

科学

Science Journal
KAGAKU
Mar. 2026 Vol.96 No.3
since 1931

26/03

- 宇宙・生命・流体
材料・素粒子・社会を解く
- 第一原理からデータ駆動へ
- 計算の発展は科学にどう寄与したか

自然を
計算する

代謝系のミクロ経済学

◆ インクルーシブ・サイエンスは可能か

特集

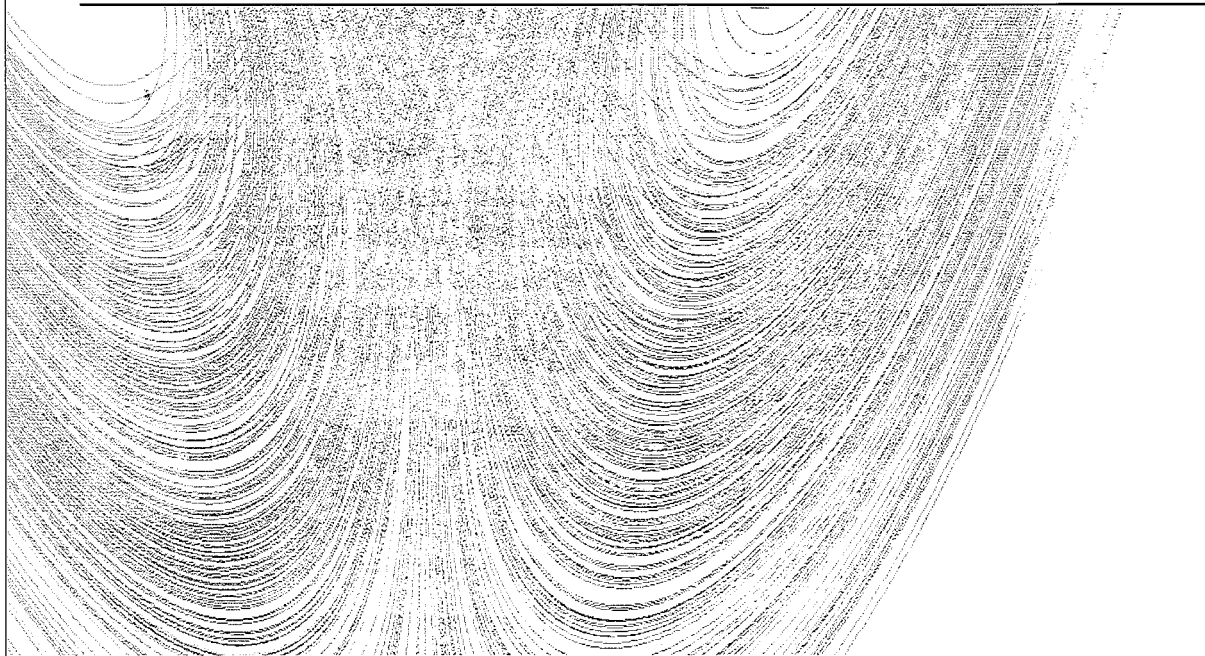
自然を計算する

- 216 生命現象を計算する……岡本祐幸
- 220 計算の発展と科学……小柳義夫
- 225 「場」のシミュレーションから素粒子が生まれる……橋本省二
- 228 社会現象と計算物理学……伊藤伸泰
- 232 シミュレーションとAIが拓く物質・材料研究……常行真司
- 235 「流れ」を計算する……金田行雄
- 239 模擬的な宇宙で天体現象に迫る……松元亮治
- 243 崩れつつある第一原理主義的科学思考——データ駆動が生み出す新しい計算の形……樋口知之

185 [巻頭言]

オバケを隠していた全国学力調査

——「男らしさ」「女らしさ」の畏……川島慶子



特集

自然を計算する

長らく「実験」と「理論」の2本柱によって現象を捉えてきた物理学に、
20世紀、計算機の驚異的な発展にともない、
シミュレーションや数値計算という強力な方法論が確立した。
「計算」は物理学の第3の柱となり、確固たる地位を築いている。

マイクロからマクロ、さらには人間社会にまで射程を広げる
計算物理学の挑戦に迫る。

生命現象を計算する……岡本祐幸

計算の発展と科学……小柳義夫

「場」のシミュレーションから素粒子が生まれる……橋本省二

社会現象と計算物理学……伊藤伸泰

シミュレーションとAIが拓く物質・材料研究……常行真司

「流れ」を計算する……金田行雄

模擬的な宇宙で天体現象に迫る……松元亮治

崩れつつある第一原理主義的科学思考
——データ駆動が生み出す新しい計算の形……樋口知之

生命現象を計算する

岡本祐幸

おかもと ゆうこう
名古屋大学(生物物理学, 計算物理学, 計算化学) <https://yuko-okamoto.github.io/homepage/index.shtml>

計算物理学は、1940年代に電子計算機が発明されてから大きく発展した、比較的新しい物理学の研究分野である。理論でも実験でも計算機を使うことが必須になっている現在、計算物理は物理学の全分野を横断する研究分野というユニークな立ち位置をもつ。本稿では、特に生物物理学に計算物理がどのように関わってきたかについて述べる。

計算物理学とは

計算物理学(Computational Physics)という物理学の全分野に関わる、計算機利用にもとづく研究分野がある(これに計算化学などの類似分野も包含して、広く計算科学という言い方もある)。この分野は、1940年代に電子計算機が発明されてから大きく進歩した、比較的新しい研究分野である。ハードウェアの日進月歩と1953年のモンテカルロシミュレーション法の開発などから始まった計算手法の目覚ましい発展により、予測能力の画期的な向上が得られ、現在では、実験と理論と並立する物理学研究の3つ目の柱として確固たる地位を占めている。さらには、ChatGPTに代表されるような、人工知能・機械学習・データ科学など、元々物理学の分野から情報科学の分野に導入された手法が社会生活に大きな影響を与えるようになっており、それらの基盤技術を支える計算物理の重要性が再認識されるようになった。

自然科学の研究の発展には、実験装置や計算手法の発明が大きく寄与する。その影響の大きさを示す最も客観的な指標の一つは、論文の被引用数

である。例えば、電子顕微鏡の開発に関する論文¹は、論文引用データベース Web of Science で2026年1月10日現在、1793回も他の論文で引用されている。計算機シミュレーションのための水分子のポテンシャルエネルギー関数を提案した論文²は同データベースで3万6557回、生体分子系の計算機シミュレーションプログラム CHARMM の論文³は1万4479回引用されている。これらの数値がどれぐらいすごいかは、例えば、物理学や化学の論文1報当たりの平均被引用数が、日本一の研究機関でも、20回ぐらいであることを考えるとわかる。ほとんどの論文は他の論文で引用されないのである。我が国の1つの研究機関から出版された論文の被引用数の調査としては、ちょうど分子科学研究所が2025年4月に創立50周年を迎えたのを契機に調べられた結果がある(表1)。創立以来50年間で分子科学研究所から出版された論文1万657報のうちの第1位はレプリカ交換分子動力学法(Replica-Exchange Molecular Dynamics: REMD)という計算物理・計算化学の手法開発に関する論文⁴で、論文引用データベース Scopus で、3866回引用されていた。ちなみに、この論文が Chemical Physics Letters という雑誌全体でどのような位置にいるかを表2にまとめた。データベース Web of Science で、1980~2025年の間に出版された5万2220報の論文の中で第5位であった。さらには、データベース Scopus で、1967年の創刊以来2025年までに出版された6万2800報の全論文の中で同論文は第7位であった。なお、この論文は、Chem-

表 1—創立以来 50 年間で出版された分子科学研究所の論文の上位被引用数(2025 年 3 月 18 日現在)^A

順位	被引用数	論文
1	3866	Y. Sugita & Y. Okamoto: <i>Chemical Physics Letters</i> , 314 , 141(1999)
2	2588	X. Feng, X. Ding & D. Jiang: <i>Chemical Society Reviews</i> , 41 , 6010(2012)
3	2160	H. Ohtaki & T. Radnai: <i>Chemical Reviews</i> , 93 , 1157(1993)
4	2098	A. M. Rao et al.: <i>Science</i> , 275 , 187(1997)
5	1534	Y. Xu, S. Jin, H. Xu, A. Nagai & D. Jiang: <i>Chemical Society Reviews</i> , 42 , 8012(2013)
6	1478	Y. Negishi, K. Nobusada & T. Tsukuda: <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 127 , 5261(2005)
7	1375	M. Fujita: <i>Chemical Society Reviews</i> , 27 , 417(1998)
8	1325	R. Noyori & H. Takaya: <i>Accounts of Chemical Research</i> , 23 , 345(1990)
9	1291	H. Xu, J. Gao & D. Jiang: <i>Nature Chemistry</i> , 7 , 905(2015)
10	1280	A. M. Rao, P. C. Eklund, S. Bandow, A. Thess & R. E. Smalley: <i>Nature</i> , 388 , 257(1997)

^A総論文数：1 万 657 報，期間：1975～2025，論文種類：Article, Review, Letter，データベース：Scopus

表 2—学術雑誌 *Chemical Physics Letters* の論文の上位被引用数(2025 年 5 月 7 日現在)^A

順位	被引用数	論文
1	7935	R. Ahlrichs et al.: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 162 , 165(1989)
2	7802	K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople & M. Head-Gordon: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 157 , 479(1989)
3	7046	T. Yanai, D. P. Tew & N. C. Handy: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 393 , 51(2004)
4	6808	B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll & H. Preuss: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 157 , 200(1989)
5	3717	Y. Sugita & Y. Okamoto: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 314 , 141(1999)
6	3463	R. Bauernschmitt & R. Ahlrichs: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 256 , 454(1996)
7	3292	M. Cossi, V. Barone, R. Cammi & J. Tomasi: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 255 , 327(1996)
8	3048	E. Espinosa, E. Molins & C. Lecomte: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 285 , 170(1998)
9	2867	N. Agmon: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 244 , 456(1995)
10	2759	P. J. Knowles & H. J. Werner: <i>Chem. Phys. Lett.</i> , 145 , 514(1988)

^A総論文数：5 万 2220 報，期間：1980～2025，論文種類：Article，データベース：Web of Science

ical Physics Letters の創刊後出版された，実験，理論，計算全ての論文のうち，日本の研究機関から投稿されたものの中で第 1 位であることがわかった。REMD 法が分子科学，化学物理，生物物理の分野で世界中の研究者に長く影響を与えてきたことになる。

生物物理における計算物理

筆者は生体分子の立体構造予測のための分子シミュレーション手法の開発に携わってきた。計算物理・計算化学の手法で生物物理学の研究をやってきたことになる。計算物理の面白いところは，物理学の全分野で利用可能な計算手法の開発により，全く違う分野の研究者が計算手法という共通

語で議論できることである。筆者も元々は素粒子論の研究者であり，格子ゲージ理論におけるモンテカルロシミュレーションをやっていたが，素粒子論や物性物理学の分野で開発された強力な計算手法を化学・生物物理学の分野に持ち込んだ。

蛋白質はアミノ酸が鎖状につながった高分子であるが，自然界ではそれぞれの蛋白質のアミノ酸配列によって決まる固有の立体構造に折り畳まれている(アンフィンセンの教義と言われる⁵)。近年では天然変性蛋白質と言って，決まった形をもたない蛋白質も多く見つかっているが，それらについては本稿では述べない。すなわち，蛋白質が自然の条件下でとっている立体構造は最も安定な自由エネルギー最小状態に対応している。よって，蛋白質のアミノ酸配列の情報のみから，その蛋白質の自然の立体構造を計算によ

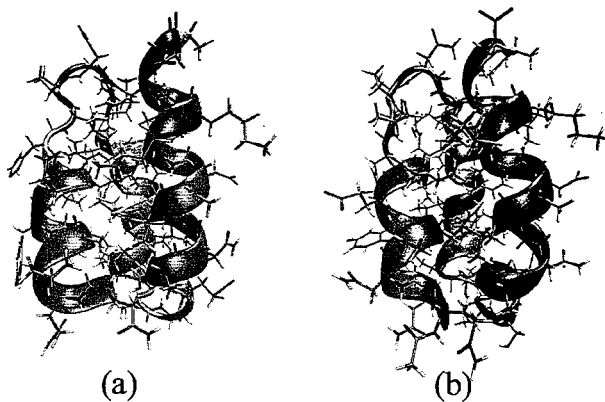


図1—遺伝的アルゴリズムの並行シミュレーションによる protein A の立体構造予測
(a)実験で決定された構造(PDB ID: 1BDD), (b)シミュレーション結果。

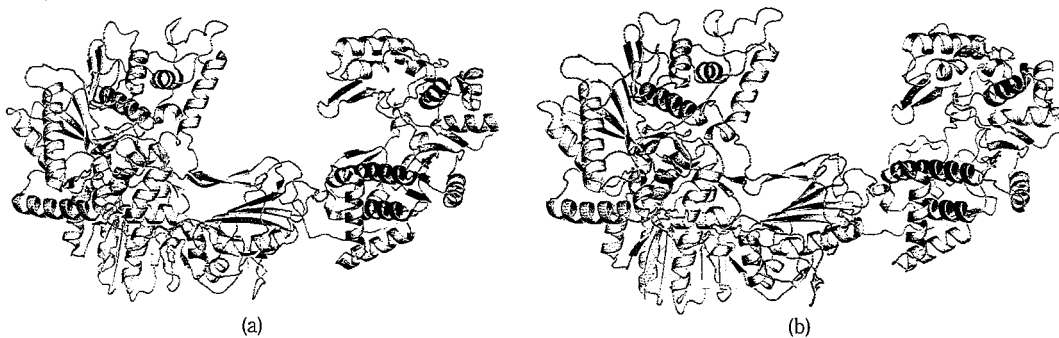


図2—AlphaFold3による蛋白質の立体構造予測の例(アミノ酸数は1058個)
(a)実験で決定された構造(PDB ID: 7WHP), (b)AlphaFold3の予測結果。

て予測しようと多くの研究者が挑戦してきた。問題は、数学的には超多変数関数の最小値を求めることに帰着する。

ここに大きな困難が存在する。蛋白質系のエネルギー関数には極小状態が無数に存在し、それらが高いエネルギー障壁で隔てられているので、シミュレーションがそれら極小状態に留まってしまっ、最小状態に到達するのが極めて難しいのである。

筆者らは、蛋白質の立体構造予測問題に徐冷モンテカルロ法(Simulated Annealing)⁶を適用した⁷。徐冷法は計算機上で物質の結晶を造る操作を再現する。すなわち、高温でシミュレーションを始め、シミュレーション中に徐々に温度を下げて行くことによって、エネルギー極小状態に留まらずにエネルギー最小状態に到達させる。この手法の問題

点は、シミュレーション中に温度を下げ熱平衡を常に破るために、熱力学量の高精度計算はできないことである。筆者らは次に、拡張アンサンブル法⁸の一つであるマルチカノニカル法(Multicanonical Algorithm)⁹を蛋白質の立体構造予測問題に適用した¹⁰。拡張アンサンブル法は人工の非ボルツマン因子にもとづき、エネルギー(や他の量)の酔歩を実現する手法である。よって、エネルギーが高くなる時に、エネルギー極小状態から脱出することが可能になり、熱力学量を温度の関数として高精度に求めることができる。筆者らは、REMD⁴を含む多くの拡張アンサンブル法を他の分野から分子シミュレーションの分野に導入するとともに、分子シミュレーションに適した独自の手法を開発してきた⁸。

この一連の計算手法開発の末に筆者らが辿り着

いたのは、REMDと遺伝的アルゴリズムを組み合わせた手法 REMD/GAc¹¹である(文献12も参照されたい)。図1にこの遺伝的アルゴリズムをからませた手法で筆者らが立体構造予測に成功した最大の蛋白質の立体構造を示した(アミノ酸数は46個)¹³。図1a, bを見比べれば、予測に成功していることが直感的にわかるだろう。

筆者らの手法は、各原子において(人工的に修正された)ニュートンの運動方程式を差分として数値的に解いていくことで実行されるので、大きな蛋白質ではシミュレーションに膨大な時間が必要になる。例えば、水分子をあらわに取り入れる場合、スーパーコンピュータを何カ月も走らせることになる。ところが、この問題で、データ科学と機械学習にもとづく全く新しい手法 AlphaFold が2018年に提唱された(現在の最新バージョンは Alpha Fold3)¹⁴。この手法は、1000個を超えるアミノ酸数の蛋白質(群)の立体構造でも数分から数十分の計算で高精度(90%を超える正答率)に求めることができる画期的なものである。図2に AlphaFold3 で求められた立体構造の例を示す。実験結果と良い一致が得られていることがわかる。Google DeepMind 社の AlphaFold 開発責任者 D. Hassabis と J. Jumper は、この問題の先駆者の David Baker (University of Washington) と共に、2024年ノーベル化学賞を受賞した。AlphaFold の立体構造予測能力の高さは驚異的であり、現在では、多くの蛋白質の実験家が、まず、AlphaFold で対象蛋白質の立体構造を予測してから、その結果を元に実験を設計するようになってきている。

おわりに

本稿では、計算物理学とは何かという説明から入り、その生物物理学での研究成果について述べた。蛋白質の立体構造予測については、筆者らの拡張アンサンブル法などにもとづくアプローチは AlphaFold に完敗したが、蛋白質がどのように折り畳まれていくかなどの立体構造の動的変化や安定性に関わる自由エネルギー計算など、筆者らの

手法はまだまだ新たな活躍場所を見つけていくであろう。

最後に、世界と日本における物理学会での計算物理の歴史、動向を簡単に述べて、稿を閉じたい。欧州物理学会では、Computational Physics Group が1972年に活動を開始した。米国物理学会では、1986年に Division of Computational Physics が創設された。そして国際純粋・応用物理学連合では、Computational Physics Commission が1996年に発足した。我が国では遅れに遅れたが、2025年4月に筆者らによって日本物理学会に「計算物理領域」が20番目の新領域として創設され、3年間の試行期間に入った。それでも、筆者の知る限り、アジア・オセアニア地域では初めてのことである。生成 AI などの目覚ましい発展により、社会に大きな変革が起きようとしている時期にぎりぎり間に合ったと言える。

謝辞 表1と表2のデータを筆者に送ってくれた、自然科学研究機構 分子科学研究所 研究力強化戦略室 特任専門員の太田みのり氏に感謝する。

文献

- 1—J. Frank et al.: J. Struct. Biol., **116**, 190(1996)
- 2—W. L. Jorgensen et al.: J. Chem. Phys., **79**, 926(1996)
- 3—B. R. Brooks et al.: J. Comput. Chem., **4**, 187(1983)
- 4—Y. Sugita & Y. Okamoto: Chem. Phys. Lett., **314**, 141(1999)
- 5—C. B. Anfinsen: Science, **181**, 223(1973)
- 6—S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, Jr. & M. P. Vecchi: Science, **220**, 671(1983)
- 7—H. Kawai, T. Kikuchi & Y. Okamoto: Protein Engineering, **3**, 85(1989); Y. Okamoto, M. Fukugita, T. Nagazawa & H. Kawai: Protein Engineering, **4**, 639(1991)
- 8—岡本祐幸:『超多自由度系の最適化』第2章「拡張アンサンブル法」。金田行雄・笹井理生監修, 古橋武・笹井理生編, 共立出版(2013)pp. 119-241
- 9—B. A. Berg & T. Neuhaus: Phys. Rev. Lett., **68**, 9(1992)
- 10—U. H. E. Hansmann & Y. Okamoto: J. Comput. Chem., **14**, 1333(1993)
- 11—Y. Sakae, T. Hiroyasu, M. Miki, K. Ishii & Y. Okamoto: Molecular Simulation, **41**, 1045(2015)
- 12—Y. Sakae, J. E. Straub & Y. Okamoto: J. Comput. Chem., **40**, 475(2018)
- 13—Y. Sakae, T. Hiroyasu, M. Miki, K. Ishii & Y. Okamoto: J. Phys. Conf. Ser., **487**, 012003(2014)
- 14—<https://deepmind.google/science/alphafold/>