

# 博士学位論文審査要旨

2022年1月13日

論文題目： Studies to unveiling the fundamental mechanisms on complex systems from DNA molecule to human  
(DNA分子からヒトに至る複雑系に潜む基本原理を探る研究)

学位申請者： 馬場 ひかり

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 大江 洋平

副査： 生命医科学研究科 准教授 貞包 浩一郎

副査： 理工学研究科 教授 塩井 章久

要 旨：

多くの研究者が生命現象を理解するためにさまざまなアプローチで研究し、多くの知見が得られてきているが、その本質は解明されていない。生体システムは、絶えずエネルギーや物質が入りしている非平衡開放系であり、非線形振動や分岐、カオスなどといった興味深い現象が起こり、無秩序にゆらいでいる。DNAやタンパク質のような生体高分子は、著しい熱揺らぎに晒されながら秩序的な生体機能を発揮しているが、どのようにして大きなゆらぎの中で自律的に秩序を形成し、生命活動を維持しているのかというメカニズムを明らかにすることは生命科学の最重要課題の一つである。このような無秩序にゆらぐ生体というシステム内で起きる秩序現象（リズム運動や緻密なパターン形成）にはあらゆるスケールでの現象があるため、本研究では、様々なスケールでの時空間秩序形成を探求することが生命の特性やダイナミクスを明らかにする上で重要であると位置づけた。

本博士学位論文では、分子から個体にいたる、ナノメートルからメートルに及ぶ階層的スケールでの自己秩序現象について、実験と理論モデルの両側面から数値化およびモデル化を行い、その成果を全5章の論文としてまとめている。第1章では、本研究の背景や成果の概要をまとめながら全体の構成を述べた。第2章に述べた研究では、1分子のDNAがナノメートルオーダーの物質にしては比較的長いといえる秒オーダーで特徴的なゆらぎを起こしていることを発見し、その研究の中で生体内環境に近い条件下でDNAの粘弾性特性を数値的に評価することに成功した。この方法は、抗がん剤をはじめとするさまざまな種類の分子との相互作用によって生じるゲノムサイズDNAの物性を評価するための定量的評価に適用可能であると考えられる。第3章では、センチメートルオーダーの研究例として、グルコースとデンプンの混合比によって乾燥パターンが転移するパターン形成に関して記した。また、ここでは、簡単な一次元拡散方程式の数理モデルを用いて、乾燥パターンの転移がグルコースと水の相転移によって引き起こされることを明らかにした。この研究成果は、水分子がゆらぎながら蒸発する非平衡条件下、センチメートルオーダーのマクロなレベルの構造転移がいかに生じるかという課題の解明に迫るものである。第4章では、メートルオーダーの研究として、立位状態の人の身体のゆらぎに内在する特徴を時間反転対称性の破れの観点から解析した結果を報告した。種々の解析の結果、特に不安定な立ち方の場合に、左右方向では時間反転対称性の破れが現れにくいのに対し、前後方向では時間反転対称性の破れが顕在化する傾向があることを明らかにした。第5章では、以上の研究全体の結論と今後の展望を述べている。

本論文に記された成果は、スケールの異なる複雑なシステムをより深く理解するための比較的単純な実験対象と、単純ではあるが基本的な理論モデリングを組み合わせることの有用性を示すものである。この方針に沿って、さらに研究を発展させることにより、複雑なシステムにおける未解決の問題解決につながるものと期待される。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な価値を有するものと認められる。

## 総合試験結果の要旨

2022年1月13日

論文題目： Studies to unveiling the fundamental mechanisms on complex systems from DNA molecule to human  
(DNA分子からヒトに至る複雑系に潜む基本原理を探る研究)

学位申請者： 馬場 ひかり

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 大江 洋平

副査： 生命医科学研究科 准教授 貞包 浩一郎

副査： 理工学研究科 教授 塩井 章久

要 旨：

本論文提出者は、2019年4月より本学大学院生命医科学研究科博士課程（後期課程）に在学しており、各年度において優れた研究成果を挙げている。また、本研究科修了に必要な所定の単位を修得するとともに、英語の語学試験にも合格しその能力が十分であることが認定されている。

本論文の主要部分は、Micro-Nano Mechatronics and Human Science (MHS), IEEE (2016年掲載)、Chemistry Letters (2021年掲載) に提出者が筆頭著者として、RSC Advances (2018年掲載) に共著者として掲載済みとなっている。

2022年1月13日15時30分より約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、提出者が博士学位授与にふさわしい能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。

# 博士學位論文要旨

論文題目： Studies to unveiling the fundamental mechanisms on complex systems from DNA molecule to human  
(DNA 分子からヒトに至る複雑系に潜む基本原理を探る研究)

氏名： 馬場 ひかり

## 要旨：

生命現象は私たち人類にとって非常に身近であるが、未解明事項の多い神秘的な現象である。多くの研究者が生命を理解するためにさまざまなアプローチをし、多くの知見が得られてきているが、その本質を解明できたとはいえないのが現状である。例えば、分子生物学の分野では、すべての遺伝情報は DNA の塩基配列に含まれていると言われており、近年では、分析技術の急速な進歩によって、ヒトを含む多くの生物の全塩基配列が解読され終わっている。しかし、たった 4 種類の塩基からなる一次元配列情報で本当に生命の複雑な時空間構造すべてを記述できるのだろうか？塩基配列にはタンパク質を作るためのアミノ酸配列がコードされており、それを制御する役割も担っていると言われていたが、ヒトを含む生命体の設計図となる情報すべてが含まれているようには見えない。さらに言えば、多細胞生物は、細胞分化によってさまざまな役割を持つ細胞を作り上げるが、それらの分化した細胞の持つ DNA は全て同一の塩基配列の DNA である。全く同じ DNA (固定メモリー) からどのようにして必要な情報だけを選択的に読み取って、異なった機能や構造を持つ器官を形成していくのかは本質的には未解明である。生命は細胞ひとつを取ってみても非常に複雑であり、先に述べたような生命の高度な自己組織化能を解き明かすには、それらを構成するそれぞれの生体分子の構造や動態を調べるだけでは十分とは言えない。生命の自己組織化能の謎に迫るためには、実空間上のモデルを作って、生命というシステムの特質を探るようなアプローチが必要となってくる。

さらに、生命は絶えずエネルギーや物質が流入、流出している系 (非平衡開放系) である。非平衡開放系においては、一般的に、非線形振動や分岐、カオスなどといった興味深い現象が起こることが知られている。DNA やタンパク質のような生体高分子は、著しい熱揺らぎに晒されながら、生体機能を発揮している。しかしながら、マクロでみると、それらの集合体である各器官や一個体にはゆらぎの影響は一見ないもののようにも見える。これは熱力学第二法則とはまったく逆のカスケードであり、どのようにして大きなゆらぎの中から自律的に秩序を形成し、生命活動を維持しているのかのメカニズムを明らかにすることは、生命科学の最重要課題の一つである。

このような無秩序にゆらぐシステム内で起こる秩序現象 (リズム運動や緻密なパターン形成) はあらゆる長さのスケールでの現象に内在しており、様々なスケールでの時空間秩序形成を探求することが生命の特性やダイナミクスを明らかにする上で重要である。したがって、本博士論文では、分子から個体にいたる、nm~m の階層的スケールでの自己秩序現象について、実験と理論モデルの側面から迫り、数値化およびモデル化することを目標とする。論文は全体を 5 章でまとめた。以下に各章の記載内容について概要を説明する。

第 1 章では、本論文全体の序論として、研究の背景と目的を紹介し、各章における研究の要約を示した。

第 2 章では、nm~ $\mu\text{m}$  オーダーのゲノムサイズ DNA 分子のゆらぎに着目した研究について記した。DNA 分子は数 kbp のサイズでは硬い棒のようにふるまうが、数十 kbp を超えるサイズになると、半屈曲性のポリマー鎖のようなふるまいを示す。このような長鎖 DNA の高次構造の変化は遺伝子発現の調節に直接関与していると考えられており、近年ゲノムサイズ DNA の高次構

造に着目した研究が広く行われている。本研究では、近年、医学的な利用や生物学的システムの基本的な理解の観点から注目されている金ナノ粒子(AuNPs)と DNA の相互作用について、100kbp(キロ塩基対)を越えるサイズのゲノム二本鎖 DNA が金ナノ粒子と安定な組織体を形成することを見出した。また、DNA 分子の分子鎖内ブラウン運動解析により、一分子 DNA が激しい熱ゆらぎの中で、nm~ $\mu$ m オーダーの物質においては比較的長い、秒オーダーのリズムでゆらいでいることが明らかとなった。さらには、金ナノ粒子の結合によって、DNA の高次構造は殆ど変化することなく、分子の弾性率が一桁減少することを、推定することにも成功した。本研究において、弾性率を得るために考案された DNA の新規な解析手法では、DNA に外的圧力や電気的な力などの余計なストレスをかけることなく、生体内環境に近い条件で DNA の物性を評価することが可能であり、抗がん剤をはじめとするさまざまな種類の分子との相互作用によるゲノムサイズ DNA の物性を評価するための定量的指標として、適用可能であると考えられる。第 2 章の研究成果より、ランダムに激しく揺らいでいると考えられていたゲノムサイズ DNA (nm~ $\mu$ m オーダー) が、特徴的なリズムを内在してゆらいでおり、特徴的な時空間秩序が形成されていることが明らかとなった。

第 3 章では、化学的な構成単位が同じ高分子のデンプンと低分子のグルコースの混合比率によって、ペーストの乾燥パターン (cm オーダー) に転移が生じることを発見した結果について報告する。デンプン—水系にグルコースを加え、その混合割合を変化させることによって、二次元的なひび割れ (平面上のひび割れ) から三次元的な階層構造 (層状に表面がはがれあがるひび割れ) へと実質的に大きく異なるパターンの転移が引き起こされることを発見した。さらに、層状剥離を形成した乾燥パターンの NMR 解析から、層を形成している部分のグルコース割合が底に残った部分のグルコース割合より高くなっていることを見出した。この結果をふまえて、気相に接する最外層でのグルコースの結晶化 (一次相転移) が、水分子の負の拡散を引き起こすといった効果を取り入れた理論モデルを援用することにより、層状剥離の引き起こされるメカニズムを考察し、ペースト表面におけるグルコースの結晶化 (一次相転移) に伴う負の拡散の効果が層の形成に直接関与していることを明らかにした。第 3 章の研究成果は、水分子がゆらぎながら蒸発するといった非平衡条件下、~cm のマクロなレベルの構造転移がいかに関与するかといった課題の解明に迫るものとなっている。

第 4 章では、立位状態の人の身体のゆらぎに内在する特徴を時間反転対称性の破れの観点から解析した結果を報告する。ヒトは姿勢を絶えずゆらがせながら、ゆらぎを利用して立位状態を維持している。このような身体のゆらぎは脳神経系の疾患の有無などにより変化することが経験的に知られている。身体の重心動揺面積やゆらぎの周波数に注目した研究が進められる一方で、ゆらぎのフィードバックに注目した研究はほとんどない。本研究では、このような時間反転対称性の破れに着目し、身体のゆらぎの解析を行った。具体的には、t 秒の重心位置を横軸に、t+ $\tau$  秒の重心位置を縦軸にプロットした time-delay map を作成し、そのプロットの偏りにより時間反転対称性の破れを評価した。その結果、特に不安定な立ち方の場合に、左右方向では時間反転対称性の破れが現れにくいのに対し、前後方向では時間反転対称性の破れが顕在化する傾向があることを明らかにした。第 4 章の研究成果から、分子レベルでは大きく揺らがされている生命が立位状態を維持するために利用しているゆらぎについて、新たな視点から評価する手法を得られた。本研究は、生命の自己秩序化現象の一例を挙げたに過ぎないが、このような新たな評価指標を活用することにより、生命の時空間秩序形成の本質を明らかにする研究が今後進展するものと期待される。

第 5 章では、結論として本論文における研究成果をまとめ、得られた研究成果から導かれる結論および本研究に期待される発展性とその展望を示した。

以上のように、本学位論文を通して、nm~m のスケールでの時空間秩序形成について、実験と理論モデルの側面から迫り、数値化およびモデル化を行った。さらに、スケールの異なる複雑

なシステムをより深く理解するためには、比較的単純な実験対象と、単純であるが基本的な理論モデリングを組み合わせることが有用であることを示した。このような方針に沿ってさらに研究を進展させることにより、複雑なシステム（複雑系）における未解決の問題に光を当てることが期待される。