

解 説

ダイナミクスと安定性が交叉する領域の熱力学 — 量子暗号熱力学とプリオン —

桑田一夫

(受取日：2008年3月14日，受理日：2008年5月9日)

Thermodynamics at the Region Where Stability Interferes with Dynamics — Thermodynamics of Quantum Cryptography for Representation of Prion —

Kazuo Kuwata

(Received March 14, 2008; Accepted May 9, 2008)

Physical principle that governs the protein's conformational conversion between different conformers, which are far apart in a phase space, remains unknown. Recent development in NMR techniques enabled us to observe the slow dynamics on the time scale of micro- to milliseconds of nuclei in a protein. However, the nature of such a slow motion is generally not well understood. For example, at room temperature the time constant of the refolding of prion protein is about ~ 100 μ seconds, but that of slow dynamics is between sub-millisecond to milliseconds. During such a slow motion, the native structure has a chance to unfold completely. This kind of slow motion occurs in the critical region where fluctuation interferes with the thermal stability of the conformation.

In order to describe the protein dynamics in a large phase space, here we have constructed a novel representation theory, termed "the thermodynamics of quantum cryptography", which is essentially based on the number theory. We could represent the conformational rearrangement with an extremely low probability in a critical region. This formalism includes the Dirichlet series to represent the partition function, which consists of periodic trajectories with a prime number step. These theories have been employed to interpret the slow dynamics of prion protein as well as its pathogenicity.

Keywords: slow dynamics; conformational rearrangement; perturbation theory;
trace formula; number theory

1. はじめに

本稿では、タンパク質のダイナミクスに関する大域的な描像，及びそれに基づく熱力学関数について述べる。特に，

マイクロ秒からミリ秒のダイナミクスの複雑性と，数理的取り扱いの可能性に関する話題に絞る。このようなダイナミクスは，従来のピコ秒からナノ秒の揺らぎのように高密度で存在するものではなく，まばらに存在している，と考

えられている。

何故、このようなモードが注目されるようになったのだろうか？その理由のひとつは、酵素が機能を果たす際の立体構造が存在密度の高い天然構造ではなく、まばらに存在する遷移状態である、と推定されるところにある。近年、その遷移状態への立体構造変化が、マイクロ秒からミリ秒を要することが分かってきた。¹⁾ もうひとつは、タンパク質の立体構造形成反応がこの時間スケールにあることである。²⁾

近年、タンパク質の立体構造形成に関連する現象のひとつとして、BSE やヤコブ病の原因となるプリオンタンパク質の振る舞いが注目を集めている。³⁾ プリオンタンパク質の立体構造変化が、プリオン病の原因であることは既に確立されている。⁴⁾ プリオンタンパク質の立体構造変換反応においては、プリオンの異常構造が鋳型となり、正常構造を異常構造に変化させる、という描像が提案されている。一見奇妙に感じられるが、よく考えると、構造生物学ではむしろなじみの深い現象であることに気づく。たとえばタンパク質のフォールディング過程では、一過性にダイマーまたはオリゴマー形成を伴うものがある。あるいはアミロイドでは、線維の先端に溶液内のモノマーが付着し、アミロイド構造に変換することにより、伸長する。このような現象が、感染症として注目されるようになってきたのが、21世紀のタンパク質科学の特徴である。このような奇妙な構造変化は、マイクロ秒からミリ秒の時間領域においておきる。更に、この時間領域では、タンパク質もアンフォールディング出来る。

この時間領域を問題にする場合、まずタンパク質の天然構造は熱平衡にあるといってもよいのだろうか？例えば、プリオンの正常構造が異常構造に感染するという事実は、正常構造が必ずしも十分に安定ではなく、より安定な別の構造があることを示している。しかし、我々の経験によると、注意深く精製されたプリオンタンパク質の正常構造は、何年もの間安定に存在する。このような長期間の安定性は、プリオンタンパク質が少なくとも年というタイムスケールにわたりほとんど平衡状態にある、と考える根拠になりうるだろう。

この様子を近年盛んに用いられているフォールディング・ファネル描像で考えてみよう (Fig.1)。縦軸は系のエンタルピー、横軸はコンフォメーション空間を表している。ファネルの上方に存在するタンパク質のランダム構造は、水が流れるように矢印に沿って下方に向かい、やがて安定状態である底に到達する。その間、エントロピーを犠牲にしながら、自由エネルギー極小状態に到る。また、このような安定状態 (天然状態) に至る経路は、無限に存在する。エネルギー曲面は天然状態以外の極小状態も含む。さらに反応速度は、各極小点の間のバリアーの高さにより決まる。

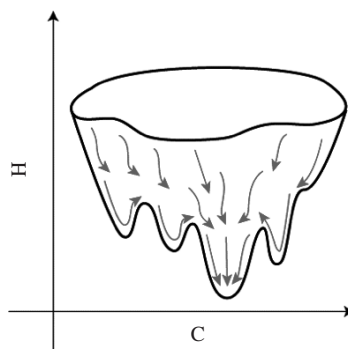


Fig.1 Folding Funnel (H: Enthalpy, C: Conformational Space).

一方、揺らぎのタイムスケールは、ファネル表面の滑らかさによって決まる。このようにして、エネルギー曲面を考えることで、タンパク質の安定立体構造やその間の転移を現象論的に表現できる。

タンパク質の揺らぎのタイムスケールは非常に幅広く、光誘起反応のフェムト秒からプリオン病の数十年までである。プリオンタンパク質の経年変化が立体構造変化と厳密に相關するかどうかは必ずしも明らかではないが、感染性プリオンタンパク質を動物間で継代すると次第に潜伏期が短くなる傾向がある、と言われている。つまり、より感染力の強いものが次第に選択されてくる傾向にある。アミノ酸配列は同じなので、このプロセスも長時間にわたる立体構造の変化である可能性がある。⁵⁾

近年、ストップトフロー法⁶⁾や連続フロー法⁷⁾により、プリオンタンパク質の巻き戻り反応の時定数は、室温で約100マイクロ秒程度であることが分かってきた。つまり、プリオンタンパク質の立体構造形成はタンパク質の中でも極めて速いほうで、ファースト・フォルダーに属する。一方、NMR緩和分散法により、構造揺らぎに伴う化学交換速度 (Fig.2) がプリオンタンパク質でも測定されており、^{8,9)} そのタイムスケールはマイクロ秒からミリ秒のオーダーである。すなわちプリオンの立体構造形成時間と同じくらい、あるいはそれ以上の時間を必要とする。(このような遅い揺らぎを測定するために、連続ラジオ波照射法¹⁰⁾やCPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill) 法¹¹⁾等、種々の方法が開発されており、実験結果の解釈も測定方法に依存しているのが実情である。)

Fig.3は、プリオンタンパク質における遅い揺らぎの分布と、家族性ヤコブ病における病原性変異部位の分布とを比較したものである。両者は完全には一致しないが、その分布は比較的よく似ている。病原性変異があると、正常プリオンタンパク質の熱安定性が低下するか、あるいは位相空

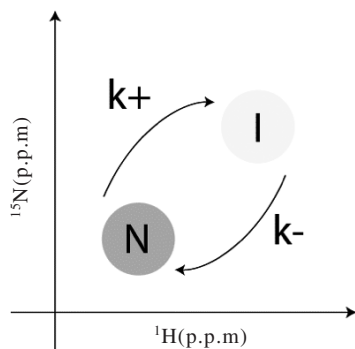


Fig.2 Chemical Exchange.

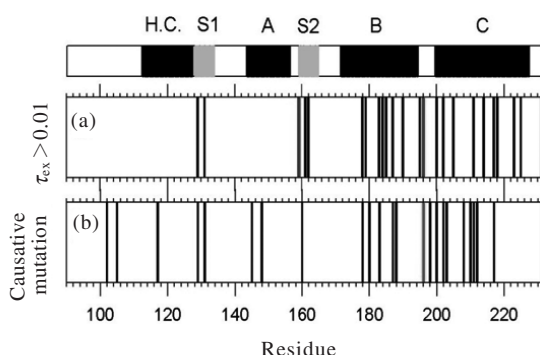


Fig.3 Correlation between fluctuation and thermal stability. Secondary structural regions are indicated by S1, S2 (short β -sheet segment), A, B, C (α -helices) and H.C (hydrophobic cluster). (a) Bars indicate residues exhibiting the slow fluctuation which takes more than 10 milliseconds. (b) Bars indicate residues whose mutations relate to the some pathogenicity.

間における経路が微妙に変化することにより、結果として異常プリオンタンパク質への変換確率が高まるのではないかと考えられる。このように、遅い揺らぎと熱安定性が交叉する領域に、プリオンタンパク質立体構造変換反応が位置している。すなわち、このような遅い交換反応は、プリオンタンパク質全体の立体構造形成反応の周辺のタイムスケールで起きる。このようなダイナミクスと安定性が交叉するような時間領域において熱力学を構築するのが、本稿の主題である。

2. 量子暗号熱力学とは何か？

かなり唐突ではあるが、「量子暗号熱力学」という学問領域を考案した。位相空間内で極めて遠く離れた状態間に相関があるとすれば、それは極めて低い周波数による共鳴現

象と考えてもよいだろうし、また極低温での通信と考えることもできる。通信による情報交換を正しく行える限界として、途中で情報が書き換えられる心配がないよう暗号通信が成り立つことを条件とし、そのような条件の下での熱力学を構築することを試みた。

従来は分子ダイナミクスを調べる方法として、調和振動の周期を求めるためポテンシャル・エネルギーの二次微分 (Hessian) を計算したり、遷移速度を計算するためエネルギー固有値を求めたりした。これらはいずれも、行列の対角項を求める、という線形代数のアルゴリズムに拠っている。しかし、ここでは周期という概念を、もう少し拡張した。

行列を対角化するという操作は、代数的数を扱っていることになる。しかし、このような代数的数でなく、一般的な有限の代数的アルゴリズムに従って生成される数を使用して、より一般に周期というものを考えてもよいように思われる。ここでは、その中で最も基本的な数である、‘素数’ステップで構成される周期を考える。なぜ、素数でなければならないか、というと、暗号操作が、素数 p を法とする有限体上で行われるためである。¹²⁾

分子に状態 A と状態 B とがあるとすると。分子が状態 A にある確率を $\text{Pr}(A)$ 、分子が状態 B にある確率を $\text{Pr}(B)$ とする。分子が状態 B 状態を経由した後 A 状態ある確率を $\text{Pr}(A|B)$ とすると、

$$\text{Pr}(A) = \text{Pr}(A|B)\text{Pr}(B) \quad (1)$$

$$\text{Pr}(A|B) = \text{Pr}(A, B)/\text{Pr}(B) \quad (2)$$

と書けるだろう。しかし、これら二つの状態が、位相空間上極めて遠く離れており、ほぼ相関がないとすると、

$$\text{Pr}(A, B) = \text{Pr}(A)\text{Pr}(B) \quad (3)$$

すなわち、

$$\text{Pr}(A) = \text{Pr}(A|B) \quad (4)$$

が成り立つ、と考えられる。過去に分子が状態 B にあったとしても、現に状態 A に存在するという確率には影響を与えない。この二つの状態は、それくらい遠く離れている。

この場合、状態 A と状態 B とは、丁度、平文と暗号文との関係に近い。つまり、暗号文 B の分布と平文 A の分布が互いに独立である。このような暗号系は、完全守秘性 (perfect secrecy) を有する。

タンパク質が位相空間において、A と B の間を、極めて稀な頻度で行き来するとき、A 状態と B 状態を含む何らかの経路が存在すると考えてもよいだろう。これを、共鳴や周期という呼び方で呼んでもよいが、系を特徴付けるポテ

ンシャル・エネルギーが誤差に埋もれてしまうような場合、系の周期をどのように表現すればよいのだろうか？もしA状態とB状態との間に、何らかの相関があるとすれば、両者の間で少なくとも何らかの情報交換が可能になっていなければならない、と考えられる。

このような情報交換を行う場合、Aから発せられた情報が、他の状態を経由せず、安全にBに届く必要がある。ここでは、そのような通信の仕方（2体通信）で、系全体にわたって情報交換が行われている状態を考える。

本稿では、誤り訂正が可能で、公開鍵通信や量子暗号にも用いられる、素数 p を法とする有限体 Z_p を用い、系全体の安全な通信が行われていると考え、そのような系の平衡状態を求める。系の平衡状態を定式化するためには、系の非平衡やそのダイナミクスも注意深く考えなければならない。

3. 素数 p を法とする有限体について

このような暗号理論の基礎となるのは整数論である。¹³⁾ここで、 Z は、整数全体のなす集合 $\{\dots, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, \dots\}$ とする。さらに、環と体を定義しておく。環とは、集合 A が2種類の2項演算 $x+y$ と xy を持ち、 $(x, y \in A)$ を持ち、次を満たすとき環（Ring）という。

- (i) $x+y=y+x$
- (ii) $(x+y)+z=x+(y+z)$
- (iii) 任意の x に対して、 $x+0=x$ をみたす元 0 が存在する
- (iv) 各元 x に対して $-x$ と書く元が存在して $x+(-x)=0$
- (v) (分配則) $x(y+z)=xy+xz$
- (vi) (結合則) $x(yz)=(xy)z$
- (vii) 任意の x に対して $1x=x$ をみたす元 1 が存在する
- (viii) $xy=yx$

特に、(viii)を満たすとき、可換環（Commutative Ring）という。また、

- (i) 可換環であり、
- (ii) $A \neq \{0\}$,
- (iii) また、 A で 0 以外の元は可逆である（ $x \in A$ で、 $xy=1$ となる $y \in A$ が存在する）、

という条件を満たすとき、体（Field）という。

整数論の基礎となる概念が有限体である。有限体とは別名、ガロア体とも言い、有限個の元しか含まない体を指す。 p を素数とすると、 $Z/pZ (=F_p)$ は、 p 個の元を持つ有限体になる。ガロア体を用いた通信では、リード・ソロモン符号による誤り訂正が可能となる。誤り訂正が可能な通信を、長距離の共鳴と考えると、本論文の様な熱力学を構築できる。

具体的には、素数 p を法とする体系、 Z_p は、 $0, 1, \dots,$

$p-1$ の p 個の要素からなる有限体である。素数 p を法とする代数では、 0 で割ることを除き、四則演算が自由に行える。特に、ガロア体 $GF(p^n)$ では、受信した情報の誤り訂正が可能となっている。 Z_p に比べると、 GF のほうが広いが、ここでは、RSA暗号、量子暗号等への応用も考慮し、 Z_p からなる通信を行うための素数周期から構成される系を考える。この描像によれば、極めて遠く離れた位相空間領域においても、極めて大きい素数を法とした Z_p を用い、安全な情報交換を行うことが可能である（フロギストン「暗号」も参照されたい）。

4. 詳細釣り合いと周期軌道

プリオンタンパク質の長期間の安定性（平衡）を担保するためには、このような遅い揺らぎに関しても、何らかの形で詳細釣り合いに似た原理が成り立っている、と考えてよいだろう。詳細釣り合いは、中間体 i から中間体 j に遷移する確率と j から i に遷移する確率とは等しい、ことを主張する。

$$P(i \rightarrow j) = P(j \rightarrow i) \quad (5)$$

これを、平衡系の周辺にどのように接続してゆくか、を考えることは、ダイナミクスを考える手がかりになる。ここでは、 i と j が必ずしも特定の立体構造を指すわけではなく、揺らいでいる状態のアンサンブルと考える。このことは、Fig.2のように熱的に揺らいでいる状態も、平衡状態と考えると直観的に理解できるだろう。

Fig.2に見られるように、化学交換に関与するマイクロ秒からミリ秒の遅い構造揺らぎは、位相空間内で再帰的であり、これに関与するタンパク質の位相空間内における軌道は、周期的である、と考えてよいだろう。NMRによる観測においては、原子を一つ一つ確認しているので、スペクトルが全体として安定であるということは、分子内座標における原子一つ一つの軌道も、周期的であり、かつ詳細釣り合いが成り立っていると考えてよいだろう。但し、(5)を満たしていれば良いので、反応速度（原子が周期軌道内を回る速度）は不均一であっても構わない。まず詳細釣り合いをどのように、周期軌道からなる周辺の系に拡張すればよいのか、を考えてみよう。

周期軌道系においては、様々なタイムスケールの周期が存在するので、ある時間スケールで観測したとき、(5)が観測時間の範囲内では、必ずしも成り立たないことがありうる。例えば、タンパク質においては、フェムト (10^{-15}) 秒の電子の揺らぎから、10年 ($\sim 10^8$ 秒) 程度のオーダーで起きる立体構造変化の揺らぎくらいまでが知られている。このようなタイムスケールの広い系では、観測時間より十分早いモードは、平均化されているが、観測時間に近いモ

ードは、ゆっくり揺らいでいる。ところが、観測時間より長いモードが存在すると、系全体がゆっくりと変化することになる。しかし、これが真の平衡にあれば、観測時間を長くすれば、再び平均化され、全体として平衡になろうとするだろう。このような場合も、ここでは広義の平衡と考えることにする。勿論、あるタイムスケールで切断することも可能である。このときには、有限体の位数をある素数以下に制限すればよい。

5. 周期軌道間の遷移

タンパク質1分子の立体構造間の遷移が、周期軌道間で起きる場合を考えてみよう (Fig.4)。周期軌道間で、詳細釣り合いが成り立つためには、次の関係式を満たす必要がある。少なくとも右回りと左回りの回転が時間平均および空間平均でキャンセルしなければ、永久熱機関が可能となる。従って、次の式が成り立たなければならない。

$$\sum p_i \tau_i = 0 \quad (6)$$

ここで τ_i は滞在時間であり、 p_i は素数を表すが、ここでは右回りを+符号、左回りを-符号とする。例として、二つのサイクルでこれが成り立つ場合を考えてみると、次のようなDiophantine近似となることがわかる。

$$p_i \tau_1 + q_i \tau_2 = 0 \quad (7)$$

$$\alpha = -\tau_2/\tau_1 = p_i/q_i \quad (8)$$

これは、滞在時間の比 (実数) を素数の比で近似することに相当する。より正確に近似できればより厳密に詳細釣り合いが成立し、真の平衡に近くなるか、或いはそのような遷移が起きる確率が高くなる。ここで、 p_i と q_i の最大公約数は1である。

$$(p_i, q_i) = 1 \quad (9)$$

この時、 α は次の連分数により、表現される。

$$\alpha = \{a_0; a_1, a_2, \dots, a_i\} = a_0 + 1/(a_1 + 1/(a_2 + 1/\dots + 1/a_i)) = p_i/q_i \quad (10)$$

ここで、

$$p_0 = a_0, q_0 = 1, \{a_0, a_1\} = a_0 + 1/a_1 = \frac{a_0 a_1 + 1}{a_1} = \frac{p_1}{q_1} \quad (11)$$

とおくと、

$$\begin{bmatrix} a_0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_1 & p_0 \\ q_1 & q_0 \end{bmatrix} \quad (12)$$

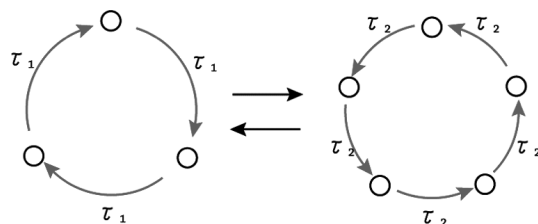


Fig.4 Detailed balance between periodic orbits.

$$\begin{bmatrix} a_0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \dots \begin{bmatrix} a_i & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_i & p_{i-1} \\ q_i & q_{i-1} \end{bmatrix} \quad (13)$$

従って、次式が成り立つ。

$$p_i q_{i-1} - p_{i-1} q_i = (-1)^{i-1} \quad (14)$$

p_i と q_i は、以下のようなモジュラー群を形成することがわかる。

$$z \rightarrow z' = \gamma(z) = \frac{p_i z + p_{i-1}}{q_i z + q_{i-1}} \quad (15)$$

このようなモジュラー群に関しては、Hecke固有値が定義できる。¹⁴⁾ 従って、閉ループ間の詳細釣り合いを満たすような遷移は、数論的な固有値問題の解となることが分かる。

6. 周期軌道間の干渉

さらにこのような周期軌道は、タンパク質のような多自由度系からなる位相空間においては、複数存在すると考えられる。また、それらは複雑に交差し、その間の干渉も存在する (Fig.5)。このような場合、詳細釣り合いを満たしながら、系の状態は拡散してゆく、と考えられ、系の状態が再帰的であるかどうかは、観測時間に依存することになる。また、系の拡散速度は、以下の式で表現されることが知られている。¹⁵⁾

$$\tau_D \approx \frac{1}{\omega} \frac{1}{\varepsilon} e^{1/\varepsilon} \quad (16)$$

ここで、 ω は摂動が存在しない時の周波数、 ε は可積分系ハミルトニアンに対する非線形摂動項にかかる係数である。また、

$$a = \frac{2}{12\zeta + 3N + 14}, \zeta \geq \frac{1}{2} N(N-1) \quad (17)$$

であり、 N は周期軌道に関わる自由度を表している。実際、系全体の自由度は大きくても、遅い周期を持つ軌道の個数が限られていれば、このような拡散の効率も悪くなり、タンパク質内部の極めて遅い揺らぎを力学的に説明する根拠

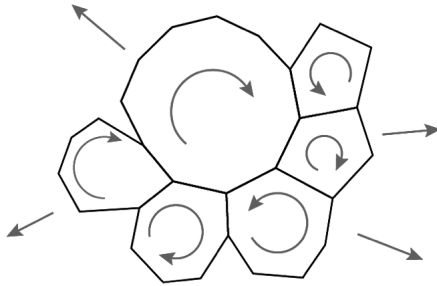


Fig.5 Diffusion of random fluctuation through the interference between periodic orbits.

のひとつとなるだろう。

遥動散逸定理は、摩擦などのエネルギー散逸の機構が、熱平衡状態でのゆらぎと密接に関連していることを表現している。たとえば、柔らかい部分は、エネルギー散逸を伴う生理的機能に関係があり、これに対し固い部分は、タンパク質立体構造の保持に関与している、と考えられる。上述の周期軌道に関する描像は、線型応答に関して言えば、そのフーリエ成分そのものである。

7. 素数ステップ周期軌道から構成される系の熱力学

では、素数ステップから成る周期軌道が与えられたとき、熱力学をどのように構成すればよいのだろうか？ミリ秒の遅い揺らぎが生起する間には、タンパク質の立体構造が出来たり壊れたりする。このような場合、局所的に定義されたポテンシャルエネルギーの勾配はゼロに近く、自由エネルギーへの寄与も少なく、軌道が通過する位相空間の体積が実質的に熱力学的性質を決定する、と考えてもよいだろう。

まず、シャノン・エントロピーから始める。 M 個の状態があるとすると、

$$I = \sum_{i=1}^M p_i \ln p_i \quad (18)$$

p_i は、 i 状態の確率 ($\sum_{i=1}^M p_i = 1$)、 O を観測量 ($O = \sum_{i=1}^M p_i O_i$) とすると、

$$\sum_{i=1}^M O_i \delta p_i = 0 \quad (19)$$

及び

$$\sum_{i=1}^M \delta p_i = 0 \quad (20)$$

が成り立つ。

エントロピーが平衡にある状態を考えると、

$$\delta I = \sum_{i=1}^M (1 + \ln p_i) \delta p_i = 0 \quad (21)$$

が成り立つ。

ここで、1 を消去し、式(19)と式(20)に、適当な係数を掛けただけで、その和をとると、

$$\sum_{i=1}^M (\ln p_i - C + \beta O_i) \delta p_i = 0 \quad (22)$$

となる。つまり、

$$p_i = \exp(C - \beta O_i) \quad (23)$$

これは、系の確率分布を表す。また、エントロピーは、

$$S = -C + \beta O \quad (24)$$

となる。

$\sum_{i=1}^M p_i = 1$ より、分配関数を Z とすると、

$$C = -\ln Z \quad (25)$$

$$Z = \sum_{i=1}^M \exp(-\beta O_i) \quad (26)$$

である。

次に、タンパク質が位相空間内で運動している様子を考えよう。

タンパク質の時刻 t における位相空間内での座標を $x(t)$ とすると、 Δt 時間後には

$$x(t + \Delta t) = f(x(t)) \quad (27)$$

に移る、とする。

これを繰り返すと

$$x(t + n\Delta t) = f(x(t + (n-1)\Delta t)) = f^2(x(t + (n-2)\Delta t)) = \dots = f^N(x) \quad (28)$$

となる。

ここで、 $x(t)$ と $x(t + \Delta t)$ との距離を、 δ_0 とすると、

$$\delta_i = |f'(x(t))| \delta_0 \quad (29)$$

また

$$\delta_i = |f'(x_{i-1})| \delta_{i-1} \quad (30)$$

とすると、

$$\delta_N = \prod_{n=0}^{N-1} f'(x_n) \delta_0 = \exp[NW_N(x_0)] \delta_0 \quad (31)$$

ここで、

$$W_N(x_0) = (1/N) \sum_{n=0}^{N-1} \ln |f'(x_n)| \quad (32)$$

である。ここで、 $\ln |f'(x)|$ を観測量と考え、リャプノフ指数として、

$$\lambda = \lim W_N(x_0) = \int dx \rho(x) \ln |f'(x)| \quad (33)$$

が定義できる。ここで $\rho(x)$ は、不変密度を表す。このリャ

プノフ指数が、時間発展に伴う位相体積の変化を与え、系のエントロピーに寄与する。

このとき、分配関数として、

$$Z_N = \sum_{k=1}^I \exp[-\beta N W_N(x_0^{(k)})] = \sum_{k=1}^I \exp[-\beta \sum_{n=0}^{N-1} \ln |f'(x_n^{(k)})|] \quad (34)$$

を定義する。ここで、 I は、初期値の数を表している。

次に化学ポテンシャル (μ) は、時間発展のステップ数 N に付随するものとする。すなわち、

$$\tilde{Z}(s, \beta) = \sum_{N=1}^{\infty} Z_N(\beta) \exp(\beta \mu N) \quad (35)$$

と書けるだろう。

ここで、逃散率を

$$s = \exp(\beta \mu) \quad (36)$$

とした。

ここで、遷移を繰り返して、いつかは元の位置に戻るような周期軌道を考える。このような状態は、固定点と考えることができる。

$$f^p(x^*) = x^* \quad (37)$$

p は周期軌道の素数ステップ数を表す。

そのとき、グランド・カノニカル・アンサンブルの分配関数は、

$$\tilde{Z}(s, \beta) = \sum_p s^p Z_p(\beta) = \sum_p s^p \sum_j \exp[-\beta p W_p(x^{(j)})] \quad (38)$$

と書ける。ここで、

$$E_p = p W_p(X^{(p)}) \quad (39)$$

と置く。ここで $X^{(p)}$ は、初期条件の異なる軌道 $x^{(j)}$ を適当に分割して並び替え、素数サイクル要素に還元した各要素軌道を表す。従って、

$$\tilde{Z}(s, \beta) = \sum_p p s^p \exp(-\beta E_p) = \sum_p \exp(-\beta E_p + \ln p + p \ln s) \quad (40)$$

ここで、Dirichlet 級数を導入する。すなわち、

$$D(s) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{a_n}{n^s} = \sum_{n=1}^{\infty} a_n \exp(-s \ln n) = \sum_{n=1}^{\infty} a_n \exp(-s E_n) \quad (41)$$

ここで、 $E_n = \ln n$ である。これは、整数に関する和であるが⁵、Dirichlet 級数はさらに

$$\ln D(s) = \sum_p (1 - a_p p^{-s} + p^{k-1-2s})^{-1} \approx \sum_p \log \left(\frac{1}{1 - a_p p^{-s}} \right) = \sum_p \sum_{r=1}^{\infty} \frac{a_p^{-(r+1)s} p^{-rs}}{r} \quad (42)$$

と素数の和で表すこともできる。この表現を使えば、式(32)、(40)より、

$$\beta E_p = \beta p W_p(X^p) = \beta p / N \sum_p \ln |f'(X_p)| \approx a_p p^{-s} \quad (43)$$

これから、

$$\beta p \sim a_p \quad (44)$$

及び

$$\ln |f'(X^{(p)})| \sim p^{-\beta} \quad (45)$$

という対応関係があることが予想される。ここで、 a_p は前述のヘッケ固有形式¹⁶⁾に対応するものである。さらに $\tilde{f}'(X^{(p)})$ は、軌道を分割して並び替えた各要素軌道における平均速度を表している。この様な並び替えは常に可能であり、式(41)から式(42)への変換に対応する。式(45)は多体系におけるダイナミクスの素過程が素数 (その $-\beta$ 乗) により合理的に表現しうる可能性を示している。このように、多体系の素過程は素数に関連する数論と深く結び付いている。¹⁷⁾ また、本稿において、有限体の範囲内において熱力学を構築することが可能であることが明らかとなった。このような熱力学においては必ずしも解析的な極限操作は必要なく、揺らぎを適切に取り入れることにより、古典的热力学パラメーターの定式化が可能である。

8. 素数ステップ周期軌道から構成される系の時間相関関数

文献¹⁴⁾では、NMR 緩和時間が⁸、ゼータ関数で表現可能であることを述べた。このようにゼータ関数は、タンパク質のような多体系を原子レベルで記述する際のキーワードであるのかもしれない。多体系では、解析的な解を求めることはできない。しかし、数論的関数を使用した漸近解の存在可能性は、否定されていない。上述の分配関数から、どのように実験結果が得られるだろうか？

タンパク質溶液中においては、天然構造のみでなく、まばらに存在する複数の高エネルギー状態の存在が⁸NMR 緩和実験において確認されている。このような、稀な構造のポピュレーションは、式(40)で表現される可能性がある。なぜならば、このように考えると、観測時間に依存して、いくらかでも遅い揺らぎが存在することが可能となるためである。タンパク質のような複雑系の揺らぎに対しては、このような、ダイナミクスと安定性が交叉するような表現がむしろ現実的であろう。これ以外にも、ネットワーク理論

の中にリーマンζ関数が登場する。スケール・フリーモデルでは、ネットワークの各ノードが k 個のノードと連結している確率は、

$$P_k = \frac{k^{-\alpha}}{\zeta(\alpha)} \quad (46)$$

で表わされる。このように、暗号理論や情報理論は、本質的に数論にその基礎を置いている。分子理論においても、本稿で述べたように内部エネルギーをエントロピーを用いて定式化しなおすことにより、その数学的構造は、情報理論に本質的に似かよってくる。

9. 創薬によるタンパク質立体構造の制御

プリオンタンパク質においては、マイクロ秒からミリ秒の揺らぎを起こす残基が分子内に広く分布しており、その分布が、家族性ヤコブ病の原因となるアミノ酸変異部位の分布とよく似ている。^{8,9)} このことは、天然構造における遅い揺らぎと安定性が交叉する領域が、異常型構造への転換に関係している、と考えられる。逆に原子レベルにおいて、遅い揺らぎや安定性に関わる部位が同定されれば、そのような部位に結合する低分子化合物を、論理的に設計・合成することが可能となる。実際そのように戦略的に設計された分子量420の低分子が、異常プリオンタンパク質に感染した動物の寿命を優位に延長させることが証明された。⁹⁾ タンパク質のコンフォメーションを人為的に制御できる可能性が出て来た。

生物物理学の本格的な医学応用が、今漸く、始まろうとしている。その基礎理論は、原子分解能でのダイナミクスを、いかに厳密に記述できるか、にかかっている。今後、このような原子レベルでの構造安定性やダイナミクスに基づく論理的創薬が発展することを願っている。

タンパク質に見られる“遅い揺らぎ”は、まばらに存在し、タンパク質の個性に強く依存する。“遅い揺らぎ”が、至る所に存在するタンパク質もあれば、どこにも見られないタンパク質も存在している。その役割は、タンパク質の生理機能に直結している、と言っても過言ではない。さらに、低分子によるこのモードの制御は、創薬につながる。従って、このモードの研究は、生命を客観的に理解するための“入り口”である、といっても良いだろう。

文 献

- 1) K. Kuwata, *Magn. Reson. Med. Sci.* **1**, 27 (2002).
- 2) K. Sugase, H. J. Dyson, and P. E. Wright, *Nature* **447**, 1021 (2007).
- 3) S. B. Prusiner, *Science* **216**, 136 (1982).
- 4) S. B. Prusiner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **95**,

- 13363 (1998).
- 5) G. Legname, I. V. Baskakov, H. O. Nguyen, D. Riesner, F. E. Cohen, S. J. DeArmond, and S. B. Prusiner, *Science* **305**, 673 (2004).
- 6) G. Wildegger, S. Liemann, and R. Glockshuber, *Nat. Struct. Biol.* **6**, 550 (1999).
- 7) A. C. Apetri, K. Maki, H. Roder, and W. K. Surewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 11673 (2006).
- 8) K. Kuwata, Y. O. Kamatari, K. Akasaka, and T. L. James, *Biochemistry* **43**, 4439 (2004).
- 9) K. Kuwata, N. Nishida, T. Matsumoto, Y. O. Kamatari, J. Hosokawa-Muto, K. Kodama, H. K. Nakamura, K. Kimura, M. Kawasaki, Y. Takakura, S. Shirabe, J. Takata, Y. Kataoka, and S. Katamine, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 11921 (2007).
- 10) C. Deverell, R. E. Morgan, and J. H. Strange, *Mol. Phys.* **18**, 553 (1970).
- 11) Z. Luz and S. Meiboom, *J. Chem. Phys.* **39**, 366 (1963).
- 12) J. A. Buchmann, "Introduction to cryptography", Springer (1999).
- 13) M. Waldschmidt, P. Moussa, J.-M. Luck, and C. Itzykson (Eds.), "From Number Theory to Physics", Springer (1995).
- 14) 桑田一夫, 数理科学 **499**, 45 (2005).
- 15) Н. Н. Нехорошев, Успехи математических наук **32**, 6 (1977).
- 16) A. Poorten, "Notes on Fermat's last theorem", John-Wiley & Sons (1996).
- 17) D. Ruelle, "Thermodynamic formalism", Addison-Wesley (1978).

要 旨

ピコ秒から数十年にわたる極めて複雑なタンパク質ダイナミクスの大域的描像を、数論的手法を用いて構築した。またこれに基づく新たな熱力学を定式化し、プリオンタンパク質に見られるような広い構造空間におけるタンパク質コンフォメーション変化に関わる諸問題に適用した。



桑田一夫 Kazuo Kuwata
岐阜大学大学院医学系研究科, Graduate School of Medicine, Gifu Univ., TEL. 058-230-6143, FAX. 058-230-6144, e-mail: kuwata@gifu-u.ac.jp
研究テーマ：プリオンタンパク質を突破口とする生物学革新
趣味：メモ、自転車