

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秩序構造が生成する。多様な現象を観察する中で、非平衡ゆらぎから秩序の生成するシナリオを物理学的な視点でもって解明することを目的として研究を進めた。

吉川グループでは、実空間上の人工モデル構築の実験を進め、得られた結果をもとに、生命現象の基本原理に迫ることを目指した。

細胞内は、1mLあたり0.3-0.4gの生体高分子が存在するといった極めて混雑した溶液環境となっている。このような混雑環境での特異性を簡単な実空間モデルと援用して調べた[1]。Fig.1にはそのような実験例を示す。直径60mmの円形の容器内に、直径10mmの大球と、直径3mmの小球を入れて、振動板上で加振したときの振動前と振動後のスナップ写真と、大球の重心の軌跡である。小球の数が少ないときは、大球はゆらぎながら、専ら容器の壁側に局在していることがわかる。それに対して、小球の数が増えて混雑環境になると、大球は円形の容器の内部に滞在する傾向を示す。すなわち、混雑度が大きくなると、大球の存在位置が転移することが明らかとなった。なお、混雑効果は、朝倉大澤の depletion theory で説明されることが多いが、この理論によると大球は壁側に局在することになり、振動盤上での実験結果には反することに留意していただきたい。

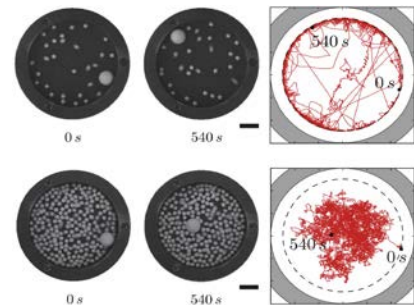


Fig.1 小球・大球混在下の局在化 [1]。右図：大球の運動のトレース。 Bar: 10 mm

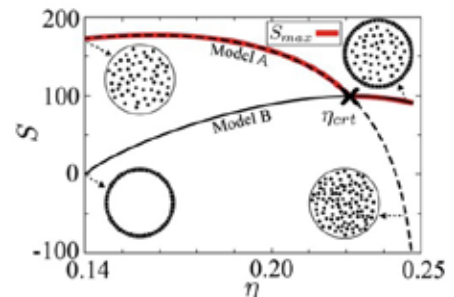


Fig.2 混雑度に依存した系の entropy 変化[1]。

本年度は、上記の研究成果以外にも、水溶性の高分子の混雑条件下、生細胞を任意の形状に組み立てて安定な形状の細胞集団を形成できることを報告した[2]。ここでは、個々の細胞の操作に赤外レーザーを活用している。細胞内での酵素反応系の非線形特性を理論的に解析し、酵素分子の数が1000のオーダーになると、熱揺らぎの環境下、on/off 的応答が可能になることを報告した[3]。定常的な直流電場のもとで、マイクロプラスチック粒子が、2ロールの安定な公転運動をひきおこすことを実験的に見出し、理論的な解析を行った[4]。正と負の走化性を示す液滴の実験系を構築することが可能となった[5]。DNAの特異な高次構造転移について実験理論両面から研究が進展した[6-8]。

市川らは、化学エネルギーを運動へと転換する試みとして、ゆらぎを活用した微小液滴の振動運動の安定化を行った[9]。これまでに、対面電極に直流定電圧を掛けた際のマイクロ物体が発現する運動にリミットサイクル軌道の往復運動を見出していたが、そこにゆらぎを印加すると共鳴現象（コヒーレントレゾナンス）が起き、振動領域を拡大・安定化させることを

実験で確認した。また、生化学物質が持つエネルギーを個体運動に転換するモデル系として、昨年度から生物から抽出したアクチンで駆動する人工細胞の検討を行っている。今年度は骨格筋アクチンでの再現とその性質を調べた。関連する実験手法として、生体高分子 DNA を脂質膜小胞内に効率的に封入する手法のメカニズムと[10]、脂質膜相分離のマイクロ化のダイナミクスに関して報告した[11]。

鶴山らは、発がんを引き起こすマウス白血病レトロウイルス (MLV) がリンパ球に感染した後にウイルスのゲノム DNA がリンパ球 DNA に組み込まれる (インテグレーション) 現象を詳細に検討し、ZFP521/ZNF521 [12]や STAT5A 遺伝子内の特定の塩基配列への組み込み[13]によりこれらの遺伝子が高発現し、白血病が発症することを明らかにした。ZNF521/ZFP521 遺伝子は、BLNK、BTK、BANK1 細胞内シグナル分子の高発現を誘導し、ついで細胞増殖因子遺伝子の高発現を誘導、細胞の増殖に寄与することを明らかにした。鶴山らは、これまで吉川らとすすめてきたインテグレーション研究[14]の総括を行い、そのホットスポットが DNA 上の回文配列内に周期的に分布していることを、市川らとの議論を通じて明らかにしてきたが、MLV DNA の被感染細胞 DNA への衝突が確率過程であり、そのゆらぎが周期的な分布を説明する仮説を初めて総説で提唱した [15]。また、鶴山らは吉川の示唆により、細胞内シグナル分子の重合に関する非線形速度論方程式によって、重合に必要な ATP など補因子の臨界濃度付近でゆらぎの振動が起こる可能性を数値シミュレーションで明らかにした。さらに補因子の臨界濃度付近における分岐の様子を中心多様体の理論を応用し、解析することに成果をおさめた [16]。

参考文献: [1] S. Oda, Y. Kubo, C.-Y. Shew, K. Yoshikawa, *Physica D*, 336, 39(2016). [2] S. Hashimoto, A. Yoshida, T. Ohta, H. Taniguchi, K. Sadakane, K. Yoshikawa, *Chem. Phys. Lett.*, 655, 11(2016). [3] J. Górecki, J. N. Gorecka, B. Nowakowski, H. Ueno, K. Yoshikawa, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 18, 20518(2016). [4] T. Kurimura, S. Mori, M. Miki, K. Yoshikawa, *J. Chem. Phys.*, 145, 034902(2016). [5] H. Sakuta, N. Magome, Y. Mori, K. Yoshikawa, *Appl. Phys. Lett.*, 108, 203703(2016). [6] A. Muramatsu, K. Yoshikawa, etc., *J. Chem. Phys.*, 145, 235103(2016). [7] C. Tongu, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, A. A. Zinchenko, N. Chen, K. Yoshikawa, *J. Chem. Phys.*, 144, 205101(2016). [8] Y. Oda, K. Yoshikawa, etc., *ChemPhysChem*, 17, 471(2016). [9] T. Kurimura, M. Ichikawa, *Appl. Phys. Lett.*, 108, 144101(2016). [10] S. F. Shimobayashi, M. Hishida, T. Kurimura, M. Ichikawa, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18, 31664 (2016). [11] S. F. Shimobayashi, M. Ichikawa and T. Taniguchi, *Europhys. Lett.*, 113, 56005(2016). [12] T. Hiratsuka, T. Tsuruyama, etc., *Oncogene*, 35, 3227 (2016). [13] T. Tsuruyama, T. Hiratsuka, W. Aini, T. Nakamura, *J Cell Biochem.*, 117, 2630(2016). [14] T. Tsuruyama, W. Liu, K. Yoshikawa, *PLoS One*, 7, e31533(2012). [15] T. Tsuruyama, T. Hiratsuka, N. Yamada, *Oncogene*, (2016), doi: 10.1038/onc.2016.285. [16] T. Tsuruyama, *BMC Systems Biol.*, Jan 4 accepted (2017)(in press).

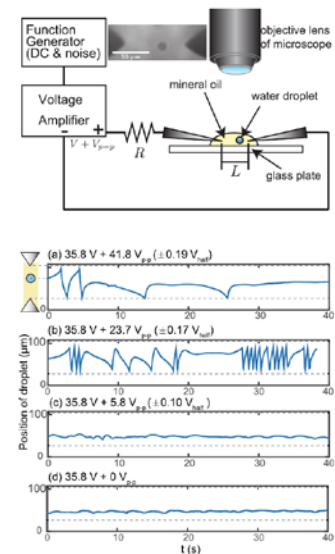


Fig. 3 振動液滴の模式図と、ノイズ入力大きさに応じた液滴の軌跡 [9]。