

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「自己生成するナノ秩序体:高次構造制御と機能発現」

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者 吉川 研一 (京都大学大学院理学研究科 教授)

主たる研究参加者

瀬戸 秀紀 (京都大学大学院理学研究科 助教授)

吉川 祐子 (名古屋文理短期大学 教授)

松田 武久 (九州大学大学院医学研究院 教授)

木戸秋 悟 (九州大学大学院医学研究院 助教授)

村田 静昭 (名古屋大学大学院環境学研究科 教授)

3. 研究内容及び成果:

3-1. 研究の構想

生命は、核酸やタンパク質等の高分子や数多くの低分子化合物・イオンからなる高度に複雑な自律的システムとみなすことができる。なかでも、生体高分子の高次構造が幅広く種々の生命機能とかかわっていることが明らかになってきている。代表者らはDNAと細胞内の代謝に関連して、個々のDNA分子が明確に不連続な高次構造転移(一次相転移)を示すことをすでに見出し、ホモポリマーであるDNAの単一高分子鎖の折り畳み構造には秩序が存在することを実験・理論両面から明らかにしていた。またこのような高次構造のスイッチング現象が遺伝子の転写や複製の制御とも深くかかわっていることも示唆している。

このような状況のもと、DNA分子の高次構造のスイッチングとそれによる秩序構造の生成の研究を他の天然・合成高分子系に応用し、“単一分子鎖によるナノ秩序対の自己生成”という分野を新たに切り開くことを本研究の目的としている。具体的には、DNAやタンパク質のような機能性生体高分子や精密合成された人工高分子について人為的・合目的的に高次構造を制御し、新しいナノ秩序体を作り出す方法論の確立、さらに新たな機能発現を指向した高次構造の創出へと展開させることを目指している。

また、生命を「非平衡開放系」として捉えて考察するというシステム論的な考え方が不可欠であるということが明らかになってきたため、当初の研究計画に加えて、非平衡開放系における時空間パターン創出のダイナミクスに関する研究も並行して行った。

3-2. 研究成果

3-2-1. 巨大DNA単一分子鎖の折り畳み転移の制御とナノ秩序構造の自己生成

細胞中のゲノムDNAは、巨大な高分子である。代表者らは、数十キロ塩基対以上の長鎖DNAが数万倍以上の密度変化を伴う折り畳み転移を示すことをすでに明らかにしていた。本研究ではこの折り畳み転移がコイル状に広がった無秩序な状態から、高度に秩序正しく折り畳まれたコンパクトな状態への、不連続な転移であることを明らかにした。このことにより、多様なナノメータオーダーの折り畳み構造体を単一のDNA分子から生成する手法を確立することに成功した。ごく最近では、真珠の首輪構造も単一のDNA分子から作り出せることを示すなど、先導的な研究を進めてきている。

3-2-2. 高分子の高次構造制御に関する一般理論の構築と実験での検証

単一高分子鎖からの、ナノ秩序構造形成に関する理論的な相図を世界で初めて示すことができた。長鎖DNAの折り畳み転移の実験で、これらの全てのナノ構造が現実に形成されることを確認している。またDNAのみならず、アクチンやコラーゲンなどの高次構造転移についても、荷電の効果を取り入れた理論に沿ってその相変化を予測し、一定の厚みを有する束構造をデザインして生成させることに成功している。カーボンナノチューブとDNAが複合体を作ることにより、ナノチューブを水溶液中で可溶化することが可能であることも示した。

3-2-3. DNAの高次構造スイッチングと遺伝子活性との関連性の解明

長鎖DNAの折り畳み転移は数万倍の密度変化をとこなう。この構造変化と酵素反応との相関を調べることによって、RNAの合成反応(転写反応)にon/offの変化を引き起こすことを、単一分子における可視化の実験を行うことにより明らかにした。従来、遺伝子の活性は鍵と鍵穴の間の相互作用により制御されているとされてきているが、これでは、細胞分化などの厳格なon/offの制御は説明不可能であった。折り畳み転移が遺伝子活性のスイッチとして働くとの新知見は、生命科学の研究に極めて大きなインパクトを与えるものとなっている。最近では、DNAからの発現、すなわちタンパク質合成に至る過程の制御にも研究を進展させており、細胞の2時間周期のリズムが形態形成に直接関わっていることを見出し、理論的なモデルを提唱している。

### 3 - 2 - 4 . DNAの折り畳み転移と高いキラル選択性

2重らせんDNAに対しては、様々な相互作用をする化学物質が知られてきている。しかしながら、分子量が数百程度までの光学活性な低分子化合物におけるキラル選択性は、僅かに数%程度であった。本研究では、DNAの折り畳みを引き起こす低分子物質をデザインして合成することにより、99%以上のキラル選択性を実現することに成功した。高分子の折り畳みや凝集現象を利用して高度なキラル選択性を図るという手法は、今後の化学や生化学の分野で大きく発展する可能性が高い。

### 3 - 2 - 5 . 細胞サイズ空間での生化学反応系の確立

生命の基本単位の細胞は、リン脂質二分子膜による閉鎖空間を反応場としており、それをもとに多様かつ特異な機能を創出している。この謎に迫るべく、本研究では細胞スケールの2分子膜系に関する研究を進めた。その結果、DNAを含む転写反応溶液をリン脂質の多層膜と接触させ、反応液を取り込んだ細胞サイズの小胞を自発的に形成させることに成功した。さらに、タンパク質を合成する小胞系を作り出すことにも成功している。このような研究成果は、生命の起源の研究とも関連するのみならずバイオテクノロジーへの応用も期待される。さらに、レーザーを活用した化学物質の細胞やリン脂質小胞への搬送実験にも成功した。

### 3 - 2 - 6 . 定常レーザーによる分子複合体の自発的なリズム運動

エネルギーの定常的な流れの中に置かれた分子複合系は、規則的なリズム運動など、時空間の自己組織化を行うことが出来るものと予想される。これまで定常的な光照射のもとでリズム運動を引き起こすような研究例は皆無であったが、本研究で様々な自発的な運動を創りだすことに成功した。このような研究は、生命の自己組織化の謎に迫るものであるとともに、マイクロ・ナノスケールの分子機械についての新しい原理を指し示すものとして大いに期待される。

### 3 - 2 - 7 . 化学エネルギーを直接利用した分子複合系の自発運動

リズムを生み出す化学反応として知られているBZ反応系を応用し、 $\mu\text{m}$ スケールの液滴が方向を制御された運動を引き起こすことに成功した。また、油水系に陽イオン性の界面活性剤を添加し、油水二相の間に化学ポテンシャルを付与することによって、油滴に往復運動や回転運動などの自発的な運動を起こさせる実験系を構築した。これらは、化学エネルギーを直接ベクトル的な仕事に転換する系であり、事実上世界で最初の人工的な“分子機械”であるといえる。

### 3 - 2 - 8 . 化学反応媒質を用いた非同期形並列演算

生物の演算の方式は、現存のコンピュータとは大きく異なっている。振動反応でのパルス伝播を利用して、実空間上で様々な時間演算が可能なることを示すことができた。この研究は、新しい型の自律演算装置のプロトタイプとなるものであり、この方向の研究は今後飛躍的に発展することが期待される。

## 4 . 事後評価結果

### 4 - 1 . 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

外部発表は論文国内22件、国外111件である。口頭発表は、内容の重複するものを除いて、国内80件、海外30件、ポスター発表が国内100件、海外40件である。特許出願は国内8件である。

### 4 - 2 . 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究ではまず巨大単一高分子である細胞中のゲノムDNAの単一分子鎖の折り畳み転移が、コ

イル状に広がった無秩序な状態から、高度に秩序正しく折り畳まれたコンパクトな状態への不連続な転移であることを明らかにし、その一般理論を構築した。このような長鎖DNAの折り畳み転移は数万倍の密度変化をともなうので、その構造変化と酵素反応との相関を調べることは興味深いことである。実際、RNAの合成反応(転写反応)にon/offの変化を引き起こすことを明らかにした。そのほか、DNAの折り畳み転移と高いキラル選択性、細胞サイズ空間での生化学反応系の確立、化学エネルギーを直接利用した分子複合系の自発運動などについて興味深い成果が得られ、さらには化学反応媒質を用いた非同期形並列演算の可能性をも示した。このように本研究では、ナノ秩序の自己生成に関する研究を展開し、時間軸上の事象を制御し、新しい時空間構造を創り上げていくという、極めて興味ある独創的な成果が得られた。

以上のことから、本研究は当初の戦略目標を十分達成し、科学技術の進歩に多大な貢献を行ったといえる。

#### 4 - 3 . その他の特記事項(受賞歴など)

特になし。