

Title	生命システムの物理的現象論(第50回物性若手夏の学校(2005年度),講義ノート)
Author(s)	金子, 邦彦
Citation	物性研究 (2006), 85(6): 727-733
Issue Date	2006-03-20
URL	http://hdl.handle.net/2433/110414
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

生命システムの物理的現象論*

金子邦彦 (東大総合文化)

1 分子生物学への相補的立場としての物理学的現象論

この10年程で、生命現象への物理学的アプローチが、新しい次元に入って来たように見える。単に物理学を技術として使うのではなく「生物状態の現象論」あるいは「生物システムの統計力学」とでもいうべき分野の構築が始まっているといえるかもしれない。この発展の基盤には以下のようなものがある。

- 1) 実験的技術の大幅な進歩

蛍光タンパク、DNA マイクロアレイ、セルソーター等の技術の急速な進歩があり、細胞内のタンパク量などのゆらぎや分布の定量的測定が (まだ不十分な点があるとはいうものの) だいぶ可能になった。それにより、これまでではしばしばあいまいな表現になっていた「生物の柔軟性」が「ゆらぎ」との関連で、定量的な科学の対象になってきた。

- 2) 統計物理特にマクロ現象論の進歩

70年代後半以降の統計力学の進歩により、「ミクロの詳細によらずに普遍的性質を理解する」立場が確立した。これとともに、確率過程や力学系の理論が進展した。一方大自由度力学系の研究で、内部状態を持った要素が相互作用する際の基本的性質が明らかになって来た。これによって、我々が生命一般に抱く漠然とした感覚を物理学の立場で研究しても、これまでの「単純化しすぎて本質を外した」轍を踏まらずに、生命現象論をつくれる可能性がでてきた。

とはいえ、従来の物理を技術として用いて生物にあてはめるだけでは学問としてはそれほど楽しくはない。また、データをもとに詳細な生物モデルを作る際に、力学系や確率微分方程式の手法を用いる、といったことも盛んであるが、もし単なる応用だとすれば、これも「理論物理」としてさして楽しいわけではない。これに対して、生命システムでは成長性、多様性、(それらの帰結としての) 強相互作用、階層性といった共通性質がある。それらを理解することは、物理学としても新しく、本質的な問題を提起している。

熱力学が「平衡状態とその間の遷移」という切口をつくることにより、自然の普遍構を明らかにしたことを思い出そう。これに対し、生命システムには、すべての階層で「増え

⁰ 以下はテキストというよりも、長めの要旨 (extended abstract) とでもいうべきものです。より詳しくは、文献、webpageでの講演資料を参照してください。

る」という潜在的性質がある(分子の複製、細胞の増殖、個体の増殖)。そこで、「(定常)成長状態とその間の遷移」という切口で、生命の普遍的性質の一面を切り出せないだろうか?もちろん、こうした考えの先駆は Darwin の進化論にある。ただ、現在の数理的進化理論では、増える要素の内部自由度やダイナミクスは考えずに、要素(個体)に適応度(子孫を残す度合)だけを与えて記述している。これに対して1) 2)の進歩をふまえて「内部状態を持った要素の(定常)成長状態へのマクロ現象論+統計力学」を作っていく、生命の持つ、複製、代謝、遺伝、分化、発生、進化への普遍性質を理解できないだろうか。講義ではこの問いへの現段階での解答を示していく。

2 構成的生物学

構成の必要性：つくることによる理解：普遍性：生命システムの理解とは

構成する対象	実験	理論	普遍的問いかけ、論理
複製系	DNA 合成酵素等を用いた人工複製系構築	少数分子増殖系の理論	情報の起源 進化可能性条件
細胞系	内部でタンパクや DNA を合成しつつ増殖するリボソーム系の構築	増殖可能な反応ネットワークの進化	再帰増殖条件 ネットワーク進化条件
適応	人工遺伝子ネットワークを埋め込んだ適応系	雑音によるアトラクター選択	揺らぎの中での自発的応答
細胞分化	大腸菌等の相互作用による役割・増殖分化	細胞内反応、相互作用と増殖に基づく発生理論	発生の安定性 分化の不可逆性
発生過程	アクチビン濃度制御による発生過程構築	位置情報生成 分化、再生	形態形成の安定性
進化	大腸菌等の進化での相互作用の意義の検証	相互作用誘起表現型 分化の遺伝型固定理論	遺伝情報への分化の固定化
共生	粘菌と大腸菌の共生体	複数力学系の合体	システム合体による可塑性回復

では、生物を理解するための研究はどうしたらよいのであろうか。「理解」するには、個別の現象を記述するのではなく、ある現象の集合に共通する普遍的性質をひきだし、その普遍性のなりたつ範囲とその由来を明らかにしなければならない。そのためにはできるだけ簡単な設定で普遍的性質を探り、普遍的性質を成り立たせている論理を抽出することが必要である。

このような理論の進展を、「生命を構成しながらその普遍的性質を理解する構成的生物学」の実験結果をまじえながら紹介する。具体的には「複製細胞、適応過程、大腸菌からの多細胞生物の原型、進化過程」を作るという構成的生物学の実験を紹介しつつ、生物状態の統計力学、発生現象の安定性、細胞分化の不可逆性、生命情報の起源、種の多様化、進化の理論、そこから派生する数理的問題を議論する。例えば、上記の表のテーマに対して、実験、理論、モデル数値計算の3つの立場から協同して研究を進めている。

3 動的システムとして生命を扱うための理論的準備

揺動散逸定理、状態の表現、力学系、アトラクター、遍歴

「現象論の考え方(熱力学あつての統計力学)」、マイクロあわせをするのでなくマイクロによらない普遍構造をとらえることの重要性(くりこみ群の思想)」、安定したシステムでのゆらぎと応答がみたすべき必然的關係(揺動散逸定理ないし揺動応答關係)」、「力学系の考えかた(非線形ダイナミクス)」について述べ、細胞の状態の変化、可塑性を物理学的にとらえるための理論を構想する¹。

4 増殖する反応ネットワーク系での再帰性

定常成長状態の持つ普遍統計則

一般に細胞内の生化学反応は、代謝にせよ遺伝子を含む反応にせよ、非常に多くの成分を持ち複雑なネットワークを形成している。一方で、各成分の分子数は一般にそれほど多くはないので、個々の成分の分子数は大きくゆらぎ変動するであろう。にもかかわらず、細胞はある状態を維持し、ほぼ同じものを複製していく。それでは、細胞状態を再帰的に生産していく反応ネットワークのダイナミクスには、なにか普遍的な性質があるのだろうか。

そこで、確率的な化学反応のダイナミクスの集合体としての細胞モデルを用いて、「自分と同じものを複製し続けられる」細胞内ダイナミクスがどのような性質を持つかを考える。まず、細胞内には k 種類の分子があり、それらの間で $x_i + x_j \rightarrow x_k + x_j$ (x_i は i 番目の種類の分子)といった形の触媒反応のネットワークが形成されているとする。このとき、触媒反応が起こる i, j, k の組合せは一定の確率 p でランダムに決められるとする。また、一部の分子は細胞膜を透過できるとし、その拡散係数を D とする。さらに、外部環境には栄養成分が一定濃度で存在するとする。この「細胞」は環境から栄養の分子を取り込み、それが細胞内の触媒反応ネットワークによって他の分子に変換されていく。この反応がうまく進行すれば、結果として細胞内の総分子数は増加していく。ここで、細胞内の総分子数が一定値 N_{max} を越えた場合には、細胞は分裂しランダムに選ばれた半分の分子から娘細胞が形成されるとする。

この細胞が定常的に自己複製していく場合、細胞内の各成分量のランク分布を考えると、量と順位が逆比例するという法則が見出された。さらにそれぞれの成分量の細胞ごとの分布は対数正規分布に従う。これらは細胞の状態が臨界点に近いことの理論的帰結であり、この法則はモデルの詳細によらず、自己複製する細胞では常になりたつ(ようである)。さらには実験的にも、現在の様々な細胞に対して、この両法則が、遺伝子発現を測るマイクロアレイや蛍光タンパクの量分布の測定によって確認された。

これらを紹介するとともに、こうした普遍法則を与える理論的枠組の可能性も議論したい。

¹ 4章以降は「問：論理：モデル：理論モデルの結果：構成的実験：生物学的意義」といった形ですすめる。生物学への特別な知識は必要としない(そもそも僕自身それほどの知識を持っていない)。

5 複製系における遺伝情報の起源

前節の、対数正規分布は一般には大きなゆらぎを持つ分布である。では細胞内のすべての化学成分がこのように大きなゆらぎを持つのだろうか。すくなくとも、遺伝情報を担う分子はそれほど大きなゆらぎはないであろう。そこで、そもそも「遺伝情報を担う」というのは何かにたちかえてみると、そのような分子は(1)相対的に細胞の性質を強くコントロールする(2)よく保存されるという2つの性質を満たすはずである。ところが、DNAとタンパクの関係を考えて互いに互いがないと増えられない、相互依存的なものである。では、その相互依存している分子の中からもなぜDNAが(1)(2)を満たすようになるのであろうか。理論的考察および数値実験により、相互依存で成長するシステムでは、少数個しかない側が(1)(2)を満たすようになることを示す。ついで、人工複製系を構築する実験を紹介し、この実験で少数分子の重要性がいかにならわれ、それにより進化可能性が出現するかを議論する。

6 適応

生物は環境に応じて、自分の状態を変化させる。こうした適応は細胞の中によくできたシグナル・ネットワークがあるからと考えられている。一方、最近、人工的な遺伝子ネットワークを大腸菌に埋め込んだ実験によって、このようにうまく配線されたネットワークがなくても適応が生まれることが見出された[Kashiwagi et al. 2005]。この実験結果の解釈として、ノイズによって成長性の高い状態が選択されるという理論を提唱する。これをもとに細胞の適応は特別な仕組みなしでも現われるもので、揺らぎのある成長系の一般的性質であることをシミュレーション、確率過程理論から示す[Furusawa & Kaneko 2005]。

7 細胞分化と発生過程の安定性、不可逆分化過程

ここまでは1細胞を対象にして議論を進めてきた。しかし細胞が分裂していけば、まわりに細胞が密集して来るのでそれらは互いに相互作用する。つまり、多細胞系を考えなければならない。そこで、細胞内のダイナミクスと相互作用を考慮したモデル、理論を扱う。つまり4節で考えたような、内部に触媒反応ネットワークを持つ細胞が化学成分のやりとりを通して相互作用するモデルである。

この場合、細胞の内部状態のダイナミクスがゆらぎをさらに増幅させて、各細胞が一般的な組成をもった状態を不安定化させうる。この不安定性をもとにしてさらに細胞間相互作用を考えると、これらの細胞が状態を分化させて、いくつかの異なる安定タイプを形成する。つまり、「細胞分化」が自発的に生じる。

さらにはES細胞(すべての細胞をつくれる万能細胞)から幹細胞(血液なら血液の中のすべてといったある範囲の細胞をつくれるもの)、幹細胞から決定した細胞(自分しかつけれない)へ至る階層的分化過程がこうした系の普遍的性質として導かれる。つまり、多細胞生物のおりなす不可逆分化や安定した発生は内部に反応ダイナミクスを持って相互作用していくシステムの一般的性質として捉えられる。これをもとにバクテリアを集めて「多細胞生物の原型」をつくる実験も述べる。

8 形態形成と位置情報の生成

発生過程での形態形成に関しては、外部の勾配を位置情報に応じて遺伝子が発現する(タンパクが生成される)という立場と、細胞内の反応ダイナミクスと細胞間相互作用から自発的に形成されるという2つの立場が議論されて来た。この両者を比較しながら議論し、それぞれの特徴、そしてそれぞれが進化的にどのようにあらわれてきたかを議論する。

9 進化と揺らぎ：遺伝子と表現型の対応

ゆらぎの進化的意義、揺動散逸定理の進化への拡張、可塑性の減少則

細胞内の化学的状態には一般に大きなゆらぎがあることを確認した。では、これほど大きなゆらぎに生物学的意義が考えられるだろうか。

ここで、物理学の基本的法則に、熱平衡状態でのゆらぎと、その状態を外から操作したときの応答率の間に比例関係が成り立つというものがあることを思い起こそう。これは物理学では揺動散逸定理とよばれているものである。これはもちろん熱平衡状態の近くで示されたものである。そこで、この考えを拡張するために、一般に、ある安定したシステムがあり、その状態をあらわす変数がある値のまわりでゆらいでいる場合を考える。この変数の分布が平均値でピークを持つ、ひと山の分布となっているとする。この設定のもとで、その系の状態をコントロールするパラメータ(まわりの化学成分の濃度などの外部環境でもよいし、細胞の状態をコントロールする遺伝子でもよい)が少し変化した時に、分布がどう変わるかを考えてみると、ゆらぎ(=分布の幅)と応答(=パラメータの変化による分布のピークのずれの割合)の間に、ある条件下で比例関係が成り立つ。(詳しい条件は論文 Sato et al. 2005] 参照)。ここで、重要なのは、生命システムを状態 x ; 分布 $P(x; a)$; a パラメータという見方でとらえようという基本仮説である。そのもとでは、「力」はパラメータ a を変えるものとしてとらえられる。

以上のゆらぎと応答の関係の生物学的適用として進化を考えてみる。まず、淘汰に際して、子孫の残りやすさ(適応度)を決めるのは直接的には遺伝子ではなく、個体が外に示す表現型とよばれる性質(1細胞なら酵素(タンパク)の量でも活性でもよいし、動物なら走る速度とか)であることに注意しよう。その一方、子孫に(主に)伝えられるのは遺伝子だけなので、もし遺伝子から表現型が一意的に決まるのであれば、遺伝子に適応度を与えればよい。しかし、これまでみたように、同じ遺伝子を持った個体でも表現型はゆらぐ。このゆらぎと進化には関係がないのだろうか。そのために、ここでは人為選択をとりあげてみる。この場合、ある形質の高い個体を人為的に選択していく。この選択過程は、表現型をある方向へと「ひっぱる」過程とみなせられるので、先の揺動応答関係における、力に対する応答過程とみなすことができる。

例として、大腸菌の中に導入したタンパクの蛍光を強めるという人工進化実験を考える。まず弱く蛍光を発するタンパクを合成する遺伝子が大腸菌に導入する。この大腸菌に世代ごとに突然変異を加えていって、各世代で、より強く蛍光を発した大腸菌を選択する。この場合、大腸菌の遺伝子に変異すると、中で合成されるタンパクが変わる。そこで蛍光の高い大腸菌を選ぶので、この過程は遺伝子というパラメータをひっぱることに対応

する。一方、既にのべたように同じ遺伝子を持っていても、細胞内での蛍光たんぱく質の発現度合いは一定でなく、分布している。これが表現型のゆらぎである。つまり、揺動は、蛍光の強さのゆらぎである。一方、遺伝子の選択は「力」に対応したので、応答は遺伝子の変化に応じて蛍光の強さ（の平均値）がどれだけ変わるかである。この表現型をそれぞれの遺伝子を持った細胞に対して測れば、各パラメータ（遺伝子）での揺動が求められるので、それをもとに揺動応答関係を確認できる。

実験に結果によると、1世代あたり1塩基置換の変異を与えているにもかかわらず各世代での蛍光（正確には蛍光量の対数）の増加は、世代ごとに減っていき、それとともに蛍光量（正確にはその対数）の表現型ゆらぎも減っていく。完全に比例しているかが確認できる実験精度ではないが、表現型のゆらぎと進化速度との間に正の相関が見出され、揺動応答関係を支持するデータが得られる。

実験だけでは精度が不十分であるので、第4節で用いた細胞モデルを使って、ある成分をより多く持つようにこの細胞の反応ネットワークを進化させてみる。この結果、上の揺動応答関係が成立することを示す。

以上の結果は次のように言い換えられる：表現型のゆらぎが小さいと、進化させるのにより大きな遺伝子への操作（変化）が必要であり、表現型のゆらぎの大きい方が進化しやすい。これは表現型ゆらぎのひとつの生物学的意義を与えている。ここで重要なのは、遺伝子のゆらぎではなく、「同一遺伝子を持った個体間での表現型ゆらぎ」と進化の関係が見出された点である。その一方、進化論の基本定理によれば、進化速度は「遺伝子のゆらぎがもたらす表現型ゆらぎ」に比例している。そこで、この2つの法則の帰結として、「同一遺伝子を持った個体間での表現型ゆらぎ」と「遺伝子の分散による表現型揺らぎ」の間に（比例）関係があるということになる。この関係の意味を、マイクロゆらぎとマクロな変化の関係に着目してブラウン運動理論をつくった Einstein にならって考察する。

10 種分化と多様性

第9章では、同じ遺伝子を持った個体でもその表現型が揺らいで同じにはならないことが進化にどのような意味を持つかを議論した。この場合は、表現型の分布は1つのピークのみで広がっている。その一方で、第7章での理論を個体にあてはめれば、同じ遺伝子の個体が相互作用を通して2つの異なるタイプをとる、つまり分布で言えば2山の分布になることがあってもよい。では、この場合に、遺伝子の進化を考えると何がおこるであろうか？この観点から、ダーウィン以来の難問である種分化（1つの種から異なる種が分岐する）の問題を議論する。この理論の結果、相互作用が多様性をもたらすことが示される。いいかえると、こみあっていて互いの相互作用が強くなると、最適者だけが生き残るのではなく、むしろ多種が共存しやすくなる。実際に大腸菌の進化実験でこのような多種共存が示されているので、それも紹介する。

11 まとめと展望： 生物学的現象論の可能性

以上をふりかえって、生物の持つ柔軟性や可塑性をゆらぎ、ダイナミクスの視点からとらえ直す。最後に、熱力学がかつて成功したように、「分子に還元させずにマクロな性質を理解する現象論」が生命システムに可能かを議論したい。

参考文献

全般にわたって詳しくは「生命とは何か—複雑系生命論序説 (東大出版会、2003)」を参照してください。

上記出版後のものとしては

K. Sato, Y. Ito, T. Yomo, and K. Kaneko; “On the Relation between Fluctuation and Response in Biological Systems”; Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100 (2003) 14086-14090

C. Furusawa, T. Suzuki, A. Kashiwagi, T. Yomo, and K. Kaneko; Ubiquity of Log-normal Distributions in Intra-cellular Reaction Dynamics; BIOPHYSICS, 1(2005) 25

K. Kaneko; On Recursive Production and Evolvability of Cells: Catalytic Reaction Network Approach; Adv. Chem. Phys. , 130 (2005) 543-598

A. Kashiwagi, I. Urabe, K. Kaneko, and T. Yomo “Adaptive response of a gene network to environmental changes by attractor selection”, submitted [2005]

C.Furusawa and K.Kaneko [2005](投稿中ならびに準備中)

などがあります。

また ホームページ <http://chaos.c.u-tokyo.ac.jp> も参照してください。