

共同利用研究ハイライト

粗視化分子動力学法で探る細胞膜の非対称性と動的ドメイン

山田 哲平 岡山大学 大学院環境生命自然科学研究科 大学院生 (博士)

篠田 渉 岡山大学 異分野基礎科学研究所 教授

厚さわずか数ナノメートルの細胞膜は、細胞の内外を隔てるだけでなく、物質輸送や情報伝達を支える重要な反応場でもある。その基本構造である脂質二重層は一見すると均一に見えるが、外側と内側では脂質組成や物理的性質が大きく異なっている。とくに細胞膜を構成する脂質二重層では、外側 (外葉) と内側 (内葉) で脂質の種類や炭化水素鎖の不飽和度が大きく異なる。この非対称性は古くから知られているが、それが膜の物性や脂質ドメイン形成にどのような役割を果たすのかは、十分に理解されていなかった。細胞膜中のドメインは、いわゆる脂質ラフトとしてシグナル伝達との関係が議論されてきたものの、サイズが小さく寿命も短いため、実験でその全体像を直接捉えることは容易ではない。

そこで我々は、複数の原子を一つの粒子として表現する粗視化分子モデル SPICA^[1]を用い、ヒト赤血球の脂質組成^[2]を参考にした細胞膜モデルを構築した (図1a)。SPICAは、膜厚、脂質一分子当たりの面積、分子間構造などを再現するよう定量的にパラメータ化されており、コレステロールを含む多成分膜の相分離も記述できる^[1]。粗視化することで、原子レベルの特徴を保ちながら、一辺約30 nm、約3800の脂質分子からなる膜の動態を120マイクロ秒にわたって追跡した (図1b)。

計算の一部には自然科学研究機構岡崎共通研究施設・計算科学研究センターのスーパーコンピュータを利用した。

シミュレーションの結果、コレステロールは膜の外葉を好み、時間とともに外葉へ偏ることが分かった。この偏りにより、外葉には圧縮方向の面内応力が、内葉には伸張方向の面内応力が生じる。その結果、外葉では脂質がより密に詰まり、内葉では膜の流動性が高まる。膜全体では両者の応力がほぼ釣り合っているものの、外葉と内葉は異なる力学状態に置かれている。この非対称な力学状態は、脂質組成の違いに加え、コレステロールの偏在がもた

らす効果によってさらに強められていた。

コレステロールの膜への入りやすさを自由エネルギーとして評価すると、外葉に対応する膜の方が内葉より約3 kBT安定であり、偏在を分子間相互作用から説明できた。また、最終状態で得られた脂質一分子当たりの面積は外葉41.7 Å²、内葉50.5 Å²で、細胞を用いた実験値 (40.9 Å²、51.2 Å²)^[3]とよく一致した。粗視化モデルでありながら、外葉と内葉における脂質一分子当たりの面積の違いを定量的に再現できた点も重要である。

さらに膜面内の構造を調べると、外

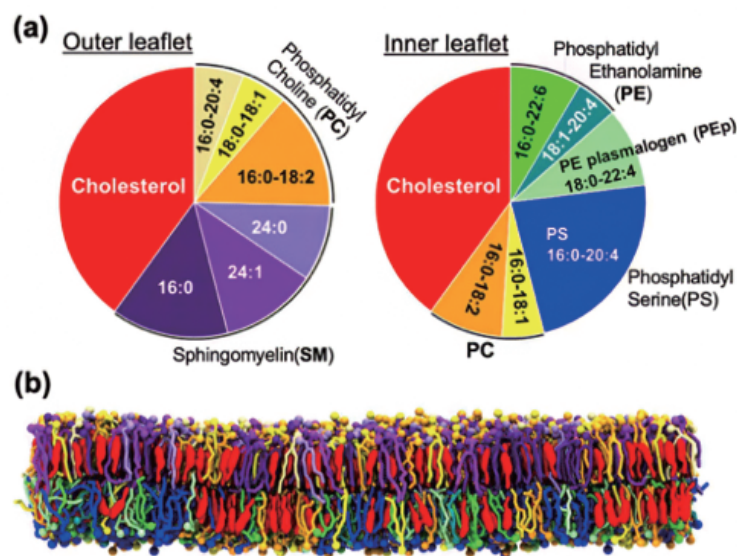


図1 ヒト赤血球の脂質組成を模した非対称細胞膜モデル。(a) シミュレーションに用いた細胞膜外葉および内葉の脂質組成。外葉はスフィンゴミエリン (SM) とホスファチジルコリン (PC)、内葉はホスファチジルエタノールアミン (PE)、PE プラズマローゲン、ホスファチジルセリン (PS) および PC 脂質を主成分とする。(b) 120 マイクロ秒の粗視化分子動力学計算後に得られた細胞膜モデルの側面図。溶媒分子は省略した。

葉はほぼ一様に秩序化しているのに対し、内葉では秩序の高い領域と低い領域が約 10 ~ 13 nm の大きさで共存していた。これらの領域は固定された島ではなく、マイクロ秒の時間スケールで融合と分裂を繰り返す。秩序の高い領域にはコレステロールと、飽和、一不飽和および二不飽和のホスファチジルコリン (PC) 脂質が多く、低い領域には多価不飽和脂質や、負電荷を持つホスファチジルセリン (PS) 脂質が集まる。細胞質側に位置する内葉でこのような動的ドメインが形成されることは、膜タンパク質の局在やシグナル伝達を制御する足場として重要だと考えられる。一方、外葉の高密度で秩序化した層は、外界から細胞を守る障壁として機能すると考えられる。すなわち、脂質非対称性は「外側は丈夫に、内側は機敏に」という役割分担を可能にしている。

細胞膜由来の巨大膜小胞では、しばしばマイクロメートル規模の相分離が観察される。しかし、こうした実験系では本来の脂質非対称性が一部失われている。そこで膜の内外の脂質を完全に混合したモデルを計算したところ、ドメインは約 30 nm まで成長し、系全体に及ぶ大きな相分離へ近づいた (図 2b)。脂質が混ざること、コレステ

ロールと強く会合するスフィンゴミエリン (SM) と、多価不飽和脂質が同じ層に共存し、コレステロールに対する両者の親和性の差が大きなドメイン形成を促したと考えられる。この結果は、脂質の非対称性が細胞膜のドメインをナノメートルサイズに保つための重要な仕組みであり、巨大膜小胞や界面活性剤で抽出した膜画分の解釈には注意が必要であることを示している。

本研究^[4]は、定量性を重視して開発

してきた粗視化分子モデルが、細胞膜のような巨大で複雑な分子集合体の動態を分子レベルで追跡する有力な手段となることを示した。今後は、長時間・大規模計算を支える計算資源や、大容量軌道データの保存・共有・可視化環境を活用しながら、膜タンパク質や細胞骨格を含む、より実在に近いモデルへと展開し、脂質ドメインと生命機能の関係を明らかにしていきたい。

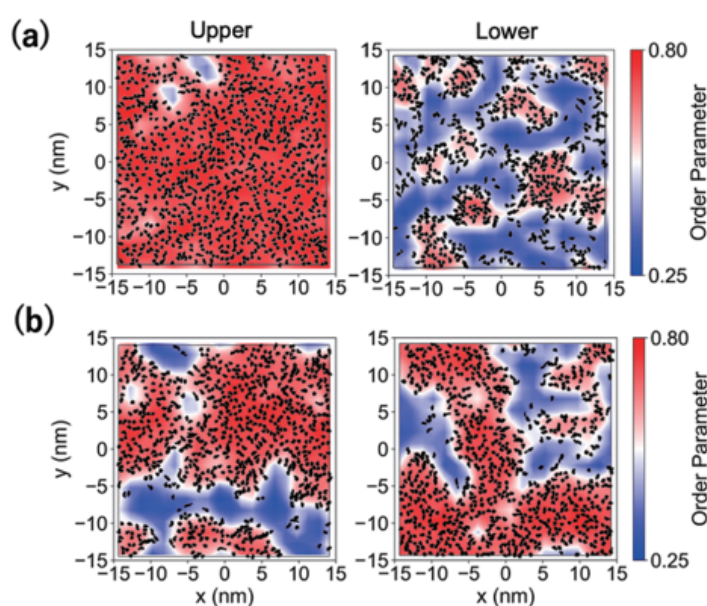


図2 脂質非対称性が生み出すナノスケールの動的ドメイン。(a) 非対称細胞膜と、(b) 外葉・内葉の脂質を混合した細胞膜における脂質秩序度の空間分布。赤色は秩序の高い領域、青色は秩序の低い領域、黒点はコレステロールを示す。非対称膜では外葉 (upper leaflet) がほぼ一様に秩序化する一方、内葉 (lower leaflet) には約 10 ~ 13 nm の動的なドメインが形成された。脂質を混合すると、ドメインは計算系全体に近い約 30 nm まで成長した。

参考文献

- [1] S. Seo and W. Shinoda, *J. Chem. Theory Comput.* **15**, 762 (2019).
- [2] J. H. Lorent et al., *Nat. Chem. Biol.* **16**, 644 (2020).
- [3] M. Doktorova et al., *Cell* **188**, 2586 (2025).
- [4] T. Yamada and W. Shinoda, *Biophys. J.* **125**, 387 (2026).



やまだ・てっぺい
名古屋大学工学部化学生命工学科を卒業後、岡山大学大学院環境生命自然科学研究科に進学し、現在、博士後期課程3年。分子シミュレーションを用いて、細胞膜の非対称性や脂質ドメイン、タンパク質による脂質分布制御機構を研究しています。



しのだ・わたる
東京工業大学総合理工学研究科で博士 (理学) を取得後、三菱化学、産業技術総合研究所、名古屋大学准教授を経て、現在、岡山大学異分野基礎科学研究所 (理学部化学科兼任) 教授。分子シミュレーションを通して、生命現象からソフトマター、電池電解質まで、多様な分子集合体のしくみを理解することを目指しています。