく結合する peripheral (extrinsic) protein も存在する。膜タンパク質の多くは糖を含む糖タンパク質である。

形質膜は細胞の膜系の中でも最もよく生化学的に研究されているもので、その構造についての簡明な綜説²⁾がごく最近に出ている。その構造上の特徴として、比較的多量(ただし、膜の固形分の10%を越えることはない)の糖質を含み、それらを結合した糖タンパク質や糖脂質の糖鎖が、ほとんどすべて膜の外表面(細胞

の外側に当る膜面)に局在することが挙げられる^{2,3)}(図1)。

2. 構成成分

脂質は膜の固形分の半分近くを占める主要成分で、その大部分はリン脂質とコレステロールから成り、膜の流動性⁴⁾の決定に重要な役割を演じる。Amphipathic なリン脂質分子は、極性の頭部を膜の両表面に、脂酸の炭化水素鎖を膜の内方に向けている。前者の構造はリン脂質クラスごとに異なり、後者は炭素数、不飽和結合の数や位置などにおいて同一クラス内でもさまざまである。これらすべてが、膜脂質層の流動性に関与する⁴⁾が、より直接的には脂酸の性質が影響するようである。これに加えて、コレステロールは、炭化水素鎖の極性頭部寄りの部分に結合してその部分の動き(屈曲性)を制限することにより、膜の流動性を低下させる(ただし、相転位温度よりも高い温度においてそうであり、それ以下の温度ではこの逆の効果を発揮)。膜の中心部はコレステロールの影響を受けないので、周辺部よりも一層軟かい状態に留まる。

膜二重層の流動性は、脂質の組成のほかに、環境温度によっても左右される。膜脂質は高温では液状、低温では液晶あるいはゲル状を呈するが、この中間のかなり広い温度範囲(生物の体温を含む)では液相と固相の混り合った“相分離 phase separation”状態を呈し、膜としての機能を発揮すると考えられる。このような流動的な膜においては、リン脂質分子は分子間の相互交換を連続的に繰返すことにより、非常に速い速度で膜面に平行の方向へ側方拡散 lateral diffusion を行なう。他方、二重層の外層と内層との間の分子相互交換による拡散は、いわゆる“flip-flop”現象として起こるが、その速度はきわめて遅い。赤血球膜の項(III-I)で述べる内外層間のリン脂質分布の不均一性は、この flip-flop のきわめて遅いことによって始めて存立し得るものである。以上のように、膜二重層の性質は、“二次元的な液体”として理解できるであろう。

膜タンパク質は膜固形分の約半分を占め、多くは糖を含有する。膜内に埋め込まれた integral protein は、二重層を破壊するような処理によって始めて可溶化され、peripheral protein は低あるいは高イオン強度の水溶液などで容易に抽出される。膜タンパク質は膜脂質よりはるかに遅いが、やはり側方拡散によって膜内部を移動することができる。その速度は、脂質層の流動性のみならず、タンパク質間の相互作用に

よっても決まる。膜外より来た ligand (例えばレクチン) が受容体膜タンパク質⁵⁾ と結合した場合に、この糖タンパク質の易動度が促進されることが多く、また癌化した細胞ではその易動度が正常細胞よりも高まっており、細胞生物学上興味ある問題となっている。

形質膜のタンパク質のうちで、一般的に最も注目されているのが、このようなレクチン、ホルモン、抗体などの受容体、および膜を介しての物質の輸送を司る酵素の類であろう。

膜の糖質は含量は低いが、膜表面の構造や機能の上で重要である。ポリペプチド鎖あるいはスフィンゴリビドにオリゴ糖鎖が共有結合した糖タンパク質と糖脂質として存在する。その構成糖としては、galactose, mannose, glucose, fucose, galactosamine, glucosamine, sialic acid などがあり、糖鎖の糖残基数は15個を越えることはないが、結合様式がさまざまな上に分岐が多いので、構造的に非常に多種類のものが存在する。これらの糖鎖は形質膜から細胞外へ伸び、ligand の結合手として、およびおそらく他の細胞との接触などの情報認識のためのアンテナとして、重要な働きをしているであろう。細胞表面の荷電の大部分は、sialic acid などの糖残基に依るものとされている。

Ⅲ. ヒト赤血球の形と変形

1. 赤血球膜の構造

哺乳動物の成熟赤血球は、骨髄での幹細胞よりの分化と成熟の過程で、すべての細胞内オルガネラを放出し、唯一の膜系として形質膜のみを残す特殊な細胞である。従って、赤血球膜は他の膜系の混在のおそれなしに得られる形質膜として貴重な存在であり、今までに最もよく構造研究の行なわれた生体膜といえる。その構造の詳細は綜説^{6,7)} にゆずり、ここでは赤血球膜について明らかにされている特徴を挙げるにとどめる。

脂質については、二重層の内外層におけるリン脂質の非対称的分布が認められている。コリン含有リン脂質は、phosphoglyceride (phosphatidylcholine) も phosphosphingoside (sphingomyelin) も、大部分が外層に存在し、その他のリン脂質 (phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol など) はほとんどが内層に局在する⁷⁾。

膜タンパク質⁸⁾ のうち、主要な integral protein として2種の糖タンパク質がよく研究されているが、

これらはいずれも膜を貫通して両表面に露出している(図2)。その一つは分子量が約10万の球状タンパク質で、比較的少量の糖を含み、陰イオンや糖の透過に関与し、concanavalin A の受容体としても働くらしい。もう一つは分子量約3万で、多量の糖を含み、MN血液型抗原、或種のウイルスやレクチンの受容体としての役割を果たすと推定される。

図2 赤血球膜の構造モデル(断面図)
構成成分の表わし方は図1と同じ。

Peripheral protein のほとんどは細胞質側の膜面に存在し、そのうち最も多量に含まれるものがスペクトリン spectrin とよばれる二種の高分子量(分子量22万と24万)線維状タンパク質である⁹⁾。図2に示すように、これは形質膜の裏打ち構造としての線維状の網を形成しており、膜タンパク質の易動性や膜の運動において大きい役割を果たすものと考えられている。これらはミオシンとは異なる性質を持ち⁹⁾、二種の膜結合性 protein kinase によりリン酸化を受ける¹⁰⁾が、このリン酸化は cyclic AMP 依存在ではない¹¹⁾と報告されている。

もう一つ、膜の形に関係深いと考えられているものに Ca-Mg-ATPase がある。これは ATP 水解のエネルギーを利用して細胞内 Ca^{2+} の細胞外への輸送を司るもので、 Ca^{2+} と Mg^{2+} の共存下で線維を形成するタンパク質である¹²⁾。同じく陽イオンの能動輸送を行なう Na-K-ATPase はほどよく研究されてはいないが、細胞質側表面に局在し、膜の deformability の維持に関連し¹²⁾。また Ca^{2+} 依存性の膜タンパク質のリン酸化はこの酵素の作用によるとの報告もある¹³⁾。このほか、アクトミオシンのようなタンパク質も見出さ

れている¹⁴⁾。

2. 正常な形と deformability

走査型電子顕微鏡の普及によって、赤血球の形¹⁵⁾の研究は近年大きく進歩した。図3-Aは正常なヒト赤血球の写真であり、中心の凹んだ円盤状 **biconcave disc** という特徴的な形を呈し、滑らかな表面を有することを示す。模式的には図4のように表わされ、その平均の直径は $8\mu\text{m}$ 、厚さは $2.4\mu\text{m}$ である。しかし、このような形も固定化されたものではなく、血流中で自分の直径よりはるかに小さい内径の毛細血管を速やかに通り抜けるほど、柔軟性に富んでいる。In vitro の実験でも、陰圧にして軽く吸い込めば、内径 $3\mu\text{m}$ のガラス毛細管内に容易に納めることができ(図4)。

図3 ヒト赤血球の走査型電子顕微鏡写真

Aは正常人、Bは遺伝性球状赤血球症よりのもの。

これを出れば瞬間的にもとの円盤状の形に戻る¹⁶⁾。このように、赤血球膜は形を可逆的に変え得る性質 **deformability** を有するが、特別な外力の存在しない状態下では常に **biconcave disc** の形をとるのである。

赤血球の **deformability** は、細胞内ATP量の低下^{16,17)}や Ca^{2+} 濃度の上昇¹⁷⁾、**prostaglandin E2** ($10^{-10} M$) や **epinephrine** ($10^{-9} M$) 処理¹⁸⁾ (細胞内 **cyclic AMP** 上昇をもたらす)、あるいは **cyclic AMP** または **GMP** の負荷¹⁹⁾ により著しく減少する。このように、細胞内の Ca^{2+} と結合していない **ATP** またはそれより合成される **cyclic nucleotide** が、赤血球の **deformability** を決定する機構に何らかの役割を果たすことを示唆している。

図4 ヒト赤血球の形、サイズと deformability

Aは正常の形とサイズ、Bは径 $3\mu\text{m}$ の毛細管内におさまったときの形とサイズ。

赤血球が正常な状態でなぜ **biconcave disc** の形をとり、それをどのようにして維持するかについては、現在のところ答を出すことは不可能である。円盤状の形をとるのにおいて、微量な膜成分の **cholesterol sulfate** の関与を考える研究者もある。この脂質の生理的な濃度 ($10^{-5} M$) の存在下で、赤血球は低張溶液中でも円盤状の形を維持するという²⁰⁾。

3. In vitro での変形

赤血球は *in vitro* で容易に変形¹⁵⁾ を起こす。筆者は数年来、この変形現象を追求しているが^{6,21,22)} 通常の化学的・物理的要因によって誘起される変形は、図5に模式的に示される典型的な二種の系統にわけられる。それらの代表的な例を走査型電子顕微鏡写真で図6に示す。このおのおの一連の変形を、便宜上第I～IV段階に分ける。

第一の系統は、膜の外方突出 **externalization** による変形で、正常な円盤形血球 (**discocyte**) から多数のトゲを持つ形 (**echinocyte**, **crenated cell**) を生じるので、**discocyte-echinocyte transformation** ともよばれる (A, B, C, D, E)。少数の滑らかな突出部をもつ円盤形 (第I段階) から多数の鋭いトゲを持つ金米糖形 (第II段階) を生じ、ついでトゲが退縮して機雷状をなし (第III段階)、最後にはほとんど滑らかな表面をもつ球形 (第IV段階) に至る。この変形は原則として可逆的に進行する。血液を保存する

と、正常な赤血球も一部この形の変形を起こす。

第二の系統は、膜の内方陥没 internalization による変形で、円盤の一方の面が深く凹んで cup 状となった形 (stomatocyte, invaginated cell) を経るので、discocyte-stomatocyte transformation とよばれる (A, F, G, H, I)。Cup 形 (第 I 段階)

に、陥没口その他より局所的な内方への“くびれ”を生じ (第 II 段階)、くびれの数が増えると共に血球は球形に近づき (第 III 段階)、最後にくびれの部分がちぎれて細胞内に小胞として入り込み、ほとんど滑らかな球形に至る (第 IV 段階)。

これら両系統とも、最終段階は外観の類似した球状

図5 ヒト赤血球の *in vitro* 変形のパターン (模式図)
I ~ IV の数字は各段階を表す。

図6 ヒト赤血球の *in vitro* 変形の走査型電子顕微鏡写真

A : 正常の赤血球

B, C, D, E : Lysophosphatidylethanolamine それぞれ 20, 50, 100, 500 μ M と 37°, 10分処理後の外方突出型変形. それぞれ図5の第 I, II, III, IV 段階に相当。

F, G, H, I : Primaquine それぞれ 0.2, 0.5, 1, 5 mM で 37°, 30分処理後の内方陥没型変形. それぞれ図5の第 I, I ~ II, II ~ III, III ~ IV 段階に相当。

赤血球 spherocyte であるが、その成り立ちは全く異なるわけである。注目すべきは、これら二種の変形が相反する方向に起こり、一方の変形を起こす要因は他方の変形に拮抗し、これを元の方向へ戻すように作用することである。例えば、外方突出誘起性のブリマ

らす。

表 I の内方陥没誘起性物質は、その化学的性質において類縁性を見出し難い。これら以外にも、vinblastin, hydrocortison^{28, 29)}, ビタミン A³⁰⁾ などがこのタイプの変形を誘起する。これらのうち、colchicine

表 I ヒト赤血球に変形を誘起する代表的な化合物

変形の種類	化 合 物	各段階の変形をもたらす濃度 (mM)			変形生起までに要する時間 (分)	変形の回復
		I	II ~ III	III ~ IV		
外方突出	リンリン脂質					
	Lysophosphatidylcholine	0.005	0.02 ~ 0.05	0.1	< 5	Albumin溶液での洗浄により回復 (リンリン脂質の離脱)
	Lysophosphatidylethanolamine	0.01 ~ 0.02	0.03 ~ 0.08	0.1 ~ 0.5	< 5	
	NH ₂ 修飾剤					
	2, 4, 6-Trinitrobenzenesulfonate (TNBS)	1	5 ~ 7	10 ~ 15	< 30	PBS 洗浄で僅かに回復
	SH 修飾剤					
	5, 5'-Dithio-bis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB)	1	5 ~ 40		< 30	PBS 洗浄により回復 (SH 修飾回復)
	Tetrathionate	2	5		< 30	
	その他					
	Menadion (Vit k ₃)		0.75 ~ 1		< 30	
内方陥没	Primaquine	0.25	0.5 ~ 1	5 ~ 7	< 30	
	Chlorpromazine	0.1	0.2	0.3	< 30	
	Colchicine	5	15		< 60	
	Cepharantine	0.16	0.3 ~ 0.5	0.8	< 30	
	Penicillin G		200		< 30	

すべて PBS 溶液 (pH 7.4), 処理温度は 37°, 赤血液浮遊液のヘマトクリット値 20 %.

キンを作用させると、後者の濃度に応じて、外方突出 III ~ I, 正常形, 内方陥没 I ~ IV の各段階にまで形を変える。

表 I に挙げたような化学物質が、典型的な変形を誘起する。多くのものはほとんど瞬間的に作用し、変形の程度はその濃度に依存するが、あるものは比較的緩慢に作用するので、変形の度は作用時間にも依存する。

外方突出を起こさせる物質としては、膜脂質の中に取り込まれてその性質を変えるリンリン脂質、膜タンパク質のアミノ基や SH 基を修飾する試薬などが表に掲げられているが、これ以外に多数の物質^{23, 24, 25)}が同様な効果を発揮する。Deuticke²³⁾によれば、amphiphilic な化合物のうちで、陰イオン性または非イオン性のものが外方突出を生じるという (陽イオン性の amphiphilic な化合物は内方陥没)。このほか、膜コレステロールの部分的脱離²⁶⁾、細胞内 ATP 濃度の低下²⁷⁾などが同様な変形を生じ、また高温および高張処理²²⁾、高い pH、膜不透過性糖類溶液との incubation など、非定型的ではあるが類似の変形をもた

と vinblastin は後述 (IV-2) のように microtubule に作用することが知られているが、赤血球の変形を起こす colchicine の濃度はそれよりも一桁高い。

変形に対する細胞内 ATP 濃度の効果は、注目に値する。グルコースのようなエネルギー源を枯渇させても、NaF などで解糖系活性を阻害した結果でも、ATP レベルが著しく低下すれば、そのみで外方突出型の変形が進行する (図 7-A)。他方、正常赤血球 (図 7-B) を adenine-inosine-phosphate と incubate させて ATP レベルを正常の二倍以上に高めても³¹⁾、形はほとんど変わらない (図 7-C)。このような高 ATP 血球の ATP レベルを下げた場合、一定段階の変形を生じるに必要な ATP レベルは、正常赤血球の ATP を下げて行く場合と必ずしも一致しない³²⁾。さらに、化学物質の作用のもとに起こる変形に際しては、細胞内 ATP レベルの変化はない。ただ、化学物質による外方突出は、ATP レベルが正常かそれ以下の赤血球に当該物質を作用させたときは起こりやすい (図 7-D, E) のに対して、高 ATP 血球では起こり難い (図 7-F)。化学物質による内方陥没誘起作用は、一定レ

ベル以上の ATP を持つ赤血球に発揮され(図7-H, I), 低ATP赤血球には内方陥没を起こし難い(図7-G). 低ATP赤血球ゴースト⁶⁾の場合には, このような内方陥没のATP依存性(実際はMg-ATP依存)は, 一層直接的に証明されている^{33, 34, 35)}.

抵抗は, 一般に変形の初期の段階では一旦上昇するが, 変形がさらに進むと急激に低下する^{21, 22)}. 細胞電気泳動の移動速度は, 外方突出型変形に際して明らかに低下し, 形を正常に戻すとともに回復した³⁶⁾ので, 膜の conformation 変化による表面荷電の再配分が暗示

図7 ヒト赤血球の細胞内 ATP 濃度と変形

A, B, C: 低, 正常, 高 ATP 赤血球 (それぞれ 0.33, 1.30, 3.00 $\mu\text{mol ATP}/\text{ml cell}$).

D, E, F: 低, 正常, 高 ATP 赤血球を lysophosphatidylcholine 20 μM と 37°, 5 分処理. 処理後も ATP 濃度は不変.

G, H, I: 低, 正常, 高 ATP 赤血球を colchicine 15 mM と 37°, 60 分処理. 処理後も ATP 濃度は不変.

このように, 細胞内 ATP 濃度の低下はそれだけで外方突出をもたらし, 一定レベル以上の ATP の存在は化学物質による内方陥没の起こるための必須条件であると共に, 化学物質による外方突出を起し難くする条件になっており, ATP 依存性の何らかの機構(おそらく ATPase のような ATP 消費系)が変形に関与していることを示唆している. ただし, 多くの化学物質による変形は, ATP レベルの変化なしに起こるので, 直接的な効果とは考え難い.

以上のような変形に際して, 赤血球膜にはそれ以外に種々の変化が起こる. 低張溶血を示標とした浸透圧

される. lysophosphatidylcholine による外方突出に際して, この脂質は確かに膜に取り込まれ, 膜から取除けば変形は回復するが²¹⁾, その変形において膜脂質の流動性に変化は起きてないことが, phosphatidylcholine のスピン・ラベル実験より推定された(京大・理・大西研との共同実験による未発表データ). このほか, レクチン受容体の易動度, ATP 消費による発熱量, 膜の K^+ や Ca^{2+} の透過などによぼす変形の影響を目下調査中であり, これらの結果は変形機構の推定の上で有用な情報を与えると思われる.

ase, アクチンのようなタンパク質など) によって、いずれかのタイプの変形の起こり得る潜在状態 *potentality* が成立する。たとえば図8に示すように、膜 Ca-Mg-ATPase の活性低下により細胞内 Ca^{2+} 濃度が高まるか、ATP 産生活性低下により ATP 濃度が下がるか、あるいはこの両方の効果によって、細胞内 ATP/Ca^{2+} の濃度比が低下すると、膜タンパク質のリン酸化活性が低下し、その *conformation* に一種の変化が起こるのであろう。この状態では、外方突出は起こり得るが、内方陥没は起こり難い。これとは逆に、 ATP/Ca^{2+} 比の上昇の場合には、内方陥没は起こり得るが、外方突出は比較的起こり難い。このような状態に、未知因子Xが作用すると、現実それぞれの状態で可能な変形が起こる。この因子が作用を発揮するには、通常は外来の変形誘起因子を要する(ただし、 ATP/Ca^{2+} 比が極端に低いときのみは、特別の変形誘起物質を必要とせずに変形が起こる)。因子Xの本体は不明であるが、膜脂質の状態と密接に関連したものであるらしい。ただし、膜流動性の単純な変化のような要因ではないと思われる。この説によれば、既述のような変形に関するさまざまな現象の多くを説明できるが、因子Xの性状と作用を具体的に推測できないし、また膜タンパク質のリン酸化の程度とそれによる

変える。組織細胞のように互いに隣接して存在する多細胞系では、その接触面と遊離表面とでは局所的な形をかなり大きく異にしている。このような複雑な形とその変形の機構を、膜生化学的に扱うことは現在とてもできそうにない。従って、ここでは、細胞の局所的な形の決定に大きい役割を演じるとともに、形質膜の機能としても重要な *endocytosis* と *ectocytosis*⁴¹⁾ 42) に焦点をしばり、その機構について考えることにする。

細胞一般について、赤血球膜の内方陥没に相当するような膜の局所的な内方へのくびれが生じることがあり、細胞外の液滴や粒子がこのくびれに落ちこみ、ついで膜がそのくびれの個所よりちぎれて、これらの外来性の物質が細胞内へ取り込まれて行く。この一連の過程を *endocytosis* といい、液滴の摂取の場合を *pinocytosis*、固型の粒子の場合を *phagocytosis* とよぶ。他方、細胞内の *endoplasmic reticulum* (小胞体) 中の物質を細胞外に放出する機構として、*ectocytosis* とよばれる過程があり、細胞内で作られた酸素タンパク質などの分泌という生理的役割になっている⁴³⁾。これら両過程を模式的に示したのが図9である。形質膜と小胞体膜との間の膜小胞のやりとりが、膜のくびれ、ちぎれ、融合などの過程の上に成り立つ

図9 細胞の *endocytosis* と *ectocytosis* (模式図)
形質膜の細胞外表面に相当する膜面を、太線で表わす。

conformation 変化についての証明はまだほとんどない。今後実験の事実を積み重ねて、より具体的な作業仮説を立てたいと思う。

IV. 哺乳動物有核細胞の形と変形

1. 細胞の形と *endocytosis* および *ectocytosis*

成熟赤血球のような無核細胞とは異なり、一般の有核細胞は極めて複雑な表面構造を持ち、また多くの細胞は(特に単独で遊走する細胞など)動的にその形を

ことがわかる(双方の膜系の表裏の關係に注意してほしい)。

これらの現象において、細胞内 ATP がエネルギー源として働くことは、かなり以前より知られていたが、膜の動きを直接司るものとして、形質膜のタンパク質と、形質膜に接して細胞質内に存在する線維状構造体、すなわち微小管 *microtubule*⁴⁴⁾ と微小線維 *microfilament*^{41), 45)} の役割が浮かび上って来た。この後二者は、本来は形態的に区別されて来たものであるが、そ

の構成タンパク質がmicrotubuleではcolchicineやvinblastinと、microfilamentではcytochalasin Bと特異的に結合してそれらの作用を受ける点でも見分けられる。

なお、これらの構造体は赤血球には存在しないとされている。先に述べた赤血球膜の内表面のスペクトリンは、これら構造体の代わりをなすものかも知れない。

2. 変形における形質膜成分および細胞質線維状構造体の関与

有核細胞の場合には、細胞の変形に関与するものとして、形質膜に加えてmicrotubule-microfilament系があるので、いまここではendocytosis-ectocytosis型の変形に際してのこれらの構造体の作用を考えてみよう。

まず、endocytosisの第1段階としての形質膜の内方陥没を誘起する因子として、膜の受容体タンパク質が知られている。たとえば、concanavalin Aなどのレクチンが受容体としての膜の糖タンパク質と特異的に結合すると、内方陥没が誘起され、レクチン-受容体複合体が膜のくびれた部分に移動し、endocytosisにより細胞内部へ取り込まれるといわれる⁴⁶⁾。このような現象は、レクチン以外に抗体などでも見られるので、ligandとその受容体との複合体形成が、endocytosisの引き金となる可能性が考えられる。

このレクチンによって誘起されるendocytosisは、colchicineとvinblastinによって阻害される⁴⁶⁾ので、この過程にmicrotubuleの関与が考えられる。また、レクチンによるリンパ球のプラスト化は、colchicine, vinblastinのみならず、条件はやや異なるがcytochalasin Bによっても阻害されるので⁴⁷⁾、microfilamentもmicrotubuleと共にこの種の変形に関係しているらしい。Macrophageという食作用の盛んな遊走細胞では、自発的なphagocytosisだけでなく、細胞の動きに必要な形質膜の変形もまた、cytochalasin Bによって阻害されるという⁴⁸⁾。ただし、これらの化合物の作用が細胞質線維構造体に対して特異的に発揮されることに疑問を抱く人もある^{47, 49)}。これらがもし形質膜にも動くとするば⁴⁹⁾、形質膜の収縮性タンパク質^{50, 51)}の直接的関与の可能性もある。

膜の変形に際してのmicrotubuleとmicrofilamentの役割の分担については直接的な証拠はない。しかし、レクチン受容体の形質膜内での易動性(膜面に平行方向への)に関して、microtubuleはあたかも

受容体タンパク質を錨でつなぎとめるかのように膜面に垂直方向に張られ、microfilamentはこれらのmicrotubule相互間をつなぎとめるかのように膜面に平行に張られる、と考えざるを得ないような実験結果が得られている⁵²⁾。

Endocytosis-ectocytosisでは、膜がちぎれたり融合したりする過程が含まれているので、膜脂質もまたこの現象に関与するはずである。ウィールスを仲介とする2個以上の細胞間の細胞融合⁵³⁾に際して、Sendai virus (HVJ)のenvelopと赤血球膜脂質の相互移行と混合を介して、形質膜融合の進むことが知られている⁵⁴⁾。また、リゾリン脂質も膜融合を促進する⁵⁵⁾。これらは広義の細胞変形における脂質の重要性を示唆するものであろう。

このように、一般の哺乳動物細胞においては、形質膜のタンパク質や脂質の関与に加えて、この膜を糸で操るような2系統の細胞質線維状構造体が細胞の形の調節に関与しているらしい。この後者は細胞分裂(有糸分裂mitosis)の諸現象にも主役を演じており、また細胞内膜系の移動にも一役買っている可能もあるので、これらすべてを総合的に考慮して、細胞の形の維持と変形の機構を考えなければならないこととなる。誠に道は遠いというべきであらう。

参考文献

- 1) Singer, S. J. and G. L. Nicolson : *Science*, **175**, 720 (1972)
- 2) Bretscher, M. S. and M. C. Raff : *Nature*, **258**, 43 (1975)
- 3) Steck, T. L. and G. Dawson : *J. Biol. Chem.*, **249**, 2135 (1974)
- 4) 野沢義則 : 生化学, **47**, 52 (1975)
- 5) 受容体特集 : 最新医学, **30**, 2073 (1975)
- 6) 藤井達三 : 蛋白質核酸酵素, **19**, 59 (1974)
- 7) Zwaal, R. F. A., B. Roelofsen and C. M. Colley : *Biochim. Biophys. Acta*, **300**, 159 (1973)
- 8) Juliano, R. L. : *Biochim. Biophys. Acta*, **300**, 341 (1973)
- 9) Gratzer, W. B. and G. H. Beaven : *Eur. J. Biochem.*, **58**, 403 (1975)
- 10) Avruch, J. and G. Fairbanks : *Biochemistry*, **13**, 5507 (1974)
- 11) Rubin, C. S. and D. M. Rosen : *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **50**, 421 (1973)
- 12) Rosenthal, A. S., F. M. Kregenow and M. C. Moses : *Biochim. Biophys. Acta*, **196**, 254 (1970)
- 13) Katz, S. and R. Blobstein : *Biochim. Biophys. Acta*, **389**, 314 (1975)
- 14) Jirgl, V. : *Folia Biol. (Praha)*, **17**, 392 (1971)

- 15) Bessis, M., R. I. Weed and P. F. Leblond, ed.: "Red Cell Shape, Physiology, Pathology, Ultrastructure". Springer Verlag, New York-Heidelberg-Berlin (1973)
- 16) Weed, R. I. and P. L. LaCelle: "Red Cell Membrane, Structure and Function" (ed. by G. A. Jamieson and T. J. Greenwalt), p. 318, Lippincott Co., Philadelphia (1969)
- 17) Weed R. I., P. L. LaCelle and E. W. Merrill: *J. Clin. Invest.*, **48**, 795 (1969)
- 18) Allen, J. E. and H. Rasmussen: *Science*, **174**, 512 (1971)
- 19) Kury, P. G. and H. M. McConell: *Biochemistry*, **14**, 2798 (1975)
- 20) Bleau, G., G. Lalumiere, A. Chapdelaine and K. D. Roberts: *Biochim. Biophys. Acta*, **375**, 220 (1975)
- 21) Sato, T. and T. Fujii: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **22**, 152 (1974)
- 22) Fujii, T., T. Sato and K. Nakanishi: *Physiol. Chem. Phys.*, **5**, 423 (1973)
- 23) Deuticke, B.: *Biochim. Biophys. Acta*, **163**, 494 (1968)
- 24) Yoshida, S. and A. Ikegami: *Biochim. Biophys. Acta*, **367**, 39 (1974)
- 25) Bieri, V. G., D. F. H. Wallach and P. S. Lin: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 4797 (1974)
- 26) Robins, S. J.: *J. Lab. Clin. Med.*, **83**, 436 (1974)
- 27) Nakao, M., T. Nakao and S. Yamazoe: *Nature*, **187**, 954 (1960)
- 28) Ben-Bassat, I., K. G. Bensch and S. L. Schrier: *J. Clin. Invest.*, **51**, 1883 (1972)
- 29) Schrier, S. L., I. Junga and M. Seeger: *J. Lab. Clin. Med.*, **83**, 215 (1974)
- 30) Murphy, M. J. Jr.: *Blood*, **41**, 893 (1973)
- 31) Nakao, M., T. Nakao, M. Tatibana and H. Yoshikawa: *J. Biochem.*, **47**, 661 (1960)
- 32) Feo, C. J. and P. F. Leblond: *Blood*, **44**, 639 (1974)
- 33) Penniston, J. T.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **153**, 410 (1972)
- 34) Hayashi, H., A. G. Plishker, L. Vaugahn and J. T. Penniston: *Biochim. Biophys. Acta*, **382**, 218 (1975)
- 35) Schrier, S. L., K. G. Bensch, M. Johnson and I. Junga: *J. Clin. Invest.*, **56**, 8 (1975)
- 36) Sato, T., T. Fujii and K. Kojima: *Physiol. Chem. Phys.*, **7**, 523 (1975)
- 37) Jacob, H. S., Y. Yawata, N. Matsumoto, S. Abman and J. White: "Erythrocyte Structure and Function, Proceedings of the 3rd International Symposium on Red Cell Membrane and Function", p. 235, Alan R. Liss Inc., New York (1975)
- 38) Schrier, S. L., I. Ben-Bassat, K. G. Bensch, M. Seeger and I. Junga: *Br. J. Haematol.*, **26**, 59 (1974)
- 39) Sheetz, M. P. and S. J. Singer: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 4457 (1974)
- 40) Glaser, R. and A. Leimannová: *Studia Biophys.*, **48**, 219 (1975)
- 41) Korn, E. D., B. Bowers, S. Batzri, S. R. Simmons and E. J. Victoria: *J. Supramol. Str.*, **2**, 517 (1974)
- 42) Jacques, P. J.: "Lysosomes in Biology and Pathology" (ed. by H. Fell and J. Dingle), Vol. 2, North Holland Press, Amsterdam (1969)
- 43) 菅野富夫: 蛋白質核酸酵素, **19**, 1152 (1974)
- 44) 永山在明: 蛋白質核酸酵素, **19**, 1108 (1974)
- 45) Wessells, N. K., B. S. Spooner, J. F. Ash, M. O. Bradley, M. A. Luduena, E. L. Taylor, J. T. Wrenn and K. M. Yamada: *Science*, **171**, 135 (1974)
- 46) Oliver, J. M., T. E. Ukena and R. D. Berlin: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 394 (1974)
- 47) Medrano, E., R. Piras and J. Mordoh: *Exp. Cell Res.*, **86**, 295 (1974)
- 48) Axline, S. G. and E. P. Reaven: *J. Cell Biol.*, **62**, 647 (1974)
- 49) Hirsimaki, Y., A. U. Arstila and B. F. Trump: *Exp. Cell Res.*, **92**, 11 (1975)
- 50) Adelstein, R. S., M. A. Conti, G. S. Johnson, I. Pastan and T. D. Pollard: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **69**, 3693 (1972)
- 51) Willingham, M. C., R. E. Ostlund and I. Pastan: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 4144 (1974)
- 52) Poste, G., D. Papahadjopoulos, K. Jacobson and W. J. Vail: *Biochim. Biophys. Acta*, **394**, 520 (1975)
- 53) 岡田善雄: 蛋白質核酸酵素, **18**, 657 (1973)
- 54) Maeda, T., A. Asano, K. Ohki, Y. Okada and S. Ohnishi: *Biochemistry*, **14**, 3736 (1975)
- 55) Poole, A. R., J. I. Howell and J. A. Lucy: *Nature*, **227**, 810 (1970)

第26回 IUPAC (東京)

XXVIth International Congress of Pure and Applied Chemistry が1977年9月4日から10日まで東京赤坂地区で行なわれる。この会合ではIUPACの通常の部会である物理化学、分析化学、有機化学、高分子化学の各部会での研究発表のほかに、合同シンポジウムとして“人類の福祉のための化学”が計画されている。この合同シンポジウムは5つの分科会から成り、そのうちの1つである、Ib.“相の界面と多相系”のなかに、(2) **Membranes** がとりあげられている。また招待講演者のなかにはカナダの S. Souri-

rajan などが含まれている。

研究発表希望者は本年8月31日までに予備登録を行ない、本年の秋に Second Circular の配布を受け、来年3月15日までに本登録および講演要旨の提出をすることになっている。連絡先は下記である。

XXVIth Congress of IUPAC
P. O. Box 56, Kanda Post Office
Tokyo 101-91, Japan