

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

実空間上に人工的なモデルを構築し実験と進め得られた結果を、実際の生命体の構造や機能と対比することにより、生命現象における基本原理に迫ることを目的として研究を進めた。

吉川グループでは、1)「ゲノムサイズ DNA の折り畳み相転移のダイナミクス」の課題のもと、一分子 DNA 観察による高次構造転移計測を基軸とした、DNA の構造と活性の相関についての研究が大いに進展した¹。ルシフェラーゼアッセイによる遺伝子発現実験を *in vitro* で行った結果、スペルミジン, SPD(3+), スペルミン, SP(4+), とともに、低濃度条件下では遺伝子発現の促進、高濃度条件下では遺伝子発現の完全な阻害が認められた。ポリアミンは、細胞分裂が盛んな組織や癌などで、その濃度が顕著に増大することが知られていたが、この原因としては、今回の研究で明らかになった、遺伝子活性の促進効果に関係しているものと予想される。さらに、ゲノム DNA の高次構造転移は、遺伝子群の on/off 制御にも直接寄与しているものと考えられることから、今後この方向の研究を進展させることには意義は大きい。

2)「細胞サイズ微小空間の特異性」の課題についても、当初の予想を上回る成果が得られてきている。理論面からは、細胞サイズの混雑環境下では、膜の剛性が、細胞内顆粒の局在化に決定的な影響を与えており、硬い場合は内部の空間に、柔らかい場合は膜近傍に局在することが、ゆらぎ運動を取り入れたモデル計算により、明らかになってきている²。また、2種の高分子混合系の相分離近傍では、細胞サイズの液滴が安定に存在し、かつ、DNA や actin などの生体高分子が液滴内に局在することも実験的に明らかにしてきている^{3,4}。

3)「マイクロ・ナノシステムにおける化学→運動のエネルギー変換系」についても、順調に研究が進展してきている。定常的な可視レーザー照射下で、cm サイズの固形物体に規則的な振り子運動や一方向の回転運動を引き起こさせることにも成功している⁵。また、等温条件下化学反応により、並進や回転運動を引き起こす実験系の構築や⁶、液滴の2次元的な進展運動により、非平衡条件下、六方格子上の規則的なパターン自発的に生成する現象とその理論解析についての報告も行っている。sub mm スケールで、一定の直流電場の下での、振動や回転(公

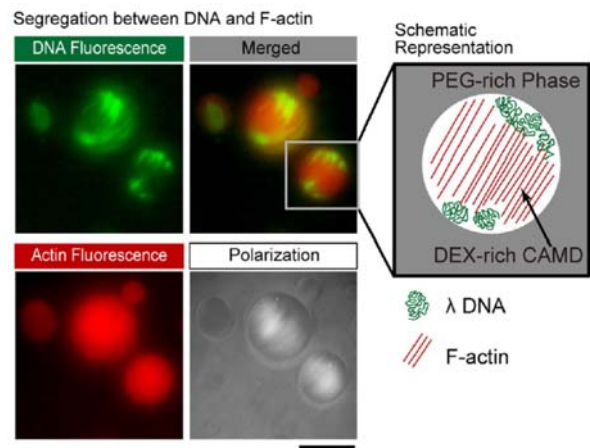


図1 水/水マイクロ相分離液滴に自発的に形成された細胞分裂期に対する類似構造⁴。ゲノム DNA、actin 共存下で相分離が生じることにより創成する。吉川ら、*ChemBioChem* 2018 の VIP paper。

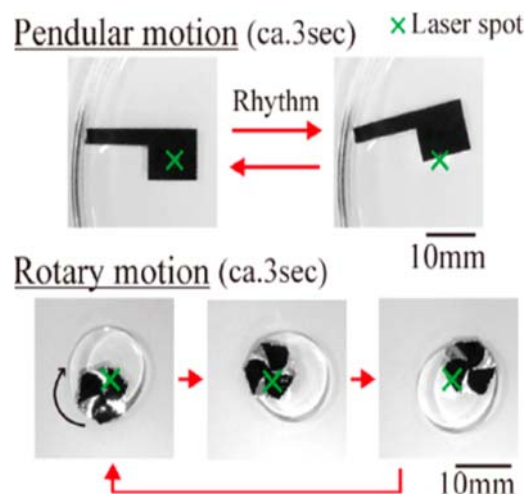


図2 レーザによる“振り子”、“自転”運動⁵。(J. Phys. Chem. C 2018).

転や自転)を引き起こさせることに成功している⁷。非平衡条件下での油水界面での物質移動が駆動する液滴の上下運動が同調現象を示すことも報告している⁸。臨界点近傍の組成の油水中に成分流体にレーザー照射することにより、マイクロ液滴が連続的に生成する。この現象を、幾何学的に非対称な容器形状で観測することにより、一方向の定常的な流体運動が生じる(光誘起流体ポンプ)も明らかにした⁹。

鶴山らのグループは、細胞内のシグナル情報伝達の定量的な評価において「ゆらぎの定理」を応用した情報熱力学の応用を試みた。情報源符合化定理の関連として、与えられた符号長の範囲内で Tsallis エントロピーを最大化することにより、情報伝送容量を定式化することに一定の成功をおさめ¹⁰。さらに、シグナル伝達カスケード(連鎖反応)は、リン酸化された活性型、および非リン酸化型不活性型を有する2種類のシグナル伝達分子タンパク質からなる二元符号システムと考えることに加え、「ゆらぎの定理」を適用し、生物学的シグナル伝達をエントロピー生成速度により定量評価できることを示した¹¹。5年間の成果として、物理学の医学診断応用への理論的応用の枠組みを前進させたことが重要であると考えている¹²。また、バンドパスフィルター効果の発見などこれまで知られていない新たな動力学の発見¹³がなされた。

市川らのグループは、DNA封入リポソームの形成初期過程を、放射光X線回折によって高時間分解能で観察し、形成初期過程に粘弾性的な挙動を見られる事を明らかにした¹⁴。動く人工細胞として、駆動するアクチン溶液を封入する事で、膜表面を自発的に変形させる細胞サイズの液滴の作成に成功した¹⁵。同様に、アクチンで裏打ちされた、膜面が自己収縮するマイクロ液滴¹⁶を創り出すと共に、両者の関係を明らかにした¹⁷。また、微細系での運動変換についても研究を進め、対面電極間での液滴往復運動に電圧ゆらぎを印加し、コヒーレントレゾナンスを利用して振動領域を微細側に拡張できる事を示した¹⁸⁻¹⁹。遊泳微生物テトラヒメナを自己推進物体として解析し、テトラヒメナが壁付近で見せる生態を流体力学的に解明した²⁰。

References:

- (1) A. Kanemura, Y. Yoshikawa, W. Fukuda, K. Tsumoto, T. Kenmotsu, K. Yoshikawa, *PLOS ONE*, 13, e0193595 (2018).
- (2) C.-Ya. Shew, S. Oda and K. Yoshikawa, *J. Chem. Phys.*, 147,204901(2017).
- (3) K. Tsumoto and K. Yoshikawa, *MRS Advances*, 2, 2407(2017).
- (4) N. Nakatani, H. Sakuta, M. Hayashi, S. Tanaka, K. Taniguchi, K. Tsumoto, and K. Yoshikawa, *ChemBioChem*, 19, 1370(2018).
- (5) Y. Harada, K. Koyoshi, H. Sakuta, K. Sadakane, T. Kenmotsu and K. Yoshikawa, *J. Phys. Chem. C*, 122, 2747(2018).
- (6) D. Yamamoto, T. Takada, M. Tachibana, Y. Iijima, A. Shioi and K. Yoshikawa, *Nanoscale*, 7, 13186(2015).
- (7) D. Yamamoto, C. Nakajima, A. Shioi, M.-P. Krafft and K. Yoshikawa, *Nature Commun.*, 6, 7189(2015).
- (8) Y. Chen, K. Sadakane, H. Sakuta, C. Yao and K. Yoshikawa, *Langmuir*, 33, 12362(2017).
- (9) H. Sakuta, S. Seo, S. Kimura, M. Hoerning, K. Sadakane, T. Kenmotsu, M. Tanaka, and K. Yoshikawa, *J. Phys. Chem. Lett.*, 9, 5792(2018).
- (10) T. Tsuruyama, *Entropy*. 19, 682, e19120682 (2017).
- (11) T. Tsuruyama, *Entropy*, 20, 145 (2018).
- (12) M. Noda, Y. Ma, Y. Yoshikawa, T. Imanaka, T. Mori, M. Furuta, T. Tsuruyama, K. Yoshikawa, *Sci. Rep.*, 7, e8557(2017).
- (13) H. Ueno, T. Tsuruyama, B. Nowakowski, J. Gorecki, K. Yoshikawa, *Chaos*. 25, 103115(2015).
- (14) S. F. Shimobayashi, M. Hishida, T. Kurimura and M. Ichikawa, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 18, 31664(2016).
- (15) Y. Nishigami, H. Ito, S. Sonobe and M. Ichikawa, *Sci. Rep.* 6, 18964(2016).
- (16) H. Ito, Y. Nishigami, S. Sonobe, and M. Ichikawa, *Phys. Rev. E*, 92, 062711(2015).
- (17) H. Ito, M. Makuta, Y. Nishigami, M. Ichikawa, *J. Phys. Soc. Jpn.*, 86, 101001(2017).
- (18) T. Kurimura, M. Ichikawa, M. Takinoue, and K. Yoshikawa, *Phys. Rev. E* 88, 042918(2013).
- (19) T. Kurimura and M. Ichikawa, *Appl. Phys. Lett.* 108, 144101(2016).
- (20) T. Ohmura, Y. Nishigami, A. Taniguchi, S. Nonaka, J. Manabe, T. Ishikawa, and M. Ichikawa, *Proc. Natl. Acad. USA*, 115, 3231(2018).