

(論文内容の要旨)

両親媒性分子であるリン脂質は疎水性相互作用によって水中で nm スケールの厚みを持つ二重膜構造を平衡構造として形作ることが知られており、その二重膜構造は生体膜の基本構造として細胞やオルガネラの形態形成に重要な役割を果たしている。さらにリン脂質二重膜は閉じて数十 nm～数百 μm スケールの小胞構造（ベシクル）を形成する。この小胞構造は形成過程によってさまざまな形態を示すことが知られている。その多様な構造形成のメカニズムには時間発展をとりいれたモデルを考えなければならないが、そのような研究はいまだ未発達であった。

本論文ではリン脂質巨大小胞（ジャイアントベシクル）とマルチラメラベシクルの形態形成メカニズムを、リン脂質膜の熱力学的特質に基づき、さらに速度過程を考慮することによって研究を行っている。リン脂質巨大小胞とは μm スケールの小胞構造で、生体膜と構造が近いので、細胞モデルとして盛んに研究されている。そこで 2～6 章では「静置水和法」における巨大小胞の形成メカニズムを、形成過程の速度過程から迫っている。「静置水和法」ではリン脂質乾燥フィルムを水和することで巨大小胞が形成することが経験的に知られるが、その物理的メカニズムは未解明であった。また、マルチラメラベシクルを用いることで平衡状態における膜間相互作用を膜の揺らぎに注目しながら研究を行っている（7、8 章）。

2～4 章ではこれまでよく研究されてこなかったリン脂質乾燥フィルムの構造形成に関して、リン脂質の秩序—無秩序転移に注目して論じられている。その中で、リン脂質乾燥フィルムの μm スケールでの構造が秩序—無秩序転移に依存して大きく変化すること、さらにその構造が巨大小胞の形成に効いていると考えられ、無秩序相である液晶相において μm スケールのテラス状の構造を形成することが巨大小胞の形成において重要であることを初めて明らかにしている。またこのテラス状の乾燥フィルムは有機溶媒の乾燥に伴って起こるミセル相とラメラ相との間の相分離過程を経ることで形成することを、顕微鏡、X 線散乱等の実験手法を組み合わせることによって明らかにした。

5 章では上で明らかにしたテラス状の乾燥フィルムが水和された時、どのように構造が変化して巨大小胞が形成するのか、時分割 X 線小角散乱を用いてキネティクスを観測した。その結果水和過程は、水の浸透、準安定状態への緩和、段階的な膜の剥離、の 3 段階で進むことを明らかにした。さらにこのキネティクスを理解するためにリン脂質二重膜同士に働く相互作用を考え、膜間距離に依存したポテンシャルを記述した。観測されたキネティクスがこのポテンシャル中での緩和現象であると考え、その速度過程を Fokker-Planck 方程式を用いて記述した。これにより、巨大小胞形成のための膜の剥離が、水中で膜が揺らぐことによって生まれる立体斥力によって主に引き起こされているということを明らかにした。この知見から巨大小胞を効率的に形成するためには最外層膜に長距離で働く斥力が働くことが不可欠であることがわかる。そこで 6 章では長距離で働く斥力として浸透圧差による斥力を膜間に誘起させることで、単層の巨大小胞の形成効率が上がることを明らかにしており、水の化学ポテンシャルを考慮した平衡論による議論により長距離斥力としての浸透圧差が十分に働くことを示している。これらの研究によって巨大小胞の形成メカニズムが一連の流れとして物理学的に初めて明らかとなったといえる。

7、8 章では 5、6 章でとくに重要視された膜間相互作用についてマルチラメラベシク

(論文内容の要旨)

ルを用いることで平衡論的な立場から解析を行い、議論を進めている。

7 章では膜間距離が大きく膨潤する”Anomalous Swelling”の要因を明らかにするため、中性子スピンエコー法を用いることで膜の揺らぎによる立体斥力を測定している。その結果、この要因がこれまでに提唱されていたような立体斥力の増大によるものではないことを明確にしている。8 章では圧力およびアルコールの添加による膜間距離の変化を中性子小角散乱により観測することで、新たな相を見出すことに成功している。これらの結果から、これまでに知られていた膜間相互作用とは違った、二重膜の静的構造からくる立体斥力という新たな相互作用の予見を行っている。

最後に 9 章では全体の総括と今後の展望について述べており、本論文で明らかになった事柄からさらにリン脂質ベシクルの形態形成を掘り下げて研究するにあたって研究していくべき課題について述べている。

(論文審査の結果の要旨)

本論文における研究はこれまで経験的にしか知られていなかったリン脂質巨大小胞の形成メカニズムを、物理学の視点で解明したものである。このような研究のなかで、リン脂質二重膜間に働く相互作用の本質を明らかにするといった重要な成果が得られている。

数十マイクロメートル程度の大きさの、リン脂質巨大小胞は、その構造が生体膜に類似しており、顕微鏡での観察が可能であるため、近年細胞モデルとして盛んに研究がおこなわれてきている。しかし、巨大小胞形成法が最初に発表されてから、30年以上も経過しているが、その形成メカニズムに関しては不明のままであった。本研究では、リン脂質ベシクルの形成法に問題を限ることなく、ソフトマター系でよく見られる、メソスケールの構造形成が非平衡な形成過程の経路に依存するという、いわゆる“Pathway Dependence”の問題の本質に迫る、貴重な成果が得られている。実験・理論両面から、細胞サイズの膜系をソフトマター物理学および非平衡物理学的究明したものとして、意義深い論文となっている。

2～4章のリン脂質乾燥フィルムに関する研究ではリン脂質の相状態の違いによって μm スケールの構造が大きく異なることを明らかにしている。これは、スケールによって構造の秩序性が逆転するということは脂質膜系では初めて見出された現象である。またその構造形成が有機溶媒の乾燥過程でのキネティクスに依存しているということは、上記“Pathway Dependence”と関連し、実験的にそのメカニズムを明確に明らかにした点が意義深い。また顕微鏡による実空間観察とX線散乱による逆空間観測を相補的に行うことで、nmスケールの構造と μm スケールの構造形成の関連性を述べている点も重要な点である。5章では主にX線散乱を用いてnmスケールでの膜の剥離過程をはじめて明らかにしている。その結果からこの過程も“Pathway Dependence”の効果が大きいことがわかり、さらに理論的に導いた速度論の考察からそのPathwayを決めている相互作用が膜の立体斥力であることを見出した点は大変意義深い。これは形成過程を制御する手掛かりとなり、そこから6章で巨大小胞の効果的形成法を見出すことに成功している。

7、8章では、上記のキネティクスを決めているのが膜間の相互作用であることから、マルチラメラベシクルを用いて平衡状態での膜間相互作用を議論している。こういった研究はこれまでに多くなされてきており、膜間には4つの相互作用が働くことが知られていたが、それでは説明できない現象(anomalous swelling、圧力やアルコールによる相転移)に目をつけ、これまでに知られていない新奇な斥力相互作用の提案を行っている。この提案は積層膜の平衡状態の理解だけでなく、上記のような構造形成キネティクスにも影響があると考えられ、いかに単層の膜が効率的に形成されるのか、その理解につながる研究である。

本論文ではリン脂質二重膜のつくる巨大小胞およびマルチラメラベシクルに関して研究を行っているが、そこで得られた知見はリン脂質に限らずブロッ

氏 名	菱田 真史
-----	-------

コポリマーなどソフトマターのつくる膜系全体に共通するものである。そのため今後物理学的側面から他の膜構造の形態形成メカニズムを明らかにしていくにあたっても意義の大きな知見であるといえる。さらに将来的には生体膜の形態形成メカニズムを解明するための足掛りとなるなど分野を超えて研究が発展していくことが期待される。

以上より総合的に判断し、本学位申請論文は独創的な優れたものとなっており、学位取得に値するものであると言える。また論文内容とそれに関連した試問の結果、物理学をはじめとする基礎的学問に関する学識は優れたものと判定した。以上のことより、博士（理学）の学位論文として十分学問的価値を有すると判断し、合格と認めた。