

生体ソフト・マターにおける転移現象  
一相転移、ガラス化、 $1/f$  ノイズ、老化—  
澤岬英正 (琉球大学・理学部・物理系)  
email:takushi@sci.u-ryukyu.ac.jp

## 1. はじめに

Soft matter と Biological physics は、近年、その多くの未知機能の存在と応用の可能性のため、物理学の最果ての地の開拓すべき分野として登場してきた。小さいエネルギーが物質間で関与し遷移する分野の物性研究の汎ゆるメカニズムの奥義が生体物質の中に存在する可能性があるとの楽観的に想像されるからである。

本セミナーにおいては主に以下の4つの主題について述べる。①生体高分子である DNA ゲルやゼラチンゲルの体積相転移について種々の外部環境による転移点の変化について述べる。更に、転移点ゲルのサイズ、即ちゲルの直径に依存し変化することを偶然に発見した実験及び現象論のモデルで例示する。②ゲルの1次の体積相転移の研究中に、更に、偶然に発見された、卵白のガラス化に伴う、自由水と結合水の競合点に関与するゲル-ガラス様転移の存在について述べ、他の生体高分子の代表(核酸、蛋白質、多糖類)についても、観測した全ての物質において転移点が存在することを示す。そして、このゲル-ガラス様転移による、植物葉の老化過程の指標を示し、更に、植物葉の分類及び、植物種の地球上への出現時間と相関関係が存在することを示す。③私達の身体は、約 60 兆の細胞からなる、ある種の複雑系で多様性の深い生体ソフト・マターと仮定して、そこに存在する相転移現象やフラクタル性の一部について述べる。本講では主に、バクテリオファージ  $\phi$ X174 やヒト・ミトコンドリア、p53 ガン抑制遺伝子、ヒト・アルツハイマー、及びヒト・ダウン症候群等に関与する DNA 塩基配列に存在する  $1/f$  ノイズ及びパワー・スペクトルについて述べる。バクテリオ・ファージ  $\phi$ X174 DNA 塩基配列に存在する 11 種の遺伝子間には、フラクタル性と、1 次の相転移らしき転移が存在することが分った。更に、11 種の遺伝子間には、全ゲノムを通して、互いに共同的に働く 2 種類の集団遺伝子 (group gene) が存在することが分った。④ヒトの老化現象を伝統的な物理学の手法で楽しく、楽観的な希望の下に議論できないかと考えて、老化を示す新しい指標の物理量として、老化年齢という概念を定義し、展開した。この新しい定義により、各種ガン患者の老化年齢が計算され、それらの老化転移過程が示され、老化速度も求められ議論する。無機物、有機物、生体物質及び生物体も成長過程に関しては多くの研究があるが、逆過程の Aging は少ないように思われる。新しい老化の物理学的研究の必要が示唆される。

## 2. 生体ソフト・マターの体積相転移：DNA ゲル

ゲルとは、細長い高分子が架橋されて 3 次元の網目を作り、それが水などの溶液を吸って膨潤した状態のソフト・マターである。ゲルは私たちの身近に実にさまざまな形で存在する。寒天、コンニャク、ところてん (これらは多糖類ゲル)、ゼリー、カマボコ、ソーセージ (タンパク質のゲル) など

は食品ゲルである。写真のフィルムは感光剤を含んだゲル（ゼラチン）であり、分子を質量の大きさによってふるい分ける電気泳動やクロマトグラフィー（圧力で分子を分ける）の媒体もゲルの応用とされた分析器である。[1]、[2] ゲルは、溶媒の吸収剤として、おむつや吸収用品、油の採掘や水の純化、最近では、ジョギングシューズの底、鮮魚の輸送、肉の保存、砂漠の緑化などに応用されている。またゲルは、細胞内や生体内にも至るところに見出される。眼の角膜やガラス体、身体の結合組織（軟骨）、血管壁、関節の潤滑剤、体腔表面などもゲルの一種である。[2] ゲルは、科学的にも、工業的にも重要な物質の形態であるため、多くの化学技術者によって昔から研究が盛んである。1950年代には、カチャルスキーやクーン、また、フローリー（ノーベル化学賞）らの先駆者達によってその物理化学が推進されてきた。更に、1978年に、ゲルの体積相転移が米国MITの（故）田中豊一によって発見され、ゲルの性質や機構振舞が統一的に、且つ定量的に理解できるようになってきた。[1]、[2]

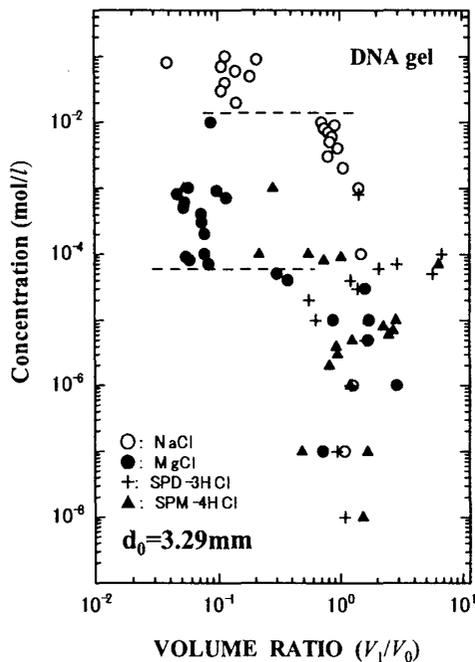


Fig.1. Volume phase transition of DNA gel induced by  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , Spermidine(3+) and Spermine(4+) concentrations as a function of volume ratio in 60% acetone-water mixtures.

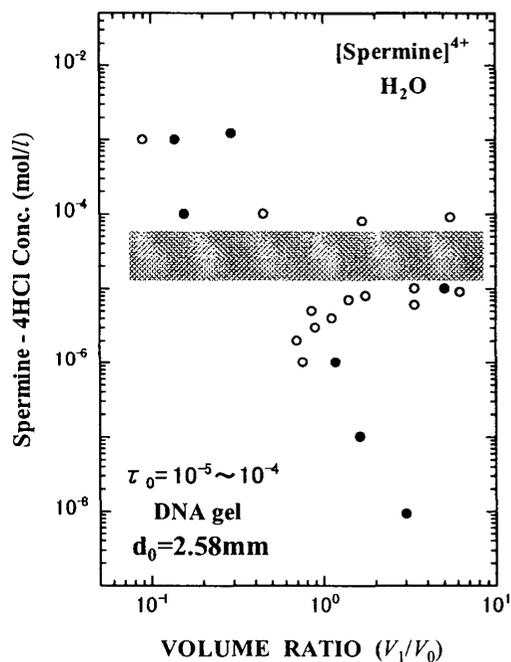


Fig.2. Volume phase transition of DNA gel induced by spermine(4+) in water solution.

1978年、網屋と田中は、生体高分子であるポリペプチド、核酸（DNA）、多糖類（ゼラチン）等の化学架橋ゲルでも1次の体積相転移が存在することを、アセトンと水との混合溶液内で実験的に証明した。[3] 私達は主に、このDNAゲルやゼラチンゲルについて数々の環境下で研究を行った結果、これらのゲルに、サイズ効果が存在することが発見され、更に、ゼラチンゲルには再帰還型の相転移が存在することが実験的にも、理論的にも証明された。[4]

DNAゲルの作成は網屋—田中の方法で行った。[3] 鮭から抽出されたDNA繊維に水を加え、約3時間攪拌し、エチレン・グリコール・ダイグリシジル・エーテル（EGDE）で化学架橋して、pH10～11にし、約55℃で3時間熟変性を恒温槽内で行いゲルを作成した。

DNAゲルの体積相転移は、溶媒組成、温度、pH、架橋剤、電場、紫外線、X線、圧力、磁性媒体、重水等の変化及び注入によって変化する。ここでは主に、3価のスペルミジン[Spermidine]<sup>3+</sup>、及び4価のスペルミン[spermine]<sup>4+</sup>により、H<sub>2</sub>O内で誘起される体積相転移の存在を確認する。

Fig.1にNa<sup>+</sup>及びMg<sup>2+</sup>による典型的な体積相転移の実験結果を示す。DNAゲルに1価、2価の軽金属イオンを添加した結果では、アセトンなどの疎水性溶媒が共存する場合のみ1次体積相転移が観測されている。両イオンともアセトン濃度が約60%の水溶液中で、1次の転移と思われる結果が示される。Na<sup>+</sup>イオンでは、約 $2 \times 10^{-2}$  mol/l、1Mg<sup>2+</sup>イオンでは約 $7 \times 10^{-5}$  mol/lの値で転移濃度が観測され、1価と2価の転移濃度の比は約1000倍であり、2価の方がより低イオン濃度で相転移を起こしている。Fig.2に、4価のカチオンであるSperminを添加した転移を示した。これは疎水性溶媒を加えずに行った実験であり、H<sub>2</sub>O内のみで観測した実験であり、DNAゲルにはスペルミン濃度の増加とともに、一旦膨潤し、 $10^{-3}$  mol/l近傍の濃度において、急激な体積収縮が起こり、転移が観測された。この転移近傍における膨潤は、2重らせん間の架橋によるものである。転移点のイオン価数とサイズ依存性を求めると1価と2価の変化は大きい、3価と4価による変化は小さい。一方、サイズ効果はわずかに現れている。

3価イオンのヘキサミン・コバルトについても転移点の水のみで起こることがはじめて観測されたが、スペルミジン、スペルミンのような多価カチオンによる、DNAゲルの収縮のメカニズムは、多価カチオン分子がアニオン性のDNA（リン酸基）と強く結合するため、その負電荷を中和、遮断して、DNA鎖間の凝縮（inter & intra）を誘起するものと考えられる。[5]、[6]

### 3. 生体高分子ゲルのガラス化：ゲルーガラス様転移の存在

#### 3-1. ゆで卵のガラス化[7、8、9]

ゆで卵の殻をとり、更に薄い被膜を取り除いてその卵白部分を冷蔵庫、乾燥機（除湿器）、デシケーター、真空容器などに入れて、卵白内の水分を蒸発させると、窓ガラスのように固くなり、薄黄色の透明なガラス体に変容する。このときゆで卵の卵白の体積は、約100分の1程度に収縮して、ゲル状態（液体）がガラス様（固体）の状態に転移する。このような転移を、重量%で表し、ゲルーガラス様転移（ $\tau_0\%$ ）と呼んでいる。卵白ゲルは40種類のタンパク質を含み、約80%以上も水分を含んでいる。このゲル状態を脱水すると、タンパク質が互いに絡み合って収縮し、ガラス化するのである（ガラス卵）。ひとたびガラス卵になると、1年後にガリガリ食べてみることもでき、ガラスびんに入れてふたをしておけば、室温に放置しても約1年間は殆んど変化しない。1年半から2年後には、茶色に変色（メイラード反応：スルメを長い間放置しておくと同様な架橋反応）するが、固さは更に増す。また、1ヶ月後のガラス卵を水または熱湯に入れておくと元のゆで卵のような白身になり、形も元の楕円形を保持しながら復元する（ガラスーゲル様転移）。一方、黄味にも、ゲルーガラス様転移は存在するが、透明にはならず白身を抱かされたまま、半年間も冷蔵庫（0～5℃）や乾燥機（または、除湿器上で、36%、室温25℃）の中に入れて置いても腐らない。

図1は、湯沸かしの中で作ったゆで卵の卵白と卵黄を温度22℃、湿度36%の除湿器上で、水分を蒸発させるときの重量の時間変化を示す。卵白の部分は約2時間で最初の重量の約17%になり、ガラス化卵が形成される。このときガラス内のタンパク質の絡まった網目の平均の直径は、約4～6 Å

であった。卵白ゲルは約2時間後に自由水を蒸発させてガラス状態に転移し（転移点  $\tau_0 \approx 17\%$ ）し、徐々に結合水も失い密度が高くなり固化してくる。

このゲル→ガラス様転移  $\tau_0$  (%) は、高分子ゲルに含まれている自由水と結合水の競合点として現れてくるものと思われる。卵の種類により  $\tau_0$  の他に自由水領域（ゲル状態）に  $\tau_1$  や  $\tau_2$  の転移が存在するときもある（ダチョウの卵）。

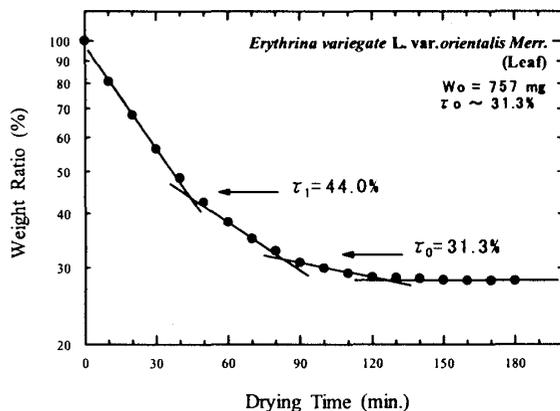


Fig.3. Gel-glasslike transition of *Erythrina variegata* L.var.orientalis Merr.

転移点  $\tau_0$ 、 $\tau_1$ 、 $\tau_2$ 、などの存在は、高分子網目と自由水や結合水が水素結合やその他の相互作用の原因による結合力を示唆し、ゲルやソフト・マター一般の物性定数の役目をするものと思われる。

3-2. 以下に、生体高分子ゲルの代表である。DNA ゲル、rRNA ゲル、ゼラチンゲル（タンパク質）、アガロースゲル（寒天：多糖類）にも、適用すると同様な転移点（ $\tau_0$ 、 $\tau_1$ 、 $\tau_2$ ）が存在することが分った。

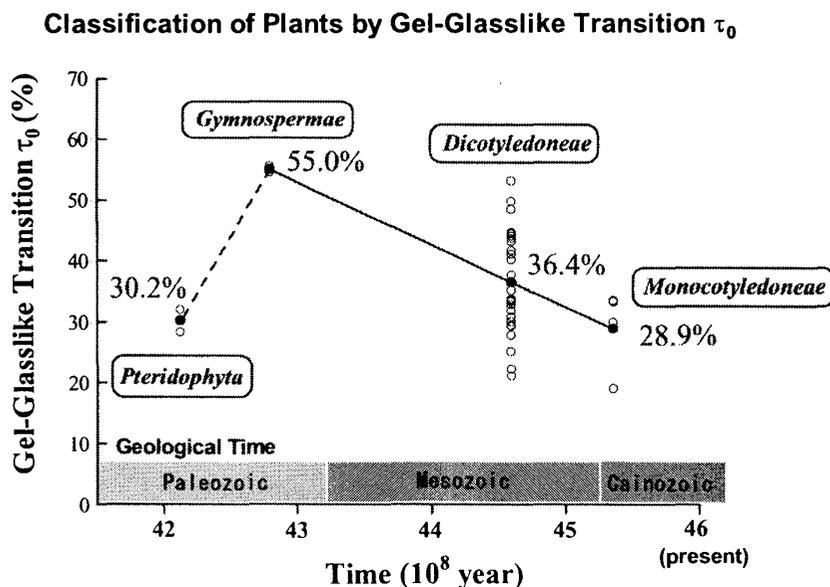


Fig.4. The classification of Dicotyledoneae by gel-glasslike transition  $\tau_0$  as a function of geological time.

3-3. その他、食品 (foods)、果物 (fruits) 及び花卉 (flowers) も、生体高分子網目と水分からなる一種のゲルと仮定して、卵白ゲルと同様の測定を行ったところ、同様にゲル-ガラス様転移 ( $\tau_0$ 、 $\tau_1$ 、 $\tau_2$ ) が普遍的に存在することが確認できた。この転移の研究は食品などの保存や加工に役立つものと考えられる。

3-4. この転移点 ( $\tau_0$ ) を、植物種がこの地球上に出現した地質学的時間との相関で表現すると、ある種の因果関係が存在することが分った。Fig.4 に  $\tau_0$  と植物種の地上への出現時間を示す。この結果は、シダ類のように湿気の好きな植物は  $\tau_0$  の値が小さく、一端陸上に出現した種子植物の進化の方向は、あたかも自由水獲得のプロセスのように振舞っている。双子葉植物内に時間的に縮退した  $\tau_0$  (Fig.4) の値も解くことができ、同様の方法で無弁花類 (Apetalae)、離弁花類 (Choripetalae) 及び合弁花類 (Gamopetalae) の順序に地上出現時間が同定される。この結果は生物学的事実とも偶然に一致している。また、この3部分群の各々も  $\tau_0$  の大きい順に並べると Fig.6 のようになり、おそらくこの図のような順序で地上出現を果たしたものと考えられる。

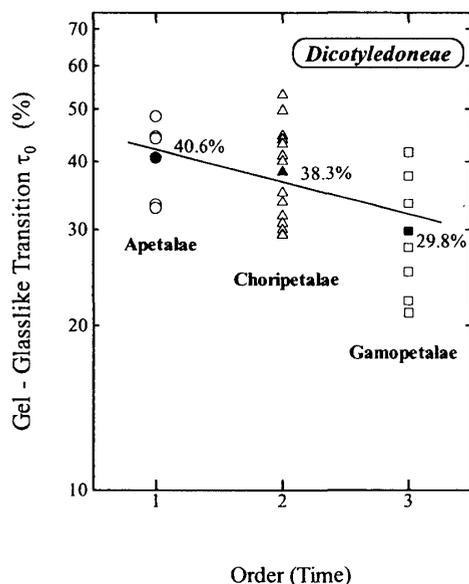


Fig.5. The classification of Dicotyledoneae by gel-glasslike transition  $\tau_0$  as a function of order(time).

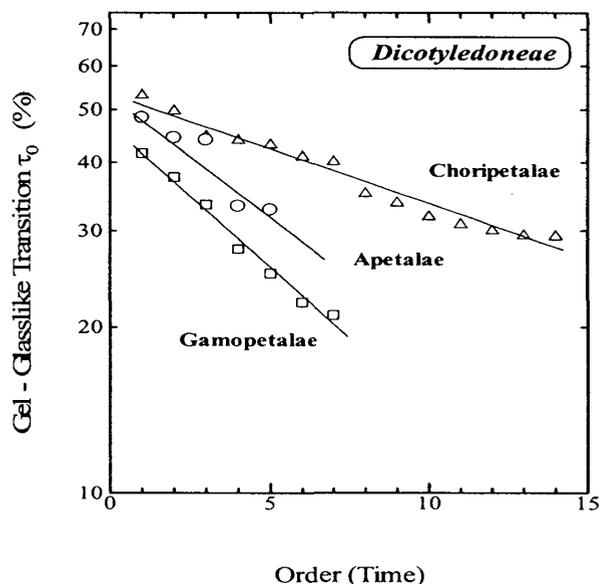


Fig.6. The classification of Dicotyledoneae by gel-glasslike transition as a function of order(time).

#### 4. DNA 塩基配列に内在する $1/f$ ノイズと転移の存在

生物の遺伝情報を担う塩基配列は A (アデニン)、T (チミン)、G (グアニン)、C (シトシン) の 4 種類の 1 次元配列の言語で表現されている。この DNA 配列には、タンパク質生成を指令するエクソンという遺伝領域と、直接生成には関与しないイントロン (介在因子) 領域が存在する。原始生物の DNA は、その塩基数は少なく、全体がほぼエクソンで占めているが、高等生物の DNA は実に 90% 以上もイントロンを含んでいるといわれている。なぜこれ程の量の違いがあるのかは、未だ明らかにされていないが、1992 年、偶然にも三つの研究室 (米国) が同時に、独立に、イントロンを含む DNA 塩基配列には、古くから電気回路で良く知られている現象の  $1/f$  雑音が存在することを示した。換言

すれば、塩基配列のパワー・スペクトル（電力の周波数分布みたいなもの）に長距離相関  $1/f$  ノイズが存在するというのである。パワー・スペクトル (P) は、信号の周波数を  $f$  で表わすと、 $P \sim 1/f^\alpha$  の関係式で示され先程の回路や半導体、フラクタル事象、音楽、雑音などで見られる現象を記述するのに用いられている。上記の三研究室の議論は、パワー・スペクトルは低周波側で、周波数の逆数 ( $1/f^\alpha$ ) になり、 $\alpha$  が約 1.0 前後になるというのである。この意味は、DNA 塩基配列に長距離相関が存在する、即ち長周期の繰返し構造があることを示している。

この種の研究の主な目的は、イントロン領域の配列の仕方から何か意味がある機能の情報が将来発見できないものかという、楽観的な希望に根ざしているのである。人間の DNA 塩基配列の約 98% は遺伝子ではなく、機能的には“がらくた”と呼ばれ、役立たずな、まさに無用の長物とされているが、神が設計し、創造した人間に無用な機能は無いものと作用仮定し、その物理的機能の存在の可能性を調べるには、この種の数学的検知法は、非常に簡単で、且つ普遍性のある事のように思われる。

本講では主に、バクテリオ・ファージ  $\phi$ X174 の研究結果を述べる。このバクテリアに寄生するウィールス（ファージと呼ぶ）は、1977年、F. サンガー（英国）らにより  $\phi$ X174 の全塩基配列（ゲノム）を歴史的に最初に決定した。これは、5375 個の塩基対をもつ 1 本鎖の DNA であり、遺伝子工学などの標準試料として、物理の元素の周期律表のような役目もしている。この配列には二重暗号も存在することが、やはりサンガー等により発見されている。

$\phi$ X174 バクテリオ・ファージ（大腸菌に感染するウィールスで、直径が約 250 Å の正 20 面体の形状内部に DNA 分子を含む）のパワー・スペクトルは、塩基配列を数値列に（時系列のように）対応させ、この自己相関関数を計算し、その関数のフーリエ変換を行った関数の 2 乗が、塩基配列の周波数分布を示すパワー・スペクトルになる。そのスペクトルの勾配や相関の長さが、エクソンとイントロンの競合や生物種によって変化しており、生物がどのような遺伝的言葉を未発見のまま、可能性を残したまま、おしのようにだまって内在しているかを数理的に類推し、仮定に基づき推察する。

計算の結果、 $\phi$ X174 DNA では、低周波側で  $1/f$  のノイズが観測され、その指数  $\alpha$  は数 0.4 で、高周波側では、約  $f \sim 0.33$  で鋭いピークが観測された。この意味では塩基配列間隔が、周波数の逆数からわかるように、約 3 個で最大を示しており、生物学的事実（コドン）を反映しているように思われる。

次に、塩基配列の累積のパワー・スペクトルを計算すると、塩基番号が約 3400 前後において、 $\alpha$  が約 4 倍も急激に 1 次転移のような変化をしていることが分った。この塩基配列に内在する転移らしきものは、突然変異や多重コード（同じ塩基配列を何度も信号や文章として使用）の記憶や保存と関係があるかもしれない。更に、 $\phi$ X174 の 1 本鎖 DNA 内の 11 の各遺伝子についてそれぞれ、パワー・スペクトルを求め、その指数  $\alpha$  と遺伝子サイズ（塩基数）との関係を調べると、それぞれ特徴的な  $\alpha$  を持ち、2 つのグループの協同的でフラクタル的集団遺伝子の存在が示唆されることが分った。今後、このような DNA 塩基配列の転移や協同的フラクタル性の研究は、多くの高等生物に高濃度に存在するイントロンの発現可能性の検知方法の一助になるものと思われる。

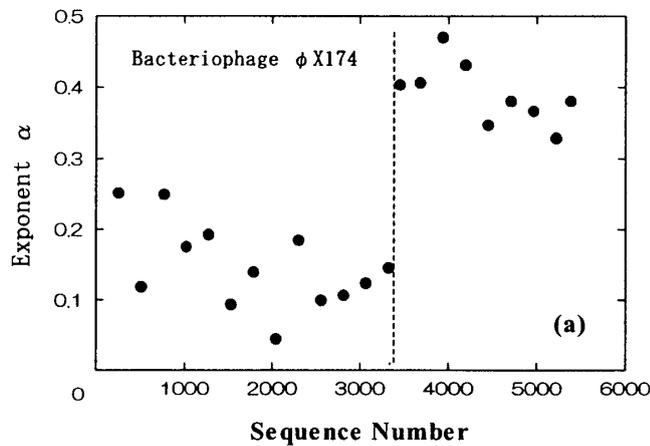


Fig.7. Phase transition of the exponent  $\alpha$  of the power spectrum as a function of accumulation of the base sequences numbers.

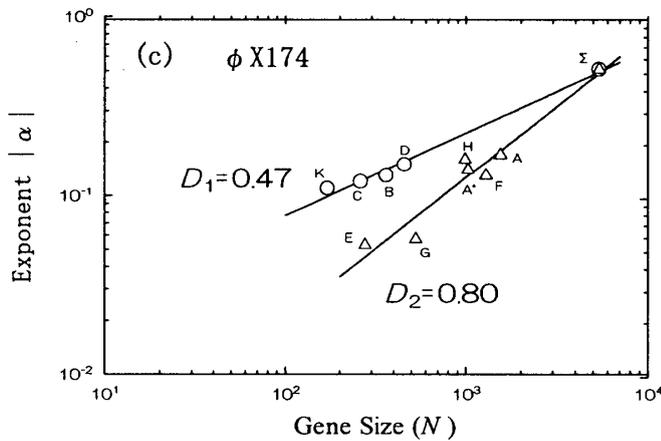


Fig.8. Size effect of bacteriophage  $\phi$  X174 in  $1/f^\alpha$  noise.

### 5. 老化の物理学の事始め

高齢化社会における日本では、長寿や老化のモデルやその起源の考察は、人々の興味ある、潜在的な主題のように思われる。本研究の目的は、ヒトの老化パターンを物理学の言葉で表現し、計算可能な物理量の設定の試みである。1959年、Sacher[13]は、哺乳類の体重と脳重量から限界寿命を定義した。それによるとヒトの限界寿命 $\tau_0$ は約95歳前後である。しかし、日本においては、ヒトの平均寿命は80歳前後であり、病気や老化が個々の寿命を決定していると思われるので、ここでは、免疫系が関与する感染症（がん）による、共役量や老化年齢という新しい物理量を定義して、老化のパターンや寿命を考察する。

免疫系に関する老化の現象論的描写の試みとして2つの物理量を定義した。ヒトの生命機能の老化の指標として、胸腺重量 $M_0$ の時間的变化 $M(t)$ を仮定する。Sacherの式によるヒトの限界寿命 $\tau_0$ を用いると、本老化年齢 $\tau = \tau_0 - \alpha M(t) / M_0$ のように定義される。但し、 $\alpha$ はパラメータである。老化年齢は免疫系に関する実年齢への老化の度合いを示している。新しい共役量という $\Delta L = M(t) \times N(t)$ も老化の指標関数たる死亡率 $N(t)$ を議論するために定義された。 $N(t)$ は死亡率で、 $\Delta L$ は胸腺の免疫機能を含む腫瘍の発現の確率に関与している量と考える。共役量 $\Delta L$ を考慮した老化年齢は、 $\tau = \tau_0 - \alpha \Delta L / N(t)$ となり、 $\Delta L$ は微量で一定と仮定すると、死亡

率  $N(t)$  とパラメーター  $\alpha$  によって決定される。 $\alpha$  は汎ゆる物理・化学的及び医学的な実験結果を利用できる形にして、代入されるものである。Fig.9 に老化年齢 ( $\tau$ ) の典型的な加齢パターンを示す。また、各種感染症 (がん) による、 $\tau$  及び、老化年齢の速度 ( $\Delta\tau/\Delta t$ ) についても Fig.9 と Fig.10 に示す。更に、ヒトの免疫系に関する老化の指標として、髪の毛のヤング率の測定及びそのパワー・スペクトルを求めた。男女とも1~90歳の間でやや周期的にヤング率が増減していることが分った。また、パワー・スペクトルの転移点と髪の毛の直径の加齢変化は胸腺重量変化と相関があるものと思われる。

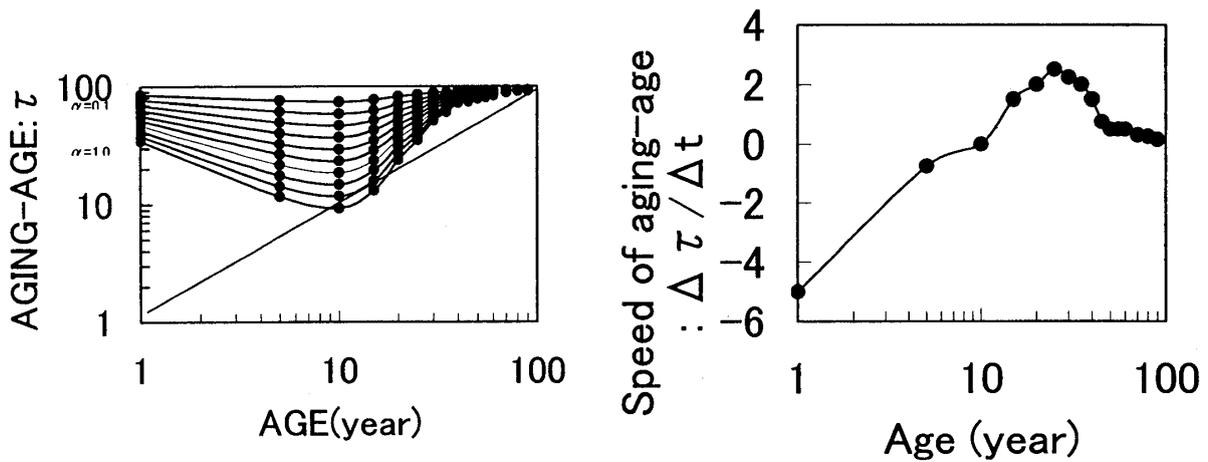


Fig.9. Aging-Age(a) and its speed(b) are shown as a function of age.

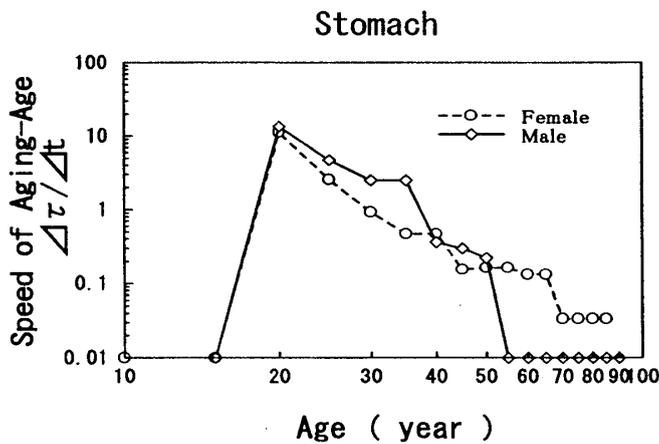


Fig.10. The speed of Aging -Age of stomach cancer is potted as a function of age.

## 6. まとめと今後の課題

生体ソフト・マターにおける転移現象を、主にDNAゲルの体積相転移、卵白のガラス化とその植

物種への応用、バクテリオ・ファージ遺伝子におけるパワー・スペクトルの指数の転移とフラクタル性協同遺伝子の存在、及びヒトの老化年齢の定義と特性を示した。本研究の手法及び結果は材料科学や生物体の静的及び動的素過程の理解に、簡単ではあるが基礎的な情報の1つを提供するものと思われる。

最近(2003年1月)、イネ(*oryza sativa* L.)の研究において、イントロン部分が動くことが発見され[15]、今までイントロンは変化の前後で働かないという通説を一転させることになった。イネのイントロン領域におけるトランスポゾン存在は全く初めての事であり、今後、イントロンの発現や機能性の存在の可能性の研究の出発点になるものと期待している。

#### 文献

- [1] T.Tanaka,イオン化ゲルの相転移、*Phys.Rev.Lett.*,45(1980)1636.
- [2] 田中豊一、ゲル、*Sci.Am.*,249(1981)124;ゲルの相転移、固体物理、20(1985)217;日本物理学会誌、41(1986)542.
- [3] T.Amiya and T.Tanaka, *Phase Transition of Natural Polymers, Macromol.*, 20(1987)1162.
- [4] E.Takushi and T.Tanaka, DNAゲルの相転移とアクリルアミド及びゼラチンゲルにおける再帰型現象、*Dynamics and Patterns in Complex Fluids, Springer Proc. in Phys Vol.52*(1990)50.
- [5] B.Feuerstein, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 83(1986)5948.
- [6] V.A.Bloomfield, *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 296(2000)1053.
- [7] E.Takushi *et al.*, *Edible eyeballs from fish (A Vitrification of denatured proteins) nature*,345(1990)298.
- [8] 澤岬英正、ゆで卵の長期保存法、子供の科学 3月号、(1990) 30.
- [9] E.Takushi, *Prog. Theor. Phys. Suppl.*, 126(1997)379.
- [10] W.Li and K.Kaneko, *Long-range correlation and partial spectrum in a noncoding DNA sequence, Europhys. Lett.*, 17(1992)655; H.E.Stanly *et al.* *Long-rang correlations in nucleotide sequences, nature*, 356(1992)168; R.F.Voss, *Evolution of long-range fractal correlations and 1/f noise in DNA base sequences, Phys. Rev. Lett.*, 68(1992)3805; Y.Isohata and M.Hayashi, *J. Phys. Soc. Jpn.*, 72,(2003)735.
- [11] E.Takushi, *Genome Informatics* 13,(2002)412.
- [12] A.S.Perelson, *et al.*, *J. Math. Biology*, 3(1976)325; 10(1980)209; *Review of Modern Physics*, 69(1997)1219.
- [13] G.A.Sacher, *Ciba Foundarion Colloq. On Aging*, 5(1959)115.
- [14] E.Takushi and C.Serikyaku, *Bull.Facul. Sci.*, Univ. Ryukyus, 70(2000)23; S.Nema and E.Takushi, *Physics of Aging on the Speed and Orders. Meeting of Phys. Soc. of Jpn.* Dec.7(2002.kyusyu br.)
- [15] J.Jiang *et al.*, *An active DNA transposon family in rice. nature*, 421(2003); K.Kikuchi *et al, ibid*, 421(2003)167; T.Nakazaki, *et al, ibid*,421(2003)