

Title	議論 (生物学的時間とスケール変換) (離散力学系の分子細胞生物学への応用数理)
Author(s)	小林, 徹也; 豊島, 有; 鈴木, 健太; 浦久保, 秀俊
Citation	数理解析研究所講究録 (2010), 1698: 92-98
Issue Date	2010-07
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/141699">http://hdl.handle.net/2433/141699</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 議論

chair : 小林

タイトルは「生物学的時間とスケール変換」でしたが、事実上は「発ガンの進化と確率過程」と「スケール変換」でした(会場 笑)。生物学的時間の話が出ていないので話題提供をします。

### No.1 生体内の時間スケール

私は上田先生のところで概日リズムを研究していましたが、神経活動といった早いものから年周リズムまで、生体内には様々な時間スケールがあります。

### No.2 時計 VS 砂時計

時間は時計的なものと砂時計的なものに分けられると思います。時計には周期がありますが砂時計にはなく、代わりに始点と終点があります。

時計的な生命現象の例としては概日リズムや冬眠リズムなどがあります。これらの現象の特徴としては、周期がそれなりに正確であること、物理的時間との関係性が深く融通が利かないことなどが挙げられます。これらの現象は力学系の周期解のようなものに相当し、数理的な研究の対象にもなっています。

一方、砂時計的な生命現象の例としては細胞周期や発生、がん化、進化などがありますが、これらは数理的な研究の対象にあまりなっていません。これらの現象の特徴として、周期が大きくばらつくこと、内在的な変動と関係しており融通が利くことなどが挙げられます。数学的には確率過程との相性がよいと思われます。

### No.4 物理的な時間／生物的な時間

先ほど述べた物理的な時間は、絶対的であって、観測者間で不変です。ある振動数で振動しているものに対してある周期で外場をかけた場合、共鳴する周波数でしか同期しないというような話がありますが、これが融通の利かないということの意味です。このような時間については物理学的な研究が進んでいます。

### No.5・7 物理的な時間／生物的な時間

一方で生物学的な時間についての研究はあまり進んでいません。生物的な時間は相対的かつ主観的なものです。生物的な時間を絶対的な時間で測るとするのは西洋的な概念で、アフリカでは経験の数によって時間の長さを計ったりします。先ほどの石川先生の話でも絶対時間より世代時間の方が大事であるということでした。

概日リズムのまわりでこのような例を挙げますと、周期的でない光環境においては睡眠

リズムと体温リズムが脱同調するということが知られています。また被験者に時間に関する情報を与えないで生活してもらおうと、1日起きて1日寝るようなパターンがありますが、被験者は合計1日しか過ぎていないと感じるそうです。このような例から、物理的な時間よりも生物的な時間の方が我々の体にとって支配的であることがわかります。また睡眠リズムと体温リズムの脱同調の話からは、細胞や器官がそれぞれ固有の時間を持っているということもわかります。

#### No.8 砂時計的な生命現象と階層性

ところで、砂時計的な生命現象も階層を上がったたり下がったりすると周期的になります。例えば個体の発生や寿命は世代の階層で見れば周期的ですし、進化も種の階層から見れば時計的な現象だといえます。逆に、細胞周期は時計的現象ですが、一細胞で見ると始点と終点のある砂時計的な現象であるといえます。また細胞の分化や老化といった現象は砂時計的だと思います。

#### No.9 生物的時間の生物学的問いと数理

少し話題が変わりますが、生物学的時間というテーマの中で特に、老化は機能か構造かという点が非常に面白いと思いました。先ほどの石川先生の話では、老化は個体数増加に寄与しない個体の淘汰だということでした。もっと原始的な単細胞生物では、細胞内に溜まった有害な蛋白質(ダメージ)を分配することで集団として存続しているという話もあります。ダーウィン進化論の立場からこれらをまとめると、老化が何らかの機能を持っているという見方になります。逆に、老化は増殖するシステムが持つ必然的な性質であって、特に機能を持っているわけではないと考える人もいます。

#### No.10 物理学的時間と生物学的時間の相互作用

他の話題としては、概日リズムと細胞周期の関連が挙げられます。概日リズムは細胞の持っている物理的時間の表現だといえますが、これが細胞周期と相互作用することが知られています。普通、確率過程は時間方向に連続ですが、このような相互作用によって時間方向に離散化され、あるタイミングで高頻度に事象が起こるようなことが考えられます。このような現象に意味があるかどうかといった問題は数学の対象になるのではないかと思います。

また、細胞周期はずっと回っているわけではなく、環境がよくないと増殖をやめて休眠期に入りますが、この休眠期が離散化されているのではないかという話があります。休眠期の細胞では内部の時計が時間を計っており、あるタイミングでだけ休眠期を抜けて分裂を開始する、という報告が1980年代にありました。この問題は今のところ置き去りにされているようです。

それから、進化の過程や進化にとって重要な要素は何かといった方面にも面白い話題が

あると思います。環境の変化に伴って **fitness landscape** が変化し、大きな進化(断続進化)をもたらすのではないかと石川先生がおっしゃっていました。もしそうだとすると、大きな進化は生物的時間ではなく物理的なイベントによって決まると考えられます。同じ石川先生の話の中で、ストレスの弱い環境下でニュートラルな変異が積み重なっていき、環境の変化によって生じるストレスに呼応してこれらの変異が顕在化するというくだりがありました。ここから、一様な環境・一定な **landscape** における細胞集団の進化の間に溜まっていった何かを、生物は環境変動によって呼び起こし、うまく利用しているのではないかと考えることもできます。この場合、大きな環境変化を含む長い時間スケールで有効に働く要素は、環境が一様とみなせるような短い時間スケールの機能と深く関係しているはずで、それが何なのかはわかりませんが、進化の問題としては非常に面白いポイントだと思います。

#### No.11 物理的時間と生物的時間の数理 リミットサイクルと確率過程

数学的な展開について最後に触れておきたいと思います。巖佐先生がおっしゃったように、物理的時間は力学系の周期解と相性がよいですし、生物的時間は確率過程(**first exist problem**)と相性がよいです。しかし先ほど触れたように、階層を変えると砂時計的な現象も周期的な現象として捉えることができるようになりますから、数学的に面白い話が出てくると思います。細胞周期のような砂時計的な現象は、確率過程のほかに力学系の **transient dynamics** (サドル間の遷移)ととらえることもできます。初期値が与えられると **transient dynamics** を示してある点に収束し、それがまた次の初期値を与えるといったような具合でサイクルが回ります。これは数学やモデリングにおけるハイブリッド力学系と類似しています。異なった力学系をもつ複数の領域があり、ある初期値から出発して、その力学系にそって進行していき、ある条件をみたすと別の領域・別の力学系に切り替わるようなシステムのことをハイブリッド力学系(ハイブリッドシステム)といいます。これは、連続的な力学系を離散的なイベントとつなぐという点で、先ほどのテーマと関係してくると思います。

逆に、物理的な時間を確率化するということもできまして、これは揺らぎを含めた振動現象と関係しています。また、先ほど進化のところで触れたように、ミクロなスケールで見られる複雑なプロセスのうち重要なものは何かということが、スケールを変えることによってみえてくると思いますが、これは数学的な取り扱いができる問題だと思います。

(小林 chair の講演を終わります)

(以降みなさんからのコメント・ディスカッション)

- ・ タンパク質の相互作用のようなミクロなレベルの反応や周期が、老化のような大きな時間・周期を規定しています。そこで、スケールを変換しても保たれている保存量とは何

かということに興味がありますが、これには辻元さんの研究されているような離散可積分系といった分野からのアプローチが有効ではないでしょうか。

- 生物の場合、遺伝子で制御できる空間・時間のスケールは小さいですが、これらが大きな現象を規定しているように見えます。本当に何かが保存されているのか、保存されているとしたら何が保存されているのでしょうか。
- 可積分系では固有値や特異値が保存されていますが、これらは本質であるから保存されているわけです。生物の側からするとどのような保存量が本質的であってほしいのでしょうか。
- 生物ではミクロな操作をしてもマクロな結果を見ることしかできていません。ミクロな量を見ることはできませんが、何か関係があるということがわかっているだけです。
- スケール変換の仕方とその上で保存される量の両方とも見当がつかない状況のようですが、どちらかが決まらないと話ができません。生物の側で、変換の仕方が保存量を指定していただくことはできないでしょうか。
- 例えば固有値が縮退しているとスケール変換が破れるような場合があると思いますが、これは数学的にもおもしろいのではないのでしょうか。
- 固有値が縮退しているといったような例外处理的な話は、面倒ではありますが一応数学の俎上には乗っていて、いま研究されているところです。
- タンパク質の分子動力学の分野で、PCA によって集団運動の自由度を取り出すという研究があります。その際、PCA の固有値が縮退して入れ替わると、集団運動の自由度は不連続的に切り替わります。このような、固有値の縮退するようなところにミクロとマクロをつなぐようなメカニズムがあるのではないのでしょうか。
- 今のところ分岐現象や **tree** は扱っていませんが今後研究対象になるところだと思います。特異点のところを扱う数学的な枠組みはありそうです。
- 数学の側にとってスケール変換を行うモチベーションは何かということが気になりますが、保存される量が何かを特定することなのではないでしょうか。生物的には、あるスケールのものが違うスケールの現象を決定するところが興味深いと思っています。ミクロ側（遺伝子）がマクロ側（体のサイズ）を決めるような状況を数学的にうまく表せないでしょうか。
- 可積分系の研究者にとっては、いまおっしゃったような生物的な興味は希薄だと思います。数学の側のモチベーションとしては、我々は孤島(特殊な領域)に住んでいるのでその領地を拡大したい、なるべく広い現象を可積分系として捉えたいというところにあります。
- 他の見方をすることによって扱える対象が広がるという点についてはどう思われますか。

- 生物の側の価値観は刺激になります。ミクロとマクロの間の相互依存関係を説明するためにスケール変換をするというような発想はありませんでした。
  - ミクロとマクロの現象を同じ法則で説明できるというわけではないが、相互依存関係をうまく表すことができると面白いと思います。
  - 数学はひとつの切り口でしかないが、数学的な扱いができると便利なので、適用対象を探すのは重要なことですね。
- 
- 生物学的時間ということについて。止血反応では、新たにタンパク質を合成しては間に合わないのであらかじめ作っておく必要があります。免疫系でも免疫細胞は急いで増殖することが知られています。一方でヘビの例のように、発生は反応が割とゆっくり進む印象がありますし、記憶は長期にわたって保存されます。ですからタンパク質や細胞といった分け方では時間をうまく扱えないように思います。逆に、時間についての考察から発生などについて知見が得られないでしょうか。
  - 生物は何を情報として使っているかという点はあまりよくわかっていません。典型的な生物学の研究では生体分子を研究するわけですが、これは結局情報の伝達媒体を研究していることになります。これから媒体に載っている情報の研究をするところです。情報が媒体にどのような形で乗っているかわかりませんが、それさえわかれば逆に定式化もやりやすいのではないのでしょうか。
  - Kai ABCのようにタンパク質にコードされた時間もありますが、概日リズムの系では、遺伝子発現や外部環境からの入力といった多くの要素が関係していることが知られています。階層の違う、多くの成分が相互作用する系の記述と予測にはスケール変換が生きてくるのではないのでしょうか。
- 
- 数学や物理の人向けに記憶の説明をして、コンセンサスをとることが必要ではないでしょうか。記憶の実態は、分子やその総体としてのシナプス構造、もっと細かく言えばAMPA受容体の数だと信じている人が多いと思います。時間の話で言えば、脳波のうち一番高い周波数を持つもの(40~60Hzの $\gamma$ 波)はある種の抑制性(GABA)神経細胞の発火頻度と近く、対応関係があるようだということが示されています。この研究の中で、40~60Hzの間に入ってくる情報はひとつの情報として扱われる(縮退する)ことがわかりました。時間の間隔は無限に細かく取れてしまうので、1/60秒程度の時間枠を使って情報を圧縮していることになります。つまり、生物が扱える最小の時間単位が1/40~1/60秒ということです。
  - 長期的に記憶が維持されるメカニズムがわからないという意味だった。記憶素子は神経細胞ではなくてシナプスでしょうということでしたが、シナプスの結合強度は記憶のうち最初の数時間程度の説明にしかできていないようです。
  - シナプスの形態は3ヶ月くらいの説明にはなるようだが、年単位の説明はまだわからな

- い。
- シナプスの数や形態がどんどん移り変わっていくというならば、どこで記憶が保持されているのでしょうか。
  - シナプスで局所的に保存されているようで、一度大きくなったシナプスは保持されます。この現象の説明としては、**mRNA** が局在している、輸送の目印があるなどいくつかの仮説があります。核まで情報を伝達する必要はありません。
  - タンパク質がターンオーバーしてもそれらの現象は保たれるのでしょうか。どこにでもあるようなタンパク質や物質を使っているならば、協調的に働くことでそれらの現象が保存されているのかもしれませんがね。
- 
- 現象と同じ時間スケールで変化しているものが現象を支配すると生物の人は考えがちですね。ミクロによってマクロな現象が支配されている場合には数学が必要になるかもしれません。
  - 記憶とは何かという定義がうまくできていないと思います。単一のシナプスや細胞の変化が保存されることと、我々が何かを記憶していることとの間には隔たりがあります。海馬はある種の空間学習に必要ですが長期記憶には不要で、大脳皮質で保存されていることが知られています。脳内で記憶がどのような形で表現されているかがよくわかっていないと思います。
  - 記憶していると思っていても実はよく覚えていないことが多く、心理学的な要素も入ってきてしまうので難しい話題かもしれませんね。
- 
- 遺伝子発現などにも記憶ということがいわれることがあります。つまりクロマチン化などエピジェネティクスによる記憶です。一種類の構成成分からなるリピートのポリマーが安定であることは重要なことだと思います。局所濃度の高低に伴う協調的な結合によって双安定性を説明することができます。ポリマーであれば構成成分を簡単に補充できるので、タンパク質がターンオーバーしても形態が保存されるということも説明できます。つまりクロマチンの記憶においては、単位からなる繰り返しの構造、特に多価の相互作用が重要だといえます。
  - クロマチンの場合、書き込みのルールはどうなっていますか。使われるほど結合が強くなるというような法則(ヘップ則)はあるのでしょうか。
  - DNA は何段階にも畳まれています、使わない遺伝子ほど畳まれて容易にはほどけないことがわかっています。
  - 逆に、使う遺伝子が維持されるという過程はどうでしょうか。
  - RNA が読まれるためには RNA ポリメラーゼが DNA へ結合する必要がありますから、その部分がほどけたままになって畳まれにくいということはあるかもしれません。
  - クロマチンを使って DNA を畳み込む方がエネルギーコストが高いということでしょう

か。

- 積極的に遺伝子を制御するためにはエネルギーがかかるということです。ES 細胞とか iPS 細胞では発現の制御がゆるいというイメージです。
- 繰り込みとは何でしょうか。
- スケールを変えても同じ法則が成り立つことです。
- ミクロにある過程をマクロで見たときに成り立つ法則です。
- 記述しているスケールが変わることによって残る性質と残らない性質ということです。流体のスケールと分子のスケールとでは物理学的扱いが違いますが、分子の物理学のある種の極限をとったものが流体の物理学になります。この極限を取る操作によって残る性質と落ちる性質があります。これに説明を付けるのが繰り込みです。
- スケール(ものさし)によらない普遍的な性質を見つけることができます。
- 例えば発生は系統進化を繰り返すという話がありますが、発生のもものさしと系統進化のものさしは、スケールは違って共通の性質を持っているといえます。

個体の中でも進化的なプロセスが働いているという話を石川先生や巖佐先生がされていましたね。