

生物物理学研究連絡委員会報告

—生物物理学の新しい研究体制について—

平成2年3月26日

日本学術会議

生物物理学研究連絡委員会

この報告は、第14期日本学術会議生物物理学研究連絡委員会の審議結果を取りまとめて発表するものである。

- 委員長 大沢 文夫（愛知工業大学教授）
- 幹事 葛西 道生（大阪大学基礎工学部教授）  
郷 信広（京都大学理学部教授）
- 委員 平本 幸男（日本学術会議第4部会員・放送大学教養学部教授）  
伊藤 正男（日本学術会議第7部会員・理化学研究所国際フロンティア研究システムチームリーダー）  
朝倉 昌（名古屋大学理学部教授）  
池上 明（慶応義塾大学医学部教授）  
石浜 明（国立遺伝学研究所分子遺伝研究部門教授）  
内田 久雄（帝京大学理工学部教授）  
江橋 節郎（岡崎国立共同研究機構生理学研究所所長）  
大井 龍夫（京都女子大学教授）  
大西 俊一（京都大学理学部教授）  
京極 好正（大阪大学蛋白質研究所教授）  
斎藤 信彦（早稲田大学理工学部教授）  
三井 利夫（大阪大学基礎工学部教授）  
和田 昭允（東京大学理学部教授）

## I. まえがき

近年の生物科学の急速な進展の中で生物物理学は生物機能のメカニズムを物理学的に解明し、生物科学全体の基礎を形づくる学問として、多くの貢献をしてきた。今後、生命現象の基本的理解をめざすのみならず、バイオテクノロジーの基盤となるべく、生物物理学の役割はますます大きい。

生物物理学の発展とともに、その研究方法は高度化し、研究設備は大型化してきた。対象に応じて、総合的集中的に研究を進めなければならなくなってきた。こうした状況のもとでわが国の生物物理学の一層の発展をはかり、世界をリードする研究を推進するためには、生物物理学にふさわしい研究体制をつくるのが肝要である。このようにして生物物理学を振興することは生物科学と物理学・化学との壁がなくなりつつある現在、自然科学全体の発展のためにも重要である。

日本学術会議はすでに1968年生物科学の研究推進の一環として、生物物理学基礎研究所（仮称）の設立を政府に勧告した。その後本生物物理学研究連絡委員会はわが国における生物物理学の研究体制全般について検討を重ねてきた。

最近に至って、生物物理学の内容が格段に充実し、その重要性の認識が一層深まったのを機として、論議を進めた結果、本委員会は以下に述べるような生物物理学の新しい研究体制を実現することが緊急に必要であると考えに至った。

## II. 生物物理学とは

生物物理学は様々なレベルにおける生物機能のメカニズムを物理学的および情報学的概念・方法によって解明する学問である。

物理学的解明によって基本原理を明らかにすることは、広い応用に直結する。従って、生物物理学はバイオテクノロジーの基礎を作る学問である。

生物機能への物理学的アプローチは次の諸点で重要であり有効である。

- ① 物理的実験手段による、生体構成分子およびその集合体の構造決定とそのダイナミックスの観測
- ② 生体構成分子とその集合体の物理的性質にもとづく、生物の基本的機能のメカニズムの解明
- ③ 生物において多くの素子が絡まり合って働く系の持つ機能の多体系物理学の方法による理解

物理学の観点から非生物と生物を対比した時の生物の著しい特徴は、情報という側面を持っていることである。遺伝情報においても神経系（脳）においても大量の情報の高度に組織化された処理が行なわれている。これらの分野の最近の著しい進歩の結果、バイオインフォマティクスと呼ばれる新しい分野が生まれつつある。上記の③は大量の情報の高度組織化を研究する一つの有力な観点である。

分子から脳に至るまで生物物理学的研究が緊急に必要でかつ有力な分野がいくつかある。一見異なる分野の研究も物理的立場から原理の解明を目指すものとして、方法的概念的に関連しており、全体として物理的・情動的生物観を作り上げる。

このような生物物理学の内容と特徴及び現状を考えたとき次のような研究体制をつくるのが適切である。

### III・生物物理学の新しい研究体制

生物物理学の多くの研究分野の中で問題がある程度煮詰まってきており、緊急性の高いいくつかの分野をとり上げ、それらの分野の研究を集中的総合的に行う。

このようにして研究を推進すべき分野として現段階では次の三つが考えられる。即ち (A) 分子機械解析、(B) 生物情報解析、(C) 高次情報解析、である。以下にこれらの分野の研究目的を要約する。

#### A. 分子機械解析

生物機能は、核酸や蛋白質などの生体高分子、およびそれらが集合して作る分子機械が担っている。それらの "分子機械" の構造と動態を研究しその動作原理を明らかにする。同時に、構造解析技術の開発を行う。

#### B. 生物情報解析

膨大なDNA塩基配列情報には、蛋白構造情報や様々なレベルの調節情報が含まれており、さらには分子進化に関する情報も読みとることができるはずである。このような情報の内容とそのあり方を解明する。

#### C. 高次情報解析

脳の情報処理と記憶のメカニズムを情報科学の立場から研究し、情報組織化の方式を明らかにする。そのために神経回路活動の多重計測システムなどの開発とそれらを用いた研究を行う。

これらの分野の集中的総合的研究のためには、それぞれの分野の特徴に適合した場所に研究室群 (研究センター) をおき、それらが相互に連繋し、一つの研究組織を作ること、さらにこの組織が物理的方法を軸として新しい大型の研究設備のシステムを備えることが望ましい。

上のような新しい研究体制が形成されれば、上にあげた特定の分野の研究が格段に推進されるのはもちろん、それ以外の分野の研究も大いに活性化されると期待される。

この研究体制は生物物理学の特質を生かしつつ、縦横に物理学、化学、生物学、さらに工学、医学、薬学、農学、の関連各分野につながることを望むもので、それらの分野に協力し、わが国の基礎生物学の研究体制の重要な一環となることを目指す。

各研究分野については以下に付す解説を参照されたい。

(参考)

## 研究分野解説

### a. 分子機械解析

近ごろのバイオサイエンスの進歩によって、生命現象を担う基本分子である蛋白質や核酸に関する知識が急速に増大しています。そのような知識は生き物のしくみに対する私たちの理解を深めるばかりではなく、貴重な医薬品や食品を作り出す革命的な技術（バイオテクノロジー）をもたらし、発展させています。また脳を代表とする生物の情報処理システムの研究は、人工知能の開発など、コンピューターサイエンスの新しい分野を切り開く上の、大きな刺激になっています。

生命現象の根底には、蛋白質や核酸などの機能素子の働きがあります。幾つもの機能素子が巧妙に組み合わさり、相互作用することによって、運動、感覚、記憶などといった、生物の基本機能を発生させているのです。そして、その分子の間の相互作用を支配しているのは、自然界の他の現象を支配しているのと同じ物理学の法則です。ですから、生命をその根幹で理解するには、蛋白質や核酸などの働きを物理学の言葉で説明できなくてはなりません。

生物物理学は生命現象を物理学的にとらえて、そのメカニズムを究明する学問です。バイオサイエンスの基礎中の基礎を研究する学問と言ってもよいでしょう。一見地味ですが、バイオサイエンス全体に大きな飛躍をもたらす可能性を持っています。

#### 大きな課題： 構造のダイナミックス

生物物理学は生命科学の中心としてこれまでに大きな成果をあげてきました。たとえば、遺伝情報を担う分子DNAが2重らせん構造を持つことや、蛋白質が複雑に折り畳まれた構造を持っていることを明らかにしてきたのが、生物物理学です。

いま、生物物理学が最も大きな課題としていること、それは機能素子の構造のダイナミックスです。機能している最中の蛋白質や核酸は高速で運動しています。その運動中の姿を直接見てしまおう、というのです。運動中の姿を見てはじめて機能の道筋が段階的にわかり、その基礎にある法則が見えてくるだろう、と考えるからです。

もともと蛋白質や核酸は巨大で複雑な分子ですから、その構造を決めるだけでも大変です。運動中の構造の変化を見ようとするのは非常にむずかしいことに違いありません。しかし、最近の技術の進歩によって、そのような試みが段々可能になってきました。

### 明るい光： SR

最近、運動中の分子の姿を見ることができるようになってきたのは、おもにきわめて明るい光が手にはいるようになったことによっています。蛋白質や核酸分子を”見る”のにはX線という波長の短い光を使いますが、今までのX線源は非常に暗く、分子から十分な情報を取り出すのに何時間もかかりました。しかし、新しい原理に基づく強力X線源が誕生し、様子がすっかり変わりました。それがシンクロトロン放射光(SR)です。電子を高速で運動させるシンクロトロンは原子核の研究などに使われている巨大装置ですが、この装置から強力なX線が発生することを利用して、それを光源として使おうというのです。筑波研究学園都市の高エネルギー研究所にすでに建設され、1983年から使われています。生物物理学の研究にも頻繁に利用され、収縮中の筋肉蛋白質像を1秒の1000分の1の時間でとることに成功しています。科学技術庁は1990年、西播磨研究学園都市に大型の高輝度SR源を建設することを決定しました。これは筑波の装置より1000倍くらい強力で、使いやすいものになる予定です。

### 多彩なアプローチ： 生物物理の技術

運動中の分子の姿は、X線を使う方法ばかりでなく、分光光学の方法や電子・光学顕微鏡法など様々な方法で研究されています。実は、新しい原理による研究手段を開発したり、既存の技術に改良を加えることは、生物物理学の最



も得意とするところなのです。そして、そのようにいろいろなアプローチをとることによって、現象がいろいろな方向から照らし出され、単独の方法を使った場合より深い理解に到達することが可能になります。

電子顕微鏡法や光学顕微鏡法はずいぶん古い技術のように考えられるかもしれませんが、いまでも次々にめざましい新技術が開発されています。例えば、試料を1秒の1000分の1の時間で凍らせて運動中の分子像を文字どおり凍結して観察する電子顕微鏡法とか、分子の動きを1ナノメートル（1mmの100万分の1）の分解能で検出する光学顕微鏡法などです。また、SRのX線を利用した新しいタイプの顕微鏡—X線顕微鏡—も精力的に開発されています。これが実用化されれば、分子のなまの姿を今よりずっと簡単に観察できるようになるでしょう。

いま、分子構造のダイナミックスを研究する上で強力な方法となると考えられているのは、核磁気共鳴法（NMR）です。最近、装置や解析技術の進歩により、この方法がいままで苦手としてきた比較的大きな蛋白質分子の構造なども、分かるようになってきました。特に、機能に重要な部分の構造を精密に明らかにする上で威力を発揮しています。X線法と組み合わせると、さらに強力な方法となることが期待されます。

以上のことからこの分野ではSR施設と密接な連絡をとりながら、研究を遂行します。生体素子の構造と動態の解析、超分子構築解析、分子機械動作解析を主な課題とし、分子機械の構築と動作の基本方式を明らかにすることをめざします。一方、分子機械可視化技術、構造解析技術の開発を重点的にを行います。

## b. 生物情報解析

### 新しいバイオサイエンス： 生物情報科学（バイオインフォマティクス）

バイオサイエンスの発展によって、生き物のしくみについての私たちの理解が最近急速に深まっています。その発展の基礎は、生命現象を担う基本素

子である核酸や蛋白質に関する知識や、1970年代半ばに開発された遺伝子クローニングとDNA塩基配列決定技術の普及によっています。これまで、生命現象は遺伝子に含まれる情報によって支配されていることは分かっていましたが、情報の物質的基盤についてはほとんど分かっていませんでした。ところが、最近では、遺伝情報を担う物質DNAの一次構造（塩基配列）が分析できるようになって、塩基の配列順序として情報が物質化されていることが明らかになってきました。分子生物学的方法の開発に伴って、遺伝情報が蛋白質にまで伝達される経路も明らかになっています。今後の課題は、DNA塩基配列の情報が蛋白質に伝達され、蛋白質の働きで生命現象として表現される過程の情報処理機構を解明することです。最終的には、物理学の言葉で説明されることによって、本質的理解に到達します。生物物理学は、こうした目的に向かってバイオサイエンスの基礎を作ります。

生物情報の処理機構の解析のためには、その過程に参画する生体分子の構造論的研究が不可欠です。一方では、観測データから法則性を抽出する方法論の開発によってもより本質的な理解に到達します。とりわけ、DNAの一次構造情報と生命現象の相関の理解は、こうした情報科学の発展に依存しています。このような、新しいバイオサイエンス・生物情報科学（バイオインフォマティクス）をわが国で育成するためには、各種生物情報のデータベースの構築と解析方法の開発、あわせて新しい人材養成が急務です。

#### 大きな課題： 生物情報の収集と解析

生化学・分子生物学・生物物理学などの、分子レベルでの実験生物学のめざましい発展にともなって莫大なデータが蓄積されつつあります。しかし、貴重な観測データから十分な知的情報を抽出しているのでしょうか。また、観測結果や知的情報が、この情報の洪水のなかで広く普及し我々の共通財産となっているのでしょうか。こうした危惧が一挙に表面化したのが、DNA塩基配列の莫大なデータが生産され始めた最近10年間程のことです。その結果、生物科学領域では初めて、大規模な国際協力によるデータ収集が開始され、“DNAバンク”が設立されました。蛋白質の一次・高次構造に関する情報収集の協力事業も開始されています。また、収集された多量の情報を解析することによって、新しい知的情報が次々と生まれています。そのた

めに、情報解析の新しい方法論の開発も盛んになってきました。蛋白質の構造-機能の相関や、生体分子の分子進化などにみられるように、既知のデータを利用して、その情報解析で新しい概念を生み出す、専らコンピューターに依存した生物科学の分野が生まれてきました。

### 生物情報データベース

生物情報のデータベースの構築は、個人の作業で出来ることではありません。学術雑誌・図書に公表された文献を手作業で探索するのではなく、情報がもれなく自動的に集まるシステムを作ることが必要です。そのためには、世界中の関連分野の研究者集団の協力が得られる公的な組織が要ります。このような要請に応じて、歴史上初めて国際的な共通データベースの構築を意図して始まったのが、“DNAデータバンク”です。我国では現在、国立遺伝学研究所DDBJが国際協力の窓口となっていますが、ヒトゲノムの解析が本格化すると、DNA情報の量は2桁も多くなることが予想され、現状でもデータ生産に追いつかない程の小さな規模ではとても対応しきれません。蛋白質の一次構造・高次構造や構造・機能相関のデータベース構築の組織作りも急務です。

### 生物情報解析システム

生物情報科学が成立するためのもう一つの基盤は、生物物理情報データベースを利用して、さまざまな概念や法則性を引き出すデータ解析方法の開発です。同じデータベースを利用しても、解析ソフトの質量で、得られる知的信息の水準が全く違ってきます。また解析ソフトのレベルが向上すれば、データベースの作り方にもフィードバックされ、より高品質大容量のデータベースの構築や、データベース間の連携を持ったシステムの構築が可能となります。こうした解析システムの開発のためには、大型コンピューターに堪能な新しいタイプの生物学者を必要とします。このような研究者の養成が重要です。

以上のことからこの分野ではDNA情報解析、蛋白質情報解析を二本の柱とします。前者ではDNAデータベースを利用し、遺伝情報、調節情報、複製情報の分析、情報進化の分析を行います。後者では蛋白質データベー

スを利用し、蛋白質の構造—機能相関の分析、機能制御機構の分析などを行います。またデータベースの作成方法の研究、研究者教育なども行わねばなりません。

### c. 高次情報解析

生物物理学の立場で脳の機能解明をめざすのは、「いかにして脳が情報を処理し記憶し学習するか」を知りたいからです。脳を情報科学の立場から研究することが研究の大きな目標です。さらに、「脳はどの様に働くか」の研究から進んで、情報科学研究に積極的に資する脳神経研究を展開することが重要です。そのため、研究の進め方・方法は、生物物理学的な特色を持つものとなります。

#### 大きな課題： 学習型情報処理システム開発をめざした脳・神経研究

脳は学習によって知識を獲得し情報処理を行うシステムです。この点が、プログラムによって情報を処理する現在のコンピュータと対比的です。従って、学習型情報処理システム（バイオコンピュータと呼びます）の開発をめざした脳・神経研究の対象は、脳の中の学習アルゴリズムの解明でしょう。この一例として、海馬の神経細胞と神経系を研究対象とすることなどが考えられます。海馬は脳の奥深い両側にあつて、層構造の神経回路を形成しています。海馬の神経細胞の特徴は長期増強あるいは長期抑制がみられることです。現在これが学習あるいは学習の消去の生理的基礎であると考えられています。これら学習の生理的基礎過程を分子レベルから解明し、ここでの学習アルゴリズムをもとに新しいバイオコンピュータの創出をめざします。

## 神経細胞は記憶作用を有する超LSIマイクロコンピュータ

学習型情報処理システムとして現在ニューロコンピュータの開発研究が工学分野で盛んです。ここでは、人工ニューロンと呼ばれる素子を多層結合させ、結合の重みづけを学習によって変更することで、情報を処理します。人工ニューロンは多入力-出力の閾値論理素子で、近似的にトランジスタの様な画一的素子であると仮定されています。しかし、実際の神経細胞は、情報処理（演算）と学習・記憶の為のきわめて多くの機能を持った細胞で、細胞1個で極めて複雑な情報処理を行う超LSIマイクロプロセッサの様なものであることが近年明らかになってきました。しかも、神経細胞毎に行い得る情報処理や学習・記憶の特性が異なることも明らかになっています。すなわち、脳は100億個のトランジスタで構成されるのではなく、100億個の特性の異なる「ある種の記憶作用を有する」超LSIマイクロプロセッサで構成されると考えるべきです。しかも、神経細胞のこうした特性は、置かれている環境や使われ方によって変化し得るので、個々の細胞がどのような分子メカニズムでこのような特性を発現するようになるかを明らかにする必要があります。情報処理や学習・記憶の特性は神経膜のチャンネル・リセプタの種類、細胞内の化学反応過程、細胞内構築、広汎な細胞内相互作用、さらに細胞間相互作用、細胞を取り巻く環境などによって決まるでしょう。これらについて、学習に関連する細胞1つ1つについて調べ、分子レベルで細胞の個性とその発現メカニズムを明らかにしなければなりません。

## 神経細胞活動の多点同時計測システム

脳の神経回路の研究には神経活動を多点から同時に実時間計測できるシステムの開発が重要です。現在のところ神経細胞を電圧感受性色素などによって染色し、神経細胞の電気的活動にともなって生ずる色素の吸光度（あるいは蛍光強度）の変化を光学的に非接触計測を行うシステムが、空間・時間分解能ともに優れています。これを改良して1万-10万点を同時に光計測できるシステムを開発し、神経回路の活動を丸ごと計測し、海馬などの神経回路の特性を明らかにします。神経回路の特性の解析には、この多点同時システムによる神経活動の計測と共に、レーザービームを用いた回路切断によって回路特性がどのように変化するか、などを明らかにすることが重要でしょう。

海馬などの学習に関連する部位の薄切片を計測し神経細胞の1つ1つの個性を分子レベルで解明すれば、これらの細胞から成る回路の活動が細胞レベルで明らかにすることになり、脳で行われる学習の基本過程が明らかになるでしょう。これらをもとに学習型情報処理システム創出への青写真を提案できるでしょう。

### 脳活動と無侵襲多点同時計測システム

視覚パターンの認識から記憶形成、さらには形成された記憶内容の呼び出しなど視覚情報の処理と記憶のメカニズムは生理学・心理学の手法を併用して解明する必要があります。

従来、この様な研究はサル・ネコなどの実験動物を用いて脳内に電極を刺入し生理実験を進めるグループと人間を対象に心理実験を進めるグループが別個に行ってきました。その結果、脳内にはパターンを識別・認識する部位、パターンを記憶する部位、記憶すべきかどうかを判断・制御する部位が領域を分け、お互いに密接に関係しているらしいということがごく最近明らかになってきました。

そこで脳に適用できる神経活動の無侵襲多点 (1万-10万点) 同時計測システムを新たに開発し、これを用いて生理学と心理学研究を統合した脳研究を進めることが有効でしょう。

また、脳からの情報によって制御される運動につき、小脳の特異な神経細胞・神経回路の特徴をこの神経活動の無侵襲多点同時計測システムを中心に用いて解明し、ロボティクスへの応用をめざします。

以上のことからこの分野では高次情報処理の各段階に対応し、学習、記憶の分子機構、細胞の情報処理機構、神経回路の情報処理機構、脳の構築と情報処理機構などを研究課題とするとともに、複雑多岐な対象に適応した新しい方法の開拓をめざします。