

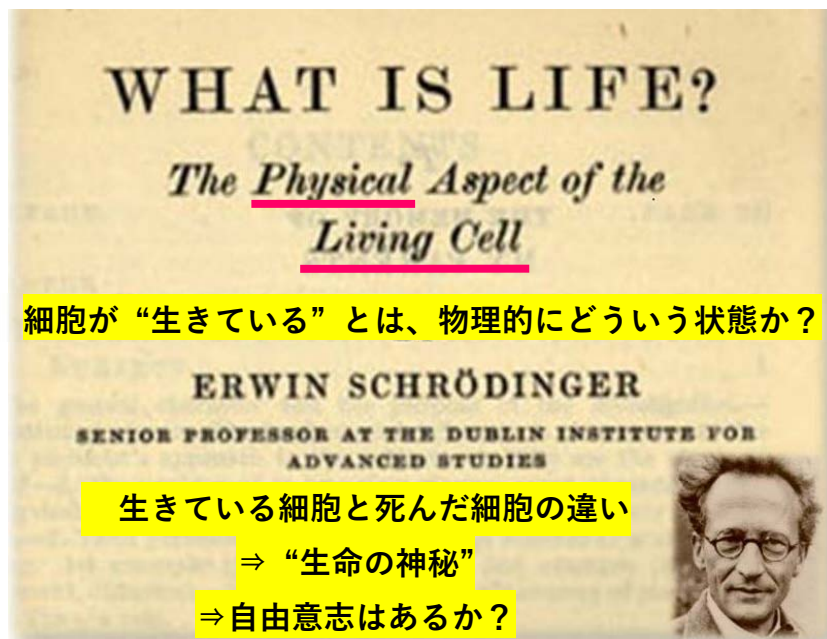
～生命の神秘と物理学～

混み合った細胞の中で、モーター分子はなぜものを速く効率的に運べるのか？

九州大学 大学院理学研究院 物理学部門
水野 大介
mizuno@phys.kyushu-u.ac.jp

【1】はじめに

私たち生き物は物質からなりますが、物質と生命は、何か大きく異なるように思えます。科学が進歩する前には、物質に得体の知れない生命の素(生気)が憑りつくことで生命体になる、とも考えられてました。そうした時代に、ノーベル賞を受賞した著名な物理学者であるシュレーディンガーは、量子力学の確立に貢献した後、「生命とは何か？」について、思索を巡らせました [1]。彼が70年前に出版した有名な著書において、「今日の物理学が生命を説明する力を持っていないからといって、科学の範疇ではないと考えてはならない。」と述べて以来、生命科学は急速に発展し、生命現象の背後にあるメカニズムが数多く解明されてきました。それでも生命には、未だに多くの神秘が隠されています。1) 意識



の本質、2) 生命の起源、3) 老化（エイジング）の仕組み、4) 自由意志の有無、5) 複雑系(生命)における秩序と機能の創発 [2] など、枚挙に暇がありません。このテキストでは特に5) に関係する身近で具体的な疑問として、「満員電車のように混み合った細胞の中で、モーター分子はなぜ速く整然とものを運べるのか？」を取り上げます。これは、40 年以上前に見出されて以降、長い間解けそうで解けない謎であり続けてきました。そして最近では謎 5)に関わる問題であると認識され始めています。以下ではこの問題について、一緒に考えてみることにしましょう。

【2】細胞内部の物理的な環境

生命の最小単位は細胞です。一言で細胞と言っても、単独の細胞で個体を形成する単細胞から、多細胞生命体の部品としての役割を果たす細胞までさまざまです。その大きさも様々ですが、とても小さいことをご存知と思います。どれくらい小さいかというと、皆さんの髪の毛の幅(50~100 μm)の 1/10 くらいの大きさです。肉眼で目視することはできず、光学顕微鏡で観察します (図 1 A)。この小さな細胞の内部には、様々な生体高分子 (たんぱく質、核酸など) や生体高分子からなる小器官が目一杯に詰め込まれています (図 1B)。こうした細胞の中身の

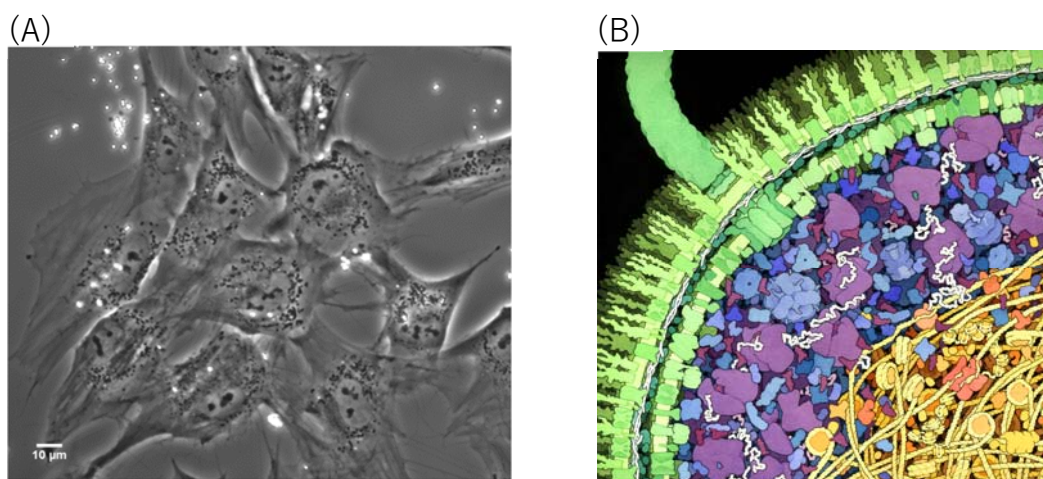
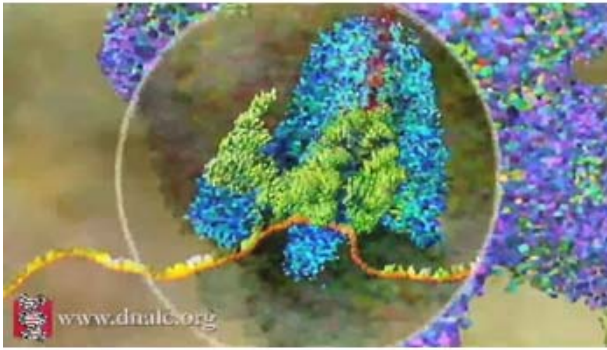


図 1 : (A) 脂肪由来の間葉系幹細胞 (MSC) の位相差顕微鏡像。(B) 大腸菌内部の様子(Goodsell, <https://pdb101.rcsb.org/sci-art/goodsell-gallery>)。各種の生体分子で混み合っている。

ことを細胞質と呼びます。通常の顕微鏡よりももっと細かいものがみえる電子顕微鏡で細胞質を観察すると、まるで満員電車の内部のように混み合っています。詰め込まれている小器官は一つ一つが特定の役割を持つ生体分子からなる機械のようなもの（生体分子機械と呼ぶ）です。たとえば、部品や燃料を製造する機械や、製造された部品を運ぶトラック（モーター分子）、トラックが走る道路、などがあります。（授業では生体分子機械が機械のように動いたり変形したりしながら役割を果たす様子を動画でお見せします。）細胞の中は工場のようなものにも思われますが、数多くの機械が満員電車のように混み合っている工場なんて（細胞以外は）見たことがありません。

(A)



(B)

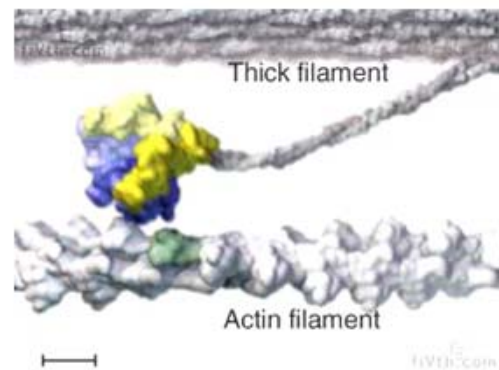
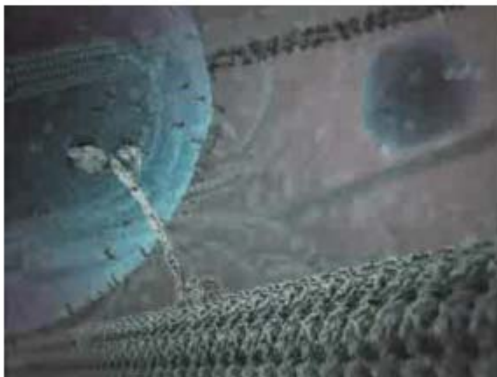
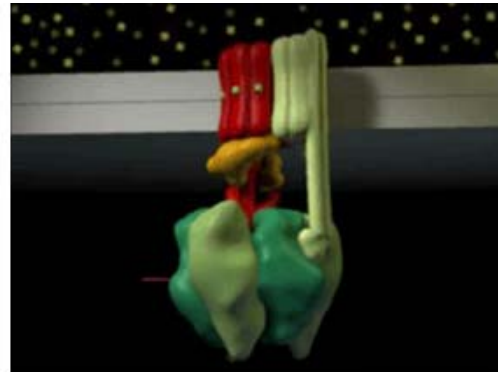


図 2： 様々な生体分子機械：(A) リボソームと呼ばれるタンパク質を製造する機械 (DNA Learning center)。(B) F0-F1 モーターと呼ばれるエネルギー分子 (ATP) を製造する機械 (Graham Johnson, 2017)。(C) 微小管上で荷物(小胞)を運ぶモーター分子。キネシンモーターと呼ばれる (The inner life of the cell, Biovision, Harvard)。(D) 筋肉を収縮させる機械。ミオシンと呼ばれるモーター分子がアクチンと呼ばれる細胞骨格繊維と相互作用して力を発生させる (Graham Johnson, 2011)。

満員電車の中で、人は容易に身動きをとることが出来ません(図3A)。同じように、細胞内部の生体分子機械の濃度はあまりにも高いために、それぞれの機械が身動きが取れなくなってしまいます。その様子は細胞質の粘性(粘っこさの度合い)を計測してみるとよく分かります。図3Bの△□◆は、細胞質を細胞から取り出して、生体分子機械などの固形物の濃度を変えながら粘性計測した結果です [3, 4]。ここでは後で述べる ATP と呼ばれるエネルギー源である分子を除くことで、細胞質内の代謝活動を停止させています。ちょうど黄色い帯のあたりが細胞内における生体分子機械の濃度ですが、その濃度に達する前に細胞質の粘度は大きくなりすぎて計れなくなってしまいます。このように分子が混み合ったせいで、粘性が発散して固化する現象をガラス化、あるいは、ガラス転移と呼びます。原子や分子は同じ場所に重なって存在できないので、詰め込みすぎれば必ず混み合っただけでガラス転移します。したがってガラス転移は濃厚・高密度な物質において普遍的に観測される現象です。細胞質が混み合っただけでガラス固化してしまったら、満員電車の中のように身動きがとれない生体分子機械は、その機能や役割を果たすことができません。それでは細胞は一体どのようにして活動しているのでしょうか？

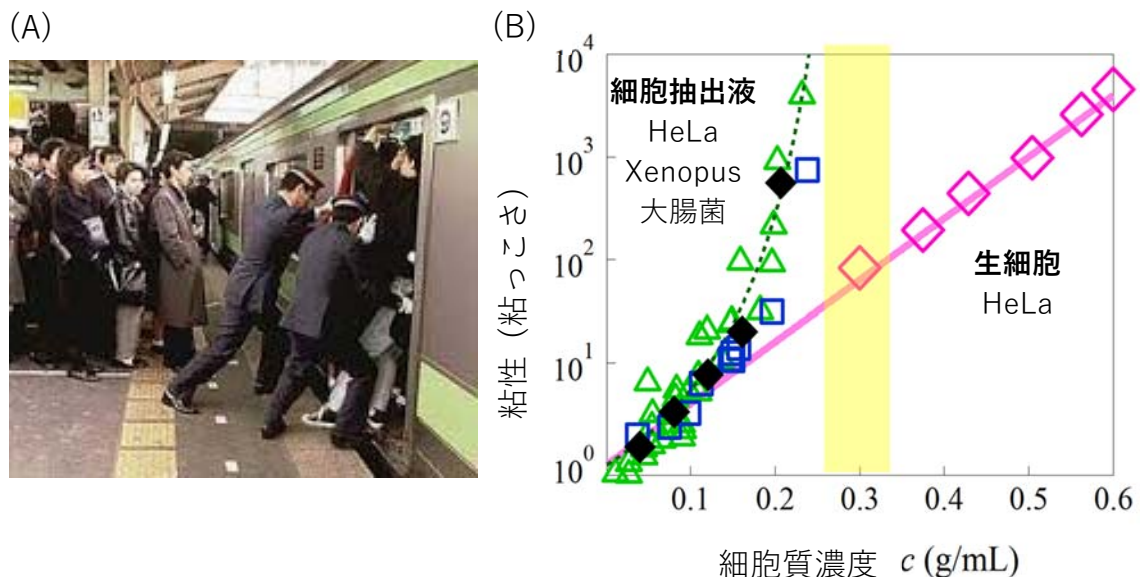


図3： 混み合い系の固化 (A) 満員電車で見舞いできず固化する人間の集団 (Pinterest より) (B) 細胞から取り出した細胞質 (△大腸菌、□HeLa 真核細胞株、◆Xenopus アフリカツメガエルの卵)、細胞内(◇HeLa)の粘性の固形物濃度依存性。黄色い帯の領域が通常の細胞内のおよその濃度を表す。

【3】ゆらぎによる細胞質の液状化

この疑問は、代謝活動を維持している細胞内部の粘性を計測すると、一部解決します。図3Bには細胞内部で計測した粘度（◇HeLa：ヒト癌細胞由来の真核細胞株）も表示しています。代謝活動を維持する細胞内部の粘度は、生体分子機械の濃度を通常の生理的な値を大きく超えても発散する(粘性が計れないほど大きくなる)ことはありません。つまり、細胞内の細胞質は容易にガラス固化しないことが分かりました。何故細胞質を構成する物質は同じなのに、代謝活動の有無によってガラス固化したり、液体状態を維持したりするのでしょうか？実はガラス転移現象は、現代の物性物理学（の一分野である非平衡統計力学）における長年の未解決問題の一つであり、ガラスがどのようにして固化するのか？そして代謝活動によってどのように細胞内で流動化するのか？はまだよく分かっていません。私たちは、代謝活動にともなって生じる細胞内の「非平衡ゆらぎ」にその解決の糸口があると考えています[4]。

「ゆらぎ」は私たちの身の回りに満ち溢れています。例えばコップに水を入れて静置しておく、あたかも全体が静止したように見える熱平衡状態が得られますが、実は個々の水分子は室温ではおよそ 500m/s の速さであらゆる方向に動き回っています。この激しい水分子の熱運動が、水が流動性を持つ理由となっています。大きさが 3Å (10^{-10}m) ほどしかない水分子の熱運動は観測できないので、水中の「ゆらぎ」を直接観測することは困難です。そこで、とても小さい

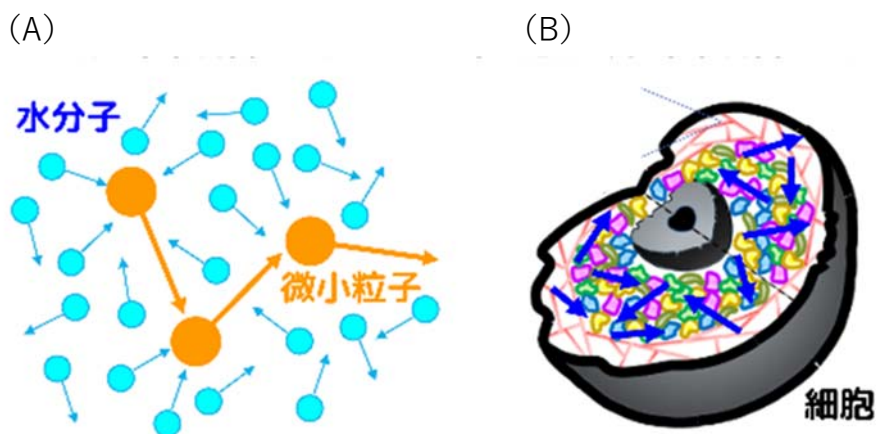


図4：(A) 微小粒子(コロイド)が分散した水中の熱ゆらぎ。(B) 細胞内のゆらぎ。顕微鏡で観測できる遅いゆらぎは、そのほとんどが代謝にともなって生じる非平衡ゆらぎからなる。

けれども顕微鏡では観察できる程度には大きい微粒子(大きさは数 nm ~ 数 100 μm 程度、以下コロイド粒子と呼ぶ)を水中に浮かべると、常にあちこちの方向から無数の水分子が衝突して、突き飛ばされるような状態になります (図 4 A)。その結果生じるコロイド粒子の乱雑な運動を、ブラウン運動あるいは熱ゆらぎと呼びます [5, 6]。ブラウン運動は「温度が大きいほど、そして水のように粘度が低くてさらさらな液体中であるほど、大きくなる」ことが知られており、揺動散逸定理と呼ばれています [7]。

私たちは、正常な代謝活動をおこなっている細胞と、代謝を著しく抑制させた細胞に、直径 1 μm のコロイド粒子を入れてそのゆらぎ運動を観察しました (図 5)。ATP と呼ばれる燃料源である分子を枯渇させることで、細胞内の代謝を抑制させました。その結果、代謝活動が抑制された細胞質のゆらぎは殆ど観測できないほど小さいことが分かりました。同様に、細胞内から取り出した抽出液においても、燃料源を枯渇させるとゆらぎは殆ど観測できません。これは細胞質の粘度が発散している(測れないほど大きくなっている)からです。他方で細胞内のコロイド粒子は激しく運動する様子が観察されました。細胞内の細胞質はガラス固化していないので熱ゆらぎも観測できるはずですが、細胞内で観察されるゆらぎはすべて熱的なゆらぎなのでしょうか？

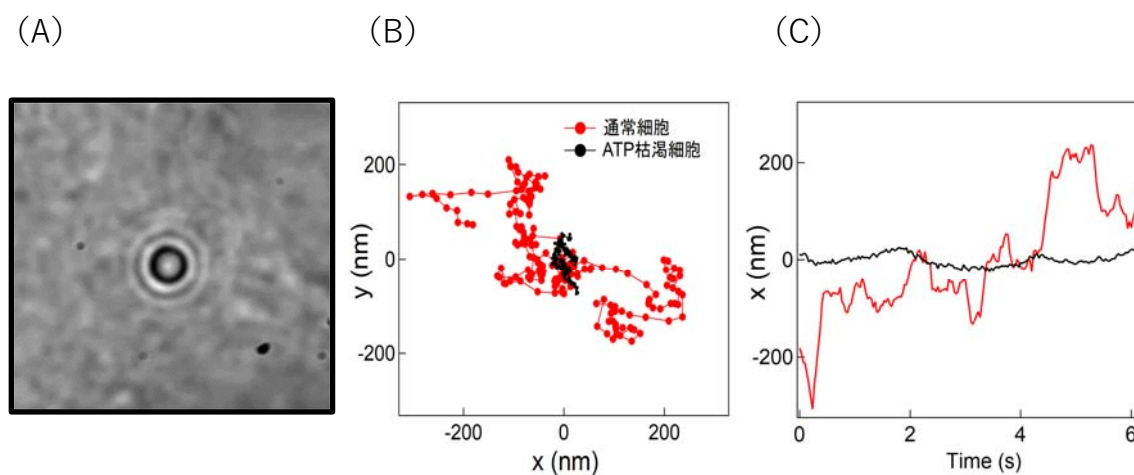


図 5 : (A) 細胞内のコロイド粒子。(B, C) 代謝を抑制した細胞と通常の細胞内における (B) コロイド粒子の軌跡(B)と (C) 1 軸方向の時間変化。(B), (C) では、代謝抑制細胞の結果が黒色、通常細胞が黒色で表示されている。

【4】揺動散逸定理の破れを用いた非平衡揺らぎの推定

細胞内では混み合った生体分子機械が押し合いへしあいしながら稼働しています。そのために熱的な揺らぎ以外にも、機械がエネルギー源を使って動くことに伴う揺らぎ（非平衡揺らぎと呼ぶ）が発生している可能性があります。しかしながら、細胞内の揺らぎを観測するだけでは、熱揺らぎと非平衡揺らぎがそれぞれどれだけ発生しているのか？分かりません。

ここでさきほど述べた揺動散逸定理：「コロイド粒子のブラウン運動（熱揺らぎ）は温度が大きいほど、そして水のように粘度が低くてさらさらな液体中であるほど、大きくなる」についてもう少し詳しく説明しましょう[7]。「揺らぎ」の平均値はゼロですので、揺らぎの大きさは揺らぎの2乗の平均（2乗平均とよぶ）で表します。例えば液体に浮かべた球状のコロイド粒子が t 秒間に x [m] 変位したとすると、2乗平均は $\langle x^2 \rangle_t$ と表します。 $\langle \quad \rangle_t$ は t 秒間にわたる揺らぎの平均を表します。このとき揺動散逸定理は、 $\langle x^2 \rangle_t = 2k_B T t / \gamma$ のようにあらわされます。ただし、 $\gamma = 6\pi\eta a$ （ストークスの関係式）はコロイド粒子の摩擦係数であり、 T : 絶対温度、 a : コロイド粒子の半径、 η : 溶媒粘度、 k_B : ボルツマン定数(気体定数をアボガドロ数で割ったもの)です。

つまり、温度と周囲の溶媒の粘度およびコロイド粒子の大きさが分かれば、揺動散逸定理を用いることで熱揺らぎの大きさを高い精度で推定できます。実験では、試料の温度は温度計で計れますし、粒径がそろったコロイド粒子は粒径ごとに市販されています。液体の粘度の測り方はいろいろありますが、細胞内のようなわずかな体積しか持たない液体の粘性を計測する際には、コロイド粒子を利用します。具体的には、細胞内に導入した球状のコロイド粒子に力 F を加えてその結果として生じる速度 v を観測すると、その摩擦係数が $\gamma = F/v$ で求まります。その結果にストークスの関係式 $\gamma = 6\pi\eta a$ を適用すると、液体の粘性 η が求まります [8]。

静置したコップの中の水のような熱平衡系では、揺らぎ = 熱揺らぎであるために、観測した揺らぎと揺動散逸定理を用いて推定した熱揺らぎの大きさが一致します (図 6 A)。このことを揺動散逸定理が成立している、と言います。しかしながら細胞内部のような非平衡系では、揺らぎは熱揺らぎと非平衡揺らぎの和になっているために、揺らぎ = 熱揺らぎ + 非平衡揺らぎ > 熱揺らぎ、となります (図 6 B)。これを揺動散逸定理の破れと呼びます。このとき、粒子を観察し

て求められた全ゆらぎから、揺動散逸定理を用いて推定した熱揺らぎを差し引けば、非平衡ゆらぎ = ゆらぎ - 熱揺らぎ、で非平衡ゆらぎの大きさがわかることになります [9-11]。

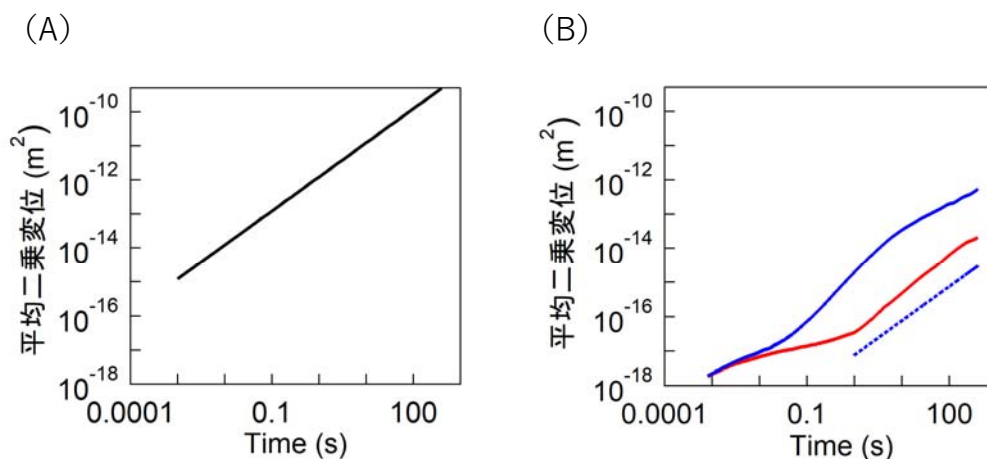


図6：(A) 水中、および、(B) 細胞内(青：通常細胞、赤：代謝抑制細胞)に分散させたコロイド粒子のゆらぎ (平均2乗変位)。点線は揺動散逸定理から見積もった熱ゆらぎの平均2乗変位。

【5】光ピンセットを用いた細胞内部の粘性測定

細胞内に導入したコロイド粒子に力 F を加えるためには、光ピンセットと呼ばれる技術を用います。光ピンセットは、単色で収束性のよいレーザー光を使って、目に見えないほど小さな粒子や分子に力を加えて動かす技術です。光を使った見えない「ピンセット」で、小さな粒子をつまんで動かすような様子をイメージしてください。なぜ光で小さなものをつまめるのでしょうか？

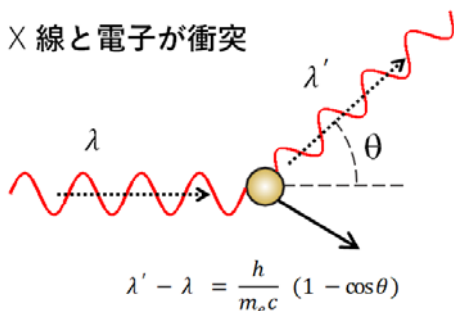
コンプトン効果で勉強したとおり、光は運動量を持った粒子 (光子) の集まりとみなすことができます (図7A)。光子の運動量の大きさは光の波長(色)で決まり、運動量の向きは光が伝搬する向きと同じです。したがって、光が鏡にあたって反射すると、光子の運動量が変化します。光子は反射する際に鏡から力積を受

けてその運動量を変化させます。作用・反作用の法則から、反射する光子は鏡に逆向きの力積を与えているはずで、これが光圧と呼ばれる光が生み出す力の起源であり、実際にロシア人のレベデフによって 1900 年に計測されています (図 7 B)。光子ロケットはこの光圧を利用して推進することが期待されています (図 7 C)。光子ロケットは実用化の見込みが立っていませんが、光ピンセットは光子ロケットとほぼ同じ原理で理解できます。

(A)

光の粒子性：コンプトン効果

X線と電子が衝突



λ: 入射光子 (X線) の波長,
 λ': 散乱光子の波長, λ' > λ
 θ: 光子の散乱角度
 h: プランク定数 (6.63 × 10⁻³⁴ m²kg/s)
 m_e: 電子の静止質量 (9.11 × 10⁻³¹ kg)
 c: 光速 (3 × 10⁸ m/s)

(B)

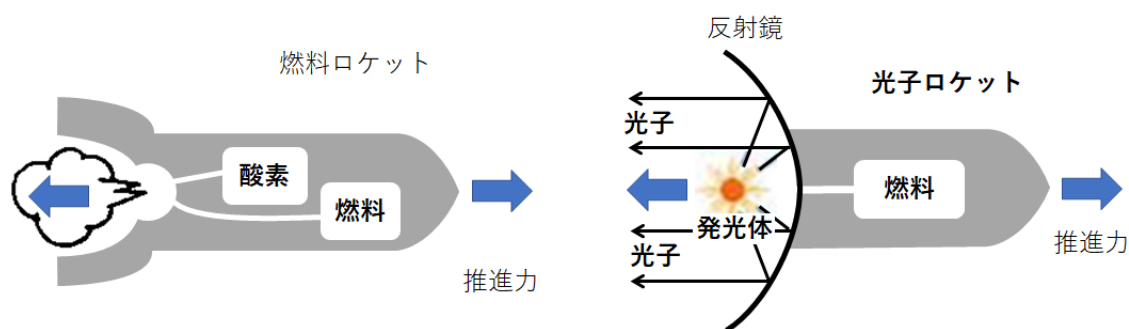
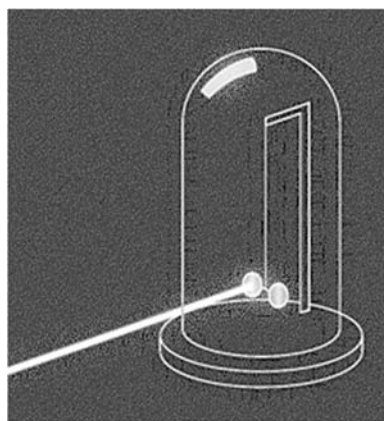


図 7 : (A) コンプトン効果。(B) レベデフによる光の放射圧の実験。微弱な力を計測できるねじれ秤につるされた円形の鏡に光が入射している。(C) 燃料ロケット (左) と光子ロケット (右)。運動量と力積の関係から、推進力を理解できる。

図8Aに示すように、周囲の溶媒よりも屈折率が高い球状のコロイド粒子に、図の直線の向きに光が入射した場合を考えます。入射光線（図の鉛直上の点線）が粒子の中心から外れているとき、光は屈折率異なるコロイド粒子と溶媒の間の界面で2度屈折してその向きを変えます。コロイド粒子には、その際の光子の運動量変化とは逆向き（図の点線矢印の向き）の力積が加わります。つまり、コロイド粒子は入射する光線に向かう方向に光圧を受けることになります。次は図8Bのように2つの光 a, b が粒子の中心よりも上側で収束するように入射した場合はどうでしょうか？同様の考え方でコロイド粒子には下向き力が加わることが分かります。

実際の光ピンセットでは、レーザー光を対物レンズでコロイド粒子付近に強く収束させます（図8B、8C）。この場合は、レーザー光を、図の光線 a, b の間に存在する無数の光線の集まりであると考えてください。結局コロイド粒子には、レーザー光が収束する場所に向かう力が加わることが分かると思います。これが光ピンセットの原理です。この光ピンセットを用いて、コロイド粒子に一定の力 F を加えることで、細胞内の粘性を求めます。ゆらぎの大きな細胞内の粒子に一定の力を加えるためには、装置のフィードバック制御を行います。つまり、コロイド粒子の位置を計測して、その結果に基づいてレーザー光の収束位置（あ

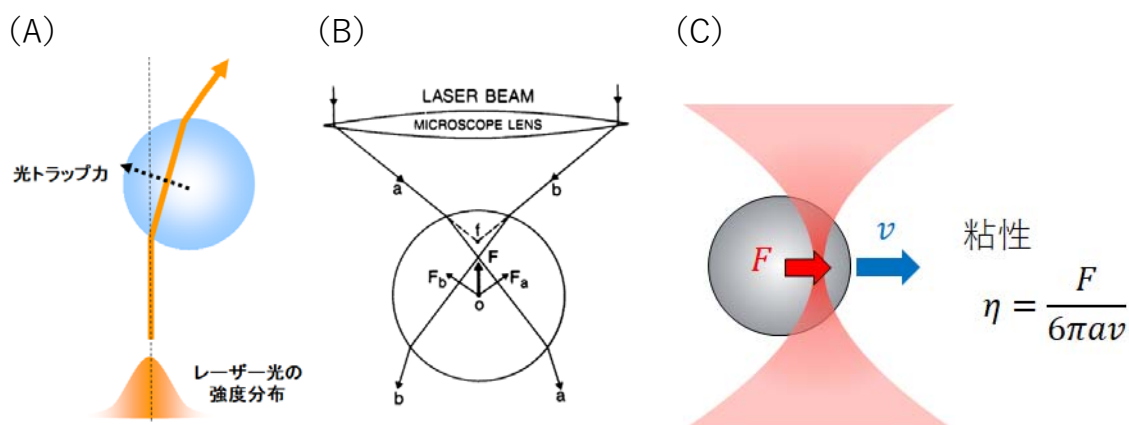


図8：光ピンセットの原理と一定の力印加による粘性計測 (A) コロイド粒子による光線の屈折。コロイド粒子には図の点線矢印の向きに光トラップ力が加わる。(B) レンズにより光線 a, b をコロイド粒子の上部に収束させた場合。光トラップ力 F は図の上向きに加わる。(C) 光ピンセットで一定の力 F をコロイド粒子に加えるためには、粒子の中心と光の収束位置の相対的な位置関係を一定に保つ。

るいは試料台の位置)を制御します。このフィードバック制御を高速に、かつ、精密に行うことで、一定の力 F をコロイド粒子に加えることができます(図 8 C)。

これまでに説明してきた方法を用いて、細胞内の非平衡ゆらぎと粘性を調べたところ、通常の細胞内では熱ゆらぎをはるかに超える非平衡ゆらぎが発生していることが分かりました(図 6 B)。また、細胞内の非平衡ゆらぎが低下するとともに粘度は増加し、細胞内の細胞質もガラス固化することも分かりました [4, 11]。細胞内の細胞質と細胞から取り出した細胞質は、物質の組成に違いはありませんが、非平衡ゆらぎがあると液状化し、逆に非平衡ゆらぎがないとガラス固化するようです。実際、図 3 B の◇が示す通り、正常な代謝活動を行っている細胞内部の粘性は計測できないほど高くはなっておらず、ガラス化はしていません。

【6】トラックとして働く生体分子機械：キネシン

正常な代謝活動を行う細胞の内部はガラス固化は免れていますが、図 3 B に示す通り、溶媒である水よりは 100 倍も粘稠です。非平衡ゆらぎにともなう細胞質の流動化は十分でなく、生体分子機械は溶媒である水よりもはるかに粘度が高い環境の下で、強い抵抗力を受けながら活動しています。それなのに、以下で説明するとおり多くの生体分子機械は水中よりも混み合った細胞の中でうまく働くことが分かってきています。何故なのでしょう？この疑問を考えるために、例としてトラックとして働く生体分子機械(モーター分子)のことを少し詳しくご紹介しましょう。

細胞の中では、必要なものを必要な場所へ運ぶ「運搬役」が欠かせません。この役割を担うのが「モーター蛋白質」と呼ばれる分子たちです。その中でも「キネシン」は、細胞の中でトラックのように働く特別な分子機械です(図 9, [12])。キネシンは、2本の「足」を持った小さな分子で、細胞の中を移動する「道」にあたる「微小管」という細長い構造を使って物を運びます。イメージとしては、道路の上を2足歩行するロボットのようなものです(図 9 A)。運ぶものは、例えば、細胞が必要とするタンパク質やエネルギー源が入った袋のような小さな物質です。キネシンが進む道路(微小管)には向きがあり、トラックの種類によって進む向きが決まっています。例えば、キネシンとは異なるダイニンと呼ばれる別のモーターは、同じ道路上をキネシンとは逆の向きに進みます。

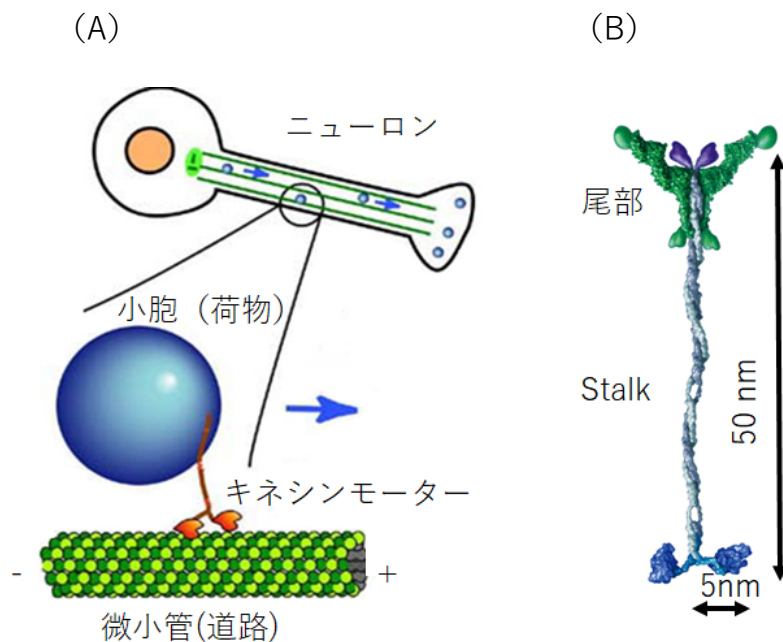


図9： (A) 神経細胞が持つ長い突起物（軸索）の中に存在する微小管（道路）上で、小胞（荷物）を運ぶキネシンモーター。 (B) キネシンモーターの分子構造（Cell Biology by the numbers, online draft より）。

トラックが動くには燃料が必要であると同様に、キネシンなどのモーター蛋白質やその他の生体高分子機械が稼働するためにもエネルギー源が必要です。キネシンを含む細胞内部の生体高分子機械の多くは「ATP」というエネルギー分子を使って動きます。ATPは、数多くの生体高分子機械が共通のエネルギー源として利用するために、エネルギー通貨とも呼ばれます。キネシンはこれを1つ使うたびに、一步（8 nm）前に進むことができます。キネシンは非常に小さな分子で、その全長は約50ナノメートル（nm）、つまり1ミリメートルの1千万分の1程度しかありません（図9B：小さな細胞の更に1/100以下）。しかしながら、約10～100倍のサイズの小胞など、自分よりも遙に大きな荷物を細胞内の必要な場所に運びます。

【7】細胞内部で何故か速く動くキネシン

キネシンと微小管はそれぞれ細胞から取り出して精製できます。そこで、キネシンと微小管、ATP を水中で再混合すると、キネシンが微小管上を動く様子を観察することができます (図 10 A, B)。キネシンは小さすぎて通常の光学顕微鏡では見えませんので、キネシンに大きな荷物を付けたり、あるいは、GFP(green fluorescent protein: 緑色蛍光蛋白質)と呼ばれる蛍光を発する小さな蛋白質分子を付けて観察します。水中の微小管上をキネシンが動く速度は燃料である ATP の濃度が高いほど大きいのですが、だいたい $1 \mu\text{m/s}$ で頭打ちとなり、それ以上はどうしても速くはなりません (図 10 C, [13, 14])。

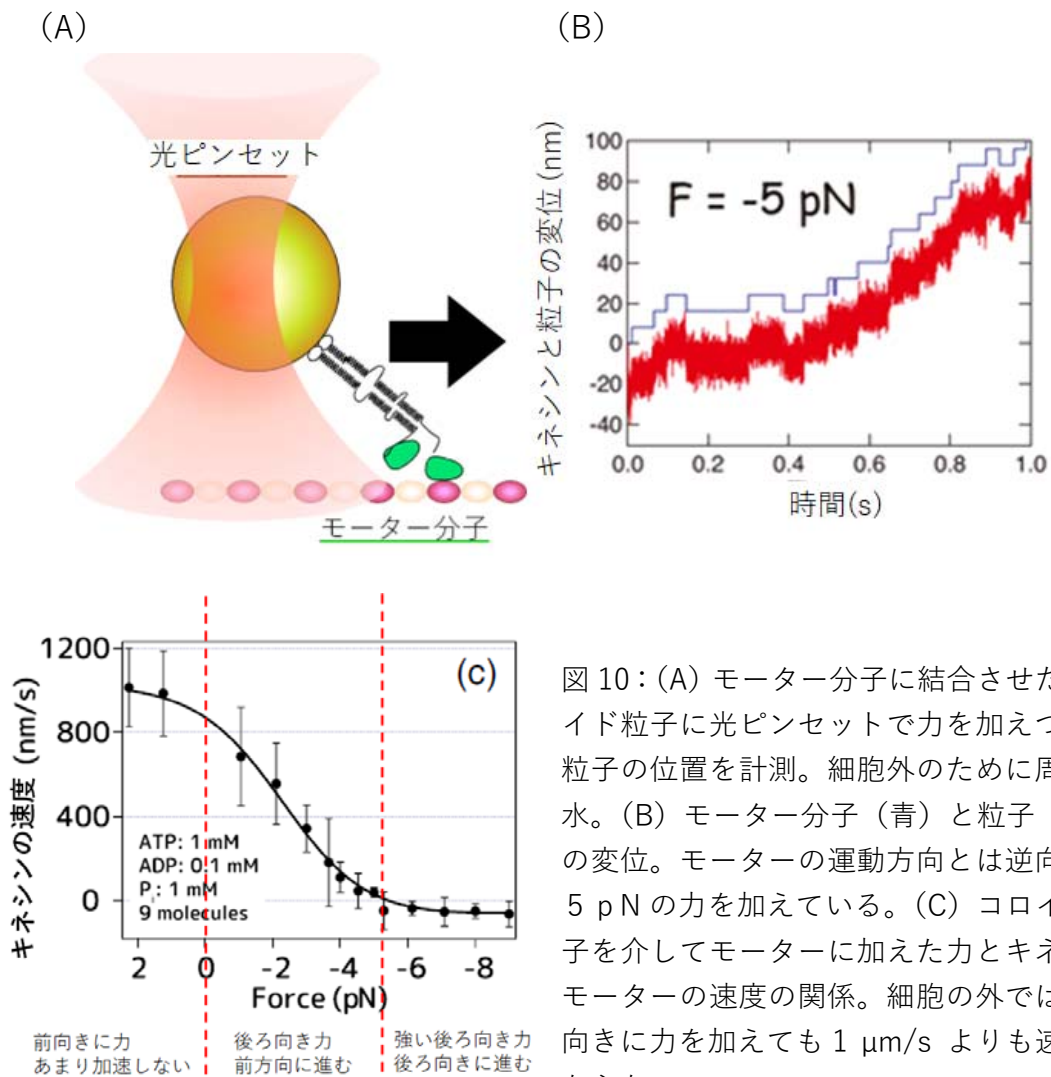


図 10: (A) モーター分子に結合させたコロイド粒子に光ピンセットで力を加えつつ、粒子の位置を計測。細胞外のために周囲は水。(B) モーター分子 (青) と粒子 (赤) の変位。モーターの運動方向とは逆向きに 5 pN の力を加えている。(C) コロイド粒子を介してモーターに加えた力とキネシンモーターの速度の関係。細胞の外では、前向きに力を加えても $1 \mu\text{m/s}$ よりも速くはならない。

電子顕微鏡を用いて細胞内でキネシンモーターが荷物を運ぶ様子は詳しく観察されています。実際に図 11 のように多くの生体分子で混み合った中、押し合いへしあいしながら荷物を運んでいます。ところが、40 年ほど前から、なんと $3\mu\text{m/s}$ を超える速度でキネシンがお荷物を運ぶ様子が混み合った細胞内で観察されています [15-17]。この問題を人間に置き換えて考えてみると、人間が走るために理想的な陸上競技場よりも、満員電車の中で押し合いへしあいしているときのほうが 3 倍以上速く走れることに相当します。さらにもう少し詳しく考えてみましょう。キネシンの大きさは 50 nm でした。人間の身長は約 1.5 m ですので、キネシンの 3×10^7 倍の大きさです。するとキネシンが $3\mu\text{m/s}$ で動くことは、人間が 90m/s (時速 300 km/h) で走ることに相当します。最近私たちは、「混雑した祇園山笠の会場を、山車が新幹線の速度で走っている」のように例えています。こんなことが何故可能なのでしょうか？

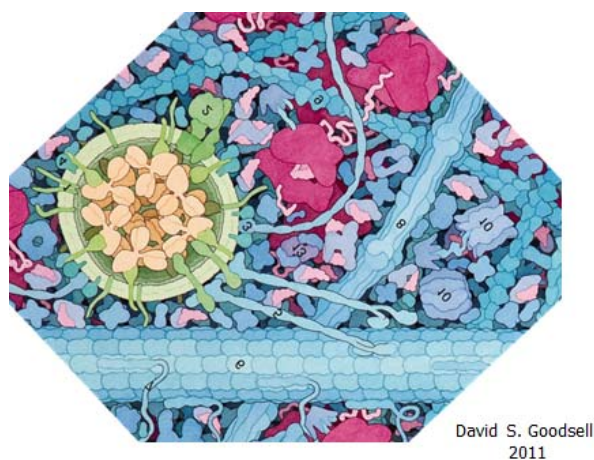


図 11：著しく混み合った細胞内の環境で、小胞を輸送するキネシンモーター分子。電子顕微鏡像を元に描画されている。このように満員電車のように混み合った細胞内部では、 $3\mu\text{m/s}$ を超える速度でキネシンが小胞を輸送の様子が観察されている。この速度は人工環境(実験室内)では実現できていない。

【8】ゆらぎによるキネシンの高速化

【3】章で説明したように、細胞内では代謝活動によって「非平衡ゆらぎ」が発生して、細胞質を液状化しています。つまり、細胞内のキネシン分子には、熱ゆらぎよりもはるかに大きな揺らぐ力が加わっていると考えられます。このゆらぎが細胞質を液状化するだけでなく、キネシンモーターの高速化にも関与している可能性があります。そこで水中の微小管上で動くキネシン分子に、【5】章

で説明した光ピンセットをもちいて人工的に非平衡ゆらぎを加えてみることにしました[18,19]。光を使った見えない「ピンセット」で、キネシンが運ぶ荷物を掴んだり、揺らしたりする様子をイメージしてください。実際には図12Aに示すとおり、キネシンに微細なコロイド粒子をお荷物の代わりにくっつけて、これを光ピンセットでつまんで乱雑に揺さぶります。

キネシンは進行方向の力が加わると微小管から離れてしまうことが多いので、実験では一定の後ろ向き力を加えつつ、同時に非平衡ゆらぎも加えました。その結果を図12Bに示します。「ゆらぎ」の平均値はゼロですので、ゆらぎの大きさ（横軸）はゆらぎの2乗の平均（2乗平均とよぶ）で示します。縦軸は、ゆらぐ力を加えたときのキネシンの速度を、ゆらぎを加えなかったときの速度で割った値を示しています。人工的に非平衡ゆらぎを加えた場合、非平衡ゆらぎを加えない場合と比較して、キネシンが高速化していることが分かりました。

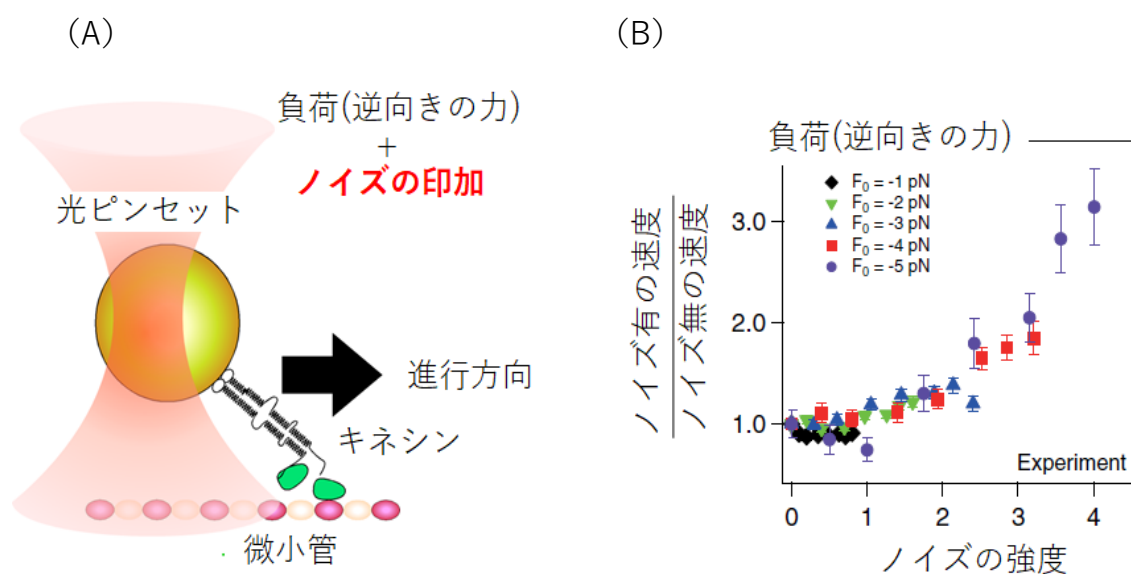
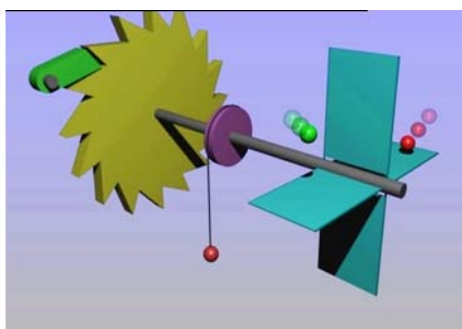


図12: (A) 細胞外で、光ピンセットにより、逆向きの力とゆらぐ力を同時にキネシンモーターに加えて速度を計測する。(B) ゆらぐ力(ノイズ)の強度に対するモーター速度の依存性。ゆらぐ力が増加するとともに、モーターが高速化の様子が観測された。

非平衡ゆらぎがキネシンの動きを加速する仕組みを理解するために、「ファインマンラチェット」を紹介しましょう。ラチェットは、歯車と爪（ラチェット）からなる装置です（図 13 A）。物理学者のファインマンはさらにこの装置に風車を付けて、空気分子が乱雑にぶつかるようにした装置を考えました。空気分子が熱運動しかしていない場合は、この装置は平均的にはどちらの方向にも回りません(詳細はファインマンによる物理学教科書 [20] を参照)。しかしながらこの装置に、非平衡ゆらぎが加わると、爪が歯車を押さえて、一方向にだけ回転させる仕組みが働きます。非平衡ゆらぎの平均はゼロですが、このラチェットの働きによって、歯車の動きが整流され、一方向に進むことができます。

非平衡ゆらぎがキネシンを加速する仕組みを紙相撲にたとえると、さらにわかりやすいかもしれません（図 13 B）。紙相撲の力士を台に置き、台を指で叩いて非平衡ゆらぎをあたえると、力士は前後に揺れながら何故か前の方向に進みますね。前向きと後ろ向きに進むときの摩擦が異なる場合に、非平衡揺らぎが整流されるために生じる現象であり、同じ原理で超音波モーターなども作られて活用されています。キネシンも、細胞内の非平衡ゆらぎを「整流」することで、その速度を速めていると考えられます。非平衡ゆらぎは細胞に絶え間なく供給されるエネルギーを源としており、エネルギーの観点からは、このゆらぎに付随するエネルギーがキネシンの動きを強力にし、高速化を可能にしている、とも考えられます。それでは、キネシンはこの仕組み（ゆらぎの整流）のおかげで、細胞質の高い粘性に逆らって高速に動いているのでしょうか？

(A)



(B)



図 13：ゆらぎを整流して一方向運動を生み出す機械 (A) ファインマンラチェット (wikipedia)。 (B) 紙相撲

【10】非平衡ゆらぎの限界と新たな課題

【9】章では、光ピンセットを用いた実験によって、非平衡ゆらぎがキネシンモーターの動きを加速する可能性を示しました。しかし、同じ実験によりもう一つの重要な事実が明らかになりました。それは、光ピンセットでつくられた非平衡ゆらぎをキネシンモーターに加えたとしても、水中の微小管上で観察されるキネシンの最高速度（約 $1 \mu\text{m/s}$ ）を超えることはできなかった、という点です。図 12 B には、非平衡ゆらぎを加えたときのキネシンの速度を、非平衡揺らぎを加えない場合の速度で割った結果を示しました。一方、図 14 A は、観測されたキネシンの速度そのものを示しています。進行方向と逆向きに一定の力を加えているために、キネシンの速度は大幅に低下しており、非平衡ゆらぎを加えることで若干の回復がみられるものの、 $1 \mu\text{m/s}$ には全く達していないことが分かります。

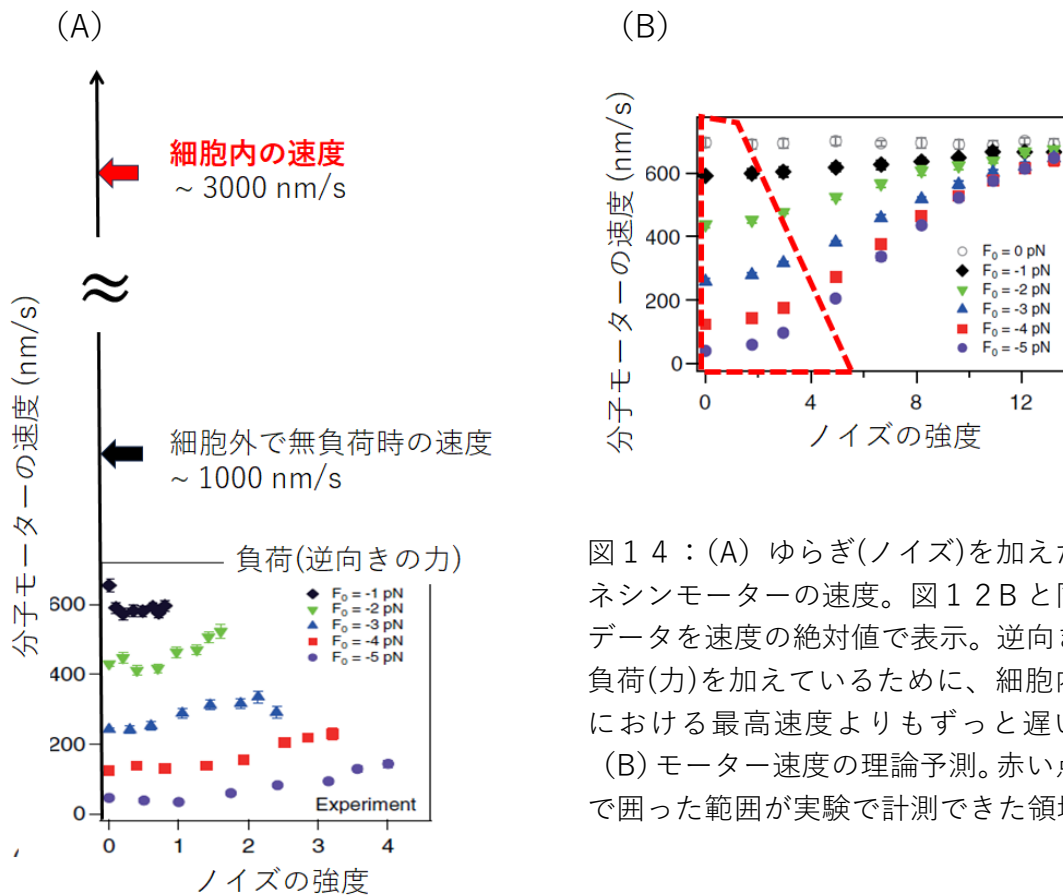


図 14 : (A) ゆらぎ(ノイズ)を加えたキネシンモーターの速度。図 12 B と同じデータを速度の絶対値で表示。逆向きの負荷(力)を加えているために、細胞内外における最高速度よりもずっと遅い。(B) モーター速度の理論予測。赤い点線で囲った範囲が実験で計測できた領域。

「もっと大きな非平衡ゆらぎを加えれば、さらに加速するのではないか？」と思われるかもしれませんが、実験上の制約により実現できませんでした。そこで実験結果に基づき、より大きなゆらぎの領域ではキネシンの速度がどうなるのかを理論的に予測しました。その結果を図 14 B に示しています。理論的な予測によると、より大きな非平衡ゆらぎを加えれば、キネシンの運動速度はさらに増大することが示されました。しかしながら非平衡ゆらぎは、逆向きの力によって減速した分を補い、約 $1 \mu\text{m/s}$ までキネシンを加速させることはできますが、それ以上の速度の増大は期待できないようです。つまり、非平衡ゆらぎのみでは、細胞内で観測される速度（約 $3 \mu\text{m/s}$ ）を実現することは到底不可能であることが明らかになりました。

【10】終わりに

非平衡ゆらぎはキネシンを一定の範囲内(逆向きの力で減速した分)でしか加速できませんでした。光ピンセットによる実験で人工的に非平衡ゆらぎを再現した場合、そのゆらぎは比較的単純であり、細胞内で実際に生じている複雑な非平衡ゆらぎとは異なる可能性があります。また、細胞内では、非平衡ゆらぎに加えて、微小管の特性や他の生体分子との相互作用など、水中の微小管上にはない複雑な環境要因が存在します。つまり細胞内では、キネシンだけでなく、他の分子機械や細胞骨格との複雑で協調的なネットワークが構築されており、これがキネシンの運動を最適化している可能性があります。この可能性は、冒頭で述べた「謎 5) 複雑系(生命)における秩序と機能の創発」に直接関係しています。生命をはじめとする複雑系の問題には、従来の科学手法である要素還元的アプローチが通用しないことが知られています [21]。この強力な科学的方法論が使えないが故に、冒頭で挙げた生命の謎 1)~4)を解明するのが困難なのです [2]。これが私たちが、多くの生命現象を未だに神秘的に感じる理由の一つでしょう。

本稿では、細胞内のキネシンモーターが人工環境(実験室内)よりも速く、効率的に働くことを例に挙げ、この問題を考察しました。キネシンモーターに限らず、多くの生体分子機械が細胞内で、実験室環境以上の性能を発揮しています。このように身近で具体的な問題ですら容易には解決できない理由の背後には、生命のような複雑系をうまく扱う方法論を持たない現代科学の限界が潜んでいるのかもしれない。

参考文献と注釈

1. Schrödinger, E., What is life? The physical aspect of the living cell. 1945, Cambridge Eng. New York,: The University press; The Macmillan company. viii, 91 p.
2. 金子邦彦, 生命とは何か : 複雑系生命科学へ. 第2版. ed. 2009, 東京: 東京大学出版会. xvi, 442 p.
3. Nishizawa, K., et al., Universal glass-forming behavior of in vitro and living cytoplasm. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 15143.
4. 水野大介, 杉野裕次郎, 生きている細胞の非平衡力学. *生体の科学 特集: 生物物理学の進歩—生命現象の定量的理解へ向けて*, 2021. **72**巻(3号): p. 206-211.
5. ブラウン運動. Wikipedia, <https://ja.wikipedia.org/wiki/ブラウン運動>.
6. 江沢洋, だれが原子をみたか. 岩波現代文庫, 2013.
7. この定理は大学を卒業して、大学院まで進学して初めて勉強します。ここでは、結果だけ受け入れてください。
8. ストークスの関係式は、大学で学ぶ流体力学の教科書で大抵説明されています。
9. Mizuno, D., et al., Nonequilibrium mechanics of active cytoskeletal networks. *Science*, 2007. **315**(5810): p. 370.
10. 水野大介, 細胞骨格の非平衡揺らぎと力学特性(最近の研究から). *日本物理学会誌*, 2011. **66**巻(4号).
11. Umeda, K., et al., Activity-dependent glassy cell mechanics II: Nonthermal fluctuations under metabolic activity. *Biophys J*, 2023. **122**(22): p. 4395-4413.
12. 合原一幸, 岡., < 1 分子 > 生物学: 生命システムの新しい理解. 岩波書店, 2004.
13. 有賀隆行, 富重道雄, and 水野大介, 生体分子モーター・キネシンの"散逸"を計測する. *生物物理*, 2019. **59**(6): p. 300-304.
14. Ariga, T., M. Tomishige, and D. Mizuno, Nonequilibrium Energetics of Molecular Motor Kinesin. *Phys Rev Lett*, 2018. **121**(21): p. 218101.
15. Milo, R. and R. Phillips, *Cell biology by the numbers*. 2016, New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group. xlii, 356 pages.
16. Vale, R.D., et al., Movement of Organelles Along Filaments Dissociated from the Axoplasm of the Squid Giant-Axon. *Cell*, 1985. **40**(2): p. 449-454.
17. Allen, R.D., et al., Gliding Movement of and Bidirectional Transport Along

Single Native Microtubules from Squid Axoplasm - Evidence for an Active-Role of Microtubules in Cytoplasmic Transport. *Journal of Cell Biology*, 1985. **100**(5): p. 1736-1752.

18. 有賀, 隆., et al., 非熱的なゆらぎが分子モーターキネシンを加速させる. *生物物理*, 2023. **63**(2): p. 86-90.
19. Ariga, T., et al., Noise-Induced Acceleration of Single Molecule Kinesin-1. *Phys Rev Lett*, 2021. **127**(17): p. 178101.
20. R.P.ファインマン, 富., *ファインマン物理学 II 光・熱・波動*. 岩波書店, 1986.
21. 要素還元的手法とは、物質を細かい要素に分けてその性質や振る舞いを調べ上げれば、要素の集団として形成されるシステムの振る舞いも理解できるだろうとする考え方です。.