

生命・知能の起源としてのウェットウェア：プロトセルとケミカルAI

Wetware as Origins of Life and Intelligence: Protocells and Chemical Artificial Intelligence

豊田 太郎^{1,2}・小玉 直子¹ (¹ 東京大学大学院総合文化研究科・² 東京大学生物普遍性連携研究機構)

Taro Toyota^{1,2}, Naoko Kodama¹

1 Department of Basic Science, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo

2 Universal Biology Institute, The University of Tokyo

キーワード ウェットウェア, 生命起源, プロトセル, 知能の起源, ケミカルAI

Keywords Wetware, Origins of life, Protocells, Origins of intelligence, Chemical artificial intelligence

身の回りにあふれる生物やその集合体が織りなす動的なスペクタクルに心を奪われることは、太古から人類に共通する経験ではないだろうか。そのような生命システムを理解する科学として、地球上の生物そのものを研究対象とする生命科学が中心的な役割を担ってきているが、生物のような形や動きが立ち現れる物体の物理化学的な自然現象にも、人々の好奇が向けられてきた歴史がある。たとえば、19世紀にトラウベによって報告された、金属塩でできた膜の成長の実験^[1] (写真1) や、ビュッチリによって報告された、油のなかで変形しながら動く水滴の実験^[2] (写真2) が挙げられる。トラウベの実験では、硫酸銅の水溶液を満たした試験管に、ヘキサシアノ鉄(II) 酸カリウムの結晶粒を入れる。すると、硫酸銅とヘキサシアノ鉄(II) 酸カリウムが反応して生じる薄膜が結晶粒表面で形成され、その薄膜が袋状になって膨潤することで、薄膜の袋が水中で植物のように成長し、時には浮力がはたらいで分裂もする。ビュッチリの実験では、オリーブオイルなどの液体の油脂を注いだシャーレに濃い水酸化ナトリウム水溶液の水滴を垂らす。すると、油脂と水酸化ナトリウムが反応して生じるせっけんでできた膜が水滴表面を覆い、さらに反応が進行して膜の一部が溶け出すと水滴が変形して、同時に水滴表層で流れが生じることで、アメーバが移動するかのように水滴が変形しながら動く。これらの実験の演示を“じかに観た”当時の人々の驚きは容易に想像できよう。21世紀となったいまでもその魅力は失われておらず、自己組織化の科学^[3] という分野として科学者や一般市民の関心を集め続ける。この魅力は、生物は物質で構成されてい

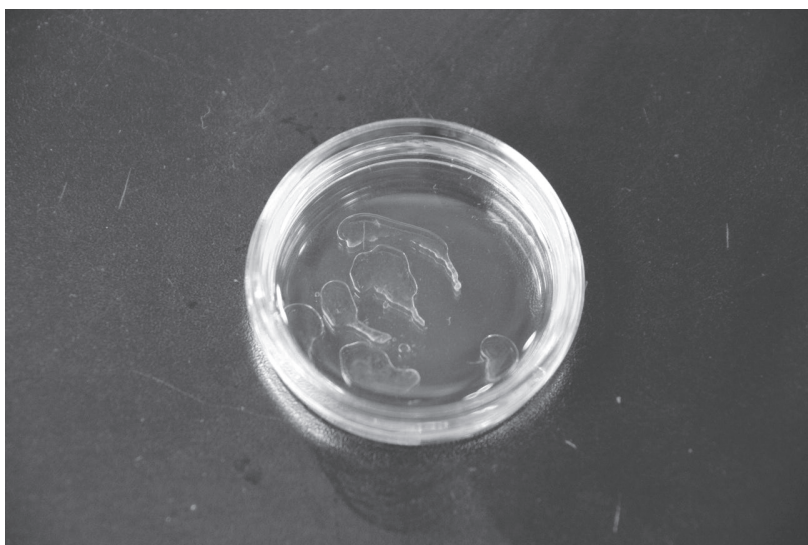
るものであり、物質における分子そのものがもつ動的な関係性の延長線上に生物があるとする見方を人々に彷彿させるに十分なのである。

このような分子がもつ動的な関係性の集合による自律的な物質の化学システムを、1975年に和田昭充はウェットウェア(Wetware)と定義した^[4]。この化学システムの出現には次のような要請を満たす分子が必要であると和田は述べている：(1) 反応活性である、(2) 反応は制御可能である、(3) 情報を蓄積できる、(4) 分子は方向性をもって移動できる、(5) 異種の分子どうしは均一に混ざり合わない、(6) エネルギーを運搬できる、(7) エネルギーを変換できる、(8) 反応の各段階における分子の状態を別の分子が感知できる。さらに和田は、このような分子で構成されるウェットウェアの究極の形は“synthetic living body”(合成生命体)であるという。上記のトラウベの実験における膜も、ビュッチリの実験における水滴も、ウェットウェアの出現条件の一部を満たしているが、合成生命体とは程遠い。しかし実は、21世紀の化学技術の進歩によって、現在の地球上の細胞の構成分子(タンパク質やDNAや脂質など)をひとつひとつ分析することが可能となっている。さらにそれらを再構成してつくった細胞のモデルを用いて、細胞や生物がもつ普遍的な法則をみつける実験的な取り組みが始まっている。

現存の細胞だけでなく、原始地球に誕生したと考えられている原始的な細胞や、細胞らしく振る舞うが現存の細胞とは異なる物体までを含む、化学的な細胞モデルをプロトセル(Protocell)という。狭義には、情報をに



(写真1) トラウベの実験の追試験の様子。硫酸銅水溶液を満たした試験管にヘキサシアノ鉄(II) 酸カリウムの結晶粒1個を加えてから10分後。
撮影：小玉直子。



(写真2) ビュッチリの実験の追試験の様子。オリーブオイルを注いだシャーレに水酸化ナトリウム水溶液を数滴だけ滴下してから5分後。
撮影：小玉直子。

う分子を内部に含む脂質でできた細胞モデルが、化学反応を通じて自身を再生産し成長分裂するとき、その細胞モデルはプロトセルと呼ばれる^[5]。このプロトセル造形の研究は、現存する細胞の化学的・遺伝学的操作で創製される合成細胞の科学（合成生物学と呼ぶ）における一分野として位置づけられている^[6]。生物進化の科学者らが考えている原始生命体（「最後の全生物共通祖先」と呼ばれる）^[7] という、太古の地球環境に矛盾なく存

在しうる（仮想的な）生命起源とは異なり、プロトセルは実験的につくることができるものである。たとえば、ショスタク（Jack W. Szostak）やルイーシ（Pier L. Luisi）、アダマラ（Kate Adamala）らは、脂質でできた数百ナノメートルの大きさのカプセル（ベシクルと呼ぶ）の内部にDNAやアミノ酸を取り込ませた微粒子をつくった^[8]。脂質やアミノ酸や核酸塩基を与えると、この微粒子はそれらを取り込み肥大し、ちょっとした刺

激で分裂、増殖することがわかった。菅原正と栗原顕輔、松尾宗征は、ポリメラーゼ連鎖反応というDNAを増やす化学反応を、数マイクロメートルの大きさをもつ増殖型のベシクルのなかで行うと、ほどよい長さのDNAの数が増えたベシクルほど、“養分”となる分子を加えた時に増殖しやすくなることを報告した^[9]。つまり、ベシクル型のウェットウェアでもDNAは情報分子となり、ほかの分子のお蔭でその塩基配列を保持しながら増産、継承されることが明らかになってきた。ベシクル型のプロトセルのほかにも、最近では、水のなかで動き回る油滴型^[10]やDNAそのものでできた液滴型^[11]のプロトセルも報告されるようになり、生命起源の謎とウェットウェアの研究開発は急速に接近している。

ウェットウェア研究がもたらすもうひとつの恩恵は、知能の起源に化学システムでアプローチできることである。いつから生物もしくは原始生命体は知能を獲得できたのだろうか、生物でない物質が知能をもつことはどういうことだろうか、という命題に対して、数理科学者、情報科学者や物理学者が理論的論考もしくは計算機シミュレーションを駆使して考究してきた一方で、物質をつかってそれ自体の知能をひきだす研究は難しいとされてきた。それに対し、ジェンチリ（Pier L. Gentili）は、紫外光を照射した時に起こる分子のエネルギー吸収現象にファジー理論を適用させ、5種の分子が溶解している溶液が、波長の異なる紫外光照射を入力にしてそれぞれ異なる色に呈色できることを示し、ケミカル人工知能（Chemical Artificial Intelligence）として発表した^[12]。また、DNAやDNAを合成、切断する酵素をもちいてDNAの化学反応が連鎖するよう設計された反応液は、入力に対応するDNAが添加されると、演算結果として、特定の配列のDNAを合成して出力することができる。これはDNAコンピューティング^[13]と呼ばれる。エーデルマン（Leonard M. Adleman）がハミルトン経路問題という演算課題をDNAの反応液で解いた研究がDNAコンピューティングの発端とされている。この演算課題では、解のピースをあらかじめDNAの配列情報にコードしておき、試験管内で混合してDNAの二重鎖形成反応を進行させたあとにリガーゼという酵素でDNAを連結し、（間違っただけのDNAも含まれる集団のなかから）正解となる二重鎖DNAだけを検出する。

DNAは超極小で1本1本が化学反応する（演算する）ことができるため、試験管内でいくつもの種類の演算を同時に実行でき（超並列性という）、PC内の半導体などの電子コンピューティングとは計算特性が相補的である。様々な演算を実行できるDNAコンピュータが開発されてきたが、複雑な演算課題を解けるように設計しようとするとDNAも化学反応の種類も多くなり、各DNAや化学反応には適した濃度の条件があるため、互いの化学反応が干渉しあって問題が生じる。そこで最近、村田智は、細胞型のケミカル人工知能（ケミカルAIと呼ぶ）をあらたに提案している^[14]。ここでの人工知能とは、記憶と学習という情報処理機能に限定しておこう。村田はこれまでに、入力－演算－出力という一連のプロセスを分子に担わせるシステムとして分子ロボティクスを提唱してきた^[15]。村田らが立ち上げた分子ロボティクスの研究グループは、まさに脳のような情報処理組織としてのケミカルAIを、ウェットウェアを通じて創成しようとしている。具体的には、前述のベシクルを用いてDNAコンピュータを分画化し、ベシクル間では分子で情報を伝搬させ、ベシクルの変形を利用してベシクル間の情報伝搬の接続様式に可塑性をもたせる。行動生物学から神経科学や発生学に至るまで調べられている生物種のひとつである線虫（*C. elegans*）の脳はせいぜい302個の神経細胞で構成されていること^[16]からも、このようなウェットウェア研究が、記憶と学習の起源の謎に迫るアプローチで果たせる役割は極めて大きい。

さらに村田のケミカルAIは、1948年にウィーナー（Norbert Wiener）が論じたサイバネティクス^[17]の化学システムとしての一面を浮き彫りにすることができるだろう。サイバネティクスとは、生物と人工物とに共通する通信と制御の理論であり、電気信号や電磁波が電気回路や装置などのハードウェアでどのように制御され情報伝搬に利用されるのか、細胞から社会まで生物間での通信ではどのような相互作用が生物を生物たらしめるかについて答えを求める学理である。村田のケミカルAIは、生物というブラックボックスではなく、素性のわかった分子だけを用いて構築される情報処理組織であり、このウィーナーの学理に、人工の化学システムという第3のアプローチで応えられることが期待される。そして将来、ケミカルAIが生物と直接通信することで、医療・

衛生や地球環境，農林水産業などの諸問題の解決に貢献する日がくるかもしれない。

以上，本稿では，和田が提唱するウェットウェアを中心に，生命や知能の起源に迫る化学システムのフロンティアの研究（プロトセルとケミカルAI）を紹介した。このなかで，現存の生物に限らず，現代の化学技術の進展のなかにあっても，DNAの情報分子としての存在感はますます大きくなっているといえる。しかし，その能力を十分に引き出すには，個々の化学反応の本質と，DNA分子とほかの分子が感知しあうネットワーク構造を根底にした物質設計こそが重要である。このことを外挿すれば，私たち生物のいる地球とは異なる物質で満ちた星でも，変化と淘汰が繰り返されて生命体が構築される可能性が宇宙にはある，というアイデアが脳裏をよぎ

るに十分である。つまり，水ではない液体（たとえば有機溶剤）のなかで，DNAではない情報分子，タンパク質ではない代謝活性分子，脂質ではない物質でできたカプセル状構造体がそろえば，プロトセルができあがり，自律的なケミカルAIがあらわれるのではと想像できよう。いつ試験管内で合成生命体ができたり，異星型の生命体が見つかったりするかはわからないが，私たち生物も含めた生命の普遍的な法則の考究が21世紀の中心的な科学のひとつになるのではないかな。

最後に，本稿のための調査は，日本学術振興会科学研究費補助金（学術変革領域研究（A）「分子サイバネティクス」（20H05969））より支援を受け，さらに村田智教授（東北大学）より有意義な助言をいただいたことを付記し，謝意を表する。

■用語集

アメーバ：体内で部分的に硬化と軟化を繰り返して体を変形させて這いまわる単細胞生物。

自己組織化：全体を決めるルールがなく個々の要素が相互作用するだけでもかかわらず，その要素の集合体が秩序をもって大きな空間的な構造をつくったり時間的な周期性をもったりする現象。自然現象にも社会現象にも見出されることが知られている。

再生産：構成要素のもとになる物質を取り込んで，化学反応を通じて，同じ要素をつくりだすこと。

合成生物学：ゲノム編集技術やタンパク質改変技術などで細胞を再設計するトップダウン型の研究と，生体分子および人工分子を用いて人工細胞を構築するボトムアップ型の研究があわさった研究分野。

最後の全生物共通祖先：現存する生物の3分類説（古細菌，真正細菌，真核生物）に分岐する以前の，もっとも単純な生物。英語のLast universal common ancestorを略してLUCAとも呼ぶ。

ファジー理論：真（1）と偽（0）の二値で論理を構築するのではなく，1と0の間の任意の数で表される論理の数学的な体系。

ハミルトン経路問題：複数の頂点と辺がつながった図形において，全ての頂点を一度だけ通るような閉じた順路が存在するかどうか調べる問題。

分子ロボティクス：自律的に制御された機械を分子のみでつくりあげる学理。分子ロボットはセンサ（感覚）とコンピュータ（演算）とアクチュエータ（動作）で構成される。

可塑性：神経系において，神経細胞が接続しているシナプスが機能的もしくは構造的に変化する性質。神経系の記憶や学習には可塑性が重要であるとされている。

■引用文献

- [1] 小林邦佳，半透膜の性質に関する実験，化学と教育，59，262（2011）。
- [2] R. Armstrong, M. Hanczyc, Bütschli dynamic droplet system, Artificial Life, 19, 331（2013）。
- [3] ジョン・A・ペレスコ，鈴木宏明，自己組織化，森北出版（2015）。
- [4] A. Wada, One step from chemical automatons, Nature, 257, 633（1975）。

- [5] J. W. Szostak, D. P. Bartel, P. L. Luisi, Synthesizing life, *Nature*, 409, 387 (2001).
- [6] 岩崎秀雄, 〈生命〉とは何だろうか, 講談社 (2013).
- [7] 山岸明彦, アストロバイオロジー, 化学同人 (2013).
- [8] K. Adamala, J. W. Szostak, Competition between model protocells driven by an encapsulated catalyst, *Nature Chemistry*, 5, 495 (2013).
- [9] K. Kurihara, Y. Okura, M. Matsuo, T. Toyota, K. Suzuki, T. Sugawara, A recursive vesicle-based model protocell with a primitive model cell cycle, *Nature Communications*, 6, 8352 (2015).
- [10] J. M. P. Gutierrez, T. Hinkley, J. W. Taylor, K. Yanev, L. Cronin, Evolution of oil droplets in a chemorobotic platform. *Nature Communications*, 5, 5571 (2014).
- [11] Y. Sato, T. Sakamoto, M. Takinoue, Sequence-based engineering of dynamic functions of micrometer-sized DNA droplets, *Science Advances*, 6, eaba3471 (2020) ,
- [12] P. L. Gentili, The Fuzziness in molecular, supramolecular, and systems chemistry, *Molecules*, 25, 3634 (2020).
- [13] 萩谷 昌己, 横森 貴, DNA コンピュータ, 培風館 (2001).
- [14] S. Murata, T. Toyota, S. I. M. Nomura, T. Nakakuki, A. Kuzuya, A, Molecular Cybernetics: Challenges toward Cellular Chemical AI, *Advanced Functional Materials*, 2201866 (2022).
- [15] 村田 智, 分子ロボティクス概論, CBI学会出版 (2019).
- [16] J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson, S. Brenner, The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 314, 1 (1986).
- [17] 池原 止戈夫, 彌永 昌吉, 室賀 三郎, 戸田 巖, ウィーナー サイバネティクス, 岩波文庫 (2011).

豊田太郎

2005年東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻博士課程修了。博士（学術）。千葉大学大学院工学研究科助教, 東京大学大学院総合文化研究科講師を経て, 2011年から准教授。2009年～2015年JST さきがけ研究員を兼任。専門はコロイド・界面化学を軸にした合成化学および分析計測化学。関心がある研究課題は, 非平衡状態の分子集合体と開放系の化学。

小玉直子

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻博士課程在籍中。