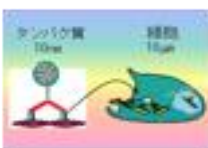
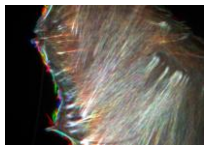
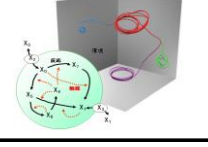
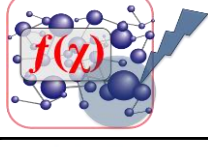
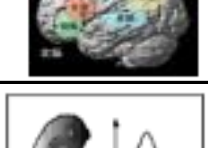


<http://folding.c.u-tokyo.ac.jp/biophys/labs.html>

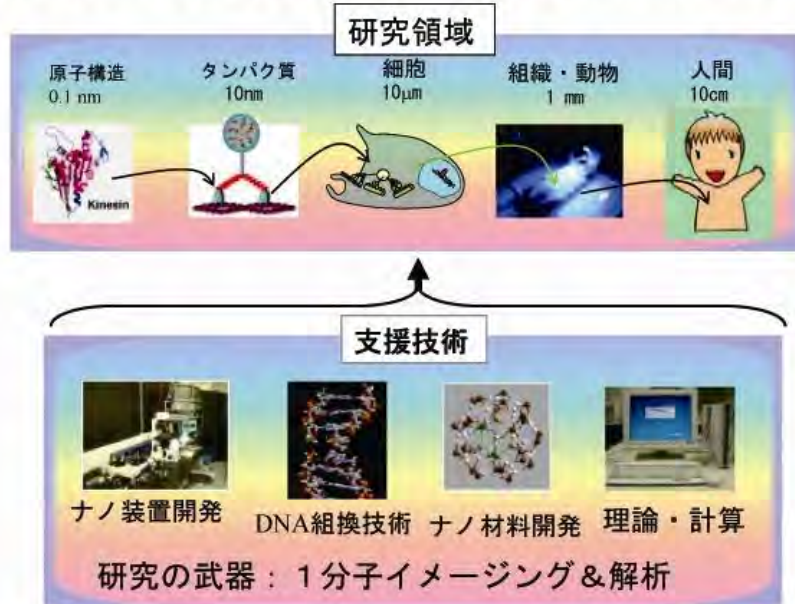
	氏名	部局	研究内容
	樋口 秀男	物理学教室	当研究室では生体モータータンパク質を分子・細胞・個体の3つの階層からアプローチし、各階層の機能メカニズムを解明すると同時に全体を俯瞰した生体運動の物理モデルを構築する。具体的な研究テーマは、1.精製モーター1分子の3次元運動をÅ精度で解析し、Åレベルの運動メカニズムの解明を行う。2.細胞内モーター分子の変位と力を3次元的に測定し、力学状態の時空間的变化を解析する。3.マウス内モーター分子の運動を解析し、個体内細胞の運動を明らかにする。4.細胞の運動機能に普遍的な物理モデルを構築する。
	岡田 康志	物理学教室	当研究室では、超解像顕微鏡など最先端のイメージング技術を開発し、これを用いて細胞内で営まれる生命現象の定量的な計測を行っています。たとえば、神経細胞内の物質輸送の分子機構の研究を通じて、細胞内のタンパク質分子重合体である微小管が構造相転移により輸送を制御していることを示してきました。また最近では、非平衡統計力学の揺らぎの定理を応用することで、細胞内での力学計測が進んでいます。このような物理学的なアプローチを通じて、生命とは何かという問いに迫りたいと考えています。
	古澤 力	物理学教室	生物物理学：適応・進化・発生・免疫といった多数の要素が関与するダイナミックな生物現象について、理論と実験の両面から解析する。計算機シミュレーション、理論解析、そして構成的生物学実験を統合し、個々の分子の詳細に依存しない普遍的な性質を切り出すことにより、生物システムの状態とその遷移を記述するマクロレベルの状態論の構築を目指す。
	能瀬 聡直	物理学教室 (新領域創成科学研究科)	脳神経系の生物物理。神経回路の作動原理を神経配線や活動様式に基づき細胞レベルで理解することを目標とし、モデル動物を用いた研究を行う。光制御による神経活動操作、カルシウムイメージングやパッチクランプ法による神経活動測定、コネクトーム解析（電子顕微鏡画像再構築による神経配線解析）などを総合的に適用することで、神経細胞間の入出力関係を実験的に明かし、神経回路による情報処理の仕組みを探る。
	岡田 真人	新領域創成科学研究科	統計力学や非線形非平衡物理学などの理論物理学の手法で脳科学・神経科学を研究するとともに、情報統計力学・機械学習などの情報科学的な手法をもちいた物性理論の新たな枠組を構築する。
	金子 邦彦	総合文化研究科	生命システムがみたますべき普遍的論理を、統計物理、力学系理論のウイングを広げながら、解明する。特に、部分（ミクロ）からなる全体（マクロ）が決まらな部分の性質が決まらない「複雑系」の視点をふまえて、複製、適応、発生、分化、進化などの普遍法則を探り出す。一方で、大自由度力学系の中に、生命らしい性質や認知過程の基盤がいかにして宿るかにも興味がある。
	酒井 邦嘉	総合文化研究科	核磁気共鳴現象に基づくMRI(磁気共鳴映像法)などの先端物理計測技術による脳機能の解析。特に、自然言語や音楽・思考といった高次脳機能を明らかにするための研究を行う。
	陶山 明	総合文化研究科	分子コンピューターとしての生命体の仕組みを生物物理学的に解明するとともに、その生物工学的応用を試みる。進行中の研究課題：DNAコンピューターおよび自律型分子コンピューターの開発とそれらの数学的および生物学的問題への適用。分子動力学計算を用いたタンパク質フォールディング機構の解明。細胞分化に関連する遺伝子ネットワークの構造とダイナミクスおよびゲノムの構造と進化に関する研究。
	新井 宗仁	総合文化研究科	タンパク質の物性物理と分子設計。(1) タンパク質の物性物理：タンパク質のフォールディング反応と機能発現のダイナミクスを、NMR法などによる実験的アプローチと、シミュレーションや統計物理学などによる理論的アプローチの両面から解明し、タンパク質の設計原理を明らかにする。(2) タンパク質の分子設計：進化分子工学や理論的分子設計法を用いて、産業や医療に役立つタンパク質を新規創製する。
	豊島 近	分子細胞生物研究所	X線・電子線結晶解析による膜蛋白質の立体構造解析と計算機シミュレーション。現在の主要課題はカルシウムイオンのポンプであるカルシウムATPaseの原子構造を種々の生理的状态に対し決定し、さらに分子動力学計算によって中間体の間をつないで、濃度勾配に逆らう輸送のメカニズムを構造から明らかにすること。ごく近い将来に原子レベルでの完全な理解が可能になると期待できる。
	野口 博司	物性研究所	計算機シミュレーション、理論を用いてソフトマター、生物物理を研究する。特にナノから、マイクロメートルにわたる生体膜のダイナミクス。例えば、毛細血管中を変形しながら流れる赤血球の運動を解明する。また、細胞内の物質輸送などの基礎過程である生体膜の融合・分裂過程を解明する。流体力学計算手法、粗視化分子模型などの手法の開発、改良も行う。

樋口研究室

生体分子ダイナミックスの生命物理学 —原子・分子・細胞・個体を俯瞰—

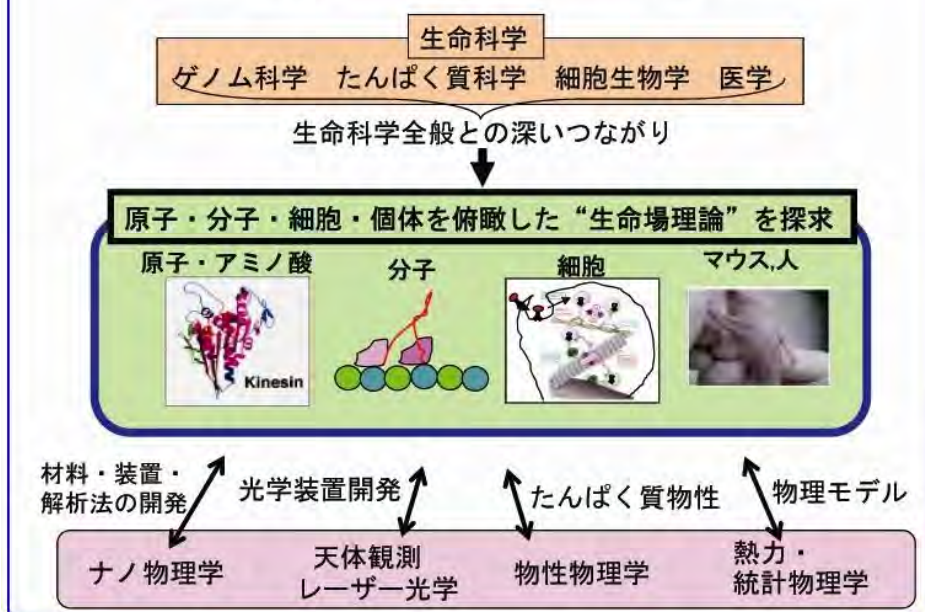
東京大学 理学研究科物理：樋口研究室

研究目的: 人の機能を分子レベルで統合的に理解する



樋口研は、これまでに筋収縮・細胞運動・輸送に関与するモータータンパク質(ミオシン, キネシン, ダイニン)1分子の運動メカニズムの解明を世界に先駆けて行いました. 現在, 1分子研究を原子・分子・細胞・個体の階層に発展させて, 各階層のモーター分子のダイナミック(動的)機能メカニズムを行っています. 実験に並行して, 全体を俯瞰した生体運動の物理モデルを構築します.

樋口研と他の学問との関連



樋口研究室では生体運動や細胞分裂や神経の物質輸送に関与する生体モータータンパク質を原子・分子・細胞・個体の4つの階層からアプローチし、各階層の機能メカニズムを解明すると同時に全体を俯瞰した生体運動の物理モデルを構築行っている。具体的な研究テーマを以下に述べる。

Å精度の1分子運動解析: 我々は蛍光でラベルされたモーター分子の3次元的な運動を、1ms の時間分解能で~2nm の位置精度で測定する世界最高精度の装置を開発し、ステップ様の運動を検出した。今後は精度を数 Å に高めてモータータンパク質1分子の運動を解析し、モーター分子が熱揺らぎと ATP のエネルギーをどのように利用して、Å オーダーの構造変化を 10nm オーダーのステップ運動に変換するのかを明らかにする。

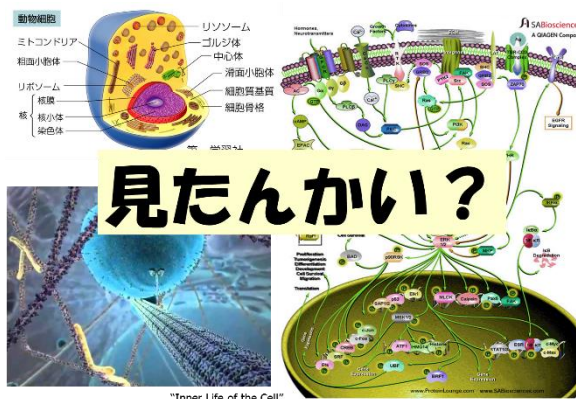
細胞内モーター分子の3次元力学状態: 細胞内には運動を障害する構造体や制御タンパク質が存在するため、培養細胞内モーター分子の運動を短時間解析した我々の結果が示すように、細胞内運動はかならずしも精製分子と同じではない。そこで現在は細胞内のモーター分子あるいはそれが運搬する小胞の3次元的な位置および力を長時間測定して、モーター分子の多様な運動の全体像を明らかにしている。

マウス内1分子運動: 個体は多数の細胞が立体的に相互作用しホルモン等の制御を受けているので、生体内運動機能全体を知りたいければ、個体を用いなければならない。我々は、これまでに生きたマウス個体内を運動する蛍光でラベルされたタンパク質の位置を~30nm 精度で追跡することに成功し、タンパク質の挙動を分子レベルで解析できた。今後は、3次元位置精度を数 nm まで改良し、細胞全体の運動と細胞内モーター分子の3次元運動を測定する。

運動機能の普遍的な物理モデル: 細胞内をモーター分子によって輸送される小胞は、短時間では方向性のあまりない運動であることが我々の研究でわかった。ブラウン運動をしたり、一方向に動いたり、停止したり、方向を変えるなどである。ところが、長時間経過すると小胞は核の周りに集まるといった方向性のある輸送を達成した。小胞の運動を理解するために、我々は短時間の部分運動と長時間の全体運動を繋ぐ物理モデルの構築を行っている。

岡田(康志)研究室

生命とは何か？
細胞を、いじいたおす
＝見て・操作して・理解する



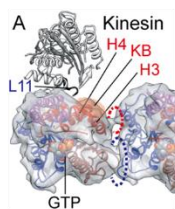
私たちは、現在の分子生物学による記号的な記述では満足せず、「生きている状態」「生命現象」を物理学の言葉で理解したいと考えています。そのため、細胞を直接見て、系統的な摂動に対する応答を定量的に計測することを大切にしています。

そこで、これまでは、細胞を見て測るための新しいツールの開発を行い、世界・世界初の観察・計測を実現してきました。

新しい技術を開発して、誰も見たことのない世界を見る

世界初

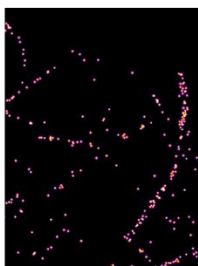
溶液中での微小管
蛋白質構造変化の
実時間計測



島ら、投稿準備中

世界初

生細胞内での蛋白質
1分子反応の直接計測



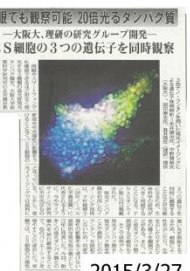
神原ら、投稿準備中

シャッター速度世界一の
超解像蛍光顕微鏡を開発



林&岡田 MBoC 2015

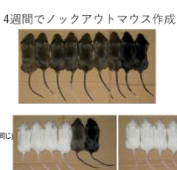
世界最高輝度の
3色の発光蛋白質を開発



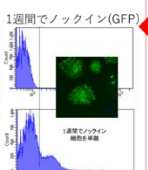
高井ら PNAS2015

分子動力学による
合理的分子設計で
改良した
ゲノム編集酵素
SuperTALEN

特許出願中
池田ら、投稿準備中

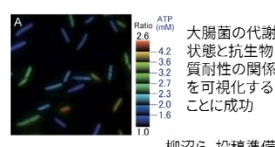


オフターゲット活性のない高精度ゲノム編集



世界初

新規ATPバイオセンサによる
細胞内ATP濃度の直接定量



大腸菌の代謝
状態と抗生物
質耐性の関係
を可視化する
ことに成功

柳沼ら、投稿準備中

研究テーマ＝局所的相互作用から細胞機能が創発される機構

タンパク質分子をヒトの大きさに拡大すると、1 個の細胞は直径数キロメートルの空間で、そこに 1 億人以上が満員電車並みの密度で押し込まれている計算になります。そんな中でタンパク質分子がどのように機能することで、生命機能が営まれているのでしょうか？ タンパク質間の局所的相互作用だけで、細胞全体として整合的な生命機能が発現することは、「生きている状態」の大きな特徴の一つです。私たちは、細胞の中でタンパク質分子が機能する様子を 1 分子レベルで直接計測することで、この謎に迫っています。

1) 細胞内混雑環境の非平衡統計力学

これまでの生化学的なタンパク質の研究は、試験管内の希薄溶液の中で行われてきました。しかし、細胞の中は満員電車並みの混雑環境です。希薄溶液の熱力学では不十分で、混雑環境の非平衡統計力学が必要です。近年の理論の進歩に比べて、実験は大きく遅れています。たとえば、細胞の中はどのくらい非平衡なのでしょうか？

2) モーター分子の細胞内力学計測

上記のスケーリングをすると、細胞の中ではモーター分子が直径 10 μ m のリュックサックを背負って時速 500 μ m/s で走り回って物資の集配を行っている計算になります。満員電車の中を大きな荷物を背負って突っ走られたら、かなり迷惑な気がします。それに、そんな混雑の中でモーター分子は何キロも先の目的地の方向をどうやって知ることが出来るのでしょうか？

3) セントラルドグマの直接計測

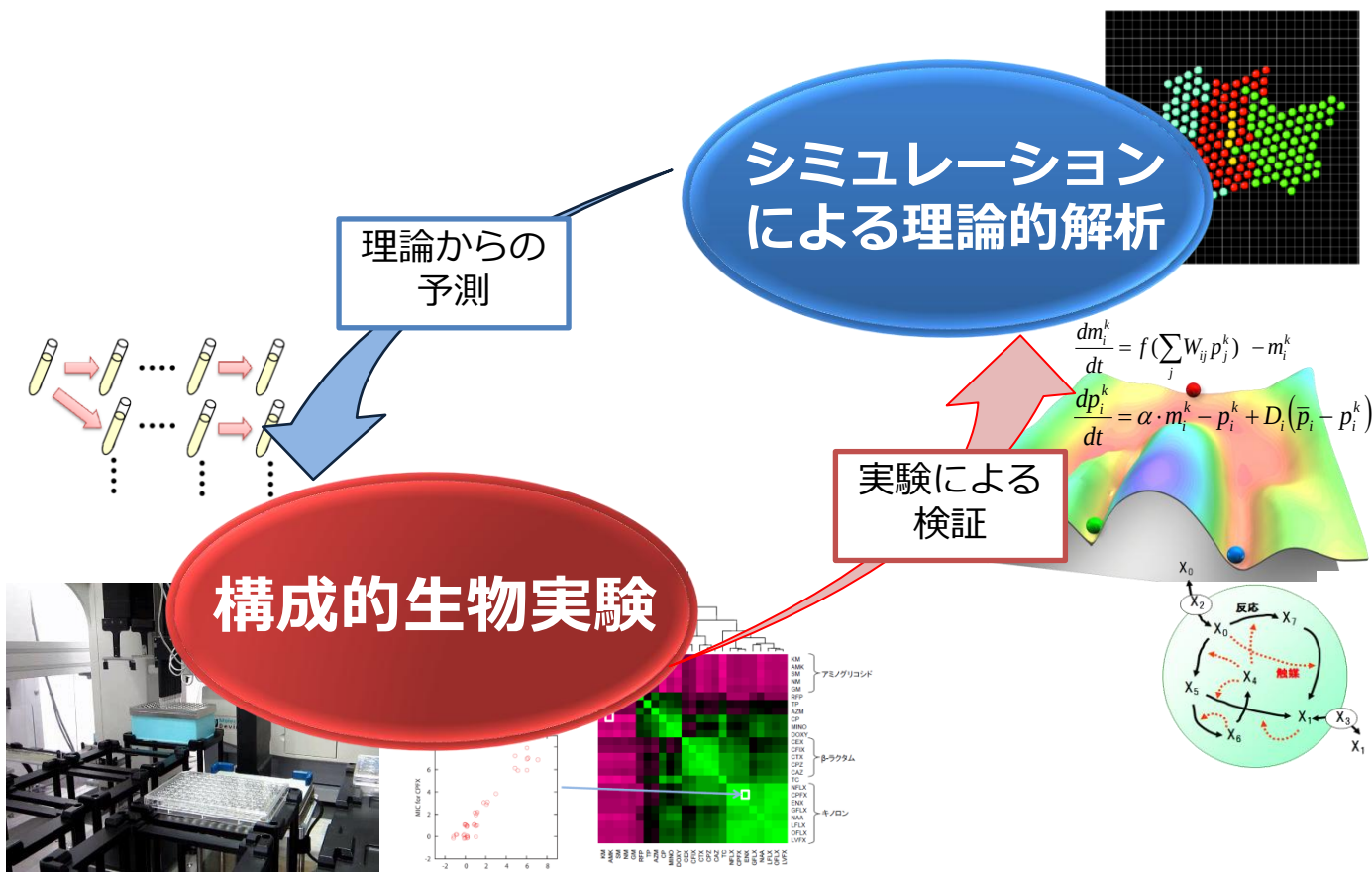
ゲノム DNA に遺伝情報が記されていて、これが RNA に転写されてタンパク質に翻訳される…。分子生物学のセントラルドグマですが、これを「見た」人はいません。上記のスケーリングでは、直径 500 μ m の部屋の中に数万冊の本が散らばっている中から、手探り(近距離相互作用だけ)で目的の一冊を探し出して写本を作ることが転写反応です。どうやって探しているのでしょうか？

…と書くと小難しいですが、要するに、教科書に描いてあるようなことを当たり前と思わず、新しい方法を開発して、実際に測って・いじってみたら、誰も知らなかったオモロイ結果が得られて楽しいってことです。

古澤研究室

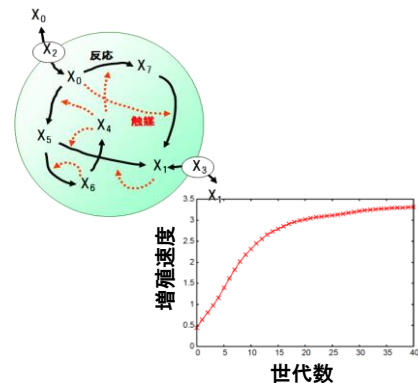
教授 古澤 力 e-mail: furusawa@phys.s.u-tokyo.ac.jp

生物システムは、様々な環境変化や内部状態の揺らぎの下で機能し続けられる頑強性（ロバストネス）を持つ一方で、環境変化などに対して柔軟に内部状態を変化させる可塑性を持っています。このロバストネスと可塑性が両立できるという点は、生物システムと人工システムの本質的な違いの一つですが、どのようにして複雑な化学反応のネットワークがその両立を可能とするか、メカニズムの理解は進んでいません。一方で、大規模な生物実験データが取得できるようになり、そうしたデータに基づいてシステムの状態遷移やそのロバストネスを議論できるようになりつつあります。我々の研究チームでは、微生物の適応進化や、多細胞生物の発生過程などを題材として、細胞状態のロバストネスと可塑性について、理論研究と実験研究の双方からの理解を目指しています。

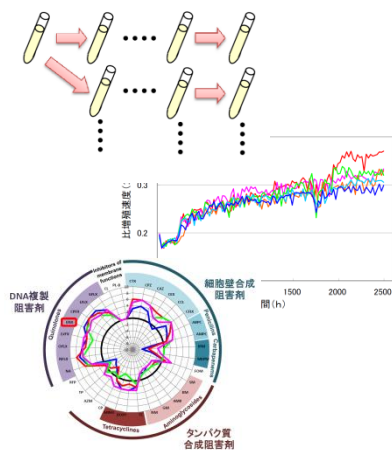


【研究例 1：細胞モデルを用いた進化ダイナミクスの解析】

簡単な化学反応ネットワークを内部に持つ細胞モデルを用いて、進化シミュレーションを行い、表現型の可塑性と進化過程の安定性がどのような性質を持つかを調べました。結果として、表現型可塑性（同じ反応ネットワークが生み出す状態の多様性）が進化過程の安定性に重要であることや、その進化ダイナミクスが比較的少数のマクロ変数によって記述され得ることが示されました。こうした結果から、適応進化ダイナミクスを記述する熱力学のようなマクロ状態論の構築を目指しています。



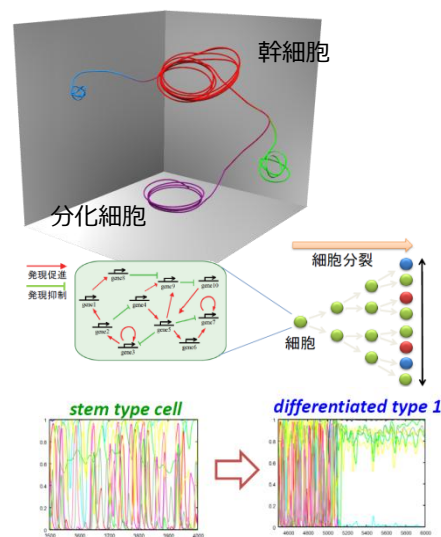
【研究例 2：大腸菌進化実験における表現型—遺伝子型の定量】



大腸菌のように世代時間が短い微生物を用いると、実験室で進化過程を観察することが出来ます。そこで、様々なストレス環境や抗生物質などを添加した環境で、大腸菌の進化実験を行い、そこでの表現型と遺伝子型（ゲノム配列）の変化を定量しました。その結果として、様々に異なる環境に対して適応進化した大腸菌においても、その遺伝子発現パターンの変化は比較的少数の自由度で記述できることや、ゲノムの変化に依らない長い時間スケールを持つ表現型のメモリー機構の存在が明らかになりました。こうした結果と、【研究例 1】の結果を統合することにより、適応進化ダイナミクスを記述する理論体系の構築を試みています。

【研究例 3：発生過程における状態可塑性と安定性】

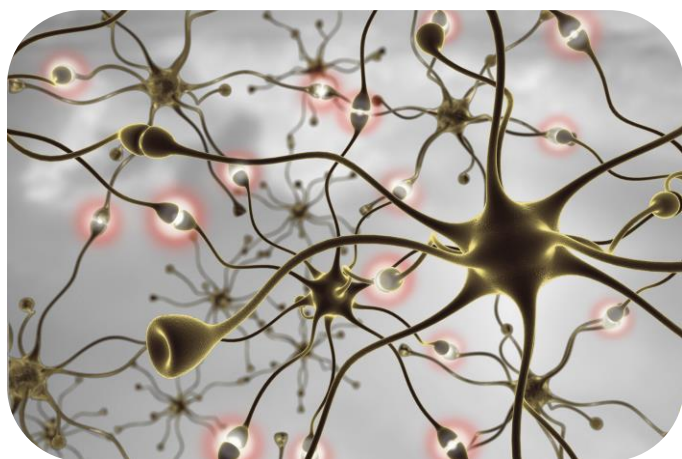
多細胞生物を内部ダイナミクスを持つ細胞が相互作用する系として捉え、その発生過程における状態の多様性と安定性について計算機シミュレーションを用いて解析しました。結果として、非線形の内部ダイナミクスを持つ細胞が相互作用するという単純な仮定のみで、多様な状態への分化や発生過程の安定性を説明できることを示しました。特に、分化能を持つ幹細胞が、分化能を失った末端細胞と比較して、高い自由度を持ち複雑な振動をする遺伝子発現ダイナミクスを持つという予言を提示し、最近になってそれが実験的に確認されています。さらに詳細な実験データとの対応を解析することにより、発生過程での細胞状態遷移と、細胞集団レベルでの安定性を説明することを試みています。



ここで挙げた研究の他にも、免疫システムや代謝システム、生態系などについて理論と実験の両面からの理解を試みています。単に現象に似せるモデルや理論を考えるのではなく、システムが持つ一般的な性質を抽出する理論体系の構築を目指しています。

能瀬研究室

神経回路の作動原理を探る



能瀬聡直 教授

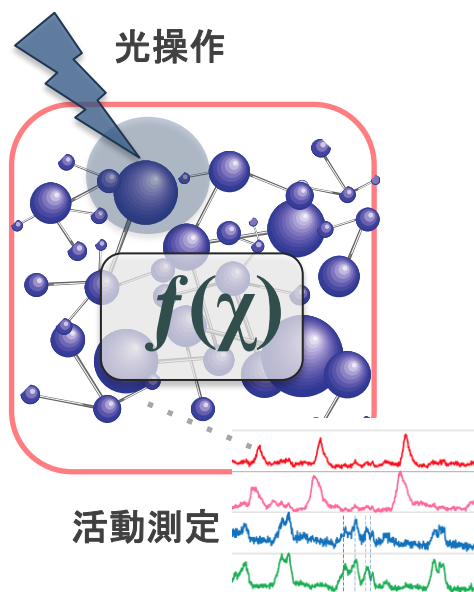


高坂洋史 講師

分子や細胞、すなわち物質の集合に過ぎない脳に、なぜ情報処理能力が出現するのでしょうか。この問いは現代科学最大の謎の一つです。その鍵を握るのは、神経回路の「創発的」な性質だと考えられています。すなわち、神経細胞が集団として機能するとき、個々の神経細胞の振る舞いからは予測できない新たな能力が出現するという可能性です。これまでの神経科学は、主に分子や細胞を対象とした研究を発展させてきました。しかし、今、多数の細胞からなる神経回路をシステムとして理解することが可能となりつつあります。

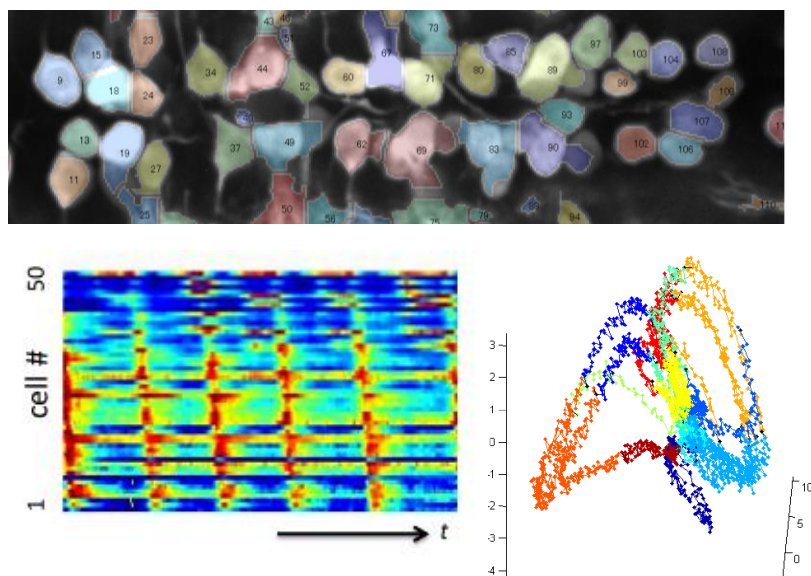
研究のねらい

最近の技術革新により、光を使って特定の神経細胞を刺激したり、イメージングにより多数の神経細胞の活動を測定したりすることが可能になってきました。当研究室ではこのような最新の技術革新を比較的単純なショウジョウバエの神経系に適用することで、神経回路の作動原理を探っています。特に、脳情報処理の機能単位となるような神経回路を見つけ出すことを目標としています。基本回路の構造と機能を実験的に解析し、さらに理論モデル化することにより、神経細胞集団が創出する演算を明らかにするのがねらいです。



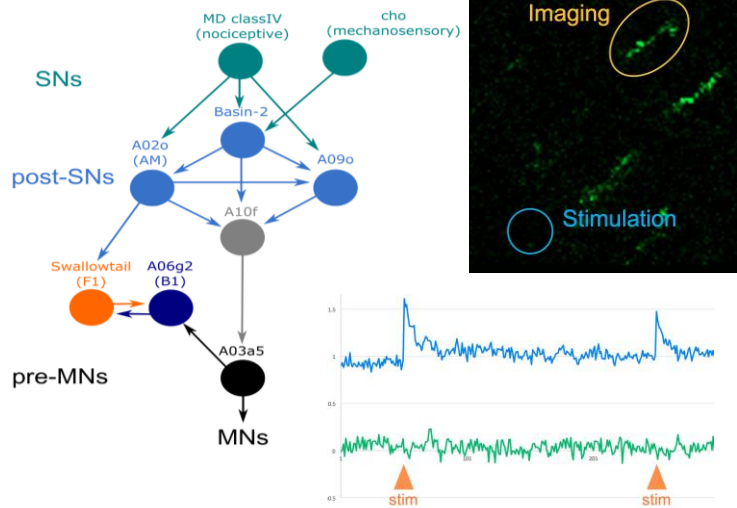
研究例 1

カルシウムイメージングによる神経活動の解析。神経組織内の多数の細胞(上)の活動をイメージングデータから自動抽出し時間経過に伴う変化を系統的に解析する(左下、赤色が活動状態を示す)。クラスタリング解析や次元縮約により回路全体のダイナミクスを3次元空間内で可視化することができる(右下)。



研究例 2

コネクトミクスと呼ばれる手法を用いて神経間のつながりを紐解くことにより回路図を得る。さらに光を用いて特定の回路構成細胞を活性化したときの他の細胞の応答を測定することにより回路内の入出力関係を明らかにする。



私たちの目標

上記のような様々な実験手法を総合的に適用することで、どのような配線をもつ回路のなかを、どのように情報が流れることで、特定の運動パターンが生成されるのかを探っています。

特に、神経活動操作による特定の神経細胞群への摂動が、回路全体の活動にどのような影響を与えるかを系統的に解析し、さらにモデル化することで、神経回路がシステムとしてどのように作動し情報処理能力を創出するのかを理解したいと願っています。構成要素間の相互作用をリアルタイムに解析可能な基本回路の研究により、心までも生み出すような脳神経系の創発システムを理解することが私たちの夢です。

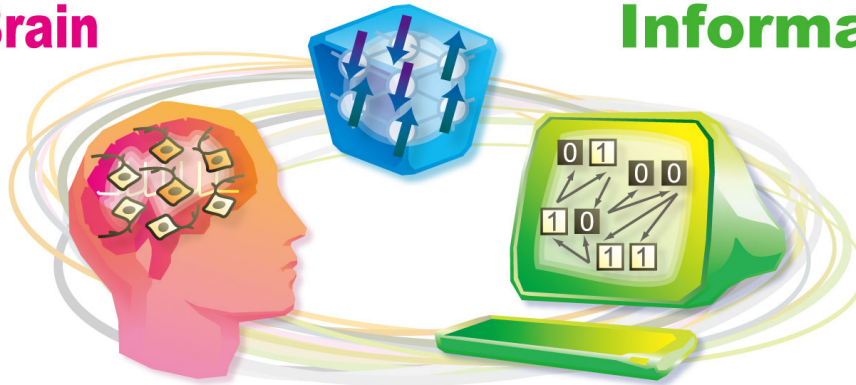


岡田研究室

Condensed Matter

Brain

Information



Illustrated by Satoshiro Tajima

統計力学を学ぶと、我々はミクロからマクロへつながる階層的な構造が自然界のいたるところに存在することを意識し、物理学の枠組を越えて統計力学が活躍できる様な気がしてきます。

岡田研究室では、統計力学や物性理論等の多体系物理の普遍的な視点から、脳科学、情報科学、物性物理学を理論的研究するとともに、そこで得られた理論的な知見を実証するために、多くの実験系研究室と共同研究を行っています。

物理学から見た脳科学

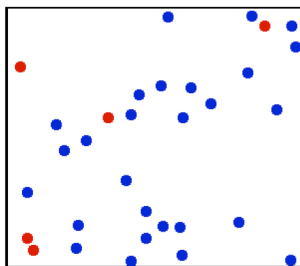
マクロ

$$PV = nRT$$

ボルツマン分布

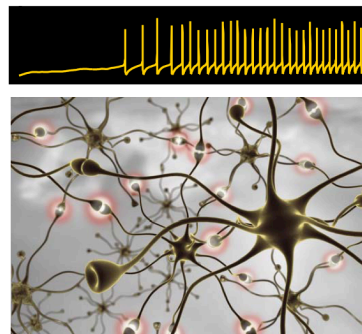
$$P(E) = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{E}{k_B T}\right)$$

ミクロ



心理物理・心理現象
知覚, 認識, 事物の距離関係
言語, 思考, 精神活動一般

統計力学, 機械学習



【理論脳科学，計算論的神経科学】

物理学と理論脳科学の出会い、物性理論の研究者の Hopfield による記憶のモデルの提案から始まりました。Hopfield は記憶の仕組みが、スピングラスのエネルギーの多谷構造と関係していることを指摘しました。この Hopfield の指摘により、多くの統計物理学者が理論脳科学の研究に参入し、現在では平衡統計力学／非平衡統計力学や大自由度非線形力学系などの物理学的なアプローチが、理論脳科学の主流の一つとなっています。

David Marr から始まる計算論的神経科学では、計算理論、表現とアルゴリズム、ハードウェア実装の三つのレベルの視点で脳の情報処理メカニズムを考えます。ミクロとマクロの階層性の視点からでは、計算理論がマクロに対応し、ハードウェア実装がミクロに対応します。対象としている系の計算理論が、どのようなハードウェアで、どのように実行されるかを議論する、表現とアルゴリズムのレベルが、物質科学と情報科学の交差点となります。

【情報統計力学，機械学習】

小脳のモデルであると考えられているパーセプトロンの学習能力も、スピングラスの理論解析に用いられるレプリカ法で計算できることがわかりました。そのころから、統計学や機械学習で用いられるベイズ推論の数理構造が、分配関数を経由して、統計力学と等価であることが認識され始めました。統計力学はいかに効率的に分配関数を計算するかを競う学問ともいえます。物理学で発展した分配関数や自由エネルギーを計算する手法が、ベイズ推論に用いられて、20 世紀末に情報統計力学と呼ばれる新しい分野がうまれました。

情報統計力学は、パーセプトロンだけでなく、誤り訂正符号、データ圧縮、CDMA、圧縮センシングに関して、従来の数理科学的手法では取り扱えなかった難問を次々に解いています。

【データ駆動科学，物性理論/マテリアルズインフォマティクス】

脳科学を機械学習で取り扱っていると、この枠組は脳科学以外の分野でも有効であることがわかりました。我々は、この学問分野を問わない新しい枠組を高次元データ駆動科学 (HD³) となづけました。我々は物性理論に HD³ を用いた新しい枠組を構築しています。

金子研究室

連絡先: 駒場 16 号館 808B 号室 03-5454-6746 http://chaos.c.u-tokyo.ac.jp/index_j.html

複雑系生命科学(力学系、統計力学をベースに)

非平衡現象の理論、非線形ダイナミクス(カオスを含む)をベースにしつつ、生命現象の基礎理論の研究を主に行っています。ただし、ダイナミックな現象への関心は研究室で共有されていますが、特定の問題に研究課題が制限されているということはありません。ぼく自身の現在の主たる研究興味は、生命とは何かに答えられる物理学をつくること、そのために複雑系生命科学=分子-細胞-個体-生態系といったように、スケールの異なる階層が互いに互いを変え、そのダイナミクスの中から階層間の整合的な関係が生成崩壊していく過程を通して、柔軟かで安定した生命システムを理解することです。研究では非平衡現象論、非線形ダイナミクス(カオスを含む)、統計物理などを背景にしていますが、従来の枠におさまらない、生命システムの物理理論の構築も目指しています。また、そうした生命現象の興味深い振る舞いから数理的なアイデアを抜き出した、大自由度力学系や非平衡系での新しい普遍クラスの現象も研究しています。

生命現象の基礎物理

この数年、細胞内の状態のゆらぎや分布を測定する手法が急速に進歩し、生物学実験の定量性が飛躍的にあがったため、統計力学、非線形物理をふまえた理論と生物実験がタイトに結びつくようになってきました。今までアイデア先行になりがちだった理論物理側からのアプローチが一変しつつあります。世界的にも20代、30代の若手が活躍し、当研究室のメンバーや出身者もその中に加わっています。

僕自身は、細部まで合う理論モデルをつくるというよりも、生命の基本原理を見出し、理論化していくことを目標にしています。内部自由度の大きい要素が安定して増殖していくという条件だけから、複製、代謝、遺伝、適応、進化に対する普遍的な法則を見出すこと、異なる時間-空間スケールを持つ階層間の整合性(分子と細胞の複製、細胞のダイナミクスと個体の発生、遺伝子と表現型、進化と発生)がいかに形成されるか、またそれが破れることで新しい環境への適応が可能なるか、といった研究です。例をあげると

触媒反応ネットワークの動態から複製細胞系の起源へ: 非平衡性の維持条件、複製系のゆらぎの普遍法則

適応系のダイナミクス (異なる時間スケールの干渉過程による一般的適応、酵素量律速によるホメオスタシス、記憶)

進化と生物の可塑性、安定性と表現型ゆらぎの関係

細胞社会の発達過程、細胞分化における多能性の喪失 (その際の「時間の矢」を力学系から理解する)

相互作用をベースにした種分化と生態系の多様性の理論

などです。

認知過程の理論

上に述べた考えをもとに脳の情報処理、認知過程、あるいは社会のダイナミクスにも興味があります。(ただし、こちらは実験との関係から今すぐの成果はのぞめないかもしれません)。力学系の中からいかにシンボルや推論が形成されていくかを、操作つき力学系の学習過程、関数力学系、ゲーム力学系などで考えています。

非線形力学系 非平衡現象

もともと、非平衡現象論（確率過程）、カオス、時空カオス、大自由度カオスを、確率過程、力学系（特に Coupled Map）により研究していました。その興味は今でもありますが、むしろ、今はこれらの問題を「生命らしい」性質がいかにか非平衡系、力学系に宿るか、という視点で考えています。大自由度系の集団運動、カオスの遍歴、平衡へ緩和しにくいシステム、などがその例です。

生命システムの持つ、複製、適応、発生、記憶、進化を理解すべく、生きている状態の度合いーロバストネス、可塑性、活動性などーを定量的に表す理論物理とにもつくみましょう。

最近の修士論文・博士論文の例（広域科学専攻関連基礎系の学生です）

Y. Himeoka(修士): 触媒反応細胞モデルの成長効率

E. Matsumoto(修士): 深層・再帰的ニューラルネットによる時系列高次構造抽出

T. Kohsokabe(修士) パターン形成力学系に基づく進化-発生対応

A. Nakajima: Theoretical study of developmental robustness: From gene network to cell community

M. Inoue: Dynamics of Adaptive Response in Biological Systems

T. Kurikawa: Spontaneous and Evoked Neural Dynamics Shaped by Embedding Memories

T. S. Hatakeyama: Homeostasis, Plasticity, and Memory: A Consequence of Enzyme-limited Competition

主な著書

1) 生命とは何か(第2版)ー複雑系生命科学へー、東大出版会、2009 年、英語版は Life: An Introduction to Complex Systems Biology, Springer 2006 2) 複雑系のカオス的シナリオ (朝倉書店)、1996 金子邦彦、津田一郎、英語版は Complex Systems: Chaos and Beyond, Springer 2001 3) 複雑系のバイオフィジックス (編集および1章)2001 共立出版 4) 複雑系の進化的シナリオー生命の発展様式ー (朝倉書店)、1998 金子邦彦、池上高志 5) Theory and Applications of Coupled Map Lattices (Wiley) 1993: 編集と1章 6) Collapse of Tori and Genesis of Chaos in Dissipative Systems (World Sci. Pub., 1986、博士論文を加筆) ほか

研究室での議論(左上が 畠山助教)

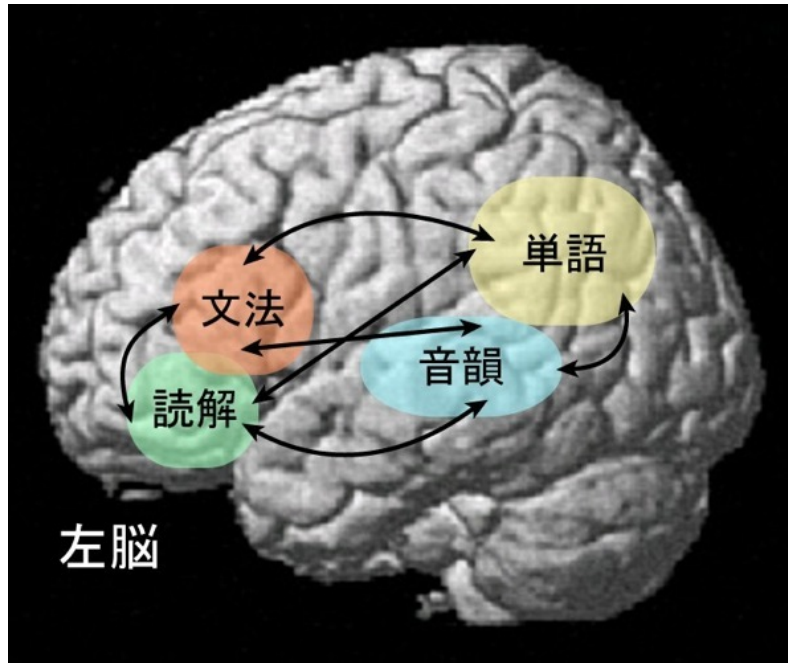


志望者のみなさんへ

webpage の「研究室志望の方へ」も参考にしてください。なお、助教、特任助教 2～3 名、博士研究員 2～3 名、大学院生は 6～8 名程度です。現在のメンバーは webpage をごらんください。これまで修士取得 40 名、博士を取得した方は 21 名です。

酒井研究室

大学院総合文化研究科 広域科学専攻
(兼) 理学系研究科 物理学専攻



人間の脳の言語地図。言語の主要な要素である「文法・読解・音韻・単語」が、左脳の連合野で分かれて処理されることが分かってきた。

研究室HP：<http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/index-j.html>

教員紹介HP：<http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/staff-j.html>

研究テーマ：人間を対象とする脳機能の解析

研究内容：

研究室では「システム・ニューロサイエンス（**Systems Neuroscience**）」と呼ばれる脳科学の分野で、言語脳科学を中心とした最先端の研究を行っている。言語は、脳における最も高次の情報処理システムである。われわれが母語を用いて発話したり、他者の発話を理解したりするときには、「普遍文法」に基づく言語情報処理を、無意識のレベルでおこなわれていると考えられる。

普遍文法の計算原理が、実際に脳のどのようなシステムによって実現されているか、という究極の問題を解き明かしていきたい。詳しくは、<http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/projects.html> を参照のこと。

【人間を対象とする脳機能の解析】

核磁気共鳴現象に基づく **MRI**（磁気共鳴映像法）や、**SQUID**（超伝導干渉計）を用いた **MEG**（脳磁図）などの先端的物理計測技術を用いて、脳機能の計測と解析を進めている。顕微鏡の発明が細胞生物学を生みだし、遺伝子工学の技術が分子生物学の発展をもたらしたように、無侵襲的に脳機能を計測する技術こそが、言語脳科学の発展の鍵である。**fMRI**（**functional MRI**）は、現在もっとも有力な脳機能イメージングの技術の1つであり、繰り返し計測を行って再現性を確認できる。

【言語を中心とした高次脳機能のメカニズムの解明】

自然言語の文法性や普遍性・生得性といった高次脳機能を明らかにするための研究を進めている。実際の研究では、普遍文法の機能分化と機能局在を明らかにするための研究パラダイムを開発した上で、上記の手法を駆使して言語の脳機能イメージングを行う。将来的にはさらに神経回路網モデルの数理科学的手法を融合させて、脳における言語情報処理の基本原理を明らかにしていきたいと考えている。

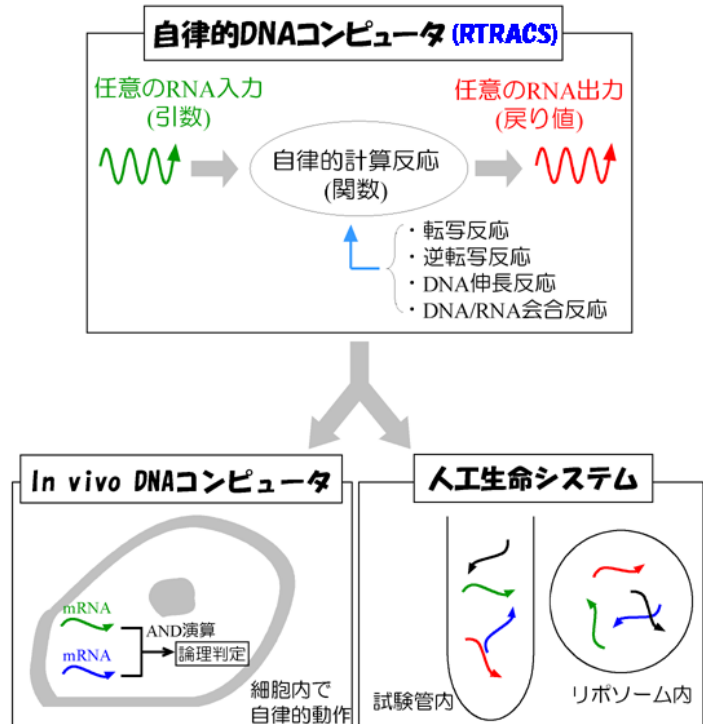
参考資料

- ◇ 酒井邦嘉：『科学という考え方ーアインシュタインの宇宙』中公新書（2016）
- ◇ 酒井邦嘉：『高校数学でわかるアインシュタインー科学という考え方』，東京大学出版会（2016）
- ◇ 酒井邦嘉：『考える教室』．実業之日本社（2015）
- ◇ 酒井邦嘉（編） & 曾我大介・羽生善治・前田知洋・千住博（著）：『芸術を創る脳ー美・言語・人間性をめぐる対話』，東京大学出版会（2013）
- ◇ 酒井邦嘉：『脳を創る読書ーなぜ「紙の本」が人にとって必要なのか』．実業之日本社（2011）
- ◇ 酒井邦嘉：『脳の言語地図』明治書院（2009）
- ◇ 酒井邦嘉：『科学者という仕事ー独創性はどのように生まれるか』中公新書（2006）
- ◇ 酒井邦嘉：『言語の脳科学ー脳はどのようにことばを生み出すか』中公新書（2002）

陶山研究室

自律型 DNA コンピュータと人工生命システム

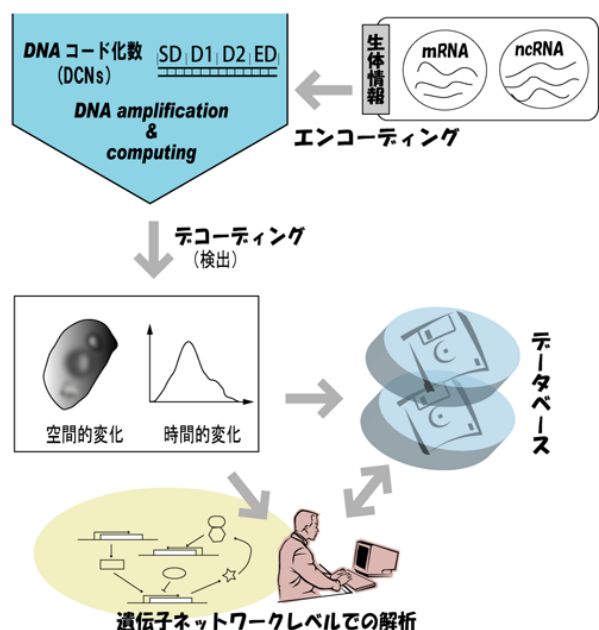
DNA コンピュータは DNA 分子反応を利用した超並列分子コンピュータである。NP 完全問題など電子コンピュータでは解くことが非常に困難なクラスに属する問題を解くための超並列コンピュータとして約 10 年前に誕生した。当研究室では、DNA コンピュータの電子コンピュータにはない特徴、すなわち、計算素子の大きさがナノスケールと非常に小さいこと、生体高分子に対する直接的なインターフェースを有していることに着目し、DNA に書き込まれたプログラムにしたがって一定温度の下で自律的に動作する、細胞内に持ち込むことが可能なほど小さな、自律型 DNA コンピュータ (RTRACS と命名: Reverse-transcription-and-TRanscription-based Autonomous Computer System) の開発を行っている。RTRACS は遺伝子診断や遺伝子治療のための画期的な技術であるだけでなく、生命体のように進化、学習することが可能な人工生命システムでもある。また、RTRACS をリポソーム内に取り込んだシステムは、反応容器が小さいために分子数の離散性が影響する細胞内の反応システムのモデル実験系として適している。RTRACS を用いた実験とシミュレーションにより、生命体や細胞内反応の仕組みの本質を明らかにする研究を行っている。



遺伝子ネットワーク

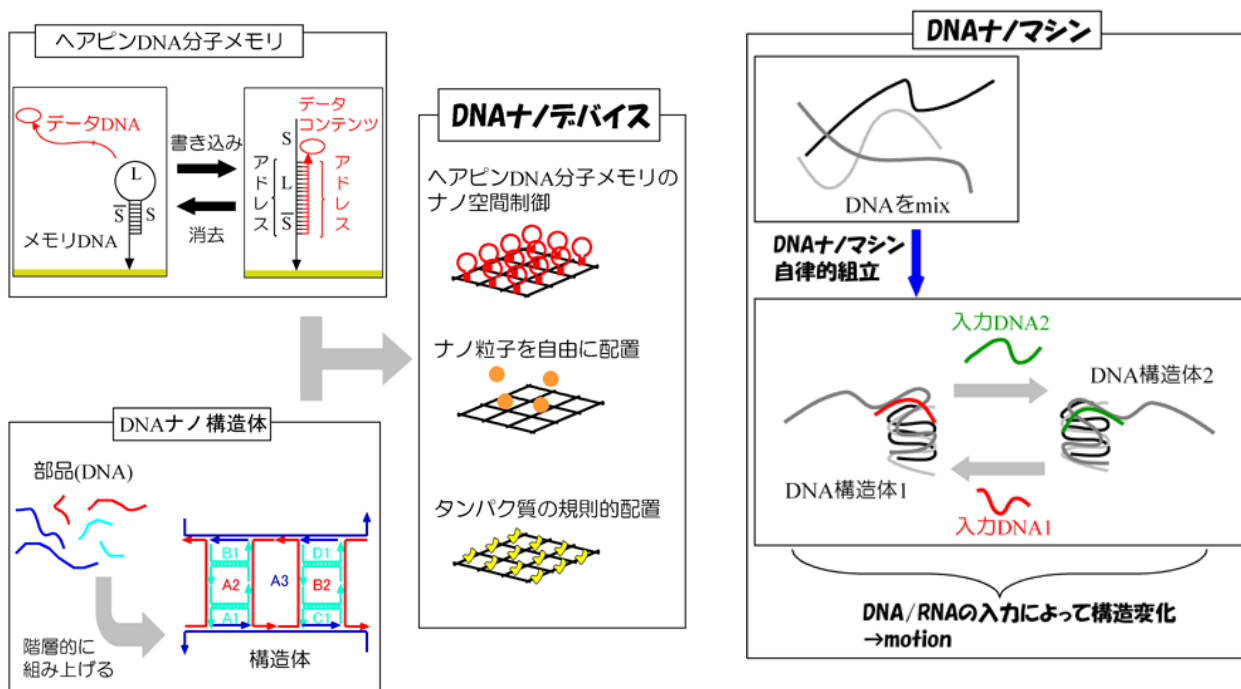
ゲノム DNA 上には、何百、何千、何万という多数の遺伝子が存在している。発生・分化・老化、脳の機能などは、これら多数の遺伝子の発現ネットワークを解析することによりはじめて解明することができる。当研究室では、DNA コンピューティング技術を利用して、多数の遺伝子や非コード RNA(ncRNA)の発現パターンの空間的・時間的変化を高精度、高感度で同時計測するための新しい方法を開発している。それにより得られた発現データと、ゲノム・プロジェクトによりデータベース化された多数の発現データを解析することにより、生命現象を遺伝子ネットワークのレベルで解明する研究を行っている。

DNA Encoding Analysis (DEAN)



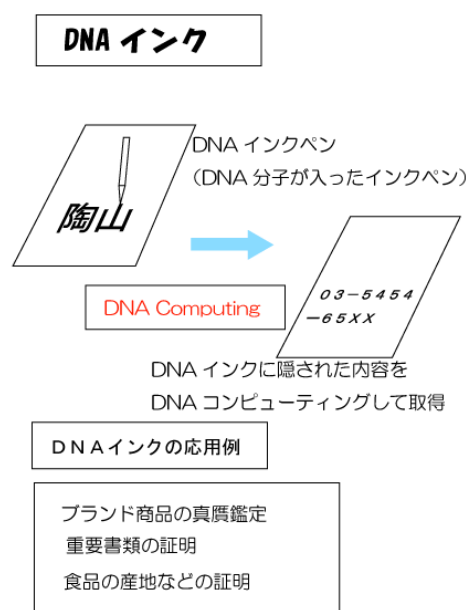
DNA ナノデバイス・DNA ナノマシン

DNA や RNA は、他の生体高分子に比べると、その特異性の高い分子認識を設計して制御することが容易である。当研究室ではこの特徴を利用して、無機材料では達成が困難な超高密度の記憶と超並列の動作が可能なDNAメモリデバイスの開発を行っている。DNAメモリは情報を記憶するだけでなく、ナノスケールでのプログラム可能な自己集合にも利用できる。DNAメモリにナノ粒子や機能分子を書き込むことにより、これらをナノスケールで自在に自己組織化させ、ナノデバイスやナノマシンを構築する研究を行っている。最終的には、DNA分子に記憶させた動作プログラムにより自律的に動作する、DNAナノデバイスやDNAナノマシンの実現を目指している。



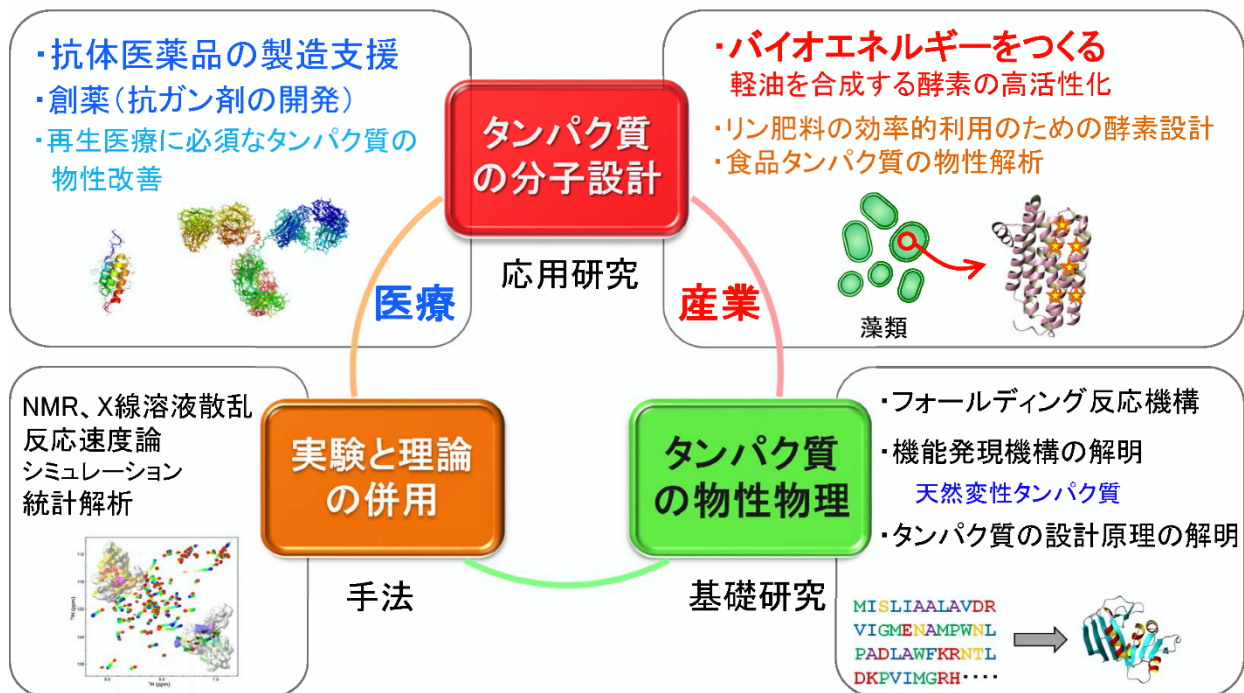
DNA インク

DNA コンピューティング技術を利用した計算により認証を行う、新しい汎用認証システムの開発を行っている。DNA分子を含むインクを用いるので、ICチップの埋め込みが困難な物にも利用できる。また、電子化されたデータに基づく認証システムよりはるかに高いセキュリティを実現することが可能である。



タンパク質の物性物理と分子設計

タンパク質を究めて、産業や医療に応用する



タンパク質は、生命現象を駆動する根源的な物質です。生体内で合成されたタンパク質は、一次元的な鎖状の形をしていますが、熱統計物理学の原理に従って、特定の三次元立体構造に折り畳まります（フォールディング）。また、熱揺らぎ等によって、まるで生きているかのようにダイナミックに動き、多様な機能を発揮します。生物の「生き生きとした」動きは、タンパク質の物性に由来しているのです。そして、このようなタンパク質の振る舞いは全て、タンパク質のアミノ酸配列の中にプログラムされています。

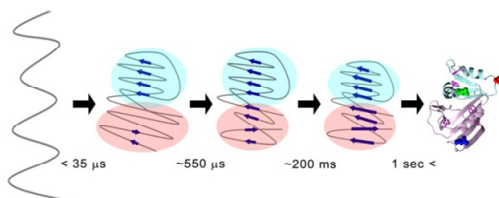
しかし、タンパク質の構造や機能がアミノ酸配列の中にどのようにコードされているのかは未解明です。私たちの目標は、この「タンパク質の設計原理」を解明し、生命のプログラムを解き明かすことです。これは物理法則の発見に匹敵する重要な課題です。この問題を解決できれば、タンパク質を計算機上で自由自在にデザインし、産業や医療に応用することが可能になります。



1. タンパク質の物性物理（基礎研究）

■ タンパク質のフォールディング反応機構の解明

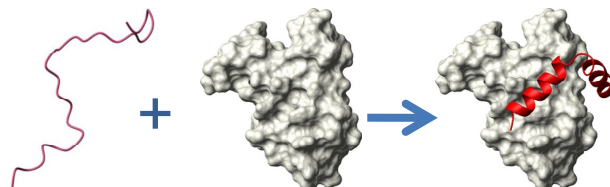
核磁気共鳴(NMR)法などによる実験的アプローチと、シミュレーションや統計物理学などによる理論的アプローチの両面から、タンパク質のフォールディング反応機構の解明を目指します。



タンパク質のフォールディング反応機構

■ タンパク質の機能発現機構の解明

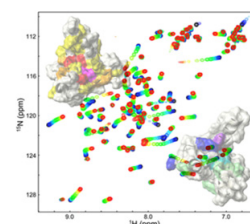
タンパク質の生き生きとした動きを、NMR法などで解明します。特に、最もダイナミックに動くタンパク質である天然変性タンパク質の機能発現機構の解明を目指します。



天然変性タンパク質のフォールディングと分子認識反応

■ タンパク質の設計原理の解明

網羅的変異解析などにより、タンパク質のアミノ酸配列・構造・機能のデータベースを構築し、タンパク質の構造・機能がアミノ酸配列にどのようにコードされているのかを解明します。

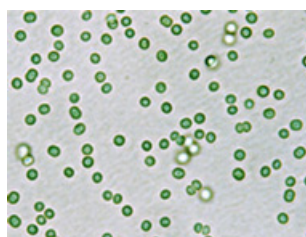


NMR スペクトル

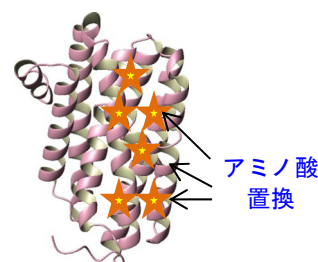
2. タンパク質の分子設計（応用研究）

■ 産業応用：バイオエネルギーをつくる

バイオエネルギーとは生物が作る燃料のことであり、化石資源などに代替する再生可能エネルギーとして期待されています。現在私たちは、軽油相当の炭化水素を生産可能な藻類が持つタンパク質（酵素）を高活性化させ、バイオエネルギー生産の高効率化を目指しています。



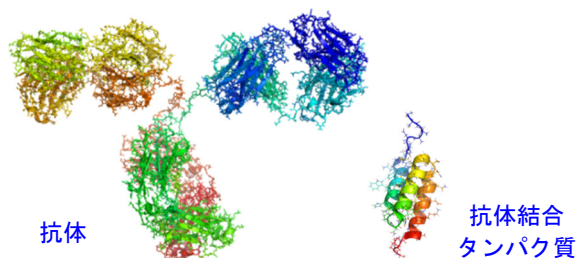
シアノバクテリア（ラン藻）



アミノ酸置換

そのためには、進化分子工学などの経験的設計や、計算機シミュレーションなどを用いた合理的設計の両アプローチから、全力で取り組んでいます。

- **医療応用：有用な新規タンパク質の理論的設計** 計算機を用いて有用な新規タンパク質を理論的に設計し、産業や医療に応用できれば、私たちの生活は一変するでしょう。あと数十年後にはそのような時代が来ると期待されています。現在私たちは、そのような夢の実現に向けて、医薬品の開発などに役立つタンパク質の理論的設計に取り組んでいます。



原子構造から蛋白質の作動機構を理解しよう

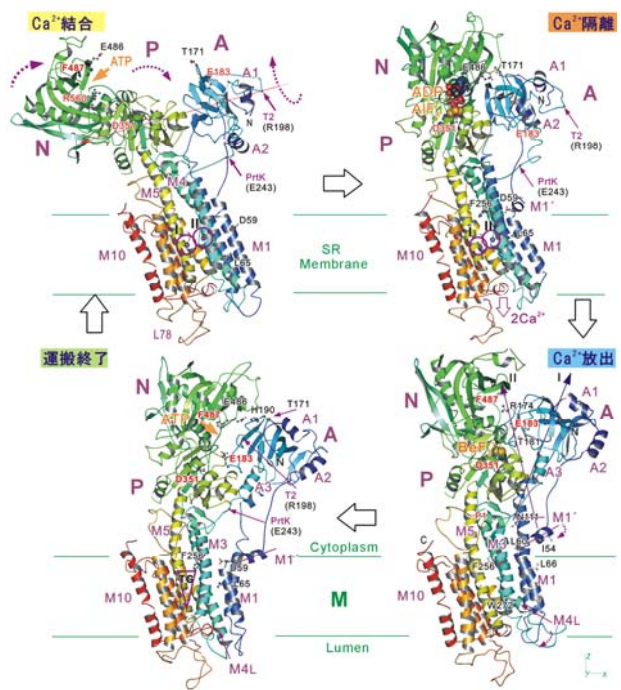
蛋白質は高次構造を変化させて機能しているのであるから、その理解には原子構造が必須である。蛋白質がどう構造を変化させ機能を実現しているのかを刻々と目で見たいというのは、生物学者の長年の夢であったが、我々の研究によって、膜蛋白質、特にイオンポンプは驚異的に大きな構造変化を起こすことがわかってきた。イオンポンプは生体膜中であって、濃度勾配 (Ca^{2+} は細胞の内外で1万倍以上の濃度差を持つ) に逆らってイオンを輸送する(ポンプする)蛋白質である。信号の伝達はチャネル蛋白質が孔を開き、拡散によってイオンが流れ込むことによって起こる。イオンが移動するわけだから、電流が流れ、電位差が変化する。これが、「興奮」とよばれる現象の実態であり、生命活動の基本と言ってよい。一方、平衡に達したイオンを元のように非平衡な、濃度差のある状態に戻さないと、生命活動は維持できない。それを行うのがイオンポンプ蛋白質であり、教科書には「ATP (アデノシン三リン酸) のエネルギーを使って、能動輸送を行う」と書いてある。しかし、「ATP のエネルギーを使う」というのは、実際はどういうことなのか。構造研究が進展するにつれて、反応を実際に動かしているのは熱エネルギーであり、温度 300 K を超える環境にいることが本質なのだということがわかってきた。また、カルシウムのポンプは、100 万倍多い K^+ , 10 万倍多い Na^+ , 1 万倍多い Mg^{2+} の中から、正しく Ca^{2+} を選別できる。これはどうやるのか。また、化学反応 (ATP の分解) が起こる場所とイオンの結合部位とは 50 Å 以上離れている。従って、遠隔操作の機構が必要なはずだが、それはどうなっているのか。カルシウムポンプは約 1000 個のアミノ酸残基からなる複雑且つ巨大な構造物である。その構造はどうしてそうでなければならないのか。こういう本質的疑問に取り組み始めて 20 年を超えるが、いまだに興奮することが多いというか、蛋白質があまりにもよく出来ていることに感嘆する結果が次々と得られている。イオンポンプは理想的に面白いのである！

そのような本質の理解のためには、結晶解析、分子動力学計算が主要な研究手段ではあるが、分子生物学からエレクトロニクスまでなんでもやろう、不足は欧米の研究室との積極的な協力によって補おうというのが我々の立場である。本質的に新しいことを知るには新技術の開発が不可欠であるし、高等動物膜蛋白質の遺伝子発現から大量生産、計算機シミュレーションまで学ぶことが出来る研究室は他にない。意欲的な学生の参加を期待している。

1. イオン能動輸送機構の構造的解明：

現在はイオンポンプによる能動輸送機構の解明、特に筋肉の Ca^{2+} ポンプ (Ca^{2+} -ATPase)と、医学的にはより重要ともいえるナトリウム・カリウムポンプ (Na^+, K^+ -ATPase) の結晶解析 (*Nature* **459**, 446), その結果に基づいた分子動力学的研究に重点をおいている。

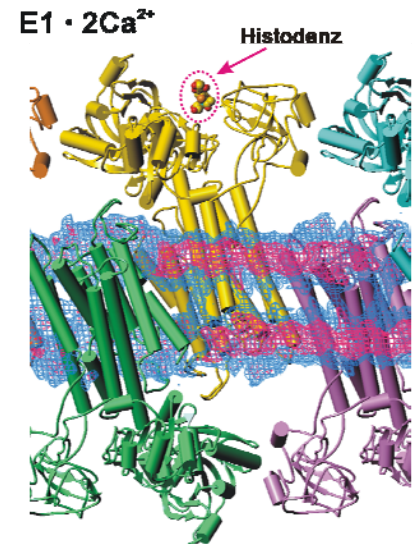
筋小胞体 Ca^{2+} -ポンプは、筋収縮に伴って筋細胞中に放出された Ca^{2+} をカルシウムの貯蔵庫である筋小胞体に汲み上げ、筋肉を弛緩させるポンプである。X線結晶解析によって原子レベルの構造を明らかにできた (*Nature* **405**, 647; 表紙にもなった)。さらに反応サイクル全体をカバーする4つの基本状態すべての構造を決定し (*Nature* **418**, 605; **430**, 529; **432**, 361; *PNAS* **104**, 19831), 能動輸送機構の大略は理解できるようになったともいえる(図)。この結果、上に述べた本質的問題にアプローチできるようになった。一方、心臓の筋肉の収縮・弛緩に深く関わることから、薬剤による制御も重要な課題であり、研究を進めている。



それに比べると Na^+, K^+ ポンプの研究は遅れている。このポンプは強心剤として有名なジギタリスの標的分子でもあるが、単なるポンプではなく、非常に複雑な調節を受け、多くの癌等にも深く関わるらしいことも判ってきた。デンマークグループと協力しながら、構造研究を進めている。

2. 脂質二重膜の可視化:

膜蛋白質は膜中にあることが本質的であり、イオン輸送に対しても脂質二重膜のさまざまな影響が指摘されている。しかし、我々の構造的理解はひどく浅い。実は、膜蛋白質とそれを取り巻く脂質二重膜が原子レベルで解像された例はないのである。だから、蛋白質の運動に伴って膜も一緒に動くのか、動くのならどの程度動くのかも分かっていない。この問題に取り組むためには技術開発が必要であったが、結晶中の脂質二重膜を可視化することができ (右図)、ここでもびっくりする結果が得られている。



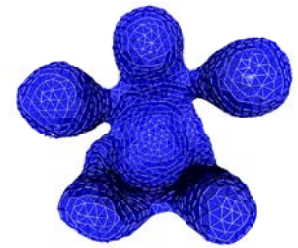
3. 病原体の膜輸送体の構造決定を目指して:

どうせ蛋白質を発現しなければならないのなら、病原体の蛋白質を発現させて構造解析し、創薬にまで結び付け、人の役に立つサイエンスをしたい。高等動物の特に膜蛋白質は大腸菌などの下等な生物ではうまく生産できない場合がほとんどであるが、これも長期間にわたる努力の結果、高等動物培養細胞を使って (費用はかさむけれども) 自由に大量生産できるようになったので、ここ数年で大きく進展するであろう。



野口研究室

http://noguchi.issp.u-tokyo.ac.jp/index_j.html
 noguchi@issp.u-tokyo.ac.jp



野口研究室では**ソフトマター**、**生物物理**を理論、シミュレーションを用いて研究しています
 生体内ではまだ理解できていない様々な面白い現象が起こっています。
 我々といっしょに物理の立場から、解明しませんか。



准教授 野口博司



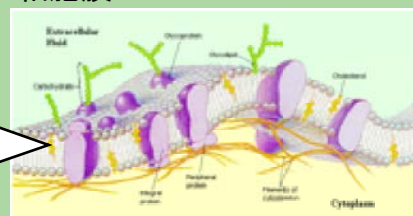
助教 樋口祐次

細胞



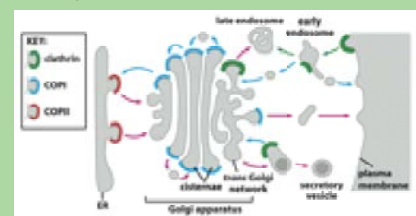
~ μm

細胞膜



膜厚5nm

膜動輸送

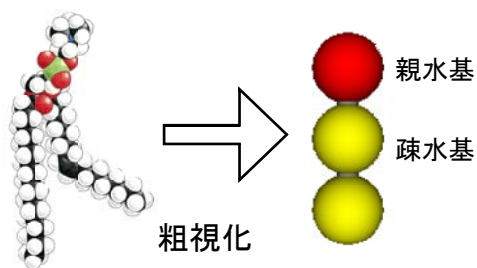


脂質膜小胞の融合・分裂による輸送

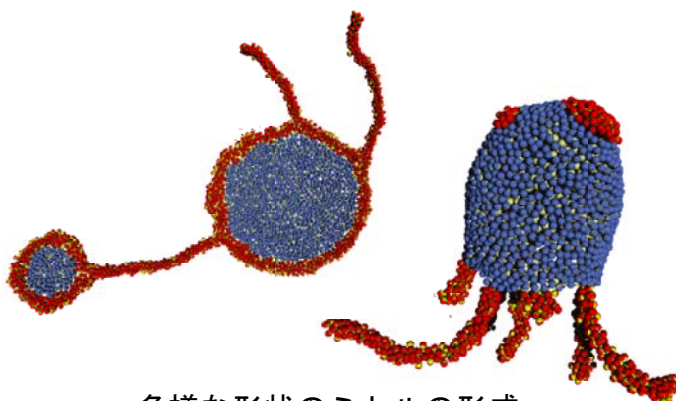
生体膜の融合・分裂

分子シミュレーションを用いて融合、分裂経路とそのメカニズムを明らかにする

● 粗視化脂質分子模型



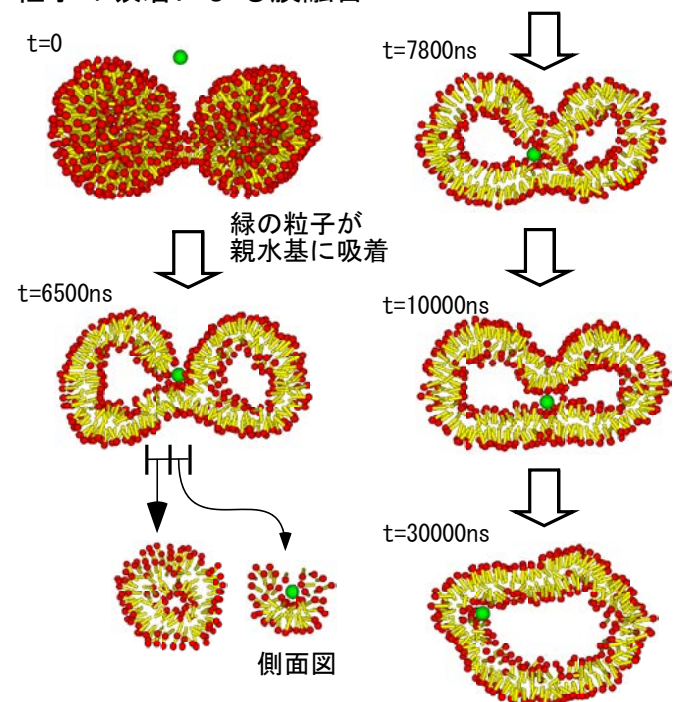
相分離による生体膜の分裂



多様な形状のミセルの形成

生物物理 53(1), 11 (2013).

粒子の吸着による膜融合



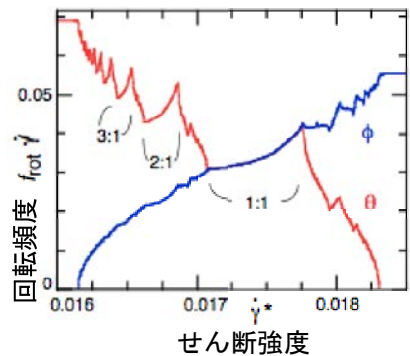
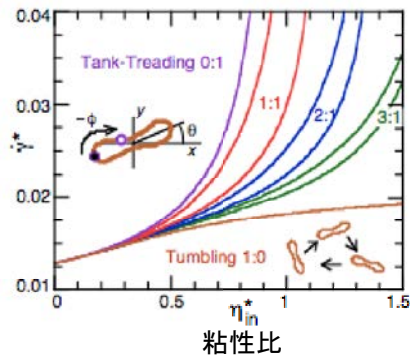
新しい融合経路

茎状の中間結合部の脇に穴が空き、それによって融合する

赤血球、脂質小胞の流動ダイナミクス

赤血球は変形しながら、我々の体内を流れる。変形と運動モードはカップルする。

単純せん断流の赤血球の運動

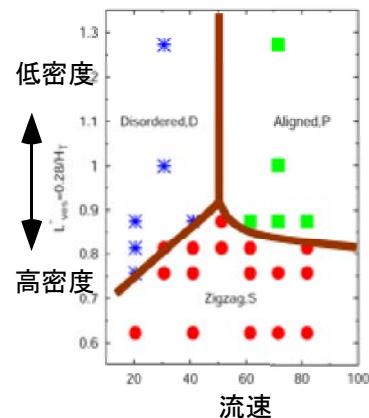


変形しながら流れる赤血球

日本物理学会誌



日本物理学会誌 65(6), 429 (2010).



Tsukada et al. Microvasc. Res. 61, 231 (2001).



Skalak et al. Science 164, 717 (1969).

細胞小器官の形態形成機構

細胞内には多様な形状の細胞小器官があり、様々な機能を担っている。

高分子材料の破壊

より破れにくい丈夫な高分子材料を作るために分子スケールの破壊の解明が重要。

ミトコンドリア



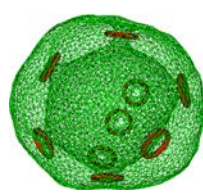
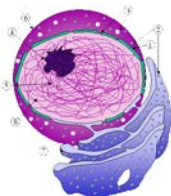
外膜と内膜の2つの膜からなる

ベシクル内の閉じ込められたベシクル顕微鏡像

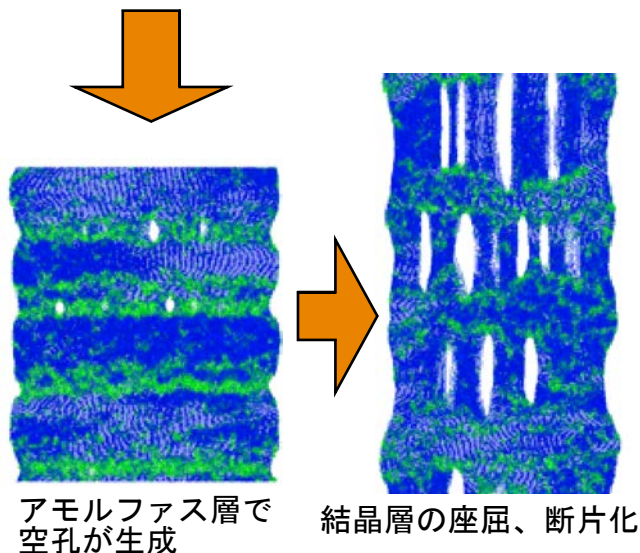
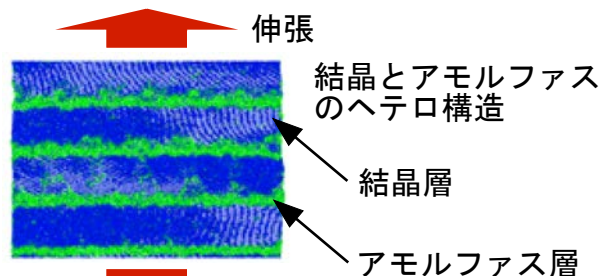


シミュレーション

核膜



核膜構造(2つの膜が核孔で結合)の形成



アモルファス層で空孔が生成

結晶層の座屈、断片化

スパコンを用いた大規模計算