

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K05247

研究課題名(和文) ソフトマターの機能発現によるベシクルの形状変化：単細胞生物の運動理解へ

研究課題名(英文) Shape change of vesicle induced by the development of softmatter function

研究代表者

浦上 直人 (Urakami, Naohito)

山口大学・大学院創成科学研究科 ・准教授

研究者番号：50314795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：膜に包まれたソフトマターの秩序構造変化によって膜自体(ベシクル)の形状変化過程を調べることは、細胞運動や細胞分裂などの基本的な原理を理解する上で重要となる。そこで本研究では、(1)ベシクルのみの系における形状変化、(2)ベシクル内部の高分子鎖の構造変化によるベシクルの形状変化、(3)モデルタンパク質として修飾シクロデキストリンを用い、会合体の形成に関する研究を行った。その結果、様々なベシクルの形状やベシクル分裂のメカニズムを明らかにし、高分子鎖による可逆的な形状変化についても明らかにした。また、修飾シクロデキストリンについては、包接化合物のダイマーからオリゴマーの変化を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生命現象を理解する上で細胞分裂や運動の基本原則を理解することは重要である。細胞運動は細胞内部の分子(タンパク質)で構成される周期的な秩序構造変化で行われており、細胞分裂についても細胞内部の分子が重要な役割を担っていると考えられている。これらの研究はこれまで実際の細胞を用いたトップダウンの研究が主であったが、近年、人工生命や分子ロボットの研究で、細胞分裂や運動を制御するための必要要素を理解するために、ボトムアップからの研究が進められている。本研究では、単純なシミュレーションモデルを用いることで、細胞分裂や運動の基本原則をボトムアップの観点から理解することを目指したものである。

研究成果の概要(英文)：I studied the shape change of vesicle induced by the ordered structural change of soft matter inside the vesicle in order to understand the basic mechanism of cell movement and division. In this study, I focused on the following subjects; (1) shape change of vesicle without any guest molecules, (2) shape change of vesicle induced by structural change of polymer chains, and (3) formation of inclusion complex of modified cyclodextrins. I reproduced various shapes of vesicles and elucidated the mechanism of vesicle division. In addition, I investigated the reversible shape change of vesicles induced by polymer chains. For the formation of the inclusion complexes of modified cyclodextrins, we found out that the dimer-oligomer transition occurs by the change of the bond angle between the modified part and cyclodextrin.

研究分野：ソフトマターの物理

キーワード：ベシクルの形状変化 ベシクル分裂 包接化合物形成 分子シミュレーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高分子・界面活性剤などのソフトマターは多様でかつマクロな秩序構造を形成する。それらの秩序構造にゲスト分子を添加することで、秩序構造が変化し、さらに多様な秩序構造を形成することが知られている。それらの秩序構造の中には生体内で観察される秩序構造に似た構造もあり、このようなゲスト分子による秩序構造変化の過程を調べることは重要である。ゲスト分子が引き起こすソフトマターの秩序構造変化を、私はゲスト分子によるスイッチ機能として ON と OFF といった周期性を取り入れることで、マクロな秩序構造変化が持続的に生じ、細胞運動の基礎的なモデルを構築することが可能と考え、本課題をスタートさせた。

### 2. 研究の目的

細胞運動の基本原則を理解する上で、実際の細胞を観察し、細胞内でのタンパク質の働きを調べるマクロからミクロというボトムダウンの研究が主流となっている。しかし、人工細胞や細胞膜を用いた分子ロボットの作成における研究においては、ミクロからマクロというボトムアップの視点で研究を行うことが重要となる。そこで、この研究目的を達成するために、(1) ゲスト分子を含まないベシクルの形状変化、(2) ゲスト分子によって引き起こされるベシクルの形状変化、(3) ベシクル変形を引き起こす会合体の周期的な構造形成、という3つの課題に焦点を当て、粗視化モデルを用いた分子動力学シミュレーションを実行することで研究を実施した。

### 3. 研究の方法

研究目的で挙げた3つの課題において、それぞれ以下の粗視化モデルを用いることで分子動力学シミュレーションを行った。

#### (1) ゲスト分子を含まないベシクル形状変化 ベシクルの形状変化と分裂

脂質分子を親水性2粒子、疎水性4粒子の粗視化モデルで表した。脂質1成分系ではシリンダー型の脂質分子のみを用い、脂質2成分系では、シリンダー型と逆コーン型の脂質分子を用いた。シリンダー型と逆コーン型の脂質分子の違いは、頭部と尾部を構成する粒子の大きさを変えることで表した。シリンダー型は頭部・尾部ともに同一サイズの粒子で表し、逆コーン型脂質は頭部の粒子サイズを尾部に比べ小さいものを使用した。脂質1成分ではシリンダー型の脂質分子を6500本、脂質2成分系ではシリンダー型脂質5200分子、逆コーン型脂質1300分子、合計6,500分子の脂質でベシクルを構成した。水分子は、親水性1粒子で粗視化し、圧力・温度一定の条件下で分子動力学シミュレーションを行うことで調べた。

#### (2) ゲスト分子によって引き起こされるベシクルの形状変化

脂質分子に関しては、(1)で使用したシリンダー型の脂質モデルを使用した。脂質分子数は6500分子、水分子についても同様に親水性1粒子で粗視化を行った。また、ベシクル内部の高分子鎖に関しては、親水性粒子の高分子鎖としてモデル化した。本研究では、ベシクルの形状変化を調べるために、棒状ベシクルと円盤状ベシクルの中に高分子鎖を入れ、高分子鎖の結合角ポテンシャルパラメータ $k_{\theta}$ を周期的に変えることで、可逆的なベシクルの形状変化を調べた。

#### (3) ベシクル変形を引き起こす会合体の周期的な構造形成

ベシクル変形を引き起こす会合体の周期的な構造形成モデルとして、修飾シクロデキストリンによる包接化合物形成に関して、粗視化モデルを用いて研究を行った。修飾シクロデキストリンの収束部分の結合角度を変化させることで、包接化合物の形成に関するダイマーとオリゴマーの形成について調べた。

### 4. 研究成果

#### (1) ゲストを含まないベシクルの形状変化

##### (1-1) 脂質1成分系でのベシクルの形状変化

ベシクルの形状変化をシミュレーションで調べるために、シリンダー型の脂質分子で構成したベシクルに対して、2分子膜内外の脂質分子数の差( $\Delta N$ )によるベシクルの形状を調べた。図1に示したように、ベシクル内部の体積を一定にした状態で、 $\Delta N$ の増加、つまり2分子膜内側の脂質分子を外側に移動させることにより、ベシクルの形状がストマトサイト( $\Delta N = 750$ )から円盤状( $\Delta N = 1092$ )となり、さらには円盤を少し伸ばした形状( $\Delta N = 1500$ )に変化しているのが分かる。さらに $\Delta N$ を増加させると、 $\Delta N = 1648$ では棒状ベシクルが得られ、 $\Delta N = 2306$ では洋ナシ型のベシクルが得られた。これらの形状はADEモデルで予想されるベシクルの形状と対応しており、粗視化モデルを用いたシミュレーションにより、様々なベシクルの形状を再現することが可能であることが分かった。

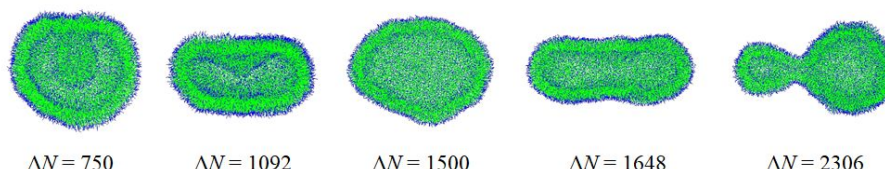


図1 2分子膜内外の脂質分子数差によるベシクルの形状変化

### (1-2) 脂質 2 成分系におけるベシクル分裂

図 1 に示したようにシリンダー型脂質分子で構成したベシクルにおいて、様々な形状を確認することができたため、シリンダー型脂質分子と逆コーン型脂質分子で構成した 2 成分ベシクルにおいて、ベシクルの形状変化を調べた。初期状態として、2 分子膜内外の脂質分子数差  $\Delta N = 2382$ 、2 分子膜内外の逆コーン型脂質の濃度分布差  $\Delta\phi = \phi_{out} - \phi_{in} = -0.5$  の洋ナシ型のベシクルを用い、シミュレーションを開始した。ここで、 $\phi_{out}$ 、 $\phi_{in}$  はそれぞれ 2 分子膜外側・内側を構成している逆コーン型脂質の割合を表しており、 $\Delta\phi$  が負の場合は逆コーン型脂質が 2 分子膜内側に多く配置していることを示している。その結果、図 2 に示したようにシミュレーション時間経過とともに洋ナシのネック部分が次第に細くなり、limiting shape への形状変化を確認した。Limiting shape では、ベシクル内の水分子は 2 つの領域に分かれ、2 つの球状ベシクルがストークによって結合した構造となっている。ストークは脂質分子で構成され、シリンダー型ミセルのような構造をしている。その後、ストークはちぎれ、最終的にベシクルが分裂する様子を観察することに成功した。通常、生体で観察される細胞分裂は、様々なタンパク質が作用していることが知られているが、このシミュレーションではベシクルのみの系でも分裂することが可能であることを示している。この結果は実験結果とも対応しており、細胞分裂はタンパク質の作用による複雑な生命現象というよりはむしろ簡単な物理的メカニズムによって説明できることが期待できる結果である。さらに、脂質 1 成分系でもベシクル分裂に関するシミュレーションを行ったが、脂質 2 成分系に比べ、分裂し難いことが分かった。

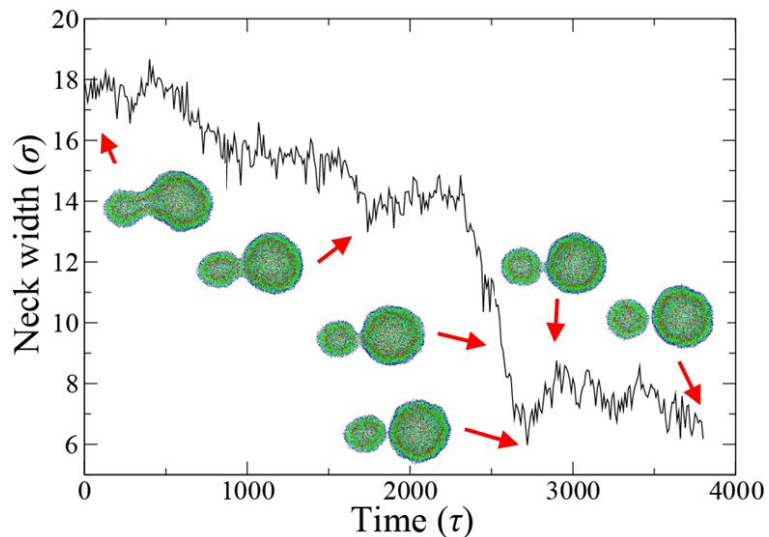


図 2 脂質 2 成分で構成した洋ナシ型ベシクルのネック幅の時間変化とベシクルの形状変化の様子。

### (2) ゲスト分子によって引き起こされるベシクルの形状変化

図 1 に示したように、ベシクル内外の脂質分子数差が  $\Delta N = 1648$  の場合は棒状ベシクル、 $\Delta N = 1092$  の場合は円盤状ベシクルが得られた。これらのベシクル内部にゲスト分子を入れ、形状変化を調べた。ゲスト分子として、棒状ベシクルには 200 粒子の長い高分子鎖を 6 本、円盤状ベシクルには 60 粒子の短い高分子鎖を 10 本入れてシミュレーションを行った。高分子鎖の剛直性 ( $k_{\theta}$ ) を変化させることで、ベシクルの形状変化を調べた結果を図 3 に示す。棒状ベシクルにおいて、高分子鎖をランダムコイル状態から硬くしていくとベシクルの内壁に沿うように広がり、ベシクルは円盤状に変化する様子を確認することができた。その後、ゲスト分子を柔らかくすると円盤状から棒状に近い形状へ戻る様子も確認することができた。一方、円盤状ベシクルにおいて、高分子鎖を硬くすると、まっすぐ伸びた構造になり、分子鎖の配向がそろったことで、ベシクルは棒状へと変化した。この状態からゲスト分子を柔らかくするとゲスト分子鎖の配向がそろった状態のまま円盤状ベシクルになり、最終的にゲスト分子も無秩

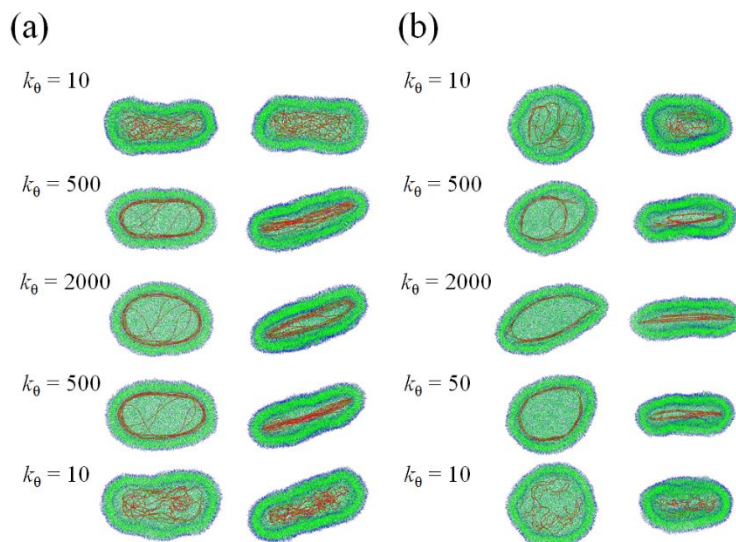


図 3 ベシクル内部の高分子鎖の剛直性の変化によるベシクルの形状変化。(a)棒状ベシクルから円盤状ベシクルへの形状変化、(b)円盤状ベシクルから棒状ベシクルへの形状変化

序な初期の状態に戻る様子が確認できた。以上の結果から、ゲスト分子の構造変化にともない、ベシクルが可逆的な形状変化をする様子を確認することに成功した。

### (3) ベシクル変形を引き起こす会合体の周期的な構造形成

ベシクル変形を引き起こす会合体の周期的な構造変化を調べるため、修飾シクロデキストリンの粗視化モデルを用い、ダイマー・オリゴマーの変化を調べた。図4に示したように結合角度が小さい場合(修飾部分を外側に付けた場合)は、修飾シクロデキストリンは包接化合物を形成する分子数は多くなり、オリゴマーを形成しやすいことが分かった。また、結合角度が大きくなると、ダイマーやトリマーと言った分子数の少ない包接化合物を形成しやすいことが分かった。このように結合角度を変化させることで、ダイマーとオリゴマーの間の転移が起きることが期待できるため、今後は、ベシクル内に入れ、会合体の周期的な構造変化がベシクルの形状変化に及ぼす影響を調べる予定である。

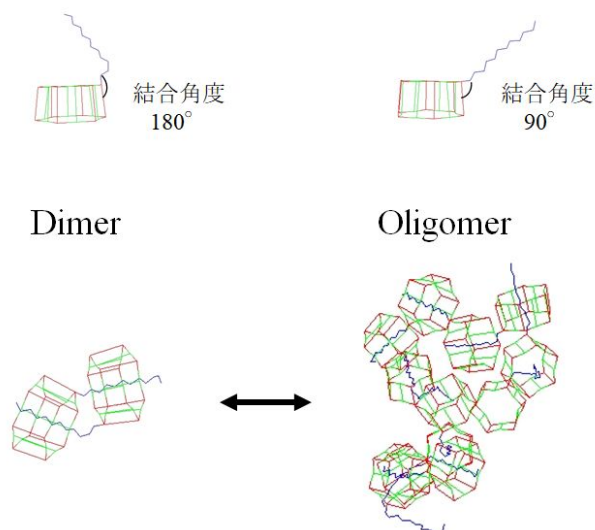


図4 修飾シクロデキストリンモデルにおいて修飾部分の結合角度の違いによって得られる包接化合物。結合角度が180°の場合はダイマーが形成されやすく、結合角度が90°になるとオリゴマーが形成されやすくなる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Urakami Naohito, Jimbo Takehiro, Sakuma Yuka, Imai Masayuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Molecular mechanism of vesicle division induced by coupling between lipid geometry and membrane curvatures	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 3018 ~ 3027
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/c7sm02188g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 片岡祐希、浦上直人
2. 発表標題 高分子鎖の剛直性によるベシクルの形状変化
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡祐希、浦上直人
2. 発表標題 高分子鎖の影響によるベシクルの形状変化
3. 学会等名 第33回中国四国地区高分子若手研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naohito Urakami, Takehiro Jimbo, Yuka Sakuma, Masayuki Imai
2. 発表標題 Molecular dynamics simulation of vesicle division
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人、山本隆
2. 発表標題 疎水性鎖状分子を修飾したシクロデキストリンが形成する分子デイジーチェーン構造解析
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンによる分子デイジーチェーンの構造形成メカニズム
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦上直人、神保岳大、佐久間由香、今井正幸
2. 発表標題 2分子内外における逆コーン型脂質の不均一性とベシクル分裂
3. 学会等名 第7回ソフトマター研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンによる分子内・分子間包接化合物の安定性
3. 学会等名 第32回中国四国地区高分子若手研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人
2. 発表標題 分子デイズチェーン構造の形成メカニズム
3. 学会等名 第31回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人、山本隆
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンが形成する包接化合物の構造解析
3. 学会等名 第30回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大下雅人、浦上直人、山本隆
2. 発表標題 高分子鎖によって誘起されるベシクルの形状変化
3. 学会等名 第31回中国四国地区高分子若手研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人、山本隆
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンによる包接化合物形成シミュレーション
3. 学会等名 第31回中国四国地区高分子若手研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浦上直人、神保岳大、佐久間由香、今井正幸
2. 発表標題 ベシクルの分裂メカニズム
3. 学会等名 第6回ソフトマター研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人、山本隆
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンが形成する包接化合物の構造とサイズ
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浦上直人
2. 発表標題 ベシクルの分裂シミュレーション
3. 学会等名 第6回高分子物理学研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下柘晴菜、浦上直人、山本隆
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンの包接化合物形成
3. 学会等名 第6回高分子物理学研究会
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 下柝晴菜、浦上直人、山本隆
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンによる多様な包接化合物の形成
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大藤義之、浦上直人、今井正幸、山本隆
2. 発表標題 ベシクルの多様な形状変化過程とメカニズムの解析
3. 学会等名 第64回高分子学会年次大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Naohito Urakami
2. 発表標題 Molecular simulations of shape changes of vesicles
3. 学会等名 International Workshop on Challenge to Synthesizing Life (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 浦上直人、今井正幸
2. 発表標題 ベシクルの分裂に関する分子動力学シミュレーション
3. 学会等名 第5回ソフトマター研究会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 浦上直人、今井正幸
2. 発表標題 ベシクルの分裂シミュレーション
3. 学会等名 日本物理学会第71回年次大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://web.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~urakami/">http://web.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~urakami/</a>
---

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考