

生物物理学からみた臨床医学： タンパク質ダイナミクスと細胞ダイナミクス

藤崎 弘士^{1,2}

¹日本医科大学数理データサイエンス AI 教育センター

²日本医科大学物理学

The Clinical Medicine from the Perspective of Biophysics: Protein Dynamics and Cellular Dynamics

Hiroshi Fujisaki^{1,2}

¹Center of Mathematics, Data Science, and Artificial Intelligence Education, Nippon Medical School

²Department of Physics, Nippon Medical School

Key words: biophysics, protein dynamics, cellular dynamics, multiscale simulation, artificial intelligence

はじめに

物理学の主要な「原理」は（力学，電磁気学，熱力学，量子力学などの）教科書に記述されているようにすでに 100 年以上前に分かっており，その重要性や確実性が揺らぐことはないものと思われる。しかし，その「原理」を現実問題に「応用」するには幾多のハードルがあり，挑戦的な課題がいくらかでも存在する。例えば，数十年前から物理学を経済学，社会学といった人文科学とみなされていた分野に応用することも始められており¹，蝶がどのように飛翔するのか，細胞がどのように変形し運動するのかということも力学や流体力学（または統計力学）のホットなトピックスとなっている²。現在でも物理学は適用範囲を広げ続けており，その対象としては生物学や医学も含まれる。

医学と物理との直接的な関係という意味では，Computed Tomography (CT) や Magnetic Resonance Imaging (MRI) のような電磁波や放射線を使った測定装置が思い浮かぶ。これらは医学物理の分野で重要なデバイスであり，物理学者の関わりなしには開発することが難しいものであった。ただし，現在ではソフ

トマター（アクティブマター）³やレオロジーといった物理分野と医学との接点も生じている。これは細胞や臓器，皮膚，血液（血流）といったものが，複雑で変形したり流れたりする性質をもっているからであり，ソフトマターやレオロジーの扱う対象だからである。これらは人工臓器⁴や人工軟骨といった，その他の医学的な対象に対する理工学的な新しいアプローチと密接に関係する。

以上のことを踏まえて，本稿では，まず物理学と医学との関係について歴史的な観点から解説した後に，生命現象の「階層性」について説明する。生命現象は一番小さいレベルでは原子や分子を扱うこととなり，その理解には量子力学が必要となる。しかし，タンパク質や DNA などの大きな分子に対しては，量子力学ではなく古典力学や統計力学などを使って理解する必要がある。さらに上のスケールにあたる細胞や臓器に関しては，有限要素法⁵などのマクロな解析法が有効である。このように生命現象はさまざまなスケールごとに理解するための「原理」が異なり，それらを接続し統合する必要があるが，これは現在でも解かれていない難問である。この問題に関する様々なアプローチに関して説明する。最後に，近年は人工知能（機械学

Correspondence to Hiroshi Fujisaki, Center of Mathematics, Data Science, and Artificial Intelligence Education, Nippon Medical School, Department of Physics, Nippon Medical School, 1-7-1 Kyonancho, Musashino, Tokyo 180-0023, Japan

E-mail: fujisaki@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

習)が画像分類(診断)や画像生成で使われることが多いが、それをどのように研究に活用するか、また、その際に物理学と医学の間にどのような協調的な作業が行われうるかということに関して議論する。

1. 物理学と医学の関係

現在(2024年)、医学部の最新のコアカリキュラム(令和4年度版)において、医学生が医師になるために学ぶべき内容は細胞の仕組みを起点としており、化学や物理の基礎的な項目は必須ではなくなった。このことに関しては医学部や薬学部に所属する物理学会員の間で議論されており、「医学系の物理教育」というインフォーマルミーティングにおいても議題となることが多い⁶。ただし、最新のコアカリキュラムにおいて、情報や人工知能に関する教育を強化することが新たに求められており、そこでは数学や物理のような数理的、データ駆動的な考えが必要になるものと思われる。

歴史を振り返ると16世紀から19世紀くらいまでは数学者や物理学者であり、かつ医師でもある著名な人物は散見される。例えば、電気という言葉を作り、検電器を発明したウィリアム・ギルバート(1544~1603)や、光の干渉実験や音律などの研究で有名なトマス・ヤング(1733~1829)は医師であった。粘性流の法則を見つけたジャン・ポワズイユ(1797~1869)、エネルギーの保存則、自由エネルギーの概念を発見したヘルマン・フォン・ヘルムホルツ(1821~1894)は生理学者であった。また、有名な哲学者であるルネ・デカルト(1596~1650)も解剖学を勉強しており、彼にとっての学問体系は哲学や数学が入り口であり、出口としては医学があった⁷。

20世紀に入ってからは科学の分業化が進み、物理学者かつ医師という人物はほとんど現れなくなる。しかし、量子力学の基礎方程式を見つけたシュレーディンガーは、「生命とは何か」という本を書き、これを読んだワトソン、クリックによるDNAの二重螺旋の発見につながったのは有名な話である。ノーベル物理学賞の初期の受賞者はレントゲンやキュリー夫人、ベクレルなど放射線物理に関連する仕事をしていた。また、X線回折を結晶構造解析に応用することでノーベル賞を受賞したブラック親子が所属していたキャヴェンディッシュ研究所からは、タンパク質の立体構造をX線回折で解明した、ジョン・ケンドリューやマックス・ペルーツらが出た。ブロッホ、パーセルは核磁気共鳴法(NMR, Nuclear Magnetic Resonance)を発

明してノーベル賞を受賞したが、これは医療で使われるMRIの元となった(パーセルがその後、粘性の効果が極端に強い細胞内の小さな生物の動きについて考察した「低レイノルズ数の生き物」を発表しているのも面白い⁸)。

現在、生物学は分子レベルでの理解がその基礎にあるが、そのことと物理学との関係を喝破したのがファインマンである。ファインマン物理⁹に書かれている言葉を引用すると、“everything that living things do can be understood in terms of the jiggings and wiggings of atoms.”ということになる。2013年のノーベル化学賞の受賞者たちはまさにこの考えに基づいて生物学を分子レベルで「計算」することを目指している¹⁰。また、人体の中にある細胞や血液、臓器などの構成要素は変形と流れを同時に伴う動きをする場合が多く、これは物理学のレオロジー¹¹という分野で研究される内容となる。一方、細胞の膜などの大規模に変形する「柔らかい」物質の性質はソフトマターという分野で研究されてきている³。また、考える階層が異なるが、脳の機能や意識をカオスダイナミクスに基づいて理解する研究¹²や、(ヘルムホルツ的な)自由エネルギーに基づいて研究する研究も現れている¹³。このように物理学(もしくは数学)が生物学、医学、医療に影響を現在も与え続けている。

2. 生物学的な対象にアプローチするための マルチスケールシミュレーション

医学の対象となるのは一つの人体であるが、その病理を考える上では分子レベルまで戻らないといけない場合が多い。例えば新薬を開発する場合、ターゲットとなるタンパク質を同定し、それと薬(小分子や抗体)との相互作用について理解しなければならない¹⁴。そのためにはまずタンパク質の構造を知る必要があるが、これはX線結晶解析やNMRで行うのが常であった。しかし、現在ではクライオ電子顕微鏡や人工知能を用いた予測(AlphaFold¹⁵)も用いられる。その後に薬の結合する部位を特定し、また、薬がどの程度安定にその部位に結合するか、どれくらいの時間で離れるかということを知る必要がある¹⁴。その際には量子化学計算や分子シミュレーションなどの物理的な計算手法が非常に役に立ち、ここ数十年で新薬を作るための効率は上がりつつある。

一方で、生体の機能や病理を理解の上ではさらに上の階層の現象が存在する。その代表的なものはタンパク質間のネットワークによるシグナリング、DNA

とタンパク質との相互作用による遺伝子発現、多数のタンパク質が集合して液滴を作る相分離¹⁶などである。そして、その集合体として1つの細胞が存在し、それが多細胞として集団になり、さらに異種の細胞が結合して臓器や人体となる。このような状況を分子レベルで「正確に」記述・理解するのは現在の実験技術や計算能力では絶望的である。そこで10数年前の京コンピュータ（当時の世界最速のスーパーコンピュータ）を使ったプロジェクトでは、体内の異なる階層をつなぐことを最終の目的として総合的な研究が行われた。その結果、京コンピュータを使うことで各階層における計算は速くはなったが、階層間をつないで原子から人体までを統合的に理解することは結局難問として残された。

ただし、近い階層間であればそれらをつなげることは可能であり、ここ数十年でいろいろな進歩があった。最も有名なものとしては、生体内の酵素反応を扱うためのQM/MM法がある。酵素反応は化学反応であるので、反応が起こるときには電子状態が変わる、つまり、その際には電子を量子力学的に扱わなければならない。しかし、酵素反応が起こるときは同時にタンパク質も動いており、その動きを量子力学的に扱うのは計算コストの観点から不可能である。そこで、化学反応の部分のみを量子力学(QM, quantum mechanics)で、タンパク質の動きは古典力学(MM, molecular mechanics)で扱うというのがQM/MM法である。この手法を最初に開発・応用したKarplus, Warshel, Levittには2013年にノーベル化学賞が贈られた¹⁰。QM/MM法の改良は現在でも行われている¹⁷。

また、その上の階層では全原子の古典力学と粗視化された古典力学をつなげる、もしくは古典力学と弾性体理論や流体力学をつなげるという試みもある。例えば、タンパク質の構造サンプリングを加速させるために、全原子のモデルと粗視化されたモデルを相互作用させて、粗視化モデルの「高速な動き」を利用して全原子モデルのサンプリングを加速する multiscale enhanced sampling という手法がある¹⁸。また、経路に沿った自由エネルギーやキネティクス（速度論）を計算する場合は、構造変化を記述する集団座標と全原子モデルの運動を結合させるストリング法¹⁹や重み付きアンサンブル法²⁰といった手法がある。階層が異なるが、多細胞の動きをシミュレートする際には統計力学に基づくセルラーボツモデルが使われることがある²¹。この場合も細胞がある化学物質を放出し、それによって細胞の動きも駆動されることから、セル

ラーボツモデルと化学物質の動き（反応拡散方程式でモデル化されることが多い）を結合させて解くというマルチスケールなアプローチがとられる²¹。このような手法をさらに発展させることで、医学的な対象にも数理的に迫っていくことができるだろう。

3. 人工知能の活用と物理学との関係

2024年7月現在、世の中は第3次AIブーム（一部の識者によると第4次AIブームに入ったとも言われている）の渦中にある。ここ数年のAIに関するホットなトピックスとしては、ChatGPT（特にGPT4以降）やStable diffusion（拡散モデル）などの文章や画像の生成AIがあり、その発展として、直近では動画生成AI（Sora, Luma, Gen-3など）や音楽生成AI（Suno-AIなど）なども急速に進歩している。これらは研究や実務にも速やかに展開されており、状況は目まぐるしいものがある。

また、教育の現場も大きく変わってきており、国内ではAI戦略2019に基づいてAIリテラシーの授業を行う大学も増えてきている。特に医学部においては上で述べたようにコアカリキュラムの改定で情報技術を習得することの重要性が述べられており、これにはもちろんAI教育も含まれる。日本医科大学でも2021年からAIリテラシー授業を開始しており、臨床医によるAI研究に関する授業、AIプロダクトに関する授業、富士フイルムによる企業のAIへの取り組み、などをAIリテラシーの授業でとり扱っている^{22,23}。

一方で物理学と人工知能の関係はどうなっているだろうか。もちろん物理学も一種のデータサイエンスであるので（実験データがないと何もできない場合が多い）、人工知能をツールとして取り入れるのは自然であり、必然でもある。例えば、ヒッグス粒子やブラックホールといった非常に基礎的な物理現象に関しても、人工知能（機械学習）の手法を用いて解析が行われている²⁴。高機能性の材料や生体分子などを扱う場合は、複雑なデータを大量に扱うことが常であるので、人間が解析することはほぼ不可能であり、機械学習に解析を任せなければならない。

機械学習といえば、近年はニューラルネットワークが使われることが多いが、数多くのパラメータを含み、また、学習にも時間がかかる。そこでパラメータが少なく、学習のプロセスを必要としない多様体学習（manifold learning）を使うことも有効である。われわれは多様体学習の一種である拡散マップ（diffusion map）をいろんな系に適用した。例えば、ミニタンパ

ク質の chignolin²⁰や protein-G²⁵, また, Xanthine Oxidoreductase (XOR) の開口部²⁶などに適用することで, タンパク質の動きの低次元表現を得ることができた. 特に chignolin に対してはその低次元表現がグリシンの2面角とよく相関することを見出し²⁷, 構造変化に重要な部位を機械学習によって抜き出すことができた. また, 他の手法である緩和モード解析²⁸と拡散マップの結果が相関することも見出し²⁹, これは一見異なる手法間のつながりを示唆する結果となっている. また, 生体系ではないが, 拡散マップをサッカーの時系列にも適用しており, その結果, 試合が切り替わる遷移状態で選手がどのように分布するかということを可視化することにも成功した²⁹.

また, 筆者らは拡散マップや他の低次元空間への縮約の方法 (例えば time-lagged autoencoder³⁰) をタンパク質や細胞ダイナミクスにも適用しているが³¹, その際の問題として, 低次元自由度が何を意味するかが分かりにくいという問題がある. また, 医療データの問題とも関連するが, 画像データをサンプル数以上に生成したいという要望もある. そのような問題に対しては生成 AI の手法が有効であり, 具体的には変分オートエンコーダ (VAE) や敵対的生成ネットワーク (GAN) を用いることが望ましい³². 現在はセルラポットモデルなどの単純な細胞モデルに VAE や GAN を適用しているが, 最終的には実験で撮影される細胞動画であったり, 形成外科などにおける手術動画に生成 AI の手法を適用することで, その本質的な低自由度空間を抜き出すとともに, 新たな画像データを生成することで, 細胞ダイナミクスの多様性を理解したいと考えている.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし.

文 献

- 全 卓樹: 銀河の片隅で科学夜話. 2020; 朝日出版社.
- 石本健太: 微生物流体力学. 2022; サイエンス社.
- 土井正男: ソフトマター物理学入門. 2019; 岩波書店.
- 別冊医学のあゆみ. 人工臓器の最前線. 松宮護郎編. 2023; 医歯薬出版.
- 小山哲央: Pythonによる有限要素法. 2022; インプレス NextPublishing.
- 赤羽 明, 房岡秀郎, 青野 修, 宍戸てる子: 医学系大学における物理教育の現状と課題. 大学の物理教育 1999; 99: 42-45.
- 谷川多佳子: デカルト『方法序説』を読む. 2014; 岩波書店.
- エドワード・パーセル著, 石本健太訳: 低レイノルズ数の生き物. 物性研究・電子版 2017; 6 : 063101.
- Chapter 3: The Relation of Physics to Other Sciences. In The Feynman Lectures on Physics. Volume I. 1963.
- The Nobel Prize: Martin Karplus Nobel Lecture. 2013. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2013/karplus/lecture/>
- 村上謙吉: レオロジー基礎論. 1991; 産業図書.
- 津田一郎: 心はすべて数学である. 2023; 文藝春秋.
- トーマス・パー, ジョバンニ・ペッツォーロ, カール・フリステン著, 乾 敏郎訳: 能動的推論: 心, 脳, 行動の自由エネルギー原理. 2022; ミネルヴァ書房.
- Bahar I, Jernigan R. L., Dill K. A.: Protein Actions: Principles and Modeling. 2017; Garland Science.
- AlphaFold Server. <https://alphafoldserver.com/about>
- 白木賢太郎: 相分離生物学. 2019; 東京化学同人.
- 志賀基之: マルチスケール法: 複雑分子系の計算科学. 日本物理学会誌 2017; 72: 772-773.
- 森 次圭: マルチスケール手法によるタンパク質全原子構造サンプリング. 分子シミュレーション研究会誌アンサンブル 2014; 68: 227-232.
- 松永康佑: ストリング法によるタンパク質構造変化解析ストリング法. 統計数理 2014; 62: 285-299.
- Fujisaki H, Moritsugu K, Mitsutake A, Suetani H: Conformational change of a biomolecule studied by the weighted ensemble method: Use of the diffusion map method to extract reaction coordinates. J Chem Phys 2018; 149: 134112.
- Odagiri K, Fujisaki H, Takada H, Ogawa R: Mathematical model for promotion of wound closure with ATP release. Biophys Physicobio 2023; 20: e200023.
- 藤崎弘士: 日本医科大学における AI 教育と AI を活用した生物物理研究. 日医大医会誌 2023; 19: 279-282.
- 藤崎弘士: 日本医科大学における数理・データサイエンス・AI 教育プログラムについて. 大学教育と情報 2024; 186: 41-45.
- 田中章詞, 富谷昭夫, 橋本幸士: ディープラーニングと物理学. 2019; 講談社.
- Fujisaki H, Kikuchi H, Suetani H, Mitsutake A: Diffusion map analysis of long-time protein dynamics. 第 58 回日本生物物理学会年会. 2020 年 9 月 16-18 日.
- Kikuchi H, Mitsutake A, Fujisaki H: Applications of a diffusion map method to protein dynamics. 第 57 回日本生物物理学会年会. 2019 年 9 月 24-26 日.
- Fujisaki H, Suetani H, Maragliano L, Mitsutake A: Non-Markov-Type Analysis and Diffusion Map Analysis for Molecular Dynamics Trajectory of Chignolin at a High Temperature. Life 2022; 12: 1188.
- 光武亜代理: 生体系のシミュレーションのサンプリング手法及び解析方法の開発. 日本物理学会誌 2015; 70: 194-199.
- 中村太一, 山梨敦士, 藤崎弘士: サッカーのトラッキングデータから集団運動を抜き出すために多様体学習を適用する. 2023 年度スポーツデータサイエンスコンペティション SDSC2023 研究報告集.
- <https://deeptime-ml.github.io/latest/index.html>
- Fujisaki H, Odagiri K, Suetani H, Takada H, Ogawa R: Extracting dynamic degrees of freedom involved in angiogenesis using deep learning. 第 61 回日本生物物理学会, 名古屋国際会議場. 2023 年 11 月 14-16 日.
- Langr J, Bok V 著, 大和田茂訳: 実践 GAN 敵対

的生成ネットワークによる深層学習. 2020 : マイナビ
出版.

(受付 : 2024 年 7 月 8 日)

(受理 : 2024 年 7 月 17 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。