

科学研究費助成事業「新学術領域研究(研究領域提案型)」研究概要

[令和6年度事後評価用]

令和6年6月30日現在

機関番号:12601

領域設定期間:令和元年度～ 令和5年度

領域番号:8104

研究領域名(和文) 情報物理学でひとく生命の秩序と設計原理

研究領域名(英文) Information physics of living matters

領域代表者

岡田 康志(OKADA Yasushi)

東京大学・医学系研究科・教授

研究者番号:50272430

交付決定額(領域設定期間全体):(直接経費)1,152,500,000 円

研究成果の概要

分子・細胞レベルから細胞集団レベルに至る様々な階層の生命現象において、「情報」は不可欠なキーワードである。技術の進歩により定量的な実験が可能となつたが、生命現象における情報を統一的かつ定量的に扱う枠組みは未だ存在しない。一方、物理学では近年、情報を力やエネルギーと同等の物理的対象として議論する新しい理論的枠組みの構築が進展している。

本研究領域では、生物学と物理学の融合を目指す。具体的には、情報物理学という理論的枠組みを活用して生命現象の理解を深化させ、同時に生命現象を具体例として議論することで情報物理学の発展を促進する。このような生物学と物理学の間の双方向的な相互作用を通じて、「生命の情報物理学」という新たな学際領域の開拓を目指す。

研究分野:生物物理学

キーワード:情報熱力学=情報理論と熱力学の融合分野。情報処理を含む系の熱力学的な議論が可能となった。

1. 研究開始当初の背景

近年、遺伝情報の解析によって医学生物学研究が急速に発展したことからも分かるとおり、情報は生命現象を理解する上で重要であることは論を俟たない。しかしこれまで、物理学においては情報を物理的対象として扱うことができなかつた。「生命とは何か?」という問い合わせられて今まで生命現象を物理学で理解できていないのは、そのためではないだろうか? 近年の技術的進歩と理論の発展により、情報を物理学の対象として取り扱うことが可能になりつつある。では、この新しい物理学で生命現象の理解にアプローチできるのではないだろうか? これが本研究領域の背景となる着想である。

かつて思考実験の対象であったマクスウェルのデーモンの議論などのミクロ系の統計力学は、1990年代から2000年代にかけて、本領域メンバーの岡田、石島など我が国の生物物理学研究者によるモータータンパク質の一分子計測を通じて、リアルな実験対象となった。このような対象を非平衡統計力学の文脈の中で扱うことを契機として、情報と熱統計力学の関係が明確化され、情報熱力学と呼ばれる新しい物理学分野が誕生した。本領域メンバーの佐々、沙川、伊藤はこの分野のパイオニアである。その後、2010年代には、非平衡統計力学および情報熱力学の理論研究は順調に発展を遂げ、情報を熱やエネルギーなどと同列の物理的対象として議論する基盤が整備され始めた。

これを受けて、情報熱力学を従来の熱力学を超えた理論的枠組みとして、生命現象、とくに生きた細胞の計測・解析へ応用するという機運が国内外で高まっている。その先駆的な業績の一つが、佐々らのゆらぎの定理の議論を細胞内物質輸送の解析へと応用した岡田らの研究である。一方、沙川らの情報熱力学と相同的な数理的構造が適応や進化などの現象にも存在することが小林らにより見出された。一分子計測のような分子レベルのミクロ系の統計力学との関係が明確な対象だけではなく、細胞の適応的行動や細胞集団の進化などの広範な生命現象への展開の可能性も示唆されている。

2. 研究の目的

このような歴史的背景を踏まえて、本研究領域では、情報の物理学の学理を発展させ、これを用いた生命現象の新しい理解を目指した。すなわち、生命現象の理解のためという大きな目標を掲げな

がら、情報を力、エネルギーなどと同列の物理的対象として議論する理論的枠組みを整備する一方、この新しい理論に基づく議論を踏まえた生命現象の実験研究、定量的計測を進めてきた。このように、〈情報の物理学〉の理論研究と〈生命現象における情報〉の実験・計測の融合研究を推進し、新しい生命の物理学の構築を目指して、本研究領域を推進してきた。

3. 研究の方法

そのために、本領域では、分子から細胞、個体発生に至るさまざまな生命現象を対象として、物理学的なセンスと計測技術を用いてユニークな業績を挙げてきた世界トップレベルの生物物理学者と、非平衡統計力学・情報熱力学の分野で世界をリードするバイオニア、トップランナーである物理学者を結集させた。生物系の実験研究者と物理系の理論研究者という一見両極端な布陣であるが、いずれも世界をリードする業績を独自に挙げつつ、その興味・研究内容は互いにオーバーラップしており、本領域を通じて戦略的に共同研究を組織することにより大きなシナジーを期待した。

そして、計画研究における具体的な課題として、分子レベル、細胞レベル、細胞集団レベルの各階層において、情報熱機関としてみたときのタンパク質分子機械の設計原理、シグナル伝達経路における情報伝達の熱力学限界、細胞集団における適応過程・秩序創発の原理、を設定した。

4. 研究の成果

(1) 各計画班の成果の概要

① A班(生体分子の設計原理)

佐々らは、岡田・川口ら A班メンバーとの議論などを通じて情報熱力学理論を発展させ、熱力学不確定性関係を生体分子機械のようなゆらぎが支配的なミクロ系へと拡張することに成功した。さらに、相関に着目して効率を議論する新しい理論的枠組み、マクロ系とミクロ系をつなぐメソスケールの情報ダイナミクスについての基礎理論、生体高分子の複雑性の情報熱力学、B01班伊藤研との共同研究による非平衡系におけるエントロピー生成分解の理論など、基礎理論構築で多くの成果を上げた。

岡田らは、情報熱力学的解析に必要な高精度・高速・長時間の計測を可能とする新規顕微鏡光学系および蛍光プローブの開発を行い、熱力学的不確定性関係を用いた新しいエントロピー生成推定理論(B01班)による分子モーターの1分子効率計測や、磁気ピンセットを用いた分子モーターの1分子効率計測に成功した。開発した計測技術は、細胞内液液相分離、ゲル-ゲル相分離現象の経時観察など共同研究にも供された。

川口らは、高分子系に修飾変化の情報を取り込んだ構造転移のミニマルな理論模型の提案、対応する実験系としての再構成クロマチンの一分子計測、細胞内液液相分離の基礎理論としてのヘテロポリマーの相互作用・相分離の物理、量子アクティブマターの提案と非平衡性による秩序形成メカニズムの解明など、理論と実験の両面で成果を上げた。

② B班(細胞における情報処理)

B01班では、情報幾何、リソース理論、トポロジーといった数理的な手法を活用し、多くの成果を上げた。沙川・伊藤による熱力学不確定性関係に基づく新たなエントロピー生成の推定手法は、生体情報処理などの複雑な確率過程に適用可能であり、領域内共同研究で分子モーター、細胞内情報伝達など様々な系への応用が進められている。

伊藤は、確率と幾何を結び付ける数理的概念である情報幾何と最適輸送を、熱力学へと応用することで、生体情報処理のコストを明らかにする基盤となる成果を得た。

沙川は、従来のトポロジカル物理を大きく拡張する研究を行い、その生物系との関係を議論した。バルクエッジ対応と呼ばれるトポロジカル物理の基本原理が、非エルミート系では破れうることを示し、それがバクテリア集団などのアクティブマターで生じることを理論的に提案した。また、非線形トポロジカル同期、非線形チャーン数と非線形性誘起トポロジカル転移など「非線形トポロジー」という新分野を開拓している。

B02班では、大腸菌化学走性に関わる分子 CheW, CheZ, CheY, CheB のイメージングが確立され、CheZ の局在の違いによる情報伝達などの成果が挙がっている。また、CheY-CheZ 間のFRET 計測による情報伝達測定とモーター回転方向転換の同時計測にも成功し、低濃度リガンドに対する予想外の適応特性を見出すなどの成果をあげてきた。これらの実験系を駆使して、適応物質 CheB の局在、バクテリアの走化性応答について受容体からべん毛モーターに至る情報伝達の情報量推定(C01 小林研との共同研究)などの成果があがっている。

B03班では、①リガンド-受容体-細胞内情報伝達系における情報の流れの特徴化と定量化について、受容体占有率がわずか 6 cAMP 分子／細胞でも走化性を誘導できるなどの驚くべき結果を得た。②多様なリガンドの細胞内情報伝達系による符号化原理については、G タンパク質共役型受容体の多様な下流シグナル動態を解析し、動的符号化の可能性を強く示唆する結果を得た。③細胞内情報伝達系の不均一性と細胞機能の情報の物理学では、細胞の不均一性が顕著な細胞周期に着目し、細

胞内収縮力を走査する新規光遺伝学ツール(OptoMYPT)を開発した。また、細胞周期のマスター制御因子 CDK 活性の FRET バイオセンサーを開発した。

③ C 班(細胞集団の秩序創発)

C01 班では、①化学反応レベルでは、情報熱力学の方法論を非線形な平衡・非平衡な化学反応へ拡張するヘッセ幾何学の方法を構築し、自己触媒反応と体積増加が共役した自己複製過程の熱力学的条件と熱力学的コストを明らかにした。②一細胞レベルでは、大腸菌走化性における最適性を感じと制御の両面で明らかにした。また、走化性情報処理において伝達される情報量を定量化する方法論を B02 班とともに構築した。さらに、生体のリソース制約を考慮した新しい推定・制御理論を構築し、その方法論を多細胞系にも拡張した。③多細胞レベルでは、集団の進化と個体の学習を統一的に捉える理論を構築し、個の学習が進化を本質的に加速させることを示した。

C02 班はまず、高密度細菌集団の均一培養観察を実現する微小流体デバイス「広域マイクロ灌流系」の開発に成功した。本デバイスにより細菌集団の均一培養条件下の運動観察を実現し、高密度細菌集団のガラス転移を発見、それに伴う集団秩序創発と状態変化の特徴解明に成功した。本成果は、C02 班が目標とした秩序創発と状態変化の物理原理に迫る主要な成果である。C02 班ではまた、微細加工技術によって高密度細菌集団の閉じ込め強度を変化させ、細菌集団運動相の状態変化過程を捉えるとともに、状態変化を通した支配方程式の検証と、状態変化を司る物理機構の解明にも成功した。さらに、開発デバイスを用いて、細菌集団の飢餓条件への環境変化に対する応答を計測し、飢餓過程における細胞サイズ分布の頑健性を発見するとともに、頑健性を生み出す機構の洞察を得た。さらに高密度細菌のコロニー成長における配向秩序の役割を検討し、トポロジカル欠陥がコロニー三次元成長に影響する因子であることの同定にも成功した。以上により、C02 班が目指した高密度細菌集団の秩序形成や状態変化を司る物理原理の開拓を様々な面から実現した。

C03 班では、走化性や走触性の誘引場情報の読み取りによる細胞の移動方向の決定、さらには発生組織上に含まれる情報場による細胞分化領域の決定、に関する特性を明らかにすることを目的とした。具体的対象の定量的解析に加え、解析に必要な手法、材料の開発を行った。具体的な成果としては、①光遺伝学ツールを用いた収縮制御により、アフリカツメガエル胚におけるモルフォゲン排出機構を解明した。②粘菌のアクチンパッチが、膜上の反応拡散場の生成と消滅、進行方向の調節という機構によって、基質の形状情報を読み取ることを示した。③好中球の誘引場の読み取りを題材として、細胞の時空間情報処理に関わる並行するシグナル経路が、時間スケールを使い分けていることが明らかにした。これらの成果は、複雑な多細胞組織の情報場としての性質を明らかにするための手法と、細胞と組織レベルの状態遷移に関わる具体的な量的変換の様式を浮かび上がらせている。

(2) 主な研究成果の具体例

① 理論研究

金澤(公募班 D01):非マルコフ過程の場の理論的解法の開発¹⁾²⁾

金澤らは、非マルコフ過程を解析する新しい理論を、場の理論をベースに開発した。流体相互作用が重要な生物物理系では、揺らぎの非マルコフ性が顕在化した結果として異常拡散現象が現れることが知られている。しかし、非マルコフ過程を解析する理論的な枠組みは今まで発達してこなかった。そこで、ホークス過程と呼ばれる非マルコフモデルを題材に、非マルコフ過程を場のマスター方程式に埋め込んで解析する手法を開発した¹⁾。さらに、マルコフ埋め込み方を発展させることで、任意の 1 次元非マルコフジャンプ過程を記述できるマスター方程式を導出した²⁾。本結果はどのような非マルコフ・ジャンプ過程を包括できる初めての解析的手法であり、細胞内混雑環境など非マルコフ的拡散現象を理解する理論基盤としての発展も期待される。

沙川研、伊藤研などの共同成果(B01):機械学習を用いたエントロピー生成推定理論³⁾

沙川らは、伊藤(B01 班)、Dechant (A01 班)らと共に、熱力学的な不確定性関係の理論を構築・応用することで、機械学習によるエントロピー生成推定理論を構築することに成功した。これは生体時系列データのように短い時系列データでも精度よくエントロピー生成を推定できるものであり、A01 岡田研、B02 石島研などの共同研究で実験データへの適用が進められている。

佐々研(A01):分子機械におけるゆらぎと応答の基本限界⁴⁾

佐々らは、相対エントロピーという情報論理的な量に着目することで、熱力学不確定性関係を一分子実験のような、ゆらぎが支配的なミクロ系へと拡張することに成功し、ゆらぎ、応答、エントロピー変化の間に成立するトレードオフ関係だけでなく、さまざまな測定量に対するトレードオフ関係式を系統的に導出する理論的枠組みの確立に成功した。A01 班の研究目標である生体分子機械の設計原理を考えるための基盤となる理論的枠組みにとどまらず、〈why(設計原理)を探求する生命現象の情報物理学〉という本研究領域の最終目標につながる理論基盤であり、本領域を代表する重要な成果である。現在、これを発展させた実験が岡田研との共同研究として進行中である。

川口研(A01):非平衡多体現象の基礎理論など⁵⁾

川口らは、平衡系の高分子ダイナミクスに修飾変化の情報を取り込んだモデルを提案し、構造転移が不連続的になる最小限のシナリオを提案した。また、非平衡なマクロダイナミクスの基礎理論研究

として、自己駆動粒子が多数集まつたときに起る相分離現象(Motility-induced phase separation = MIPS)について掘り下げ、細胞内の観察で仮定される平衡相分離と MIPS の関係を普遍性の観点から調べた研究と、量子多体系のモデルにおける相転移と秩序形成のメカニズム解明の研究、また細胞集団運動におけるキラリティ駆動のトポロジカル端状態に関する研究、さらにクロマチンや膜のない細胞小器官の構成メカニズムを基礎づけるヘテロポリマーの相互作用の理論をまとめた。いずれも生物実験系と凝縮系物理理論を行き来する成果である。B01 の沙川らの理論や C02 竹内らの実験とも関係が深く、今後の発展が期待される。

② 実験技術開発

岡田研(A01):超耐光性蛍光プローブの開発⁶⁾⁻⁸⁾

情報物理学を利用して生命現象を解析するためには、従来の生物学実験より桁違いに多数回の計測が求められる。蛍光顕微鏡を用いた観察では、蛍光色素・蛍光タンパク質の光褪色により、実質的な計測回数が制限される。本領域発足後、理論家との議論を通じて、この問題が本質的な制約となることが明確化したため、岡田らは、蛍光色素・蛍光タンパク質の開発を行っている研究者との共同研究を進め、従来の蛍光色素・蛍光タンパク質より 100 倍(以上)褪色しづらい新規蛍光プローブの開発に成功した。このような超耐光性蛍光プローブを用いることで、従来の 100 倍以上のデータ取得が可能となり、情報物理学の理論を用いた解析に必要なデータ量の確保が実現した。

竹内研(C02): 広域マイクロ灌流デバイスの開発⁹⁾⁻¹¹⁾

竹内らは、高密度細菌集団を均一環境下で長時間培養・観察するのに適した独自の微小流体デバイスを開発した。さらに、本デバイスの特長を活かして、成長条件から非成長条件への切替時の細菌形態変化の統計規則を発見した。本現象は、染色体複製過程による情報記憶を有するモデルで再現され、当初計画になかった情報物理学的進展に繋がった⁹⁾。

この派生的結果として A01 川口研との共同研究で、細胞集団等の増殖過程では、集団の境界線に特徴的かつ普遍的な揺らぎの統計則を解析した。細胞集団を模した増殖過程を非生物実験で実現し、揺らぎの普遍法則に関する変分原理や非平衡定常状態に関する理論検証に成功した¹⁰⁾¹¹⁾。

③ 生命現象の情報物理学的解析

伊藤研と青木研の共同成果(B01+B03):細胞内情報伝達の情報熱力学的解析¹²⁾¹³⁾

伊藤らは、情報幾何を用いた情報熱力学の拡張・再定式化を進め、化学熱力学に基づいて細胞内化学反応ネットワークに適用可能な拡張に成功した¹²⁾。この理論的枠組みを B03 班との共同研究で、細胞内シグナル伝達の時系列データ解析に適用し、情報伝達速度制限の効率の定量化に成功した。その結果、細胞密度や阻害剤の有無によって、情報処理効率がどのように変化するのかが明らかになった¹³⁾。本研究は、訪問滞在型人材交流の成果である。

青木研(B03): 多様なリガンドの細胞内情報伝達系による符号化原理¹⁴⁾

G タンパク質共役型受容体(GPCR)はヒトゲノムに 800 種類以上存在し、様々な生物機能の創発に関わっているが、GPCR の下流の細胞内情報伝達系は大別すると G α s、G α i、G α q、G α 12/13 の 4 種類と限られている。この 4 種類がどのようにして 800 種類もの情報を符号化しているのか、その符号化原理の解明を目的とした。

この問題にアプローチするため、各 G α の下流シグナル(cAMP や Ca2+、RhoA、ERK)に対する蛍光レポーターを用いて、1 細胞レベルでこれらの 4 種類の G α の活性を多重蛍光イメージングにより可視化、定量化するための実験系を構築し、74 種類の GPCR の下流シグナル伝達系のダイナミクスを定量化した。時系列データを基にした解析により、少なく 2 bit 程度の相互情報量を細胞は得ていることを予備的な計算から見積もっている。このような解析の結果、動的符号化が行われている可能性が強く示唆された。

小林研と石島研の共同成果(C01+B02): 大腸菌の勾配検知機構の情報論的解析¹⁵⁾¹⁶⁾

小林らは、最適制御や強化学習の理論を元に、1 細胞レベルの走化性を部分でなく全体としてモデル化し、走化性における利得(分子源への迅速な到達/忌避)と、コスト(環境情報取得・運動駆動)の関係を変分構造の枠組みで明らかにすべく、B02 石島研と共同で研究を進めている。

本研究では、大腸菌化学走性における勾配感知過程を最適フィルター理論を用いてモデル化し、最適な勾配感知に必要な動的構造を導出した。そして方程式に適切な座標変換などを施すことで、大腸菌化学走性で標準物理化学モデルとして使われている Tu・Shimizu のモデルと同一になることを見出した。最適フィルターでは、標準モデルで理論的に導けなかったメチル化によるフィードバック制御関数形状が陽に求まるところから、この関数形状を実際の大腸菌からの計測と比較し非常によく一致することを確認した。この結果は大腸菌の勾配感知が情報論的に最適な構造を持つことを示唆する。

また、この枠組にモーター制御も加えた走化性機構全体を考え、制御に伴うコストをエントロピー正則化最適制御の枠組みでモデル化し、感知と制御の両面で大腸菌走化性が最適に近いことを明らかにした。

澤井研(C03): 微弱シグナル下の細胞情報処理¹⁷⁾

真核細胞の走化性等の一方指向的運動においては、仮足がいわゆる自発的に形成されたのち、これが誘引性分子によって增幅されると考えられている。多細胞組織内のような複雑な環境では、リガンド・受容体の特異的相互作用以外にも、細胞外環境の微小ゆらぎが増幅されることが考えられる。そこで、細胞性粘菌の底面に形成される F-アクチンに富んだ自己組織化パッチ(アクチンパッチ)の生成と伝播に着目し、基質との接触によって生じる細胞膜上のシグナル応答の定量化をおこなった。

マイクロメートルスケールの凹凸構造をもつ基質を作成し、基質曲率依存性の解析を行ったところ、アクチンパッチは PI3K 非依存的にリッジ上で選択的に出現すること、アクチン重合阻害下においても Ras-GTP の集積という形で観察されることを見出した。さらに、頂端部にさまざまな曲率を持ったリッジを用いた解析から、曲率半径 $R = 3 \mu\text{m}$ の凸曲面上に強く拘束されること、それ以上の曲率半径では顕著なトラッピング効果が認められないことが明らかになった。

5. 主な発表論文等(受賞等を含む)

① 発表論文

- 1) K. Kanazawa, D. Sornette, "Asymptotic solutions to nonlinear Hawkes processes: A systematic classification of the steady-state solutions", *Phys Rev Res*, 5: 013067 (2023)
- 2) K. Kanazawa, D. Sornette, "Standard form of master equations for general non-Markovian jump processes: The Laplace-space embedding framework and asymptotic solution", *Phys Rev Res*, 6: 023270 (2024)
- 3) S. Otsubo et al., "Estimating entropy production by machine learning of short-time fluctuating currents", *Phys Rev E*, 101:062106 (2020).
- 4) A. Dechant, S. Sasa, "Fluctuation-response inequality out of equilibrium", *Proc Natl Acad Sci USA*, 117: 6430 (2020)
- 5) K. Adachi, K. Kawaguchi, "Chromatin state switching in a polymer model with mark-conformation coupling", *Phys Rev E*, 100: 060401(R) (2019).
- 6) Q. Wu, et al., "Stereochemistry-Dependent Labeling of Organelles with a Near-Infrared-Emissive Phosphorus-Bridged Rhodamine Dye in Live-Cell Imaging.", *Angew Chem Int*, 63: e202400711 (2024).
- 7) R. Ando, et al., "StayGold variants for molecular fusion and membrane-targeting applications", *Nat Meth*, 21: 648 (2023).
- 8) M. Hirano, "A highly photostable and bright green fluorescent protein", *Nat Biotech*, 40: 1132 (2022).
- 9) T. Shimaya, et al., "Scale invariance of cell size fluctuations in starving bacteria", *Commun Phys*, 4: 238 (2021)
- 10) T. Iwatsuka, et al., "Direct Evidence for Universal Statistics of Stationary Kardar-Parisi-Zhang Interfaces", *Phys Rev Lett* 124: 250602 (2020)
- 11) Y. Fukai, K. Takeuchi, "Kardar-Parisi-Zhang Interfaces with Curved Initial Shapes and Variational Formula", *Phys Rev Lett*, 124: 060601 (2020)
- 12) S. Ito, A. Dechant, "Stochastic Time Evolution, Information Geometry, and the Cramér-Rao Bound", *Phys Rev X*, 10: 021056 (2020).
- 13) K. Ashida et al., "Experimental evaluation of thermodynamic speed limit in living cells via information geometry", *bioRxiv* 2020.11.29.403097 (2020)
- 14) R. Tany, et al., "Quantitative live-cell imaging of GPCR downstream signaling dynamics.", *Biochem J*, 479: 883 (2022).
- 15) K. Nakamura, T. Kobayashi, "Connection between the Bacterial Chemotactic Network and Optimal Filtering", *Phys Rev Lett*, 126: 128102 (2021).
- 16) K. Nakamura, T. Kobayashi, "Optimal sensing and control of run-and-tumble chemotaxis", *Phys Rev Res*, 4: 013120 (2022)
- 17) G. Honda, et al., "Microtopographical guidance of macropinocytic signaling patches", *Proc Natl Acad Sci USA*, 118: e2110281118 (2021)

② 受賞

- 1) 岡田康志、塚原仲晃記念賞、ブレインサイエンス振興財団、2020
- 2) 沙川貴大、第 25 回久保亮五記念賞、公益財団法人 井上科学振興財団、2021
- 3) 川口喬吾、Early Career Scientist Prize、C3 Commission on Statistical Physics of the IUPAP、2022
- 4) 岡田康志、中谷賞大賞、公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団、2024
- 5) 中村絢斗、小林徹也、異能ジェネレーションアワード、総務省、2024
- 6) 青木一洋、長瀬研究振興賞、公益財団法人 長瀬科学技術振興財団、2024