

# 博士学位論文審査要旨

2018年7月25日

論文題目： 非平衡ゆらぎが創り出すパターンダイナミクス: 実空間モデルによる  
研究

学位申請者： 鷹取 慧

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 吉川 研一

副査： 生命医科学研究科 准教授 大江 洋平

副査： 理工学研究科 教授 塩井 章久

要旨：

地球上の生命体は、生存に必要な構成要素（DNA やタンパクなどの分子）を日々創り出し、それらを適材適所に配置することにより、生命活動を維持している。これは、非平衡開放系ならではの特質と考えられる。本論文は、ゆらぎの作用に注目し、どのような条件のもと、時間的・空間的な秩序が、ゆらぎによって生み出されるのかといった課題に迫ることを目的として研究を進めた結果をまとめたものとなっている。

第1章の緒論では、生物の時空間での自己組織化現象について、非線形非平衡熱力学の立場から、学問的な課題が論じられている。第2章では、mm-cm スケールでの固形物体が、外部からの周期的な振動運動によりどのような集団運動を行うのかといった課題についての研究結果が論じられている。固形物体としては、立位と倒位をとることが可能なボルト状のプラスチックリベットを用い、単一の倒位のまわりに500個余りの物体を立位で配置した初期条件に加振を行ったところ、立位のもの全てが一度倒位になり、その後、再度立位になるといった、“興奮現象”を観測することに成功した。さらに、疑似一次的に物体を配置したところ、一方向に、立位⇒倒位⇒立位の変化が生じ、神経の興奮伝播と類似した現象が起こることを明らかにしている。第3章では、10cm 程度の底面がおわん型に曲がっている円盤状の物体(オイラーディスク)が、周期的な加振のもと示す、特徴的な回転運動について報告しており、周期倍分岐などの興味深い現象を見出している。第4章では、細胞内の剛直な高分子（DNA や actin など）の存在様式についての知見を得る目的で、半剛直な鎖が混雑環境下で示す構造変化や局在化について、cm スケールのモデル実験系を構築して研究を行った結果を報告している。第5章は、ロウソクの燃焼のゆらぎに関するものである。コップの中で燃焼させるとカオス的なゆらぎが生じ、コップの外部では時間的にゆらがない燃焼がおこるが、本申請者はその中間状態として、炎に規則的な振動 (limit cycle oscillation) が現れることを発見している。燃焼に伴う気流の運動と、発熱にともなうロウソクからのガスの発生による非線形な相互作用が、このような規則的なリズム現象を生み出していると論じている。第6章では、DNA 分子が溶液中で示す熱揺らぎ運動を解析し、DNA の内在的なばね定数を求めるなどの成果を挙げている。第7章の結論では、ゆらぎが深く関与している、スケールの異なる多様な現象を総合的に論じ、今後の学問的な課題にも言及している。

以上、本論文ではゆらぎが時間的あるいは空間的秩序の形成にどのように関係しているのかを、多様な実験を通して明らかにしてきている。ゆらぎが秩序を引き起こす機構を追究した本論文の

科学的・工学的な意義は大きい。よって、本論文は博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分に価値のあるものと認められる。

## 総合試験結果の要旨

2018年7月25日

論文題目： 非平衡ゆらぎが創り出すパターンダイナミクス: 実空間モデルによる  
研究

学位申請者： 鷹取 慧

審査委員：

主 査： 生命医科学研究科 教授 吉川 研一

副 査： 理工学研究科 教授 塩井 章久

副 査： 生命医科学研究科 准教授 大江 洋平

要 旨：

本論文提出者は、近畿大学大学院生物理工学研究科修士課程を修了後、2015年4月より本大学院生命医科学研究科博士課程（後期課程）に3年間在学し、その間に本研究科修了に必要な所定の単位を取得し、英語の語学試験にも合格し十分な能力があると認定されている。2018年3月には、単位取得退学となっている。

本論文の主要部分は、Scientific Reports 誌に提出者を筆頭著者として掲載済みである。国際会議（9件）、国内の学会（20件）など、多くの学会でも発表を行ってきている。また、身体のゆらぎの定量的測定方法と題する特許の出願もしている。これらの研究について国内外で高い評価を得てきている。

2018年6月27日15時より約1時間にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開催され、提出者の講演とそれに引き続き活発な質疑応答がなされた。提出者の説明により研究内容が学問的に優れていることを審査委員一同が確認した。公聴会終了後、提出論文に関係した学問的諸問題について、審査委員による口頭試問を実施し、提出者が専門分野に関する十分な学力を有することを確認した。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

# 博士学位論文要旨

論文題目：非平衡ゆらぎが創り出すパターンダイナミクス：実空間モデルによる研究

氏名：鷹取 慧

## 要旨：

地球上のすべての生命体は、非平衡条件の下で生命活動を維持している。生命体にとって本質的なものは、非平衡開放条件下での「自己組織化現象」や「時間発展する自己秩序化現象」と言えるであろう。「自己組織化現象」では、形態形成、自己修復などが挙げられる。いずれも生命体特有の現象であると言える。「時間発展する自己秩序化現象」では心筋拍動、呼吸、脳波、神経興奮などが挙げられ、生物が自ら作り出すリズム現象である。このような非平衡現象、特に生命の非平衡開放系の下での自己秩序形成は、興味深い現象である。本論文は、非平衡ゆらぎの作用に注目し、それによる時間的・空間的な秩序形成の解明に生命科学的・工学的見地から取り組んだ研究成果をまとめたものである。

第1章「緒論」では、生物が創り出す自己組織化現象や自己秩序化現象について、特に非平衡ゆらぎとの関連で論述している。

第2章「振動が引き起こす多体系のパターンダイナミクス」では、最大7mmの振幅を作り出すことのできる加振装置（以降、加振機）の上に容器（以降、振動板）を取り付けて実験を行った結果を報告する。加振機によって作り出される機械的な振動エネルギーを用いることで、実験室内で容易に非平衡状態を作り出すことができる。本章では、ボルト状の非対称な粒子の単体運動が振動強度（最大加速度を重力加速で無次元化した値）に応じてどのような挙動を見せるのかについて述べる。また、振動板上を埋め尽くすように粒子を配置したとき、振動強度に応じてどのような挙動が現れるのかを実験的に調べた。粒子の単体運動は、粒子を横倒しにした状態（Horizontal state）を初期条件とした。振動強度が3.16となる振動を加えると、ボルトの頭を前に一方向へと進む運動（Tumbling motion）を観測した。振動強度が3.57では、ボルトの頭を下にして直立（Standing state）になることを見出した。次に多粒子の結果を述べる。一つの粒子を中央にHorizontal stateで配置し、残りの粒子を全てStanding stateで配置した。振動を加えると中央の横倒し状態の粒子が周囲のStanding stateの粒子を倒し、一時的にすべての粒子がTumbling motionの状態をとるが、その後再びStanding stateを取り始め、最終的にすべての粒子がStanding stateになり、定常状態（安定構造）をとることを見出した。振動板上で粒子の状態が一つの運動状態に収束することはこれまでも多く報告されていたが、本実験で見出された初期状態と同様のStanding stateになる再帰性のある現象は、これまでに報告例がない。また、粒子を細長い容器の中にStanding stateで配置し、一端にHorizontal stateを配置した条件では、一方向へ粒子の運動状態が伝播し、興奮波と同様の伝播が生じることも明らかにした。

第3章「振動・回転の非線形カップリング（一体系）」では、加振機に設置された振動板の上に乗せた円盤の運動について報告する。振動によりボルトやナットが緩むことは、一般的に知られている。そこで筆者は、振動エネルギーから持続的な回転を取り出すことができるのではないかと考えた。丸形水準器を乗せたまま振動板を動かした際、水準器が自発的に回りだしたことから同様の回転現象を示すオイラーディスクに着想を得て実験を行った。オイラーディスクは、玩具として売られている直径8cm、厚み1cmほどの金属製の円盤である。この円盤を床に立てて

コマの様に回すと最初の内は垂直に回転しているが、しばらくすると傾き円盤の縁を支点にしながらか回転する。この回転は音を伴っており、徐々に音の周波数が高くなりながら最終的に静止することが知られている。市販のオイラーディスクの回転運動は静止するまで2分以上の時間を必要とする。硬貨などのコインサイズでも同様の回転はするが、その運動は数秒もしないうちに倒れて静止状態になる。本章では、コインサイズのオイラーディスク(直径 25 mm、高さ 4.95 mm)を作成し実験を行った。その結果、オイラーディスクを立たせて回転を加え鉛直振動を加えると、特定の周波数で回転を持続する条件があることが分かった。また振動により回転が持続する周波数領域は二つあることも見出した。この結果より振動を上手く利用することで、回転運動を持続的に取り出せることが可能となることを見出した。

第4章「混雑系：空間境界条件に注目して」では、加振器と振動板を用いて、生命の基本である生体高分子のDNAが細胞の中でどのような状態で存在するのかを実空間モデルを創出し、検証した結果を報告する。近年、分子生物学の発展に伴い、細胞を構成している生体分子に関する知見は飛躍的に増大してきている。しかしながら、単に実細胞を観測するだけでは、細胞の構造全てを理解することは難しく、自律的に組織化するシステムをもつ細胞の生命機能の本質に迫ることは困難である。特に、生体高分子であるDNAは、水溶液中では糸状の解けたcoil状態にあるが、細胞内のような生体高分子が混雑に存在する条件下では折り畳まれて粒状に凝縮したglobule状態となる。特に、プラスミドDNAは円環状の構造を形成する。現在の生体分子観察には、原子間力顕微鏡や電子顕微鏡のような基板上に吸着した方法が用いられており、上述のような溶液中での熱ゆらぎのある環境での観察は困難である。そのため、本論文では、熱ゆらぎのある環境におけるDNAの挙動を明らかにする方法として、従来の顕微鏡観察とは全く別の物理的な運動論的な方法論を創出した。本研究では、細胞内の分子のブラウン運動を模擬する粒子と高分子を模擬するボールチェーンの二つを直径6 cmの容器の中に収めて実験を行った。ボールチェーンの初期条件は、直線状に伸ばした状態と渦巻き状態のそれぞれで実験を行った。またその際に分子を模擬する粒子数を変えることで混雑度を変化させて、高分子がどのように変化するか実験を行った。ボールチェーンの初期条件が直線状のとき、くの字型に折れ曲がりその状態で安定する。この状態は混雑度に関係なく実現した。一方で初期条件を渦巻き状態にして振動を加えたときは、混雑度が高いとボールチェーンの凝縮は解けにくい傾向にあり、混雑度が低いとボールチェーンの凝縮が解けやすいことが分かった。この結果により、実空間での生体高分子が凝縮を維持するメカニズムの基礎的な知見が得られたと言える。また高分子が生成されるとき条件が重要であることを示唆するものである。

第5章「燃焼ダイナミクス」では、一本のろうソクの燃焼が一定の条件を満たしたときに、定常的な燃焼振動する様子を見せることを報告する。生命現象の特徴として、呼吸や心拍などの自律的なリズムの生成が挙げられる。実験室環境下でそれらと似た振る舞いをするモデル実験系として、ペットボトル振動子が知られている。ペットボトル振動子とはペットボトルに水を入れペットボトルの口先を細いホースにすることにより作成できる。ペットボトル振動子による振動は非線形振動のリミットサイクル振動として知られており、同じリミットサイクル振動の心臓の拍動と同様に、普段は一定のリズムを刻むが外乱を加えることでリズムを乱すことができる。ランニング後の心臓の様に一時的にリズムは乱れるがしばらくすると一定のリズムに戻る。ろうソクの炎もまたリミットサイクル振動の挙動を示すことが知られており、本実験では、ろうソクを二本束ねたときに火炎の強弱が約10 Hzで変化した。これはろうソク振動子という名前で知られている。ろうソクが容器の底で燃えているとき、室内が乱れない安定した空気であっても、炎が乱れている場合がある。本研究では、これに着想を得てろうソク一本でも定常的な振動が生じることを見出した。さらに、ろうソクの炎が容器の外側にあるとき、ろうソクはろうソクの炎と容器の縁の関係により火炎の振動が分岐することを明らかにした。またシャドウグラフ法により、ろうソクの炎と容器周りの気流と燃焼の振動の相関関係も明らかた。以上の結果に基づきリミット

トサイクル振動の現れるメカニズムについて論じた。

第6章「一分子 DNA の蛍光顕微鏡像から求める DNA の物性評価」では、DNA の物性を一分子観察から求める方法について述べる。近年、DNA の高次構造による遺伝子発現やタンパク質の発現や核形成などへの影響が注目され始め、DNA の一分子観察が行われるようになってきた。ソフトマター物理学の分野では、DNA の物性を測定する際に、生体内環境とは大きく異なる実験系を用いる場合がほとんどである。例えば、細い流路へ DNA を流し、ずり応力の印加により物性の評価する方法や、またレーザーピンセットを用いて DNA に結合したビーズを引っ張ることで DNA を引き延ばし評価する方法が知られている。これに対し、本研究では、より生体内部に近い環境での DNA の物性評価の手法として、蛍光顕微鏡を用いてブラウン運動する DNA の長軸長の時間ゆらぎを計測し、自己相関関数解析する方法論を確立し、ゲノムサイズの DNA の基本物性としてのバネとダンパー成分を定量的に評価できることを示した。このような評価手法は、今後、ゲノム DNA の研究の発展に貢献するものと期待される。

第7章の結論では、ゆらぎが深く関与している、スケールの異なる多様な現象を総合的に論じ、今後の学問的な課題にも言及している。

本学位論文では、熱力学的な非平衡ゆらぎ環境下で、自発的な秩序形成現象を模擬できる実空間の実験系を構築した。また、ゆらぎを定量的に評価することができる時系列分析に基づく方法論を確立した。本研究で創出された実験系および解析手法を用いることで、生命体の本質である非平衡ゆらぎが創り出す動的な自己組織化現象が、まわりの環境を境界条件として自発的に形成されることを明らかにした。本研究で得られた知見は、生命現象をシステムとして捉えるための基礎的な知見となるものである。