Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-24

赤血球の形状決定機構とその要因 -変形能,酸素利用率および酸素容量-

塚本, 康夫

(Citation)
神戸大学医療技術短期大学部紀要,1:11-20

(Issue Date)
1985

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(JaLCDOI)
https://doi.org/10.24546/80070002

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/80070002

KOBE UNIVERSITY

神大医短紀要　第1号，1985

赤血球の形状決定機構とその要因

—— 変形能，酸素利用率および酸素容量 ——

塚 本 康 夫

はじめに

ヒトの赤血球は図1に示すように、特有の軸対称 biconcave disk 形をなしている[1]。赤血球がこのような形状をとる理由として，ガス交換の表面積を増すことにより，毛細血管中での動脈血の酸素利用率を高めたり，あるいは，毛細血管中での変形能を増すことにより，血流抵抗を減少させるためであるとする説明が以前からなされてきたが，定量的な検討はこれまでほとんどなされていない。本研究はこのような観点から，赤血球の形状決定因子を総合的に評価することにより，遊離単細胞が取り得るさまざまな形や大きさの中から，現実の赤血球が選択している biconcave disk 形状の決定機構を明らかにしようとするものである。

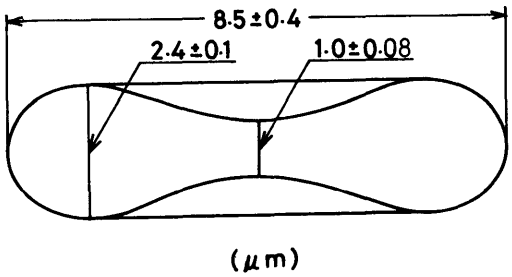


図1．ヒトの赤血球の断面形状

赤血球にとっては，変形能が形能的因子であるのに対し，酸素利用率は生理的因子であり，両因子はできるだけ大きいことが望ましい。一方，赤血球の体積は酸素運搬量に直接関係する因子であり，この点に限れば，大きい体積の方が有利であるが，このとき同時に変形能や酸素利用率が高い値を示すとは限らない。

このように，特性の異なる複数の要因を評価しつつ，ある解形状を決定する問題の定式化の一つとして，多目的最適化の手法が参考になる。ここでは変形能，酸素利用率および酸素容量を反映する無次元の量をそれぞれ提案し，これらの量を目的関数に組み込んだ形状決定問題により，赤血球形状の最適性を検討する。

変形能および酸素利用率

赤血球の形や大きさが変化すると，変形能や酸素利用率も一般に変化する。赤血球の変形能は全血やサスペンションのレオロジ的特性，あるいは，ミクロポアフィルタを通過する際の抵抗などで間接的に表現しているに過ぎず，赤血球の形状そのものに対応した量として定義することは容易でない。そこで，ここでは，力学と直結した形で変形能を扱うことを避け，幾何学的に求められる次の指数 f により，変形能に相当する量を表わすことにする。

$$f = 1 - \alpha \qquad (1)$$

ただし，α は球指数[2,3]とよばれ，赤血球の表面積を S，体積を V とすると

神戸大学医療技術短期大学部
School of Allied Medical Sciences, Kobe University
1985年8月28日受付，同年10月2日受理

$$\alpha = \frac{(3V/4\pi)^{\frac{2}{3}}}{(S/4\pi)} \quad (2)$$

で与えられる。fは球形の場合0で，体積に比し、表面積の割合が相対的に増すと次第に増加し，極端にシワが寄った極限形状では1になる。一方，現実の細胞においても，表面積の相対的増加に伴い，変形能が増すと考えられており[4]，式(1)の指数も同様の性質を有している。この意味で，ここではfを形状指数とよび，変形能を反映する量とみなすことにする。

これに対し，酸素利用率[5]は生理学的概念であり，通常は動脈血と静脈血の酸素含有量から求められるが，ここでは，赤血球1個の酸素含有量の変化から

$$\eta = \frac{\text{毛細血管中で赤血球が放出した}O_2\text{量}}{\text{毛細血管へ流入する直前の赤血球中の}O_2\text{量}} \quad (3)$$

のように表わすことにする。なお，血液中の酸素の大部分は赤血球中に存在するので，式(3)は，生理学で用いる酸素利用率とほぼ一致する。また，動脈血の酸素飽和度は94～98%[6]であり，混合静脈血のそれは60～75%[6]であるので，通常の酸素利用率は約0.3（＝30%）となる。この生理的値は，赤血球中の酸素拡散係数を推定する際に利用する。

赤血球のモデル

1） 赤血球の形状と形状指数

ヒトの赤血球は，図1に示すように，自然な状態において軸対称をなす回転円盤状で，上下にも対称な形状をなしている[1]。赤血球を含む一般の遊離単細胞も，上下対称な回転体に属するものとし，ここでは Lew[7] が示した次の式で，種々の細胞の形および大きさを表わすことにする。

$$\frac{1}{R(l)} = \frac{2\pi}{l_0} + A_2 \cos\left(4\pi \frac{l}{l_0}\right) \quad (4)$$

図2の円筒座標による表示を用いると，式(4)のl_0は経線方向の膜の周長，lは基準点からの周上の距離，$R(l)$は点lでの曲率半径，A_2は形状に関するパラメータを表わす。

l_0とA_2の組合せによりさまざまな断面形状が得られることから，ここでは，(l_0，A_2)の組を形状パラメータと呼ぶことにする。形状

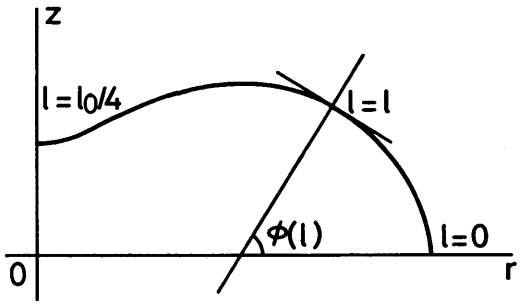


図2． 赤血球の円筒座標表示

パラメータによる形状変化は，例えばl_0を固定してA_2を増加させると，図3に示すように，円形から biconconvex，さらに biconcave 形へと変化する。その遷移点は$l = l_0/4$において$R(l)=\infty$となるところで，式(4)より

$$A = 2\pi / l_0$$

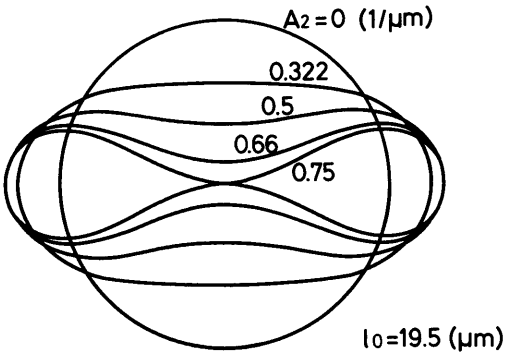


図3． 形状パラメータに対する断面形状の変化

で与えられる。また，この例における（l_0，A_2)=(19.5 μm，0.66 1/μm）の形状は，図4に示すように，実際の赤血球形状の測定結果[1,2]，とよく一致することから，式(4)で表わさ

れる形状群の中には，現実の赤血球形状も含まれていると考えられる。(l_0, A_2)=(19.5 μm, 0.66 1/μm) の形状を，ここでは標準赤血球と呼ぶことにする。

形状パラメータの組 (l_0, A_2) を指定する

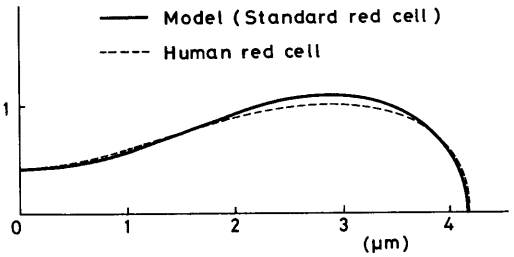


図4．ヒトの赤血球形状とモデルとの比較

ことにより，式(4)から形状が定まり，これから細胞の体積と表面積が求められ，さらに，これら体積と表面積を用いることにより，式(1)および式(2)から形状指数が得られる。この一連の過程から明らかなように，形状パラメータ(l_0, A_2) を定めると，それに対して，形指数 f が一意的に決まることになる。なお，標準赤血球の体積は95.0 μm^3で，表面積は141.8 μm^2である。従って，形状指数は0.290となる。

2) 酸素交換と酸素利用率

赤血球の形や大きさが異なれば，それに応じて，毛細血管中での酸素拡散の様子も変化するため，放出される酸素量は，一般に各形状ごとに異なったものとなる。その結果，式(3)で定義した酸素利用率は，種々の赤血球形状に対して，それぞれ固有の値をとることになる。

個々の赤血球形状 (l_0, A_2) に対応する酸素利用率 η を求めるには，毛細血管中での赤血球の酸素放出過程の詳細を知る必要がある。赤血球中の酸素移動過程を厳密に解析するには，ヘモグロビンと酸素の化学結合の効果をすべて考慮に入れなければならない。また，赤血球からの酸素放出量は，赤血球中の酸素拡散係数のほかに，赤血球膜のそれにも関係する[8]が，ここではこれらの効果を一括し，次に示す拡散方程式で近似的に表わすことにする。

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D\left(\frac{\partial^2 P}{\partial r^2} + \frac{1}{r}\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{\partial^2 P}{\partial Z^2}\right), \quad (0 \leq t \leq T) \tag{6}$$

ただし，$r-z$ は円筒座標を意味し，座標軸は図2と同様にとるものとする。また，$P=P(r, z, t)$ は，時刻 t での赤血球内部の点 (r, z) における酸素分圧であり，D は上に述べた意味において，赤血球内部の等価的酸素拡散係数と呼ぶべきものである。

赤血球が毛細血管に入った時点を $t=0$ とし，初期条件，境界条件および赤血球の毛細血管通過時間は，生理学上の測定値から次のように定めることにする。

初期条件：$P_0=100$ mmHg[9] (赤血球内部で一様とする) (7)

: $P_B=40$ mmHg[9] (8)

: $T=1.0$ mmHg[10] (9)

ここで，式(7)の初期条件は動脈血の酸素分圧をもとにし，式(8)の境界条件は，心臓へ戻る直前の混合静脈血および組織の酸素分圧より定めたものである。

このモデルから，ある形状 (l_0, A_2) に対応する酸素利用率 η を求めるには，その形状に対して式(6)の拡散方程式を解き，そこから得られた酸素分圧の変化から酸素放出量を求め，その結果を式(3)に適用すればよい。今の場合，毛細血管を通過する前後の酸素分圧 P_0 および $P(r, z, t)$ を用いて，酸素利用率を

$$\eta = 1 - \frac{4\pi}{P_0 V}\int_{A/4} rP(r, Z, T)\, dr\, dZ \tag{10}$$

により求めることにする。ここで，Vは赤血球の体積を表わし，面積積分の $A/4$ は，形状の軸対称性および上下面の対称性を仮定し，積分領域を図2の第1象限に限ることを意味する。

厳密には，酸素飽和度曲線は，酸素分圧に対し，S字状の非線形特性を有するので，式(10)の酸素利用率を求める場合にも，この非線形特性を考慮に入れるべきである。しかし，毛細血管通過後の酸素分圧は，赤血球内部で変化しているため，全体の酸素飽和度を求めることは容易

でない。そこで，ここでは，酸素分圧と飽和度の間に線形関係を仮定し，式(10)の表現をとった。非線形関係の導入については今後の課題としたい。

任意の形状（l_0，A_2）に対し，式(6)の拡散方程式を解析的に解くことは一般に困難であるので，ここでは有限要素法による数値解法を用いることにする。また，拡散方程式の解法には，拡散係数　の値が必要である。ここでは，式　を導入した背景を考慮し，現実の赤血球の形状と酸素利用率をもとに，次の方法で推定することにする。

赤血球の形状として標準赤血球を選び，まず適当な拡散係数を仮定して式(6)を解き，得られた酸素分圧から酸素利用率ηを求める。ηの値は一般に，実際の値である0.3とは異なるので，この値が0.3に近づくようにDの値を修正し，計算をくり返す。この方法により，最終的に得られた値は$D=1.0\times10^{-9}$ ㎠／sである。

前に述べたように，現実の赤血球の構造やガス交換の機構はもっと複雑であるから，酸素放出に関する複雑さが，この拡散係数に集約されたものと考えられる。従って，この値は，等価的拡散係数とも呼ぶべきものとなっている。以下で検討する，一般の形状に対する酸素利用率の計算にも，この等価的拡散係数の値を用いることにする。

3）　酸素容量と体積指標

血液中の赤血球数を一定とした場合，酸素容量を増すには，個々の赤血球の体積を大きくした方が都合がよい。これは，例えば，赤血球の膜の表面積を不変とした場合，体積が最大となる球形を選択することを意味している。後で他の因子との関係を詳しく検討するが，直観的には，球形の細胞は毛細血管中での変形が容易でないことと，扁平な赤血球に比べて，細胞の中心付近のガス交換に時間がかかることから，体積最大化の効果は，他の因子とは両立しがたいと考えられる。

酸素容量を反映する指標として，他の無次元化因子との比較が容易であることから，ここでは，V/V_0(体積指標）を提案する。ただしV_0は，考えている形状の表面積と同一の表面積をもつ球の体積を意味する。

形状指数，酸素利用率，体積指標の特性

形状パラメータ（l_0，A_2）を定めると，それに応じて形状が定まり，その結果，形状指数，酸素利用率，体積指標などが求められる。l_0とA_2を座標軸にとった場合，これらの一連の値は，2次元平面上に等高線表示できる。図5～図9は，それぞれ体積，表面積，形状指数，酸素利用率および体積指標を，この方法で示したものである。各図の右上の斜線領域は，赤血球のbiconcave 面が接触したり交差する部分に相当するが，現実の細胞にトーラスは存在しないことから，この領域は検討から除外することにする。

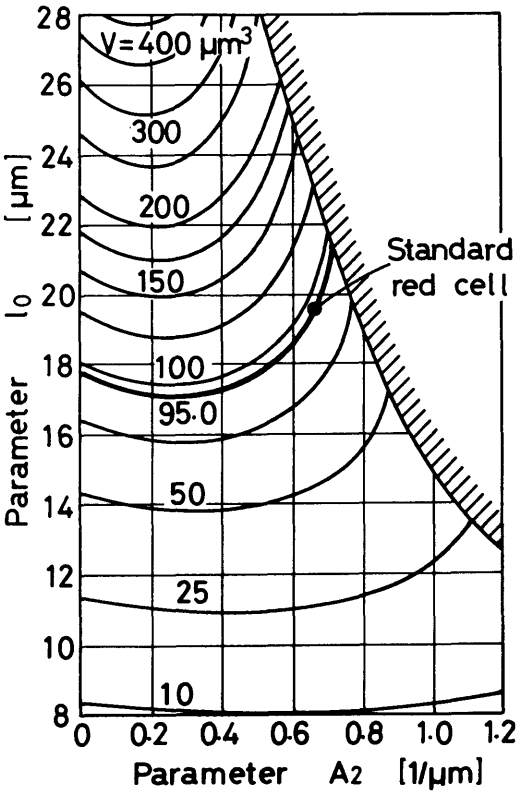


図5．　各種形状に対する体積の変化

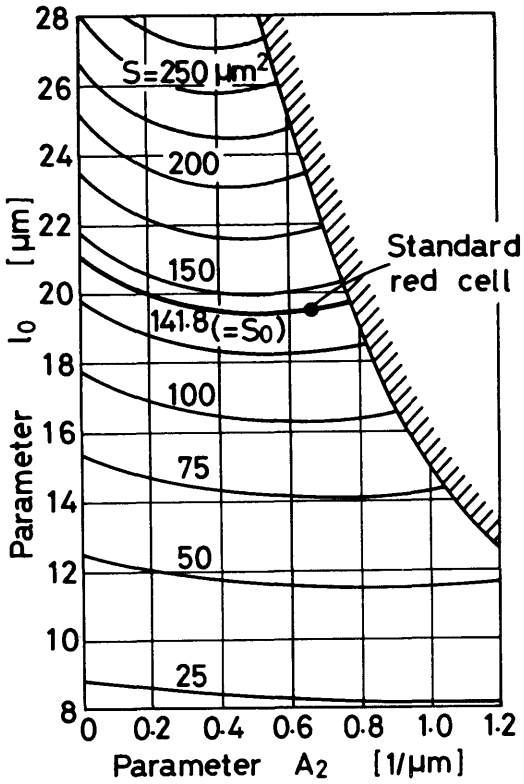


図6．各種形状に対する表面積の変化

1） 形状指数の特性

赤血球の変形能を反映すると考えた形状指数の等高線は，式(1)の定義から明らかなように，互いに相似な形状では同一の値をとることがわかる。形状との対応を一層明らかにするために，図7の外周に，標準赤血球をはじめとして，典型的な断面形状を示す。

図7より，biconcave 形と biconvex 形の遷移点の形状指数は$f_c=0.075$で，biconcave 面が接触するのは，$f_1=0.367$のときであることがわかる。従って，$0 \leqq f \leqq f_c$の形状指数をもつ形状が biconvex であるのに対し，$f_c \leqq f \leqq f$ なる形状は，biconcave 形を意味することになる。このことからも，形状指数が，形状の特性をよく反映していることがわかる。

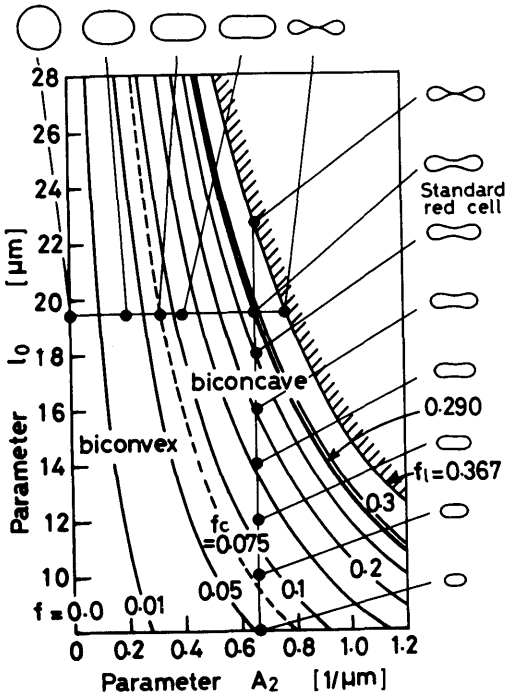


図7．形状指数の特性

2） 酸素利用率の特性

赤血球の生理的機能を反映する酸素利用率は，図8からわかるように，biconcave 領域と biconvex 領域の遷移点付近で大きく曲がり，前者の領域の等高線がほぼ垂直であるのに対し，後者の領域では，それが水平に近いパターンとなっている。これは，biconcave 領域の酸素利用率が，周長l_0よりもA_2の変化に敏感であるのに対し，biconvex 領域では，A_2よりもl_0の大きさに強く依存することを意味しており，形状の影響を強く受けていることがわかる。

3） 体積指標の特性

赤血球1個の酸素運搬能率を反映する体積指標V/V_0は，その定義から，球の場合が丁度1で，それ以外の一般的な形状では，表面積に比し，体積が減少することから，1以下の値をとることになり，限られた表面積に対する酸素運搬量を示す指標としての条件を備えたものであると考えられる。

図9に示す体積指標は，図7の形状指数と同

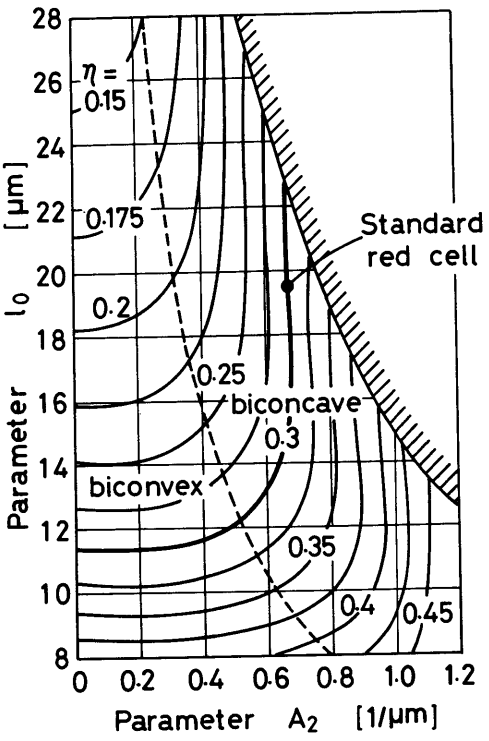


図8．酸素利用率の特性

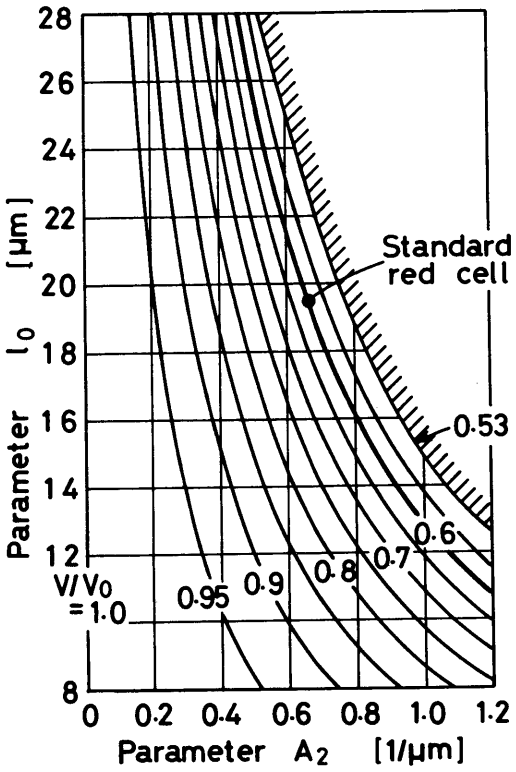


図9．体積指標の特性

様に，相似形に対しては互いに同一の値をとるが，形状指数とは全く逆の特性をもっていることに注意すべきである。

赤血球の形状決定機構

高い変形能と酸素利用率に関係するといわれる，特有の赤血球形状の決定機構を検討するために，まず，次のような形状決定機構のモデルを検討する。

1）　形状決定機構のモデルI

$$f+\eta+V/V_0 \rightarrow \max_{(l_0,\,A_2)} \quad \text{s.t.} \quad S=S_0 \qquad (11)$$

このモデルは，表面積一定の条件の下で，いずれも大きい方が望ましい形状指数，酸素利用率および体積指標を，和の意味で最大にする形状を，形状パラメータの空間（l_0，A_2）の中から見出すことを意味する。式(11)の一定表面積として，ここでは，標準赤血球の表面積141.8 μm^2の場合を検討することにする。

$f+\eta+V/V_0$とS_0の等高線を図10示す。図において，$S=S_0$の制約の下で，$\eta+f+V/V_0$を増加させると，斜線で制限される点，すなわち，赤血球の biconcave 面が互いに接触するまで，単調に増加することがわかる。また，このとき，図7～図9から，fとηは最大となるが，V/V_0は最小値をとることに注意すべきである。この結果から，モデルIによる解は，目的とした関数については最大値をとるが，制約領域の境界でしか解が得られないという意味で極大値ではなく，しかも，体積指標はこの点で最低値をとることから，酸素運搬の能率が犠牲になっているといえる。

また，この点の形状は，bicncave 形ではあるが，既にトーラスへの移行形態をとっているという意味で，標準赤血球と非常に異なる形状

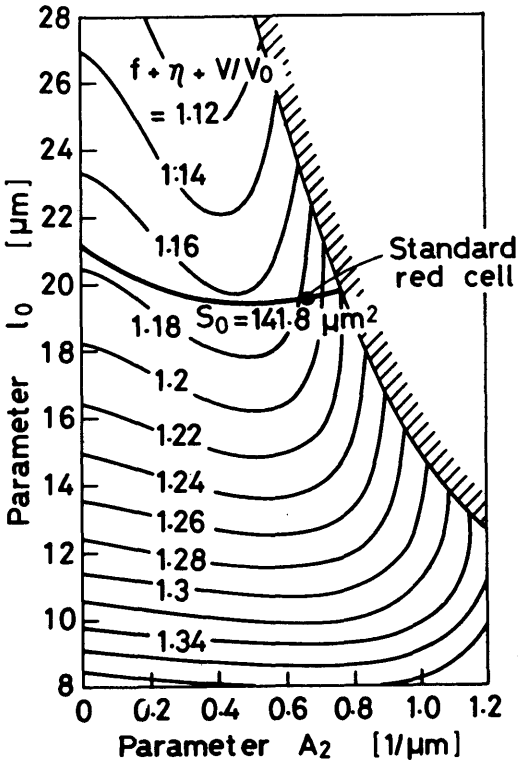


図10．$f+\eta+V/V_0$の等高線

モードに属している。従って，以上のことより，ここで定式化した形状決定モデルは，赤血球の形状決定機構を説明するには，不十分な点が多いと考えられる。

さて，上で検討した問題設定が成功しなかった理由の一つは，共に同程度重要である3つの因子の和をとって，形状の最適性を評価したことにあると思われる。すなわち，この形の目的関数では，相反する傾向をもつ一方の因子が極端に犠牲になる可能性があり，実際，上の例のように，制約領域内部では解が得られない場合が生ずる。そこで，モデルIの結果をもとに，増加する因子のグループと，減少する因子との間の妥協点を見出すことを目的とした，次のモデルを提案する。

2） 形状決定機構のモデルII

赤血球にとって，変形能や酸素利用率，酸素運搬量は，いずれも大きいことが望ましいが，モデルIのように，各因子を共に増加させることを目的とするのではなく，ここでは，相異なる傾向をもつ因子間での妥協をはかる一つの方法を提案し，それによる形状の最適性の検討を行うことにする。

形状決定決定機構のモデルとして，次の問題を新たに考える。

$$|f+\eta-V/V_0| \rightarrow \min_{(l_0,\,A_2)} \quad \text{s.t.} \quad S=S_0 \qquad (12)$$

この問題設定は，fおよびηとは逆の傾向をもつ体積指標V/V_0が，互いに最も近づく形状を見出すことを意味する。

図11に$|f+\eta-V/V_0|$の等高線を示す。図からわかるように，この目的関数に対しては0となる最小値が存在し，この等高線が$S=S_0$と交わる点で解形状が与えられる。形状パラメータ上の位置から明らかなように，この解

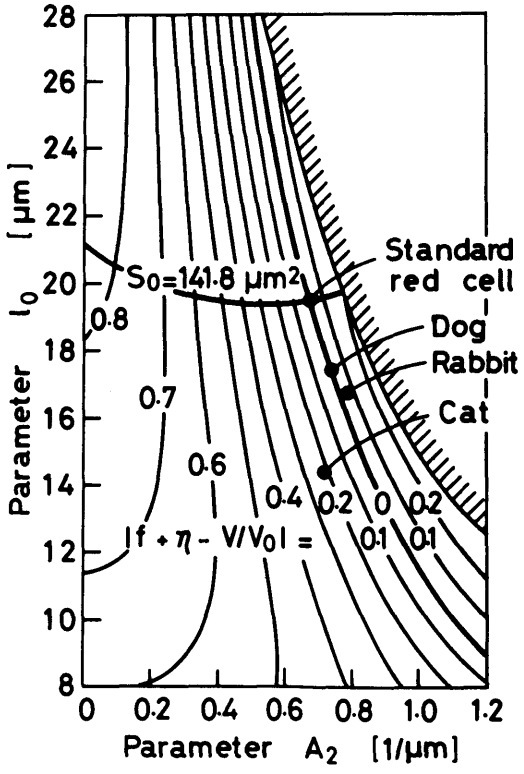


図11．$|f+\eta-V/V_0|$の等高線

形状は，標準赤血球の形状とほぼ一致することがわかる。

考　　察

赤血球の特有の形状を説明する試みは，これまでにもいくつかなされており，本論文で検討したガス交換の効率化や変形能以外にも，例えば文献[11]によれば，赤血球の凹みの両内面を結びつける繊維状物質があるとか，ヘモグロビンが関係するという説や，膜内の収縮性タンパク質の関与説，弾性エネルギ説などが紹介されている。しかし，溶血後のゴーストが元の形に戻る事実から，細胞内の繊維状物質の存在やヘモグロビンの関与は否定されており，その他の説についても，それぞれ未解決の部分が残されている。また，ガス交換の効率化説や変形能を向上させるためとする説にしても，おのおの単独の評価では，より偏平な形状が最適なものとして選択されるはずであり，現実の赤血球形状を説明するには至らない。モデルⅠおよびⅡは，これまでの単独の評価を改め，複数の因子を同時に評価することにより，現実の赤血球の特異な形状を，機能的な面から説明しようとしたものである。

変形能，酸素利用率および酸素容量を反映する因子をすべて最大化することを目的としたモデルⅠの結果によると，変形能および酸素利用率が最大となる反面，酸素容量が最小となるため，従来の単独の評価方法による結論と何ら変わることはない。ただし，モデルⅠから，酸素容量のみが他の2つの因子と拮抗していることが明らかとなった。

そこで，この結果を考慮に入れて，次に問題を，これら拮抗する評価量の間の妥協点を見出す問題に改め，モデルⅡを検討した。モデルⅡの結果によれば，すべての因子は極端な値をとることなく，実在する赤血球の形状をよりよく説明することが示された。従って，形状指数，酸素利用率および体積指標を最大化する際の妥協の結果として，特有の biconcave 形状が選されていると考えられる。

モデルⅡの目的関数を構成する因子の符号の取り方は他にもあるが，モデルⅡはモデルⅠを前提としているので，別の符号の組合せは考慮しなかったし，その必要もないと考えている。また，本論文では，赤血球の特有の形状を，目的論的な観点から説明を行ったに過ぎず，赤血球の特異な形態を維持している機構の説明には至っていないことを特に断っておく。

なお，ヒト以外の哺乳類の赤血球[12]についても検討を行うと，図12のようになる。ただし，各動物の赤血球の詳細な断面形状は不明であるため，測定値として報告されている体積と直径により，形状パラメータを推定した。これによると，ネコの赤血球は比較的小さく，biconcave の程度も小さいようであり，その結果，0となる最小値を結ぶ等高線からやや離れた点に位置する。これに対し，イヌおよびウサギの位置は，最小値の等高線にほぼ一致することから，ヒトの赤血球と同様の形状決定機構により説明することが可能であると考えている。

ま　と　め

ヒトの赤血球の形状決定機構を，機能と形態を反映する3つの因子により検討した。その結果，実在の赤血球形状は，これら3つの因子を妥協させた結果と見るのが適当であり，形状決定に関係する因子も，本論文で検討したものでほぼ満足できることが明らかとなった。また，同一の形状決定機構により説明できる動物の存在も，それらのことを支持している。

血液の有形成分の大部分を占める赤血球の形，大きさおよび変形能は，血液のレオロジ的性質に多大の影響を与え，医学的にも重要な因子と考えられている。しかし，これまでのところ，赤血球形状そのものに注目した変形能の定量的評価法はあまりなく，ここで提案した形状指数はその一つの試みである。酸素や炭酸ガスとヘモグロビンとの化学平衡を考慮に入れた，より現実に近い酸素利用率の導出，赤血球の変形能

に関する力学的検討などが,今後の課題である。

本研究に関し，貴重な御意見をいただいた大阪大学頼口靖幸教授，神戸大学池田雅夫助教授に深く感謝する。

参 考 文 献

1. Skalak R, Tozeren A, Zarda RP et al: Strain energy function of red blood cell membraes. Biophysical Journal. 13 : 245, 1973
2. Skalak R. Chen PH and Chien S: Effect of hematocrit and rouleaux on apparent viscosity in capillaries. Biorheology, 9 : 67, 1972
3. 岡 小天 : レオロジー－生物レオロジー－ 裳華房, 1974, p.297.
4. 岡 小天 : バイオレオロジー（改訂改題）.裳華房, 1984, p.86
5. 吉村寿人, 岡本彰祐 : 新医科生理学 上巻, 南江堂, 1968, p.449.
6. 文献5の p.410.
7. Lew HS : Electro-tension and torque in biological membranes modeled as a dipole sheet in fluid conductors, J. Biomechanics. 5 : 399, 1972
8. 堀 重之, 棚沢一郎 谷下一夫 他 : 血液の酸素吸収に関する基礎的研究 日本機械学会論文集（B編） 46 : 1854, 1980
9. 文献5のp 407
10 問田直幹 内薗耕二 : 新生理学 下巻 医学書院,1977, p 259
11 文献4のp 85
12 White RL : Rheology of the Circulation. Pergamon Prees 1968, p 29

Studies of the Mechanism and Its Factors in Shape Determination of Red Blood Cell

—In Reference to Its Flexibility, Ratio of Oxygen Removal and Oxygen Capacity—

Yasuo Tsukamoto

ABSTRACT: The shape of human red blood cell generally appears as the so-called biconcave disk, which is supposed to be an optimized result during evolution. This study was performed to assess the optimality and the validity of the conjecture. Three kinds of factors in the hematology are considered; "f" is proposed to regard the flexibility, "η" represents the ratio of oxygen removal and "V/V_0" corresponds to the oxygen capacity. These three factors associated with the individual cell configurations are represented here by a pair of shape parameters (l_0, A_2). Each factor is expected to be as large as possible.

Two types of shape optimization models were investigated to discuss the cytomorphological mechanism. Firstly,

$$\text{Model I}: \quad f + \eta + V/V_0 \rightarrow \max_{(l_0, A_2)}, \quad \text{s. t.} \quad S=S_0$$

is solved on the idea that the three factors were equally significant and should be maximized simultaneously. The result indicates that there is no maximum point in the feasible region of (l_0, A_2) except for the boundary.

For the second attempt,

$$\text{Model II}: \quad |f + \eta - V/V_0| \rightarrow \min_{(l_0, A_2)}, \quad \text{s. t.} \quad S=S_0$$

was examined, which could be regarded as a process of mutual concession among the contradictory factors. The solution has a good agreement with the real shape and the three factors moderately contribute to the process. This fact implies that the shape determination of human red blood cell should be attributed to the result of biological accommodation among the factors.

Key Words: Red blood cell,
Optimal shape,
Flexibility,
Ratio of oxygen removal,
Oxygen capacity.

School of Allied Medical Sciences, Kobe University