

## A03-004 時空間秩序の生成とその生命現象への展開

同志社大学生命医科学部 吉川研一  
京都大学医学研究科 鶴山竜昭  
京都大学理学研究科 市川正敏

非平衡開放系の特質である時空間秩序の自発的生成について、生命現象の本質的理解に重点を置きながら、本新学術研究の支援のもと研究を推進させて来ている。生命現象の階層に対応して、1) 分子レベル (ゲノム DNA)、2) 細胞レベル、3) 組織や個体レベル、各々に分けて今年度の研究成果の概略を説明したい。

### 1) 混雑環境下にあるゲノム DNA の高次構造・機能の解明 [1,2]

細胞内にあり、遺伝情報を担っているゲノム DNA は、ヒストン蛋白やポリアミンなどの陽イオン性の化学種と相互作用して、凝縮状態をとっているとすることが、これまでの生命科学分野での常識であった。一方、細胞や核内には、各種のたんぱく質 (多くが負の荷電を示す)、RNA(負に帯電)などの水溶性の高分子が存在し、その濃度は、1 ml あたり 0.3-0.5g と、極めて混雑する環境となっている。そこで、混雑した環境下での、ゲノム DNA の振る舞いを簡単なモデル系を構築して追究した。

図 1 には、負に帯電したシリカの nanoparticle (直径 21nm)を、1.4 重量%加えた時の DNA の凝縮転移を、蛍光顕微鏡で観察したものを示した。このように、負に帯電した nanoparticle による混雑環境

下で、DNA に折り畳み転移が生じていることを見出した。図 2 には、nanoparticle と DNA の複合体の電子顕微鏡像を示した。興味深いことに DNA は 20-30nm 程度のループを形成していることが分かる。ポリアミンなどの多価陽イオン性の化学種により、DNA の折り畳み転移では、直径が 70-90nm 程度のトロイドが生じることが知られている。負に荷電した nanoparticle の混雑環境による折り畳み転移の機構は、多価陽イオンによるものとは大きく異なっていることが示唆される。更に重要なこととして、nanoparticle による DNA の凝縮体は、helix-coil 転移の転移温度が低くなることも見出している。一般に、DNA 凝縮体は、helix-coil 転移の転移温度は高温側に移行するが、これとは逆の傾向であり、混雑環境が DNA の特質にこれまで知られていなかったような影響を与えていることが今回の研究により明らかとなった。[1]

### 2) 細胞サイズ液滴の示す特異な動的挙動

定常的な直流電場のもとでの、液滴の規則的な運動 についての研究を展開した[3]。対向針

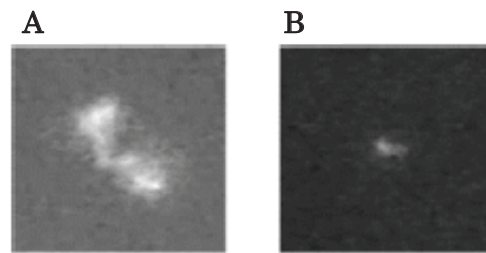


図 1 nanoparticle 存在下での DNA (166kbp) の凝縮転移 : A) Control, B) 1.4% Nanoparticle. 画像の一辺、10 $\mu$ m. [1]

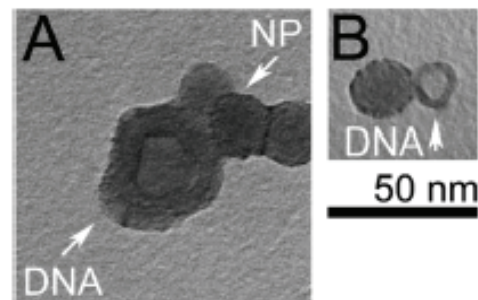


図 2 DNA と nanoparticle 複合体の TEM (透過電子顕微鏡) 像. [1]

電極の間に油中水滴を置き、電極に直流電圧を掛けると、液滴球が電極によって帯電し、静電反発する事で対面の電極に飛ばされ、対面の電極で逆荷電を受けとり再び反発する事で、それを繰り返す。低次の対称性を考慮した水滴の運動方程式を立て、安定状態から振動状態への分岐を線形安定性解析すると、ホップ分岐の線が  $V \sim L^{3/2}$  という、非自明なスケーリング則を取る事を導かれた

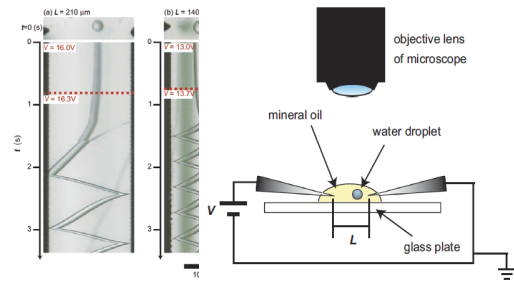


図3 電極針間の油中水滴の往復運動  
左：時空間プロット、右：実験装置概略

( $V$  電圧、 $L$  電極間距離)。このスケーリング則を実験と比較すると、過去の結果も含めて良好な対応があることが分かった。さらに、電圧にホワイトノイズ(1Vpp)を印加すると、閾値電圧以下の条件にもかかわらず、非常に安定な振動が開始・維持される事を発見した。これは、確率共鳴の仲間として **coherent resonance** と呼ばれている現象に相当する。通常、ノイズは規則的な運動や構造を乱す役割を持つとの認識が一般的である。実際、マイクロ・ナノの分子機械などではノイズによる設計外の動きを如何に抑えるかが重要である。本成果では、規則運動がノイズによってより安定化する力学的構造となっており、非線形振動子の特徴が生かされている。熱ゆらぎなどの揺動を利用し、逆にスムーズな運動をすることのできるマイクロモーターの一つの形として、今後の発展が期待される。

また、本年度は、人工細胞や生命現象モデルの創生に向けて、その「うつわ」の生成過程に関しても、速度論的な重要性に関して新しい知見を得ている[4]。細胞サイズのリン脂質小胞の形成手法の中でも、任意の物質を高濃度で内包可能な実験手法となっている、油水界面透過法に注目して研究を実験・理論両面から行った。その結果、100 $\mu\text{m}$  程度の大きな液滴は界面への侵入は容易に進行し、水相への移行が律速となる。一方、数 $\mu\text{m}$  程度になると界面への移行の過程が律速となる。中間的なサイズとして、10 $\mu\text{m}$  程度の細胞サイズの自発通過が最も起きやすいという事が明らかとなった。このことは、生命の起源を考えると、原始細胞の生成過程に関係している可能性もあり、興味深い結果と思われる。

### 3) 組織・個体レベルでの形態ゆらぎと病態 [5,6]

定量的 **Morphometry** による細胞の自動形態定量プログラムにより、形態ゆらぎの定量的な評価を診断に応用した。成果として肺癌形態と遺伝子変異の関係、間質性肺炎の定量評価、超急性心筋梗塞の診断マーカーSORBS2の発見、皮膚自己免疫疾患の乾癬の病態を血液細胞(リンパ球)の分布、活性化による形態の変化、遺伝子発現と相関を明らかにした。これらの研究は、鶴山らが中心になって研究を進展させている。

### 参考文献:

- (1) A. Zinchenko, K. Tsumoto, S. Murata, K. Yoshikawa, *J. Phys. Chem. B* **118**, 1256(2014).
- (2) C.-Y. Shew, K. Kondo and K. Yoshikawa, *J. Chem. Phys.* **140**, 02907(2014).
- (3) T. Kurimura, M. Ichikawa, M. Takinoue, K. Yoshikawa, *Phys. Rev. E* **88**, 042918/1-5 (2013).
- (4) H. Ito, T. Yamanaka, S. Kato, T. Hamada, M. Takagi, M. Ichikawa, and K. Yoshikawa, *Soft Matter* **9**, 9539-9547 (2013).
- (5) F. Kono, T. Honda, A. Wulamujiang, H. Haga, T. Tsuruyama, *British J. Dermatology*, in press (2014).
- (6) Y. Kakimoto, S. Ito, H. Abiru, H. Kotani, M. Ozeki, K. Tamaki, T. Tsuruyama. *J Am Heart Assoc.* **2**, e000565(2013).