非線形非平衡の化学

リズムを生み出す化学反応

吉川 研一

Kenichi Yoshikawa, 徳島大学教養部

1. はじめに

心筋の拍動やサーカディアン・リズム（日周性のリズム）などの生体リズムや、生物の自己組織化（形態形成）や自己複製・修復などは、いずれも無生物にはない生物の特質であると考えられてきた。なぜ、生物にはこのような特質が備わっているのか、ということは人類にとって大きな謎であった。ところが近年になって、平衡から著しく離れた系では時間的なリズムや空間的な秩序の形成が、自発的に生じることが明らかになってきた¹⁾。このような非線形非平衡系に関する研究を進展させる一つの大きな契機となったものに、周期的に酸化・還元反応を繰り返す化学反応系の発見がある。本稿ではまず、ペローソフ・ジャボチンスキー反応^{2)~4)} (B-Z 反応) とよばれるこの反応についての紹介を行ない、ついで、化学領域での非線形非平衡の研究の現状を述べ、あわせて将来の展望についても語りたい。

2. 化学反応がつくる秩序構造

2-1. B-Z 反応

化学者の常識を覆す奇妙な化学反応がある。反応液を攪拌すると酸化還元反応が周期的に何回も繰り返し起こり（図1参照）、反応液を静置しておくと同心円状の縞模様が出現し、それが空間的に成長していくといった反応である。これは1950年、ソ連の生物物理学者の Belousov が、トリカルボン酸サイクル（クレバス・サイクルともよび、生体での主要な一連の酸化反応を指す）の反応機構の研究中に偶然発見したものである。その後、Zhabotinskii が実験的な基礎を確立したので、2人の名をとってペローソフ・ジャボチンスキー反応と一般によばれている⁴⁾。

B-Z 反応は、ビーカー・ペトリ皿などの簡単なガラス器具さえあれば、市販の薬品を用いて容易に行なうことができる^{2),3)}。具体的には、マロン酸などの有機酸を金属触媒の存在下、酸性条件で臭素酸酸化すればよい。金属触媒としてフェロイン (Fe(II) とフェナントロリンの錯体) を用いると、攪拌下では溶液全体の色が、赤→青→赤→青と周期的に変化するのが観察できる。反応液をペトリ皿に入れ、静置しておくと同心円状の赤・青からなる縞模様が生じる (Target Pattern)。このような状態のとき、ペトリ皿を軽くゆすつてやると冒頭のカット写真のようなラセン模様が現われ、それが全体に広がっていく。このように B-Z 反応は、時間的なリズムと空間的な形態形成の関連を探る上でも格好の実験材料となっている。

2-2. なぜリズムが生じるのか？

(1) 式のような反応を考えよう。この場合、通常は一時的に B は増大するが、 $A \longrightarrow B \longrightarrow C$ (1)
反応が進むに従い B は減少する。すなわち、B は一過的に増大するだけで振動(リズム)は生じない。

正のフィードバック

ところが (2) 式で示したようなフィードバック機構があると話しは異なる。すなわち、B 自体が $A \rightarrow B$ の反応を加速する効果（正のフィードバック）があると、B は急激に増大しようとする（自己触媒的反応）。B が

吉川研一 徳島大学教養部化学教室(770 徳島市南常三島 1-1) 助教授・工博
昭和46年京大工学部卒、51年京大大学院工学研究科博士課程修了、51年徳島大教養部講師、54年より助教授、専門は生物物理化学。著書に「実用 NMR」講談社(1984年)ほか。現在の研究は興奮性人工膜、生体エネルギー変換の機構など。

あまりに増大すると、今度は $B \rightarrow C$ の反応速度が大きくなり B は減少する。この繰り返しの結果、リズムが生じる。

身近にあるリズム現象としては、研究室にあるピペット洗浄器を思い起こせばよい(図2)。一定の流速で洗浄器に水を注入しても、出てくる水の流は間欠的となる。この場合は、一度水が流れ出すと、ピペット洗浄器の中の水が空になるまで流れつづけるが、これも一種の自己触媒的な過程と見なせる。このように、自発的なリズムが生じるためには自己触媒的な過程とそのフィードバックが存在すればよい^{3),5)}。

$B-Z$ の反応の場合は 10 種以上の反応物質が介在する非常に複雑な反応であり、細部にわたっての機構については、今も論争が行なわれている。しかし、この場合も臭素酸化物の関係する自己触媒的な反応機構が、リズムの形成に主要な役割を果たしていることについては、間違いはないと考えられている。

3. 膜系でのリズム

3-1. 膜があるとリズムが生まれやすい

$B-Z$ 反応の発見以降、化学的な振動現象に対する関心は、年々増大してきている。今では、この領域に関する論文が年 100 報を越えるに至っている⁴⁾。このように多くの研究が行なわれてきているにもかかわらず、 $B-Z$ 反応以外には、これといった新しいタイプの化学的振動反応系はまだ見つかっていないと言ってもよい。このことは、均質な溶液中ではリズムは生まれにくいことを示唆している。一方、空間的に異方性の

	システム	リズム
B-Z 反応		
神 経		
人 工 膜		

図 1 化学的過程の関与したリズム

ある場合、すなわち、膜や界面のある系ではどうか。電極を用いる反応や固体触媒表面での反応では、周期的な現象が数多く知られている^{2),6)}。また、濃度の異なる溶液の間に細管⁷⁾やガラスフィルター⁸⁾を置き、水圧や電圧をかけるだけで水流や電流の周期的な変化を起こすことも可能である。このように、膜や界面のある場合の方が、均質な溶液中よりもリズム的な現象が生じやすい。 $B-Z$ 反応は、均質な水溶液中のリズムとして注目を集めたが、化学的な振動の研究の発展といった点からみれば、均質な溶液にこだわる必要はない。

3-2. 生体のリズムには膜の存在が必須

神経の興奮現象や脳波、心筋の拍動さらには各種のバイオリズム(日周期性、月周期性、年周期性など)にみられるように、生体では随所にリズムが存在し、しかもそれが生命現象の本質と深くかかわっている。最近では、アメーバや白血球の運動のように一見無秩序であ

図 2 なぜリズムが生じるか? パイプ A からの流れは連続的であるにもかかわらず、パイプ B からの流れは周期的になる。

化学種	振動パターンの変化	注 釈
無機陰イオン	[Cl ⁻] ⇒ [Pi]	振幅の変化
アルコール	疎水性の増大 (濃度の増大)	周波数の変化
糖	ヘキソース ⇒ ヘキシット	周波数変調
芳香族アルコール	脂肪酸アルコール ⇒ 芳香族アルコール	パルスの波形

図 3 興奮性液体膜の各種化学物質に対する電位応答

と思われてきた現象も、実は振動的な振舞をしていることがわかってきている⁹⁾。このような生体でのリズムの発生には、ミトコンドリアなどの細胞顆粒や細胞の膜が重要な役割を果たしていると考えられている。すなわち、生体膜での化学反応や膜を介してのイオン・物質輸送などの化学的過程がリズムを生み出している。どのような化学的過程がどのような機構でもってリズムを発生させているのか？これは現代でも未解決な興味ある研究課題といえよう。

3-3. 人工膜でのリズム

人工膜の電氣的発振によりリズムをつくり出そうとする試みは、生理学者によって始められた。1958年、Teorell は塩濃度の異なる水溶液をガラスフィルターで仕切ることにより、電氣的な発振を起こすことに成功した⁹⁾。これは、ガラスフィルターを介して塩の濃度差・静水圧・直流電流の3つのパラメータを適当な値にとると、電氣的リズムが生じるといったものである。この発見は、タンパクなどの複雑な構造の生体物質が全く存在しない系でも、膜が発振・興奮を示すことを明らかにしたものとして画期的であったと言える。しかしながら、生理学者の興味はこのような人工膜に対してあまりむけられず、その後、このような興奮性の人工膜に関する研究は散発的にしか行なわれてこなかった。ごく最近になって、ピペットクランプ法やパッチクランプ法などの手法を用いてタンパクを含み込んだ二分子膜系での電氣的興奮に関する研究が、電気生理学の分野で盛んになってきている。しかし、このような実験の再現性はあまり良くない上に、リン脂質だ

けも発振する可能性もあり、膜興奮の本質的な理解のためには、化学的あるいは分子工学的なアプローチが必要な段階に至っていると言える。

4. リズム現象の応用

4-1. 人工神経・記憶素子の分子設計

生体の神経興奮現象は、膜の内外面水相間の Na⁺, K⁺ イオン濃度差によって駆動されている。最近私たちは、一方に NaCl, 他方に等濃度の KCl 水溶液を用いた人工膜系（テフロン・トリアセチルセルロースからなるミリポアフィルターにモノオレイン・スパン 80 などのオレイル側鎖をもつ脂質を含浸させた膜）において、外部から

電流・電圧・水圧などの外力を加えることなく自発的かつ周期的な膜電位の振動が生じることを見いだした(図1参照)^{10),11)}。従来、生化学・生理学の分野では、膜の興奮現象にはチャンネル・タンパクの存在が不可欠であると信じられてきた。これに対して私たちの実験は、脂質分子だけでも Na⁺/K⁺ イオン濃度差により電氣的興奮が発現することを明らかにした。

同様の現象は、リン脂質薄膜を用いても起こすことが可能である。水面上に展開したオレイル基を側鎖にもつリン脂質単分子層をミリポア膜に移し取ることににより作製した膜 (Langmuir-Blodgett 法) も、Na⁺/K⁺ イオン濃度差により自発的な電氣的リズムを示す^{5),12)}。リン脂質は生体膜の主要な構成成分であることを考えると、この結果は大変興味深い。さらに注目されることがある。すなわち、このようなリン脂質薄膜は、負性抵抗・スイッチング・記憶効果などの電氣的特性を示す。これ以外にも疎水基にシスの二重結合をもつ脂質からつくった人工膜は、負性抵抗やスイッチング特性を有することもわかってきた^{5),10)~12)}。合成高分子膜でも Na⁺/K⁺ による発振現象を起こすことができる¹³⁾。このような膜の興奮現象には脂質分子の集合状態の転移が関与していると考えられる。これらの研究は、神経さらには中枢の類似機能をもつ人工系の設計・製作に一つの方向性を指し示すものとなるであろう。

4-2. 発振現象を利用した化学センサー

油水界面においても、非減衰型の周期的な電位変化を自発的に発生させることができる^{14)~16)}。この場合

は、界面を通しての界面活性剤の拡散がリズムの駆動力となる。私たちはこの系を改良し、水-油-水三層液体膜系で、再現性よく、自発的な電位振動を起こすことに成功した^{17),18)}。この液体膜の一方の水層に種々の化学物質を加えると、電位振動の振幅・周波数・波形が特異的に変化する(図3参照)。すなわち、この液体膜は、電位のリズム的な変化を指標とする新しい型の化学センサーとして働らく。生体においても、味覚・嗅覚などでは細胞膜が外部からの化学刺激を受容し、神経細胞に電気的パルスを誘発させている。上記の興奮性液体膜は、このような生体系の化学受容の機構をシミュレートしていると言えよう。このような液体膜は実験系を改良することにより、アミノ酸や糖の Chirality (光学異性) をその振動の周波数でもって見分けることもできる^{5),18)}。また、アミンなどの蒸気に応答して、電気的パルスを発生する液体膜も作ることができる¹⁹⁾。このように、この液体膜は電位変化の大きさ・頻度・波形などにより、種々の化学物質を認識できる全く新しいタイプの化学センサーとして発展させられる可能性がある⁵⁾。化学センサーとして用いるためには、必ずしも“自励発振”でなくてもよい。むしろ測定したいときにだけ外部電源と接続して発振させる“強制発振”系の方が都合がよいとも言える。今後はこのような“強制発振”系も含めて研究を進める必要がある。

4-3. 化学エネルギーのベクトル化

筋肉では ATP の化学エネルギーが、直接ベクトルの力学的エネルギーに変換している。これに対して人類が実用化している熱機関では、化学エネルギーは一度熱エネルギーを経て力学的エネルギーに変わっている。このため、必然的にエネルギー変換効率は悪くなる。そこで生物での力発生機構に学ぶことが必要であることがわかる。膜や界面で分子を一方にそろえ化学反応を起こすとベクトルの力が出る可能性がある。このような分子レベルでの力を巨視的な運動としてとり出すには、非線形非平衡条件を利用してやればよい。実際に油・水界面系では物質移動に伴い巨視的な運動を引き起こすことができる^{15),20)}。このような研究のいっそうの発展が望まれる。

また、膜を介しての一方への能動輸送も重要な研究課題である。これも化学エネルギーをいかにベクトル的なものとして取り出すかということが問題の鍵となる。現時点では夢物語にすぎないが、やはり薄膜界面で分子の方向性の定まった化学反応を利用することができれば、ベクトル的な輸送を引き起こすことができると考えている。

5. おわりに

生体のもつ巧妙な各種の機能をいかに学び、それをいかに人工的に再現できるかといった立場に立つと、生命体を単なる分子集合体として捉えるには無理があることに気がつく。一つには、分子が量的に集合するとどのような条件下で、どのような新たな性質が出現するのかということ、すなわち『量から質への転化』がいかにして生じるのかといった問題。いま一つは、そのような分子集合系が時間軸も含めた時空間で、エネルギー・物質の流れによりいかなる変化(生成→成長→流転)を示すのか、といった視点。このような考えをもとに生命現象にアプローチすることにより、生命体の神秘—自己複製・修復、形態形成、リズム現象、etc—に対する手がかりが得られるものと期待できる。

文 献

- 1) G. Nicolis, I. Prigogine 著 (小島陽之助・相沢洋二訳): 散逸構造, 自己秩序形成の物理化学的基礎, 岩波書店 (1980)
- 2) 吉川研一, 早川俊美: 化学の領域, **34**, 612 (1980)
- 3) 吉川研一: 現代化学, 10月号, 14 (1982)
- 4) R. J. Field, M. Burger, Eds.: Oscillations and Traveling Waves in Chemical Systems, John Wiley & Sons (1985)
- 5) 吉川研一: 膜, **10**, 337 (1985)
- 6) Faraday Symposia of the Chemical Society, No.9, Physical Chemistry of Oscillatory Phenomena, Faraday Div. Chem. Soc. (1974)
- 7) 脇 健, 池田克美, 吉川研一: 化学教育, **32**, 438 (1984)
- 8) T. Teorell: *Z. Physik, Chem. Neue Folge*, **15**, 385 (1958)
- 9) 上田哲男, 小島陽之助: 生物物理, **25**, 91 (1985)
- 10) K. Yoshikawa, K. Sakabe, Y. Matsubara, T. Ota: *Biophys. Chem.*, **20**, 107 (1984); *ibid.*, **21**, 33 (1985)
- 11) T. Ishii, Y. Kuroda, K. Yoshikawa, K. Sakabe, Y. Matsubara, K. Iriyama: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **123**, 792 (1984)
- 12) K. Yoshikawa, T. Ishii, Y. Kuroda, K. Iriyama: 2nd Inter. Conf. Langmuir-Blodgett Films, Schenectady, New York, July 1~4 (1985): *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **133**, 740 (1985)
- 13) K. Yoshikawa, T. Ohnishi, T. Omochi, T. Ota: *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **6**, 733 (1985)
- 14) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 5967 (1983)
- 15) S. Kai, E. Ooishi, M. Imasaki: *J. Phys. Soc. Japan*, **54**, 1274 (1985)
- 16) K. Toko, K. Yoshikawa, M. Tsukiji, M. Nosaka, K. Yamafuji: *Biophys. Chem.*, **22**, 151 (1985)
- 17) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *Biophys. Chem.*, **17**, 183 (1983); *J. Amer. Chem. Soc.*, **106**, 4423 (1984)
- 18) K. Yoshikawa, T. Omochi, Y. Matsubara, H. Kourai: *Biophys. Chem.*, in press.
- 19) K. Yoshikawa, Y. Matsubara: *Langmuir*, **1**, 230 (1985)
- 20) 浜田豊美, 吉川研一, 脇 健: 化学教育, **30**, 323 (1982)