「生物物理」刊行 60 周年記念 連続座談会 III

生物物理学の概念と展望

座
談
会

出席者

今井正幸（東北大学）、古賀信康（生命創成探究センター・分子科学研究所）、
佐甲靖志（理化学研究所）、原田慶恵（大阪大学）、
古澤 力（理化学研究所・東京大学）

司会

澤井 哲（東京大学）、田口英樹（東京工業大学）

生物物理誌の創刊 60 周年を記念する連続座談会の第三回（最終回）は、生物物理学の諸分野における重要な概念や今後の展望などについて語っていただきました。座談会の参加者は、今井さん（ソフトマター）、古賀さん（タンパク質設計）、佐甲さん（細胞情報）、原田さん（ナノ計測）、古澤さん（普遍生物学）です。また司会を澤井さん（生命システムの物理学）と田口さん（タンパク質科学）をお願いしました。生物物理の諸分野における重要な概念は？ 新しい概念はどのようにして生み出されるのか？ 生物における物理とは？ 機械学習が発展した未来はどうなるのか？ 今後の目標は何か？ など、様々な話題について熱い議論が交わされました。皆さんもぜひ一緒に、これまでとこれからの生物物理学に想いを馳せてみてください。

田口&澤井 本日は「生物物理学の概念と展望」についての座談会を開催します。はじめに自己紹介を兼ねて、ご専門分野における重要な概念、ご自身が現在の研究分野に入るきっかけなどがあれば聞かせてください。

田口 私は大学院生のときから分子シャペロンの研究をしてきました。そこから派生してアミロイドやプリオン、さらには非典型的な翻訳現象などを研究対象としています。背景にある最も重要な概念はアンフィン

ゼンのドグマ¹⁾です。修士課程のときに恩師の吉田賢右先生が「タンパク質のフォールディングのドグマは本当か？」というテーマを出されたのがきっかけで、それを脅かすと思われた概念がそのまま研究テーマになってきました。

古賀 もともとは高田彰二先生の研究室でタンパク質の折りたたみと分子モーターを分子動力学シミュレーションで研究していました。その後ワシントン大学のベーカー（David Baker）の研究室でタンパク質設計の研

Discussion Commemorating the 60th Anniversary of SEIBUTSU BUTSURI III: Concepts and Perspectives in Biophysics

Masayuki IMAI¹, Nobuyasu KOGA^{2,3}, Yasushi SAKO⁴, Yoshie HARADA⁵, Chikara FURUSAWA^{4,6}, Satoshi SAWAI⁶ and Hideki TAGUCHI⁷

¹Tohoku University, ²ExCELLS, ³Institute for Molecular Science, ⁴RIKEN, ⁵Osaka University, ⁶The University of Tokyo, ⁷Tokyo Institute of Technology

究を始め、今も続けています。この分野での重要なパラダイムの一つは、田口さんの話されたアンフィンゼンのドグマ、二つ目は郷信広先生が提唱された**整合性原理**²⁾です。三つ目は、手前味噌ですが、私たちが見つけた**主鎖構造ルール**³⁾です。タンパク質デザインでは側鎖が重要と思うかもしれませんが、側鎖から主鎖に視点を変えたのがパラダイムシフトだと思います。

原田 理学部生物学科の出身で、当時は生物物理とは縁がなかったですが、タンパク質の素晴らしさを少しでも知りたいと思っていました。卒業研究でゾウリムシの研究を始め、縁があって博士課程から阪大基礎工の大沢文夫先生の研究室に移ったことが生物物理との出会いでした。しかしゾウリムシの研究は複雑で難しく悩んでいたところ、たまたま柳田敏雄先生に声をかけてもらい、博士2年から筋収縮の分子メカニズムの研究を始め、どっぷり生物物理学にはまりました。分子モーターのメカニズムを調べるためには個々の分子を直接見る必要があると思い1分子イメージングの技術を開発しました。その後、RNAポリメラーゼの研究や、細胞内の温度を測る研究もしています。この分野での重要な概念はブラウン運動ですね。ブラウン運動がタンパク質の機能に重要な役割を果たしているというのが肝なのかなと思っています。

佐甲 ももとは生体膜の研究をしていました。1970年代に**シンガー・ニコルソンのモデル**⁴⁾が提唱され、膜の問題はダイナミクスの問題になりました。そこからのパラダイムシフトはLLPS、今はやりの液-液相分離ではなく、膜の脂質の相分離でした。細胞膜は外界と情報のやり取りを行う場所ですので、その後は情報処理機能の研究を始めました。シグナル伝達の研究を情報処理の研究に変えることができたなら、それは一つのパラダイムシフトかもしれません。

非平衡の物理学ならば生物につながる（澤井）

澤井 私は自己組織化という概念に興味があります。大学生の頃、物理学がなぜ人間とつながらないのだろうと不思議でした。学部3年のときに、**イリヤ・プリゴジン**の研究室にもいたことのある相澤洋二先生の統計力学の授業で自己組織化のことを知り、非平衡の物理学ならば生物につながるのではないかと思い、細胞性粘菌などのリズムやパターン形成の研究をしてきました。プリゴジンらが進めた散逸構造理論は低自由度の世界ですが、大自由度力学系の世界については金子邦彦さんが、まるでアイドルのシングルレコードのように論文を量産していたのがちょうどその学生の時期

で、まだ生物を対象としていなかった頃ですが、散逸構造の先の問題として認識していました。

古澤 大学院では細胞進化の計算機シミュレーションをしていましたが、学位取得後から実験を始めて、今は実験室進化も研究しています。高校のときはPCを使ってカオスやフラクタルなどをプログラミングして遊んでいました。大学で学んだ物理がそれとは違うなと思っていたときに、澤井さんとかぶりますがプリゴジンの『混沌からの秩序』⁵⁾を読んで非平衡や自己組織化を学び、その中で一番面白いのは生命だなと思い、生物物理分野に入りました。散逸構造の典型例であるベナール対流は、一度できると構造が安定で、生物っぽくないなと感じていたのですが、学部4年のときに日経サイエンスの複雑系特集⁶⁾を読み、金子さんのカオス結合モデルでは秩序構造の生成と崩壊が続いていくのが生物っぽくてカッコ良いと感じ、金子研に進学しました。

澤井 私もその特集号に自信づけられました。

古澤 金子さんの**大域結合想像**⁷⁾では、それぞれの素子のダイナミクスと集団のダイナミクスが、異なる階層間で相互作用し、階層間の整合性によって全体が決まります。そのような階層間のつながりをどうやってうまく理解できるのか、今の興味の対象です。

生命の起源は物理で研究できる（今井）

今井 私の専門はソフトマター物理で、高分子、液晶、両親媒性分子などの構造相転移を研究してきました。約20年前にソフトマターを日本でも物理分野と

澤井 哲（東京大学）略歴：早稲田大学理工学部応用物理学科卒業。同大学院（相澤洋二教授：非線形力学系）修士。東北大学（沢田康次教授：非線形・非平衡の物理学）博士課程修了。博士（情報科学）。2001–2005年プリンストン大学分子生物学部博士研究員。2005–2009年JST ERATO 複雑系生命プロジェクト（総括：金子邦彦教授）グループリーダー。2008–2018年東京大学大学院総合文化研究科准教授。2011–2017年JST さきがけ研究員（兼任）を経て、2018年より東京大学大学院総合文化研究科教授。

今井正幸（東北大学） 略歴：1983年大阪大学理学部高分子学科卒，1985年同大学院理学研究科修士課程修了，1985年東洋紡績（株），1992年東京大学物性研究所，1998年お茶の水女子大学大学院人間文化研究科を経て，2012年東北大学大学院理学研究科教授．1993年博士（工学）（京都大学）。

して確立させようとしたとき、ソフトマターは何をやりたいのかわからないと言われました。物理には学問分野を束ねるフラッグシップがありますが、それが無いとの指摘です。そこで私は分野を代表するコンセプトをつくりたいと思いました。生物はソフトマターでできており、prebioticな両親媒性分子や高分子が自己組織化していった生命になったのだろう。そのような物質から生命への転移、つまり生命システムをソフトマターで再構築することをフラッグシップとしたいと考えました。実際に研究してみると、繰り返し分裂するベシクルは簡単な系で再現できることがわかったので、生命の起源は分子集合体の物理（つまりソフトマター物理）で明らかになるのではないかと思います。そこで、より生命に近づけるために、鋳型重合により配列情報を持つ高分子を触媒的に使ってベシクルを成長・分裂させるシステムを構築しました。私は皆さんよりも物質寄りで、三途の川の対岸から生命の世界を見ている感じです。そうすると生命のどこがすごいかがよく見えてきます。基本単位（アミノ酸）の組み合わせで様々な種類の触媒（タンパク質）をレゴ（積み木）のように作り上げ、その配列情報を核酸が記憶しているセントラルドグマというシステムが、物質から見た生命のすごく面白いところです。それを分子集合系にインストールして生命らしい自己生産系をつくりたいと思っています。

技術開発が新しい概念を導出した（原田）
新たな概念は他分野にも影響を与える（田口）

澤井 皆さんありがとうございます。この連続座談会では、1回目は技術開発、2回目は研究対象がテーマ

でした。学問における概念というのは、技術開発や研究対象とどのように関係しているのでしょうか。

原田 新しい技術の開発によって新しい概念が導き出されると思います。筋収縮の分子メカニズムを明らかにするために1分子イメージング技術や1分子ナノ計測技術が開発され、それらの技術を使って、個々のミオシン分子の動きを観察した結果、ミオシン分子の動きの源はブラウン運動であり、ATPのエネルギーはミオシン分子がランダムなブラウン運動から一方向の運動を利用することに使われているというバイアスブラウン運動という概念が出されました⁸⁾。

佐甲 技術開発は、そこに山があるから登るのと同じではなくて、必要が発明の母であり、大沢さんが1分子を見なきゃいかんと言ったから、最初にモチベーションがあったから、あれだけの実りをもたらした。何のための技術かが本質的に大事だと思います。

古澤 例えばレンスキー（Richard E. Lenski）は、進化は再構成しなければわからないと考えて、30年間ひたすら大腸菌を培養して進化させ続ける実験をしました⁹⁾。

澤井 アンチ技術のような、思想の方が強い実験ですね。

古澤 その後、次世代シーケンサーなどが開発されて花開き、変異がどのように適応度を上げていったかについての良いデータになりました。

田口 1分子イメージングからわかってきたブラウン運動的・確率論的な考え方は、他にも影響を与えていくのかなと思います。アミノ酸配列からタンパク質の構造が決まるというところだけを見ると決定論的だけど、実際にはディスオーダー領域も大切です。

古澤 必ずしも1対1ではなくルースカップリングや揺らぎが重要というのは新たな概念だったと思います。同様に、大腸菌なども一細胞レベルではタンパク質の発現量が異なり、遺伝子型が決まっても表現型が決まるとは限らない。それが進化にも関係するし、情報熱力学にも発展して行っている。人間は1対1で説明したがるけど、より高次元で見ることは概念として重要だと思います。

澤井 そのような物の見方が生物物理の特徴かもしれないですね。

今井 皆さんは現代の生命を研究対象として考えておられると思いますが、私は30～40億年前の生命の起源のことを考えています。生命を単純化したモデルとしてケモトン¹⁰⁾があり、最近わかってきた最小ゲノム（遺伝子約250個¹¹⁾）を持つ生物の代謝経路を見ると、ケモトンと非常によく合っている。シンプルになってくると物理として扱いやすくなり、生命は熱力

学の法則にしたがって必然的に出てきたのかどうかなどが今後わかってくるでしょう。

古澤 物理として理解するときには普遍性という観点も重要ですね。我々が知っている生物だけでない、可能な生物の範囲を定義できれば、アストロバイオロジーのガイドにもなると思います。

古賀 生命の定義は？

今井 生命を物理として取り扱うとき、そこが大切です。私はソフトマター物理の観点からは生命を次の三つの要素を備えるベシクルの自己生産システムとして定義しました。①成長・分裂（再生産）するベシクル（個体）がある、②再生産は外部から取り込んだ原料から触媒を用いて膜分子を合成するシステム（代謝系）により行われる、③その触媒を記憶・生産する情報分子が存在し、情報分子の複製によりベシクルの再生産システムは次世代に引き継がれる。そのような自己生産ベシクルを生命のプロトタイプと考えて、下から上へのボトムアップでソフトマター的に再現しようとしています。

古澤 私は今、上から下へのトップダウンのアプローチで、大腸菌をどんどん壊して行って、どこまでいったら大腸菌でなくなるのかを調べています。

今井 下から上への研究と、上から下への研究がどうつながるのかを、いつか話せたら面白いですね。

天が下に新しきものはほとんどない。古い疑問を新しい技術で見直す（佐甲）

田口 新しい概念を生み出すような研究は、どのようにして成し遂げることができるのでしょうか。

佐甲 ムーミン・プー（Mu-ming Poo）さんは「古い疑問を新しい技術で見直すことが秘訣だ」と言っていました。天が下に新しきものはほとんどなく、大抵は昔の文献に書いてある。研究はあるところまでいくと技術的に難しくなって止まる。新しい技術によるブレイクスルーがあると進み、また止まり、また進む。

古賀 私は先人の成果を新しい視点で提示したいと考えています。2003年に先人によって人工設計タンパク質 Top7¹²⁾ ができましたが、論文を読んでもなぜできたのかわからなかった。そこで、その研究室に行っているいろいろな研究してみる中で、タンパク質デザインにおける主鎖構造の重要性に気づきました。その意味を考えると、郷先生の整合性原理やウォリネス（Peter G. Wolynes）らの最小フラストレーション原理¹³⁾ と一致していた。タンパク質デザインをフォールディングの概念で解釈することができました。

原田慶恵（大阪大学） 略歴:1982年茨城大学理学部生物学科卒、1988年大阪大学大学院基礎工学研究科物理系専攻修了、工学博士。同年 JSPS 特別研究員、1990年大阪大学基礎工学部教務職員、1992年新技術事業団 ERATO 柳田生体運動子プロジェクト研究員、1998年慶應義塾大学理工学部専任講師、2000年財団法人東京都市医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 副参事研究員、2008年京都大学物質-細胞統合システム拠点教授、2016年より大阪大学蛋白質研究所教授。

例外と思われた現象が結局普遍性を持つ（田口）

田口 例外と思われた現象が結局普遍性を持つことが私の経験では多かったです。自発的にフォールディングできず分子シャペロンが必要なタンパク質とか、プリオンとか、天然変性タンパク質とか、常識やスタンダードは変わるものだという境地に至っています¹⁴⁾。例外が一般性を獲得していくことで新しい概念ができるのかもしれない。最初にフラッグシップとなるドグマがあるとアプローチしやすいかもしれません。

原田 私は柳田先生の研究の進め方を見て、困難でもまっすぐに研究を突き進める信念が大切だと思いました。1対1という西洋的な考え方に対抗して、自分の出した揺らぎという概念を証明したいモチベーションから、次々と新しい技術開発に取り組んでいった。なかなか論文が出なくて、まわりは大変だったけど。

今井 自分が一番知りたいことに向かって一歩ずつ近づいている実感が大切ですね。最初は全然うまくいかず、頼れるのは自分と実験データだけ。データが自分を励ましてくれる八咫鳥ですね。

古澤 柳田さんは、あれだけの成功の後にも「もう1分子を見るだけではダメだ」と言い出したりして、その点はえらいと思います。得意なものができて、そればかりやってしまうと可塑性を失う。可塑性は概念を生み出す上で大切だと思います。

生物の持つ普遍則は物理法則だけでは説明できないかもしれない（古澤）

澤井 理論の発展により、モデルを立てて定量的な理解ができるようになってきています。これからの理論と実験の関係についてはいかがでしょうか。

原田 理論と実験の交流が活発になり、実験を理論から提案することが増えてくるかもしれません。

田口 そうですね。一方で、複雑性や偶然性が生命らしさを規定するので、完全な理論先行型にはならないのではないかと思います。

古澤 現象の観察と理論・モデル化は、車の両輪として進んでいくのでしょうか。

澤井 生物の中に新しい物理法則はあるのでしょうか。

古澤 生物を捉える新たな体系や普遍則はあってもよいと思いますが、生物が実際に選んでいる世界は強い履歴依存性を持ち、物理法則だけでは説明できない部分もあるかもしれません。

佐甲 ある講演で、生物は法則（law）ベースの学問ではなく、規則（rule）ベースの学問であると聞いたことがあります。

古賀 AlphaFold2¹⁵⁾ が出てきて、タンパク質の立体構造は、フォールディング機構を理解しなくても、進化情報を使って予測できるようになってきました。同様にタンパク質デザインも、原理を理解できなくても機械学習で可能になるでしょう。そこに物理はあるのかな。理論や理解があって予測するのではなく、学習をもとに予測がある。

田口 それは生物物理的な理解を諦めることになるのでしょうか。本当に新規なタンパク質は、物理がなくてもつくれるのでしょうか。

古賀 それはまだ難しい部分があると考えています。例えば私たちの研究では、4本の β ストランドを持つタンパク質構造をデザインした場合、AlphaFold2は、デザイン配列から、それらの折りたたみ後の構造を予測することは可能なのですが、 β ストランドが5本6本と増え構造が複雑になると正しく予測できないことがわかっています。物理的な理解なくしては、まだ新規タンパク質のデザインは難しい部分があるでしょう。

今後は機械学習先行型になる（古澤）

古澤 今後、機械学習は様々な研究に展開されていくと思います。もちろん機械学習で全てが解決するわけではないけど、強力なツールにはなる。機械学習で構造予測ができるということは、タンパク質は歴史性を持ったシステムであり、AlphaFold2は、タンパク質の歴史性の内部表現を持ったシステムだと捉えることが

古澤 力（理化学研究所・東京大学）略歴：1995年明治大学理工学部物理学科卒。2000年東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻修了，博士（学術）。同年JSPS特別研究員PD，2001年理化学研究所基礎特別研究員，2003年大阪大学大学院情報科学研究科准教授を経て，2011年より理化学研究所チームリーダー，2016年より東京大学大学院理学系研究科教授。

できるのでは。今後、中身がわかる解釈可能な機械学習が出てきて、機械学習がどのように系の特徴を抽出し次元圧縮をしているかを人間が理解できれば、タンパク質だけでなく、様々な高次元系の適切な記述が可能になり、歴史＝進化を理解できるでしょう。生物は人間の情報処理を超えているかもしれないけど、人間とは違う理解方式が出てくるかもしれないけど、人間にも理解できる普遍則があると信じて研究しています。

田口 人間にも理解できるかどうかという状況が出てきたことは大事で、AlphaFold2はそれを象徴的に表していると思います。

澤井 その意味では物理ではなく、僕らの知らない数学を待っているのかもしれないですね。今後の理論家は機械学習もできることが必要でしょうか。

古澤 AIの内部表現をどう理解するかが大事かもしれないですし、情報幾何学でどう記述できるかが議論になるかもしれない。単に抽象モデルの研究だけでなく、それをビッグデータとつなげる研究も必要でしょう。

多くの遺伝子が人工設計タンパク質で置き換えられた生物が生まれる（古賀）

澤井 この座談会は生物物理誌の60周年企画ですので、それにちなんで、今後60年におけるご専門分野の動向や、60年後の社会などについての予想をお聞かせください。科学は意外な方向に進むことが多いので、予想通りにならない可能性が高いことは大前提ですが。

田口 機械学習によるAlphaFold2が何度も話題になりましたが、物理化学に基づいた動力学計算ではデ

ビッド・ショー (David E. Shaw) がブレイクスルーを起こしています¹⁶⁾。AlphaFold2 革命に加えて、ダイナミクス予測でもさらなる進展があれば、タンパク質研究の多くが *in silico* で行われるようになり、実験は予測を確認するに留まるかもしれません。直近のテーマとしては液-液相分離がホットで¹⁷⁾、その高精度予測ができれば理解度は格段に高まります。また、翻訳に伴うタンパク質フォールディングが今後大きな分野になるでしょう。アミノ酸配列が同じでも、翻訳速度が違えば構造が変わる例もあり、アンフィンゼンのドグマも大きく崩れて、新しい概念が出てくるかもしれません。さらに、デザインしたタンパク質を組み込んで新たな機能を付与したヒトが「新」人類、「超」人類として普通になり、ヒトって何なのかな、ということになるかもしれない。

古賀 N 個のアミノ酸からなるタンパク質には 20 の N 乗個の可能な配列があります。この巨大な配列空間のうち、天然が探索したのはわずかで。今後、遺伝子合成の価格破壊が起き、実験ロボットも開発されれば、これまで生物が探索してこなかったタンパク質を大量に合成して実験できる。そのデータを機械が学習して、再びタンパク質を合成・実験する、というサイクルを何度も繰り返し、望みのタンパク質が得られるようになるでしょう。また、例えば大腸菌の遺伝子をどんどん入れ替えていき、天然にないタンパク質でできた改造生物 (サイボーグ?) を扱う学問が生まれ、社会には遺伝子が大きく改造された生物があふれるかもしれません。

今井 配列空間は無限大の組み合わせを持つのに、どうしてあのようにロバストで安定な生物システムが、無限小の確率に打ち勝って有限時間内に実現できたのか、それは必然か偶然か、その数学的な条件は何か、それを担保するような物理法則はあるのか、生物はそれをどのようにしてクリアしているのか、などが 60 年後には解明されるかもしれません。また、今の生命とは全く違う生命系をつくるのが可能かもしれないです。

澤井 物理では、エネルギーや運動量などの保存量についての歴史があります。実験しても、摩擦があるので基本的には保存しない。それでも保存量があっていいと信じて突き進んできた。同様に、将来は概念や定式化されたものから予想される性質、理想タンパク質、理想細胞など、究極の姿が見出せるかもしれません。生命は、共通祖先というレアなチャンスが増幅されて発生してきましたが、これは物理における究極の理想条件と結びつくかもしれません。

古賀信康 (生命創成探究センター・分子科学研究所) 略歴:2006 年、神戸大学大学院自然科学研究科にて博士号 (理学) 取得。同年、神戸大学理学部特別研究員。2007 年、京都大学大学院理学研究科特別研究員。2007 年 7 月より、ワシントン大学生化科学科日本学術振興会海外特別研究員。2009 年よりワシントン大学生化科学科特別研究員を経て、2014 年より分子科学研究所・協奏分子システム研究センター・准教授としてタンパク質分子デザインの研究に従事。2018 年より自然科学研究機構・生命創成探究センター・生命分子創成グループ・准教授 (分子科学研究所兼任)。

古賀 郷先生は整合性原理を完全に満たしたタンパク質のことを理想タンパク質と定義されていました。私たちは整合性原理を信じ、これを満たした理想タンパク質をデザインしようと試みた結果、タンパク質構造のデザインには、アミノ酸配列の詳細よりも主鎖構造が重要であることを明らかにしました。生物物理においてまだ解かれていない問題を明らかにする上で、他にも信じて突き進んだ方が良い物理法則があるかもしれません。

原田 私は量子生命科学が進展すると思います。量子論の視点から生命の原理がわかるようになると面白い。

表現型は遺伝子だけでは決まらず、文脈に依存する (佐甲)

佐甲 細胞については、以前は物理的な細胞の見方があったけど、その後、全てがタンパク質で説明されるようになり、生物物理としては暗い時代が続きました。しかし今は細胞内温度などの新しい計測法が出てきて、物理的な見方が見直される時代が戻ってきた。生体物性が再び重要視されている。今後は、遺伝的には曖昧にしか決まっていない物事の仕組みや意味を明らかにしてほしいと思います。例えば、ノックアウトマウスを 10 匹つくっても表現型は 5 匹しか出なかったということがよくある。本多久夫さんの本¹⁸⁾にも書いてあったけど、遺伝子は大枠を決めるけれども、それだけでは決まらない。分子・細胞・個体レベルの相互作用などによって決まるものがたくさんある。そ

ということが本質的に大事で、それが僕らの知りたいことなのではないか。例えば、タンパク質の機能は文脈（タンパク質が存在する時間や空間）に依存する。そういったことを明らかにしないと、人間の個体レベルがどうやって制御されているのかはわからない。ですので、研究対象はより *in vivo* の方へ、組織・器官・個体へと向かって行くと思います。

澤井 環境に多様性があることを考えると、かなりチャレンジングな話ですね。ウイルスの進化も環境に大きく依存しますね。

古澤 COVID-19 のパンデミックは、ウイルスの進化ダイナミクスが人間社会に巨大なインパクトを与えることを示しました。今ほど進化研究の重要性が認識されている時代はないかもしれないです。社会現象を通じて生物の理解を試されている。60 年後に同様のことが起きたら、進化の理解に基づいて適切に対応できるのでは。また、mRNA ワクチンが実用化されたので、今後は複数の配列の mRNA カクテルをデザインして、人間社会に最適な免疫システムを獲得できるようにし、それを随時更新することが可能ではないかと思っています。

澤井 今はあらゆることが履歴を持ったデータとして保存されているので、今後、歴史的なコンテキスト依存性を研究対象とできる時代が来るでしょう。そのためには、そのデータをどう標準化し、何世代にもわたってどう引き継いでいくのかが大切になります。

古澤 タンパク質構造のデータベースは成功例ですね。

澤井 それと、60 年後には量子コンピュータ等、計算キャパシティの爆発が起きるでしょう。機械学習は今以上に誰でも用いるものになり、自分でデータを

収集したり解析を工夫したりする必要は減ってくる。英語は今後、自動翻訳ができるから英語は頑張って勉強しないという学生も実際にいます。そのような世界では、自分で考え抜いたこと、自分の長年の経験に基づいたもの、自分でつくったもののみに価値が見出せることになるでしょう。

細胞を再構成できれば生命を理解できる（原田）

田口 残りの時間で、生物物理学が目指すべき目標について考えたいと思います。

佐甲 生命現象を物質科学の立場から解き明かすことが生物物理学の目標の一つでしょう。

古澤 私も、生物システムの状態を記述する適切な理論体系の構築が目標だと思います。例えば、大腸菌だったらこの状態量で、このくらいの次元で記述できればよいとわかること。機械学習で出てきた結果だけではわかった気にならないですが、その結果を物理法則で説明できたときにわかったという気がします。

澤井 “Cell Biology by the Numbers”¹⁹⁾ という本を読むと、タンパク質の数や大きさなどが書かれていて、まるで細胞の国勢調査のようです。そうした情報が増えてくると、細胞の研究はマクロ経済学のように思える。マクロ経済学には GDP のような指標があるけど、細胞についてもそのような指標があるのではないか。それは古澤さんの言っていた状態量かもしれない。こうしたことの定式化が新しい物理になるかもしれません。

原田 生物は化合物でできていて物理法則で働いていると私は思っているので、それをきちんと理解できればいいと思います。自分で細胞を再構成できれば生命を理解できたことになるのかな。ただ、生命をつくることの倫理的問題も考えなければなりません。

今井 私も、物質から生命のような自己生産システムを再構築したいですね。そのためには成長する膜が必要、成長には外からの物質流入が必要、それには化学ポテンシャルの勾配が必要、そのためには触媒が必要、それが受け継がれるためには遺伝情報が必要……という形で一つ一つの条件を物性物理に落とし込んでいき、それを解決する分子システムを考えていきたいです。

古賀 約 250 個の遺伝子があったら生命ができるのであれば、その 250 個のタンパク質をスクラッチからデザインして、全て人工設計されたタンパク質で動作する生物をつくるのが一つのゴールかなと思います。

田口 私も、仕組みを理解した上で、ボトムアップで生命を創り上げることが目標の一つだと思います。た

佐甲靖志（理化学研究所） 略歴：1984 年京都大学理学部卒。1989 年同大学大学院理学研究科生物物理学専攻単位取得退学、同年東京大学教養学部助手、1991 年理学博士（京都大学）、1997 年名古屋大学大学院理学系研究科助手、同年大阪大学医学部助手、1998 年同助教授、同大学院生命機能研究科助教授を経て、2006 年より理化学研究所主任研究員

だ、生物物理学会にはいろいろなスペクトルの人たちがいるので、他にも様々な目標があるかもしれません。

好きなことをやるのが生物物理（一同）

田口 最後に、ご自身の目標について教えていただけたらと思います。

古澤 生物現象を適切に記述する状態量をどうやって取り出せるかという研究を、様々な系でやりたいと思っています。今は大腸菌というシステムが何次元で記述できるのか、その適切な状態量は何か、それが分子の階層では何に対応しているのか、ミクロとマクロをつなげることはできるのか、といったことを研究しています。これが解決できたら大腸菌の進化の予測や制御が可能になり、このシステムがわかったという気になるかなと思います。進化に限らず、免疫や発生分化の研究も楽しいかもしれません。また、大腸菌をベースに全く別の生物をつくってみたいとか、大腸菌はどこまで壊せるのかとか、そういった実験もしています。

澤井 自分は細胞の動きにこだわっています。細胞がどちらに行きたいのかというのは、外界に対する知覚と情報処理という側面があり、それが細胞の生存や組織形成などに関わっている。そのように情報処理と細胞運動という階層間のつながりを明らかにしたいです。

今井 お話ししてきたように、物質から生命のような自己生産システムを再構築したいですね。私は昔から「起源」というものが好きでしたので、その知見をもとに、生命誕生の黎明期において起こった物質から生命への転移が一次的か二次的か、そのトリガーは何かということ調べていきたいです。

佐甲 細胞膜での情報処理機構をずっと研究してきました。文脈に依存しているようなシステムが自発的に動いて膜の構造が変化していく、その実態と機能について知りたいと最近は思っています。とはいえ、一番大事なことは、どうやって研究生活を終えるかに変わりつつあります。若い人たちが面白いと思う研究の種や研究分野を遺せたらと思います。

原田 以前の生化学や分子生物学では、重要な働きをするタンパク質を見つけた人がえらいという感じでしたが、それだけでは生命を理解できません。最近では、細胞内の温度や細胞の局所に働く力を計測する技術が開発されるなど、これまで計測できなかった物理因子を計測することができるようになったことから、力や場、熱など物理的な因子の重要性が見直されています。これからは、生命の理解のために生物物理学がいかに重要かということをもっと広く理解してもらえよう

田口英樹（東京工業大学） 略歴：1989年東京工業大学工学部化学工学科卒。1993年東京工業大学大学院総合理工学研究科修了。博士（理学）。1993年日本学術振興会特別研究員。1995年東京工業大学資源化学研究所助手。2003年東京大学大学院新領域創成科学研究科助教授（職名変更により2007年より准教授）。2010年東京工業大学大学院生命理工学研究科教授。2016年4月東京工業大学科学技術創成研究院細胞制御工学研究センター教授

になると思います。私自身、細胞機能制御における熱の重要性を明らかにしようと研究を行っています。

古賀 僕は生物を拡張していきたいです。例えば大腸菌のタンパク質を一つずつ人工タンパク質に交換して新しい生物をつくる。また、タンパク質の主鎖構造が重要ならば、20種類の天然アミノ酸にこだわる必要はなく、非天然のアミノ酸を使うことも問題ない。それらを使ってアミノ酸の種類を増やし、既存生物を改造することもやりたいです。

田口 私自身は、自分の出発点であるアンフィンのドグマの例外とされているものを、一般化・普遍化していくことができたらいいなと思っています。アミノ酸配列が同じなのにフォールディングが異なるタンパク質（アミロイドやプリオンもその一種ですが）、特に翻訳段階で複数の構造に分かれていくタンパク質がもっとたくさんあるのではないかと。そもそも、生物が持っているタンパク質をまだ我々は全部見ていないのではないかと考えているので、そこも広げていけたらいいなと考えています。面白がってやっていきたいな。

澤井 基本的にみんな好きなことをやればよいと思います。それが生物物理学会らしいですし、生物物理という学問の特徴かもしれません。

一同（同意）

田口&澤井 本日はありがとうございました。

一同 ありがとうございました。

座談会実施：2021年9月24日（金）。企画と編集協力：新井宗仁（東京大学）、高橋聡（東北大学）、松岡里実（大阪大学）、上田昌宏（大阪大学）、小嶋誠司（名古屋大学）、塚崎智也（奈良先端科学技術大学院大

学), 中林孝和 (東北大学), 平島剛志 (京都大学), 前多裕介 (九州大学), 政池知子 (東京理科大学), 松木均 (徳島大学), 岡崎圭一 (分子科学研究所), 柴田幹大 (金沢大学), 角田聡 (名古屋工業大学), 丹羽達也 (東京工業大学), 松浦友亮 (東京工業大学), 宮崎牧人 (京都大学)

文 献

- 1) Anfinsen, C. B. (1973) *Science* **181**, 223-230. DOI: 10.1126/science.181.4096.223.
- 2) Gö, N. (1983) *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **12**, 183-210. DOI: 10.1146/annurev.bb.12.060183.001151.
- 3) Koga, N. *et al.* (2012) *Nature* **491**, 222-227. DOI: 10.1038/nature11600.
- 4) Singer, S. J., Nicolson, G. L. (1972) *Science* **175**, 720-731. DOI: 10.1126/science.175.4023.720.
- 5) イリヤ・プリゴジン, イザベル・スタンジェール (1987) 混沌からの秩序, みすず書房.
- 6) 合原一幸編 (1997) 複雑系がひらく世界: 科学・技術・社会へのインパクト, 日経サイエンス.
- 7) Kaneko, K. (1990) *Physica D* **41**, 137-172. DOI: 10.1016/0167-2789(90)90119-A.
- 8) Yanagida, T., Ishii, Y. (2017) *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **93**, 51-63. DOI: 10.2183/pjab.93.004.
- 9) Good, B. H. *et al.* (2017) *Nature* **551**, 45-50. DOI: 10.1038/nature24287.
- 10) Gánti, T. (2003) *The Principles of Life*, Oxford University Press. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198507260.001.0001.
- 11) Koonin, E. V. (2000) *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **1**, 99-116. DOI: 10.1146/annurev.genom.1.1.99.
- 12) Kuhlman, B. *et al.* (2003) *Science* **302**, 1364-1368. DOI: 10.1126/science.1089427.
- 13) Onuchic, J. N. *et al.* (1997) *Annu. Rev. Phys. Chem.* **48**, 545-600. DOI: 10.1146/annurev.physchem.48.1.545.
- 14) 田口英樹 (2019) *実験医学* **37**, 3040-3047.
- 15) Jumper, J. *et al.* (2021) *Nature* **596**, 583-589. DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- 16) Lindorff-Larsen, K. *et al.* (2011) *Science* **334**, 517-520. DOI: 10.1126/science.1208351.
- 17) Alberti, S., Hyman, A. A. (2021) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **22**, 196-213. DOI: 10.1038/s41580-020-00326-6.
- 18) 本多久夫 (2010) 形の生物学, NHK 出版.
- 19) Milo, R., Philips, R. (2015) *Cell Biology by the Numbers*, Garland Science. DOI: 10.1201/9780429258770.

用語解説

アンフィンゼンのドグマ

Anfinsen's dogma

タンパク質の天然構造はアミノ酸配列のみによって決まるとする仮説。アメリカのクリスチャン・アンフィンゼン (Christian B. Anfinsen, 1916 ~ 1995) が提唱し, 1972 年にノーベル化学賞を受賞した。(410 ページ)

整合性原理

Consistency principle

郷信広 (1939 ~) が提唱した, アンフィンゼンのドグマに次ぐと思われるタンパク質折りたたみ原理。タンパク質が自由エネルギー最小の構造に折りたたまれたときに, いろいろなエネルギーが全てつじつまが合って折りたたみ後の構造の安定化に寄与していること。郷は, 自然界のタンパク質は, 第一次近似的に整合性原理を満たしており, 完全に整合性原理を満たしたタンパク質を理想タンパク質と呼んだ。(411 ページ)

シンガー・ニコルソンのモデル

Singer-Nicolson model

シーモア・シンガー (Seymour J. Singer, 1924 ~ 2017) とガース・ニコルソン (Garth L. Nicolson, 1943 ~) が提唱した細胞膜についてのモデルであり, 細胞膜では膜タンパク質とリン脂質が流動的に拡散できると考える。流動モザイクモデルともいう。(411 ページ)

イリヤ・プリゴジン

Ilya Prigogine

ロシア生まれのベルギーの物理学者 (1917 ~ 2003)。エネルギーが散逸していく非平衡状態の中で, 秩序を持つ構造が自発的に形成 (自己組織化) するという散逸構造の概念を提唱し, 1977 年にノーベル化学賞を受賞した。著書に『混沌からの秩序』『散逸構造』などがある。(411 ページ)

大域結合写像

Globally Coupled Map, GCM

統計力学における平均場近似と同様の発想から, 個々のカオス要素 (ミクロ) が平均場 (マクロ) と相互作用するとして考案したモデルクラス。相互作用の強さに応じて, 秩序構造の生成崩壊を繰り返すカオス的遍歴現象などが出現する。GCM は大自由度カオス系の基本概念となっている。(411 ページ)

ケモトン

Chemoton

ハンガリーのティボール・ガンティ (Tibor Gánti, 1933 ~ 2009) によって導入された生命の基本単位についての概念的なモデル。Chemical automaton の意味。生命の本質は代謝, 自己複製, 閉じられた膜という三つの特徴にあるとし, これらの特徴を持つものは生きていけると見なせると考える。(412 ページ)

※本文中ゴシックで表記した用語を解説しています。