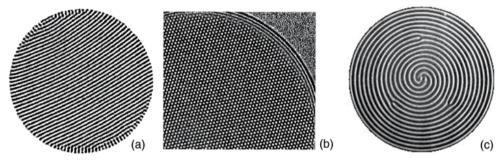
非平衡物理学から探る「生命とは何か?」

前多 裕介 九州大学大学院 理学研究院物理学部門 科学技術振興機構

1 はじめに:非平衡な自然

高等学校・高等専門学校で習う理科の物理は、バネの張力はバネの自然長からの変位が比例する関係で結ばれている「線形」の力学である。また、熱力学でも温度が一様で物質のやりとりが無いような「熱平衡」を扱っている。これらは体系化された学問であり、調和する自然の摂理を美しい方程式で表し、背後にある物理法則をみせてくれるが、身の回りを見渡してみると、自然界では温度が一様で摩擦無くなめらかに動く系というのはあまり見当たらない。自然界というのは温度は不均一で、絶えまなく物質やエネルギーの流れがある、熱平衡からはなれた非平衡系にある。すると多くの自然現象は線形・平衡の外でおこるため、多様な自然界を貫く普遍法則を知るには非平衡な系でも成り立つ体系の発見・構築が最先端の自然科学で求められており、その探求を行う分野が非平衡物理学である。

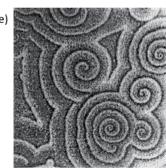
それでは、非平衡な系ではどんな物理現象が特有のものとして見いだされるのであろうか。後に詳しく述べるが、水を底面から熱して熱平衡から遠ざけた時には水の流れが自発的に起こり、ロール状や縞模様が水面にみられる(図1)。また、いくつかの化学種を混ぜて化学反応が周期的に持続し、化学平衡から遠ざかった溶液の中では時間的・空間的に化学種の濃度が不均一化して、らせんのようなパターンを示すことが古くから知られている。これらの例にみるパターンは熱平衡・化学平衡では出現せず、非平衡系に特有のダイナミクスである。また、このようなパターンは流体や化学反応のみならず、生命現象の中にも見いだされる。細胞性粘菌 Dictyostelium discoideum というアメーバ細胞は栄養源が豊富な環境では単細胞のアメーバとして生存しているが、栄養が枯渇した環境



M. Cross and H. Greenside "Pattern formation and dynamics in nonequilibrium systems"



From http://www.biophysik.ovgu.de



From http://worldwidewanderings.net/

図 1: 非平衡系にみる秩序形成。(a)-(c) 対流現象、(d) BZ 反応、(e) 細胞性粘菌

下に置かれると子実体という胞子をもつ形態に分化するため多くの細胞が一カ所に集まり、スラッグという多細胞体制へと移行する社会性を持つ。興味深いことに、細胞が集まる過程では細胞の密度が熱対流や化学反応系でみられるようなラセン模様に近いパターンを示す(図1)。化学反応のラセン波は特別何かの役割を果たすわけではないが、細胞性粘菌のパターン形成では情報伝達物質を放出し、周囲の細胞を一カ所に引寄せるためにパターンそのものが機能的な役割をもっている。さらに、本講演の最後で触れるが、こうしたパターンは小さな細胞の中でも形成されており、生命に特有の性質である自己複製の一旦に必要不可欠な機能を果たしていることが明らかになりつつある。もちろん、パターンが似ているからといって同じメカニズムで起こっているとは限らないのだが、これだけ似ている現象だと背後に何か普遍的な法則があるのではないかと考えるのは自然であろう。流体、化学反応、細胞、全く物質の性質も大きさも異なるが、パターン(秩序形成)という観点から非平衡系で一般的に通じる物理法則を明らかにするため、20世紀の中盤(1970年ごろ)

から盛んに研究が行われている。

本講演では、20世紀前半から後半にかけて活発に研究された古典的な非平衡現象として熱対流を概説し、近年注目を集めているアクティブマターとよばれる物質群の物理について紹介する。つぎに同様に古典的な非平衡現象である反応拡散系を取り上げる。さらに、最近明らかになった細胞分裂と反応拡散系の意外な接点を示し、生命に不可欠な自己複製と非平衡系の関連にふれる。以上の最先端の学問領域で明らかになった知見をもとに、非平衡系にひそむ普遍的な法則について議論したい。

2 非平衡系の秩序形成

2.1 熱対流

非平衡とは文字通り「平衡にあらざる状態」である。平衡状態にも温 度が一様な熱平衡、化学物質のみかけの濃度変化がない化学平衡がある。 熱平衡は系の温度があらゆる場所で同じで外部との物質やエネルギーの やりとりが無い状態である。圧力が1気圧で温度が24℃の水をコップ にいれてふたをし、外気と温度も圧力も同じであれば、コップの中の水 分子は絶え間なく分子運動をしているが、(分子の姿をとらえることがで きない)私たちから見るとコップの中の水は時間的な変化がないままで ある。次に、このコップの底面をヒーターに接して温め、ふたの温度は変 わらず一定に保つ。コップの上部と底面で温度差が生じ、水が静止した ままの状態では温度分布は余計な凹凸が無く鉛直方向に一定の温度勾配 を形成して熱が底面から上部へと伝達される。下部の水は熱膨張によっ て密度が小さくなり上部の水よりも軽くなるため、浮力が発生してより 安定な配置に向かって流れが生じようとする。水の流れには粘性があり エネルギーを摩擦によって失うため温度差が一定の値を超えるまでは水 は静止したままである。ところが、温度差がある閾値をこえると、浮力 すなわち重力のポテンシャルエネルギーがより低い配置へ向かう方が優 勢となる。熱膨張した水が上昇し、上面で冷えた水が収縮して底面に向 かう持続的で周期的な流れが発生する。これはみそ汁のなかのぐるぐる とした微粒子の動きや、お湯をわかしている鍋の中の水の動きなどで日 常的にも目にすることができる。また、容器が十分に広ければ対流は格 子模様を形成し、空間的にも規則的なパターンを形成する。太陽の表面

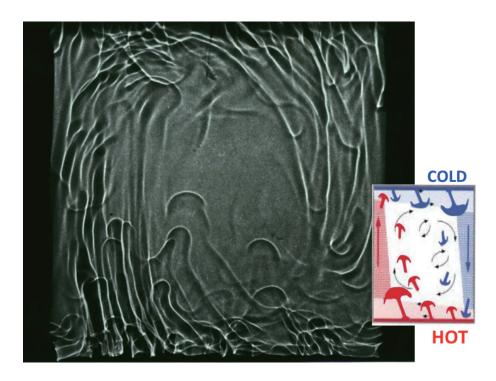


図 2: 熱対流現象にみる流れ

でもこのような対流の格子模様が生じていることが知られており、対流 現象は数十cmから数十kmまで、私たちが現実的に見て取れる程度に大 きな空間スケールでおこる現象である(図2)。

対流現象は紀元前にアルキメデスが観察を行っており、磁力とならんで人類が深い関心を抱いてきた現象の1つといえる。対流の発生ならびに周期的なパターンの自発的形成は、流れの運動に支配されており、水の運動方程式を考えることで説明される。初等的な物理学では物質の大きさを無視し、質点として運動方程式を与える。これを拡張し、水のように質点と見なせないながらも動き流れる物体を連続体といい、水の流れを \vec{u} として一般的な運動方程式は次のように与えられる。

$$\rho \left(\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \vec{u} (\nabla \cdot \vec{u}) \right) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{u} + \vec{F}$$
 (1)

ここで、 ρ は流体の密度、 μ は流体の粘性係数、p は静水圧で、 \vec{F} は流体に作用する外力である。 ∇ は距離について微分するという意味の記号であり、パッと見て複雑そうなので一度見たら忘れてもらってもかまわな

い (大学に入ったら思い出してください!)。この方程式はナビエストークス方程式とよばれており、流体の運動を記述する方程式としてだけでなく、その厳密な解が未だに求められておらず数学のミレニアム問題¹にもなっている。

熱対流の発生は、ナビエ-ストークス方程式の Fを浮力とし、温度差が水中を伝わることを考慮すると、温度差が一定の値をこえたときに鉛直方向の水の流れに循環が発生し、水平方向には周期的なパターンが出現するという解が出現する。これがまさしく対流現象の発生であり、数学的には超臨界分岐(supercritical bifurcation)とよばれる。温度差を連続的に変えていくと、突然ふるまいががらっと変化する分岐点が存在しており、非平衡系の物理学にみる様々なパターンの理解をもたらす中心的な概念である。熱対流がひとたび発生すると、水の流れに寄っても熱が運ばれるようになるため、熱と温度変化の関係は単純な比例関係に従わなくなる。このようなエネルギーの入力に対して系のふるまいが比例関係を示さなくなることを非線形といい、対流現象のように非平衡な系で持続的な動きや時間的・空間的なパターンが生じる分岐点の存在に不可欠である。

2.2 小さな非平衡系と流れ

前節では、分子や細胞に比べると大きなスケール(メートルからキロメートル)に及ぶ非平衡系でみられる現象について概説した。私たちが目にする空間的あるいは時間的に規則正しい変化の背後には、物理的な法則が潜んでいるのである。冒頭で述べたように、自然界で最も精緻であり複雑な非平衡系は細胞のような生命システムである。「物質と生命をつなぐ」ことを目指して、ここでは細胞(1~10 μ m 程度)の振る舞いと非平衡物理学の接点を探ってみよう。

細胞の中でも、熱対流のような流れが生じて秩序をうみだしているのであろうか?実は、対象となる物体の大きさがマイクロメートルやミリメートル以下になってしまうと、流れの様子は激変する。まずは、ナビエ-ストークス方程式から考えてみよう。

¹解いたら 1 億円という懸賞金がかかっている問題。解決したらフィールズ賞の可能性。

ナビエ-ストークス方程式の左辺第 $2 \, \bar{q} \, \rho(\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} \, d$ 「いったん動いた 流体がそのまま動き続けようとする効果」を表す慣性力を表す項である。 また、右辺第 1 項 $\mu \nabla^2 \vec{u}$ は流体が動く速さが場所毎に違った場合に、そ の差を滑らかにしようとする粘性力の効果を表す。これらの比をとった 無次元数はレイノルズ数 Re とよばれ、 $Re = \frac{\rho UL}{\epsilon}$ で与えられる。ここで、 U は流体の典型的な速さ、L は系の典型的な長さ 2 である。レイノルズ 数は流れの特徴を示す指標として一般的に用いられており、仮に2つの 流れが速さ、長さ、粘性がそれぞれ異なっていても、レイノルズ数が同 じ程度であれば流れは同じ性質をもつ (レイノルズの相似則)。すると、 典型的な長さがミクロンサイズになるような系ではレイノルズ数が小さ くなることを意味しており、水中では Re << 1 という関係がなりたつた め、ナビエストークス方程式の慣性項は粘性力に比べて十分小さく、無 視してもよい。さらに、水や油がゆっくりとした速度で流れている場合、 流体を構成する分子の密度は空間的にも時間的にもほとんど変化しない。 これを非圧縮条件といい、慣性項を無視する近似が成り立つ。さらに速 度が変化しない流れの場合、流体の運動方程式は以下のように簡略化さ れる。

$$0 = -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{u} + \vec{F} \tag{2}$$

という形になる³。重要なことに、この方程式は線形方程式とよばれる形をしている。線形方程式では解析的に扱いやすく、障害物がおかれたり複雑な場合でも個別に解いた速度場を重ね合わせる(足し合わせる)ことで流れを求めることができるという性質を持つ。

細胞が泳いだり動いたりする様子が見えるほどの小さなスケールで平 衡から離れていくと、どのような現象がおこるのであろうか?

2.3 流れが生み出す"運動"

熱対流が抑えるため高さが数十 μm という狭さのチャンバーに閉 じ込められた水溶液に、温度勾配を形成する。すると、溶液の中にある微

 $^{^2\}nabla^{-1}$ の寄与

³マイクロメートルくらい小さなスケールになると、もはや慣性の効果は効かなくなり、あたかも水飴の中を泳ぐかのようにどろどろとした環境の中での運動になることを意味する。

粒子や分子は温度の勾配(空間的な傾き)に沿って一方向に輸送される。この現象は Ludwig-Soret 効果とよばれ、100 年以上前に発見されたのであるが、未だその全容は解明されておらず非平衡物理学の難問の1つである。興味深いことに温度の勾配以外にも、電位の勾配(すなわち電場)やイオンの濃度勾配がある条件下でも同様に粒子や分子の輸送が起こる。このとき、分子が運ばれる速度uは温度、濃度、電位のいずれかの場Yが少しずれた場所でどれだけ値が変化するかという傾きに比例することが知られている。実は、外から加えた場によって溶液中で微粒子が動く原動力は、粒子表面での水の流れであり、その流速は式(2)から求まる。

近年では、微粒子が自らイオン濃度の勾配を作り出すことで、あたか もエンジンを搭載したかのように素早い速度で動き回る「自己駆動粒子」 とよばれるマテリアルをつくる研究が盛んに行われている。自己駆動粒 子は球形であったりロッド状であったり様々であるが、半球に金属被膜 がコートされて前と後ろの軸が与えられている。金属がPtであると過酸 化水素水を分解して酸素分子の濃度勾配が形成され、あたかも粒子のお 尻に動力源がついたかのように進み始めるのである。金属被膜による前 後軸が予め与えられていない水滴状の自己駆動粒子もあるが、等速度運 動をし始めると自発的に前と後ろができる「自発的な対称性の破れ」を 伴って自律的な運動が持続する。いずれも共通して、粒子表面に沿って イオン濃度や温度の勾配が自発的に形成され、周囲には水の流れが生じ ることで自身を前方にむかって押し出すようにして動くというものであ る(図3)。水溶液中を動く自己駆動粒子は、生き物ではないのだが、水 をかき出しながら進む様はまるでバクテリアが水中を泳ぐかのようであ る。動く生物から自己駆動粒子まで、自身が備える仕組みを利用して外 界からエネルギーを得て運動エネルギーへと変換する微粒子を総称して、 アクティブマターという。生きている細胞の運動はバクテリアのように 水をかき出すだけでなく、クラミドモナスという微生物では水を引寄せ る平泳ぎのような仕組みで動き、またアメーバ細胞は巧みに変形をしな がら運動している。自己駆動粒子は発見されてからまだ10年も経って おらず、非平衡物理学の新しい先端学問領域とっているが、まだまだわ からない点が多い。アクティブマターの研究が進むにつれて「生き物の 動き」に関する統一的な理解が得られると期待されている。

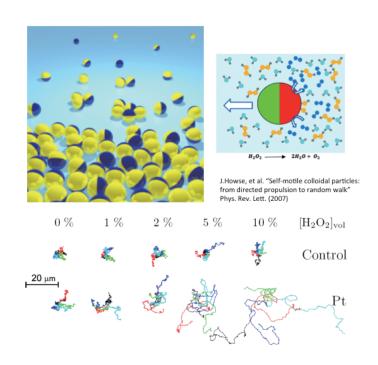


図 3: アクティブマター. (上図) 半球面に金属が被膜されたコロイド粒子とそのコロイド粒子が輸送現象を利用して動く様子を模式的に表している。(下図) 過酸化水素水の存在下ではアクティブマターは激しく運動し、あたかも細胞が動くように振る舞う。

2.4 アクティブマターと群れ運動

アクティブマターの物理学では、1つの要素が動く原理を調べるだけに留まらず、より広い物理現象をも説明する。それは「動く群れ」の物理学である。アクティブマターのように動く要素というのは、自然界の中にいきづく生物に非常に似ている。例えば、空をとぶ鳥たち、草原を走る羊、海をおよぐ魚たち、道路を走る自動車、あるいは道路を歩く人間などがすぐに思い浮かぶ。さらに、溶液の中を泳ぐバクテリア、培地の上を動く細胞、もっと小さなものでいえば、細胞の中で動いているタンパク質たちも立派なアクティブマターである。個々の要素がバラバラに動いていても、それが集団になったときに、思いがけないパターンや運動をしめすことがある。大きさも種類も全然バラバラで異なるものでも、共通した振る舞いを見せることが知られており、物理学から「動く分子・動く生物の集団秩序」を理解する機運が高まっている。

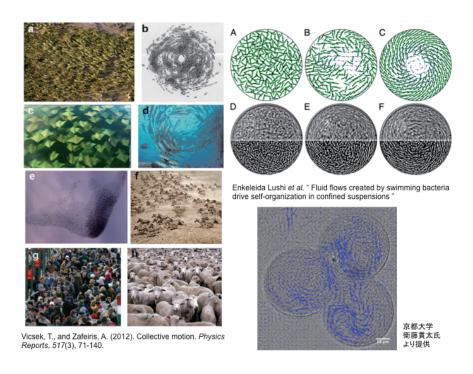


図 4: アクティブマターと群れ運動. (左図) 様々な生物の群れ運動。イナゴ、アリ、エイ、魚、ムクドリ、、等々。(右図) ロッド形状の微生物の集団運動。渦が形成される。

一定速度で様々な方向に動く粒子の集団があり、次のルールに従って運動すると考える。

- 近くを動く別の要素らと運動方向を揃えようとする。
- なるだけ揃えようとするけれども進む方向が少しずれる不確定性を もつ。

このようなルールを与えて動く粒子の集団の振る舞いをシミュレーションすると、ある密度以上になったとき、ひとりでに群れが発生するのである。現実の細胞集団はより複雑であり、細胞間での流れの相互作用も考慮する必要がある。動く細胞が作り出す流れ、さらに細胞の衝突の効果もとりいれて群れ運動をシミュレーションすると、実験でみられるような渦構造を再現することができる。単純な規則を与えるだけで多種多様な生物が示す群れ運動を統一的にあらわすことができるという事実は、複雑な現象の背後にも普遍的な物理法則が存在することを示唆している(図4)。

私たちの研究室では、細胞の形を変化させること、細胞を入れる容器の形状を変化させることで、群れ運動が渦の格子模様になることを新たに発見している。理論と実験、両方を使いながら複雑な生物の群れ運動を明らかにしていくことを目指して世界中で研究が進められている。そこで得られる知見は、細胞の中で起こっている分子の動きや機能の理解にもつながり、群れをなす分子や細胞が織りなす多様な生命現象⁴を理解する方程式を発見できるかもしれない。

3 非平衡物理学で創る人工細胞

3.1 反応拡散系

$$\frac{\partial[u]}{\partial t} = D_u \nabla^2[u] + f([u], [v]) \tag{3}$$

$$\frac{\partial[v]}{\partial t} = D_v \nabla^2[v] + g([u], [v]) \tag{4}$$

と表される。ここで ∇² は空間微分を 2 階繰り返したもので、ラプラシアンとよばれる。右辺第一項は化学種が一定時間の間にどのくらい遠く

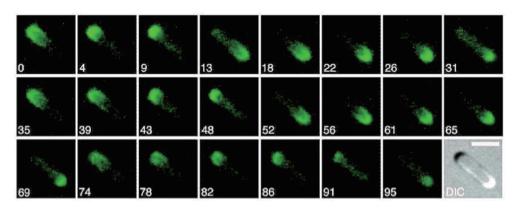
⁴例えば、細胞の形を司るタンパク質が積み上げられる仕組みや、染色体を分配するために必須の細胞内小器官である紡錘体ができる仕組みはアクティブマターに手がかりがあるかもしれない。

⁵拡散とよばれる現象

まで広がりやすいかを定数 D_u , D_v の大きさで表す拡散の効果を意味しており、第2項はそれぞれ活性化因子 U と抑制因子 V がその場所で反応して新たに生成する(あるいは消滅する)濃度を表している。反応を表すf([u],[v]) と g([u],[v]) は非線形とよばれる解析的に解くのが難しい式の形をしていることが多いのだが、この方程式からはラセンを描きながら広がるパターンや、スポット状の水玉模様やストライプ状の縞縞模様、いろんなパターンが生じることを説明できることが知られている。面白いことに、魚の縞模様のようなパターンはこの仕組みで多くの特徴をシミュレーションで再現できることが大阪大学の近藤滋教授らの研究から明らかにされている。このような仕組みを考えたのはチューリング(Alan M. Turing)という著名な数学者であり、彼の名前を関してチューリングパターンと呼ばれ、一様な濃度分布から自発的にパターンが生じる機構をチューリング不安定性という 6 。反応拡散系の例の 1 つが Belouzov-Zhabotinsky 反応(BZ 反応)である。この反応自体は体験実習でも行われるため、具体的な実験を通して非平衡現象の振る舞いを学んでもらいたい。

古典的な非平衡現象として有名な熱対流と反応拡散系は、見た目には全く違う現象である。しかし、その背後には「一様な状態から自発的に構造が生じ、安定化する」という共通したふるまいがある。その数理は大学1、2年生程度の知識を必要とするため詳細は省略するが、そのエッセンスは次のようなものである。平衡状態にあり一様な状態というのは様々な周期を持った定在波の重ね合わせとして考えることができる。そして、わずかに濃度が変化したりしても、一様な状態にすぐに戻るのが最安定で、濃度のゆらぎはすぐに解消される。しかし、系が平衡からどんどん遠ざかると、ゆらぎがどんどんと増幅する分岐点がある。そして無数にあった波のうち、特定の波長のパターンの振幅(波の高さ)が最安定となり遂には一様な濃度分布は消失してしまう。物質や平衡の種類は異なれども、パターンが出現するところでは共通した物理的アプローチが有効であり、同じ数理的枠組みの中で解析を行うことができる。

⁶一様な濃度分布であるが時間とともに全体の濃度が変化して振動するような振る舞いを見せることもある。この場合はホップ分岐と呼ばれ、チューリング不安定性とは厳密には区別されている。



DM Raskin and PAJ de Bohr "Rapid pole-to-pole oscillation of a protein required for directing division to the middle of Escherichia coli' PNAS (1999)

図 5: バクテリアに見られる MinD の振動的な局在。この振動で最も MinD の濃度が低くなる場所が将来 2 つの細胞に分かれる分裂面を決める。

3.2 細胞の分裂と散逸構造

生物と無生物を隔てる特徴の1つは自己複製であり、細胞は自らがもつ遺伝情報に基づいて、姿形がそっくりなコピーとなる娘細胞を生み出す等分裂とよばれる増殖をおこなう。細胞を自己複製する機械とする概念はJ. von Neumann が考案しているが、あくまで抽象的な数学に限った話であり、具体的にどのようにして自己複製機械を分子から構築するかという設計原理は明らかではない。ここで問題になるのは、「そっくり」になるように二つに分裂するためには、細胞の真ん中を知らなくてはならない点である。例えば、私たちがパンを二等分するときには、端と端から目分量で距離を測って真ん中にあたりをつけ、ぐいっと割って分割する。もし線分を正確に分けたいならばコンパスと定規を使って垂直二等分線を書く。しかし、細胞は私たちと違って目も脳も持たないし、定規もコンパスも持っているようにみえない。一体全体どうやって真ん中を決定し、自己複製を実現しているのであろうか?その答えは「ある種

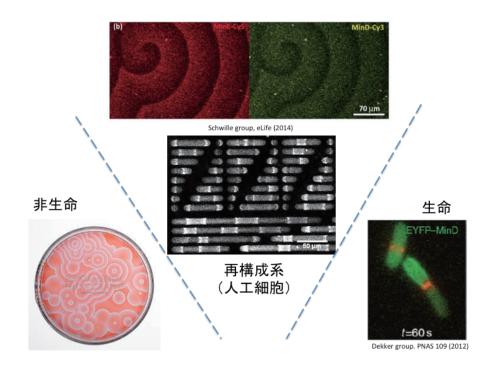


図 6: 反応拡散系がつなぐ生物と無生物の振る舞い。バクテリアの MinD と MinE は BZ 反応とそっくりなパターンをつくる。

の細胞は、コンパスをもっている」ということであり、そのコンパスの正体を知るためには散逸構造で紹介した反応拡散系のパターン形成がヒントになる。バクテリア Escherichia coli は円柱状の形をした原核生物の細胞であり、その細胞分裂は円柱をぱかっと等しく二つに分けるようにして行われる。分裂に必須の遺伝子として minD と minE という 2 つの遺伝子が知られているのだが、面白いことに、この遺伝子が発現して合成されたタンパク質 MinD と MinE のうち MinD は細胞の左半分と右半分を交互に行き来するように、存在する場所が振動する。一方で、MinE は MinD が存在しない場所に留まるようになり、それがなんと細胞の分裂面を決める「真ん中」になる。MinD が細胞の端に存在する性質をもっため、その濃度が一番低くなるところら両端からの距離が同じになる場所、すなわち真ん中になるという仕組みである(図5)。

それでは、MinD はどうして細胞の端に存在し、なおかつ交互に行き来する性質をもつのであろうか?実は、2つのタンパク質は反応拡散系でいうところの活性化因子(MinD)と抑制因子(MinE)の役割を果た

している。詳細はここでは触れないが、細胞の膜を2次元面として広げ、MinDとMinEタンパク質をふりかけると、驚くべきことに反応拡散系で見られたようなラセンパターンが再現される(図6)。このラセンパターンの波長は細胞の長さに比べると大きいが、他のタンパク質に寄って細胞の長さ程度に調節されている。自然界には色々なバクテリアがいるのであるが、納豆菌でも同じような仕組みで細胞の真ん中を決めて自己複製が行われている。もしかしたら、色々な細胞の長さが違う理由も、反応拡散系の波長の違いという点で統一的に理解できるかもしれない。

また、反応拡散系に限らず細胞内のパターン形成に関わる様々な現象が明らかにされつつある。これらを総動員すると、もしかしたら分子を集めることで、細胞のようなものを創れるかもしれない。しかし、どうやってつくったらいいのか?という点ではまだまだわからないことが多い。そこで、私たちの研究室では

- 非平衡物理学と非線形物理学の理解から人工細胞を創る
- 自分で真ん中を決めて、分裂する脂質小胞を創る

という研究に取り組んでいる。これまでに、DNAに刻まれた遺伝情報を読み出し、組織化された構造をちょっと作る人工細胞を作ることには成功している(図7)。しかし、まだまだ自己複製も真ん中を決めることも出来ていない。でも、誰も成功していないことだからこそ、自分たちの手で成し遂げたい!

4 物理学と生物学の壁を破る

生物学は多種多様な生き物の特徴を網羅することで、生命現象の多様性を明らかにしてくれる。一方で物理学は、少数の単純な原理をもとにして「生き物の生き物らしさ」に潜む普遍的な法則を明らかにする。どちらが欠けても生命現象の本質的な理解は得られず、21世紀の自然科学では、分野の壁を破る気概をもつことが研究者に求められるであろう。非平衡系の物理学はここで紹介したものに留まらず、宇宙や地球科学、ナノサイエンスと情報にまで広がる豊かな世界すべてを対象としている。生き生きとした自然にひそむ自然法則を理解するには、従来の線形・平衡の物理学を非平衡・非線形へと拡張することが必要不可欠である。本講演を通じて、その一端を味わってもらえれば幸いである。

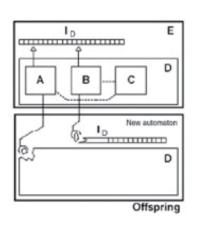




図 7: 人工細胞を創る. (左図) von Neumann の自己複製機械の概念図。 (右図) 私たちの研究室で作成中の人工細胞。論文誌の表紙を飾った。