50 周年記念

特集 日本発の生物物理学

きらいきらいも好きのうち

—大島泰郎先生に応えて—

澤井 哲

東京大学大学院総合文化研究科

正直にいおう。私は生物物理学会が苦手である。いや、どの学会もあまり好きになれないといったほうが正確で、「分野」という研究内容の囲い方や、囲う範囲に違和感や閉塞感を感じるためだろう。そんな、ねじ曲がった私に、学会 50 周年記念特集で大島泰郎先生が書かれた「生命とは何か」という記事にリプライせよとのお達しである。大先輩の記事の後で、何を述べても蛇足となることは避けられないが、生命とは何かについて、また、その問いを生物物理学会で発することについて、少しでも付け加えさせていただく。

「これからの生物は虫好き少年ではなくて、物理学が得意な者でこそできる側面が重要になる」。早稲田大学の学生歓迎会か何かの席での石渡信一先生の一言で、私の世界観は一変した。相澤洋二先生に、非線形力学系、カオス理論を学び、生き生きとした動態を特徴づけることで「生命とは何か」に近づきたいという思いがますます強くなった。特に指摘すべきは、非線形力学系の分岐理論¹⁾の考え方である。これは生物の自己組織化、複製、パターン形成、振動といった秩序が形成される条件を微分方程式の世界で理解する術をあたえてくれる。その後も沢田康次先生から「生きている状態の物理学」²⁾を、時空間の動態から考えることを叩き込まれた。こうした経緯が私の研究の重要な軸足となっているので、私は大島先生のいう「ヒマなときに少し考えてみたことがある程度…真剣に取り組む課題と見なされていない」問題を毎日、真剣に考えてきた相当レアな人間だ。科学者名利につきる。

ウイルスは死んでいる。自己集積と自己組織化は混同して使われることが多いが、自己集積は自由エネルギー最小の状態として理解できる平衡状態での構造、自己組織化は非平衡状態下³⁾で維持される散逸構造¹⁾である。ウイルスは、核酸とコートタンパクを試験管内でパッケージしても構築できる平衡状態の構造をとる。構造の維持に代謝を必要とせず、その特徴や機能はそれを構成する分子の性質に還元できることが多い。しかし細菌や真核細胞を特徴づける内部構造や細胞そ

のものは、そういうわけにはいかない。これには死ぬという過程がある。それは非平衡状態が維持されないという意味での死である。生死は部分に還元できないシステムレベルの性質で、本質的に不可逆である。

生命とは何かを考える上で、起源を気にするのはよくわかる。これについては、昨年ノーベル生理学医学賞を受賞した Jack Szostak 先生らのグループを始め⁴⁾、膜と核酸による構成系⁵⁾、合成ゲノム系⁶⁾などが報告され、研究は進展している。大島先生の「Urey-Miller の実験から出ていない」とは手厳しすぎるが、複雑な系の初期条件、境界条件を知ることは依然として難しい。系が動的に維持されている状態（力学系のアトラクター）にあること。そこに細胞を合成できない難しさがある。流れと配置の初期値、境界値問題がきわめて限定されているのである。

そこで、人工的・構成的アプローチに相補的なものが考えられる。細胞や細胞集団について、生きている状態が別の生きている状態へ遷移する際の動態⁷⁾を追うことで、生きている状態について理解するという視点である。アトラクター間遷移として細胞の動態をみることは、細胞分化⁸⁾を考える上で近年定着しつつあるが、これを提唱したのは金子邦彦先生。これも日本発の生物物理学となりそうだ。

私はこうした状態間の遷移を、細胞性粘菌で調べてきた^{9), 10)}。飢餓状態が引き金となって数百から数十万個の細胞が、走化性誘因物質としてサイクリック AMP (cAMP) をリレーし、その波に向かって集合し、多細胞体制（子実体）を構築する。こうした現象は、非平衡系における自己組織化の典型で、化学反応系の BZ 反応に出現する振動と波によく似ている。しかし、均一な化学反応系と違って、このパターンにズームアップすると反応分子に行き着く前に、細胞がみえる。このレベルでは、細胞運動、環境応答など、1 細胞における自律的なダイナミクスがあり、これが集団のダイナミクスと齟齬なく展開する。このようにミクロとマクロの動態が互いに影響を与え、階層をこえて

Comments to 'Biophysics and "What is Life?"

Satoshi SAWAI

Graduate School of Arts and Sciences, University of Tokyo

状態が遷移するという特性は、生命機能を探索する上で大切である。

ERATO 金子複雑系生命プロジェクトの一環として行った研究¹⁰⁾で、最近とても面白いことがわかった。FRET法を用いて、顕微鏡下で生きた状態で細胞内 cAMP を測定したところ、隔離された1細胞では、cAMP の振動はおろか、一過的な濃度変化すらほとんどみられない。それでも辛抱強く、データを集めると、きわめて低い確率で一過的な細胞質中の cAMP の上昇がみられる。

こうした観察から、予めリーダー的な役割を担っている固有の細胞は存在しないことがわかった。では、自発的な cAMP の振動はいかにして出現するのだろうか。細胞外に cAMP を 1 nM ほど付加すると、一過的な cAMP の上昇が1細胞レベルでみられる。さらに cAMP 濃度をあげると、応答に減衰がみられなくなり、細胞質中の cAMP は周期的に変動しつづけるようになる。これは、細胞外 cAMP の濃度が1細胞レベルでの分岐パラメータとなっていることを示しているのだが、細胞外 cAMP は細胞が自ら放出しているのだから、自己チューニングが実現されている。

大島先生が述べられているように「生命とは自己複製し代謝する機械という立場」がある。自己複製するだけなら、反応拡散系のスポットパターン¹¹⁾や、リポソーム¹²⁾などがある。したがって、「自己複製し代謝する」は非平衡系の動力学の特性である。一方後者の「機械」とは一体何を指すのか。古典的な機械論は

入力に対して、一意的に出力が決まる受動的な存在だ。大島先生が指摘された「ドーマント状態」は、これに近いかもしれないが、機械的な描象はたいてい生物に当てはまらない。私は、古典的な機械と、生物との決定的な違いは、階層をまたいで出現する「自発性」の存在だと思う。大沢文夫先生以来、自発性は日本発の生物物理学を特徴付けるテーマの1つだ。自発性は生きている状態とほぼ等価である。面白いことに、粘菌集団で振動が現れるのは1細胞の振動が出現するはるか手前、細胞外 cAMP 濃度が pM のレンジである。これは、細胞が分子1個を認識するかしないかの、ぎりぎりのところだ。これが、非線形性の強い細胞内の興奮的な応答性とカップルすることで、いわゆる閾値下の確率的な現象が誘起される。そして、これにより粘菌集団で振動がひとたび起こると、細胞外 cAMP 濃度は一過的に μM のレンジまであがるため、cAMP は細胞レベルでも一過的に振動状態に陥る。このように、細胞とその集団がみせる状態遷移は、自分が周りを定義し、周りが自分を定義する循環的、かつ動的な性質をもっている。1細胞レベルの動的な不安定性と、集団レベルの動的な不安定性が互いに誘起しあい、整合性を保つことで、一見ほとんど何もないところから自発的な振る舞いが出現するのである。

営みとしての科学にも、これと似た問題がある。学会の性質を決めるのは学会員の興味や能力、逆に学会員の研究も人との出会いや研究費など、学会によって影響される。私が学会が苦手なのは、このミクロとマクロの関係のために、研究の自由度を自分で制御できない現実に直面するからだろう。もちろん、私のきらいきらいも好きのうちだ。誰もやりたがらない「生命とは何か」に愚直に挑んできた私でも、ここで記事を書いている。やはり生物物理学の懐は深い。我が道を行く研究者の自発性を引き出す場であり続けて欲しい。

文 献

- 1) G. ニコリス, I. プリゴジンス (1980) 散逸構造—自己秩序形成の物理学的基礎— (小島陽之助, 相澤洋二訳), 岩波書店.
- 2) Musha, T., Sawada, Y., eds. (1994) *Physics of the Living State*, IOS Press.
- 3) 相澤洋二 (2007) 生物物理学ハンドブック第10章 生物物理の諸概念「10.1 非線形・非平衡」朝倉書店.
- 4) Budin, I., Szostak, J. (2010) *Annu. Rev. Biophys.* **39**, 245-263.
- 5) Sunami, T. *et al.* (2010) *Methods Mol. Biol.* **607**, 243-256.
- 6) Gibson, D. G. *et al.* (2010) *Science* **329**, 52-56.
- 7) 金子邦彦 (2009) 生命とは何か—複雑系生命科学へ 第2版, 東京大学出版会.
- 8) Huang, S. (2009) *Development* **136**, 3853-3862.
- 9) Sawai, S. *et al.* (2005) *Nature* **433**, 323-326.
- 10) Gregor, T. *et al.* (2010) *Science* **328**, 1021-1025.
- 11) Pearson, J. E. (1993) *Science* **261**, 189-192.
- 12) Takakura, K. *et al.* (2003) *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 8134-8140.

図 1 細胞性粘菌の集合時の cAMP 振動のライブイメージング。(上) 約 200 個の集団のスナップショット。(下) 時系列の例。(電子ジャーナルではカラー)