

## 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

非平衡条件下、生物および非生物には時間空間に関する構造が現れる。この様な秩序を切り口とした生命現象の理解を試みた。本年度の成果について吉川グループの説明から始める。

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いう理解が、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、負の荷電物質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実験で調べた。負に帯電したシリカの nanoparticle (直径 10-50nm)を、2 重量%程度水溶液に加えると、DNA 分子が凝縮転移を示すことを、蛍光顕微鏡で見出した。[1] DNA の折り畳み転移に伴う、nanoparticle との複合体について、電子顕微鏡での測定を進めた。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った。このことは、負に荷電した nanoparticle の混雑環境では、DNA 分子に歪のかかった状態で凝縮が引き起こされていることが示唆される。興味深いことに、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明らかとなっている[1]。これは、転写活性の高い細胞中では、負に帯電している RNA 自体が自己触媒的な特質を示しうることを示唆しており、細胞が細胞分化やガン化など、多様な局面で on/off 的特質を示していることと関連しているものと期待される。本年度は、以下のような成果も得られている。(I) 膜の弾性の変化により、小胞の内表面と内部とのあいだで、粒径サイズの分布の反転が生じることを、理論的に明らかにした[2]。(II) 癌細胞での遺伝子発現の網羅的解析、なかでも刺激付与後、1 2 時間までの発現パターンを解析したところ、時間変動について、数千からなる遺伝子群の発現にリズム的な時間変動が内在していることを見出した[3]。(III) DNA に代表されるような helical な高分子は、巻つき形の構造変化をするとき、一方向の chiral selection を一般的に行うことを、理論的に示した[4]。

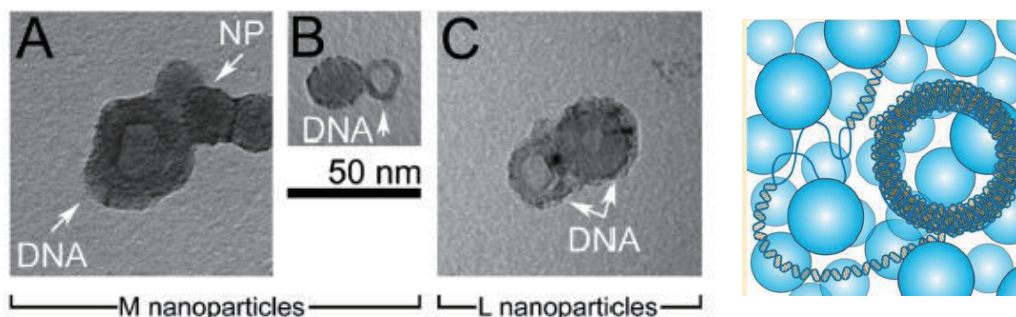


図1(左)DNA と nanoparticle 複合体の透過電顕像、(右) 負に荷電した nanoparticle の混雑環境下での DNA の構造の模式図[1]。

鶴山らは特に生命現象や疾患からのアプローチで研究を行っている。今年度はヒトの病理組織における質量分析イメージング法を応用し、細胞形態のゆらぎ解析を行った(図2)。皮膚病、心臓病、消化器病のリンパ球、肺癌細胞、心臓筋肉細胞の形態変化をそれぞれ定量する事で、疾患に特異的なバイオマーカーの同定を行っている。特に質量分析イメージング法と組み合わせた方法を確立し、論文として報告した[5]。一方、細胞内シグナル伝達の数理モデルとして、外部から供給されるアデノシン三リン酸が一定濃度を越えたとき、シグナル伝達を担当するタンパク質がリミットサイクル振動するモデルを構築した[6]。実験においては、振動または濃度の揺らぎとして検出されると期待される。

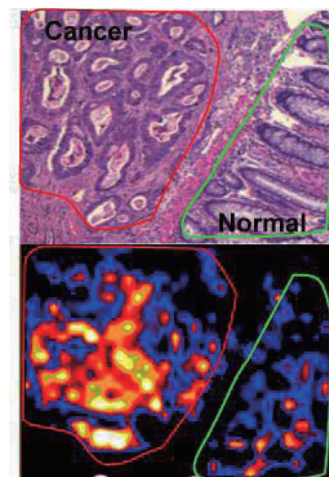


図2. がん細胞と正常細胞の質量分析イメージング[5]。

市川らはモデル系を用いて、非平衡系から生命現象へのアプローチを行った。本年度はゲノムサイズの長い DNA を細胞サイズリポソーム内に効率的に封入する手法を新たに開発した(図3)。DNA 分子が長い場合には、高分子の絡まり合いによる緩和時間の増大が DNA の封入効率を大きく下げる事を明らかにし、絡まり合いの回避を考慮したサンプル調整を行う事で封入効率が改善される事を示した。この手法は、DNA だけでなくタンパク質等の他の生体高分子にも適用可能であり、人工細胞等のモデル系の作成に貢献する。また、モデル系の作成という視点だけでなく、細胞内部のような高濃度の生体高分子溶液を封入したリポソームが自然な条件設定で自発的に出来る事を示した点に意義がある[7]。一方、細胞運動など、自発的な運動体のシンプルなモデルである、レーザー光で駆動する油滴に関して、運動モードの選択性を検討した[8]。レーザー光によって局所加熱された  $\mu\text{m}$  サイズの液滴が、光強度に応じて順に、静止、ランダム、往復、回転、と運動モードを変化させた。この結果は、当該分野で知られている、低次の対称性から導き出した自発粒子の運動モード分岐の理論と対応するほか、界面で移流拡散する高温部分に対応した表面張力不均一性とマランゴニ流を直接考察した理論モデルと定性的に一致する事が明らかになった。

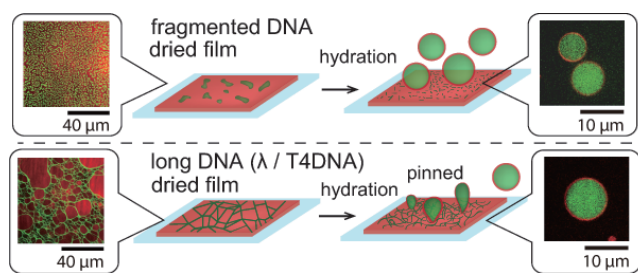


図3. DNA 分子を高濃度でリポソーム内に封入する事に成功した[7]。

#### 参考文献:

- (1) A. A. Zinchenko, et al., J. Chem. Phys. B, 118, 1256(2014).
- (2) C.-Y. Shew, et al., J. Chem. Phys., 140, 024907 (2014).
- (3) M. Tsuchiya, et al., Plos ONE, 9, e97411 (2014).
- (4) T. Yanao and K. Yoshikawa, Phys. Rev. E, 89, 062713 (2014).
- (5) T. Turuyama, et al., Austin Bioarker Diag. 1: id1005 (2014).
- (6) T. Tsuruyama, PLoS One, e102911(2014).
- (7) S. F. Shimobayashi and M. Ichikawa, J. Chem. Phys., B 118, 10688(2014).
- (8) F. Takabatake, et al., J. Chem. Phys., 051103(2014).