

普遍生物学： 生きていることの物理的状态論

金子邦彦 (東京大学 生物普遍性機構・複雑系生命研究センター)

概要

シュレーディンガーは、70年ほど前、「生命とは何か」という著書で、情報を担う分子の性質を予言しました。これは分子生物学の興隆への大きな一石となり、以降、生物内の個々の分子の性質は調べ挙げられてきました。しかし、それら分子が集まった「生きている状態とは何か」の答えには未だ至っていません。そこで最初の問いを「生命一般に成り立つ普遍的性質は何か、それをどう理解するか」と言い換えてみましょう。この問いに答えるために物理は有効でしょうか。

かつて熱力学は平衡状態という規定のもとでシステムの普遍的性質をとらえることに成功しました。では、多様な成分を維持し、成長できるという「安定した、生きている状態」を規定して、そのみたますべき一般的な現象論を構築できないでしょうか。これまでに、要素(分子や細胞)1つ1つを探るのではなく、要素同士とシステム全体が安定した整合的関係をつくるという拘束に着目し、そのダイナミクスや統計法則を明らかにしてきました。普遍生物学では、こうした研究をふまえて、生物の基本的性質—遺伝、代謝、発生、進化—に潜む普遍法則を構成の実験と理論物理で解き明かそうとしています。その一端を紹介します。

1 生命システムへの現象論の可能性：熱力学を参考に

生命とは何か、の定義論争に入ってもなかなか結論は出ないだろうし、定義から始めるのは自然科学において必ずしも生産的でない。ここで、我々が目にする生命システムの最小単位である細胞は内部に非常に多くの成分を含み、それが自己生産しうる。それをふまえて、多様な成分を持つ再生産可能系を生命システムの特徴としてその現象論を考え、その普遍的性質を探るとするのは普遍性生物学の第一歩となるのではないだろうか。それができれば、個々の生物によらず、また分子過程の詳細によらない、生命の理解につながるであろう。

しかし、バクテリアのタンパクに限っても数千以上の種類が存在する。こうした多成分系に関して、個々の分子によらない、マクロな現象論の構築は非常に困難に思える。ただし、物理学の歴史においては、分子の詳細によらない強力な普遍的現象論が存在する。熱力学である。そこで、熱力学を参照にしながら生命に関する現象論の可能性を議論してみよう。

(I) 定常成長系への制限：

熱力学は平衡状態という制限を用いることで普遍現象論を構築した。もちろん、生物は通常、熱平衡状態にはない。しかし、そのかわりに多様な成分を維持して「定常的に増殖できる」状態およびその間の遷移過程に制限することで普遍的な法則が見いだせないだろうか。

(II) 安定性と不可逆性：

熱力学においては平衡状態の安定性が大きな鍵であった。同様に細胞は外部から様々な摂動がはいた後に、できるだけ元の状態に戻る傾向がある。ロバストネス（頑健性）、ホメオスタシスとも言われるように、適応した細胞状態はそのような安定性を有する、というのは多くの生物学者が感じている経験事実である。

一方で安定性と不可逆性はコインの表裏である。安定状態からずらすとそこには戻るけれども、自発的に安定状態からの差を増幅していくことは起こらないからである。細胞も、新たな環境に置けば定常成長状態から外れて、各成分の増加率は変化するけれども、しばらくすると外界に適応して定常成長状態に向かう。このような不可逆性が内在している。

更に安定した細胞についても、同一環境下で放っておいて移りうる状態間に不可逆的な順序が存在している。通常、ES細胞は他の細胞に分化できる能力、多能性を持つ。そこから順次、細胞分化が進行し、分化が決定した細胞に至る。外部から特別な操作を施さない限り、分化した細胞はもとの多能性を回復できない。そこで、1つの細胞分化系列に沿って、不可逆的な順序が存在する。このような分化順序を表現する「エントロピー」的な量の存在が期待できないだろうか。

(III) 増殖能と活性：

細胞を環境から栄養成分をとりこみ定常成長するシステムだとみなしたときに、とりこんだ量そのまま細胞成長につながるわけではない。細胞状態を維持することに使われる部分もあるだろうし、また栄養を成長に変換する効率は細胞の状態ごとに異なる。栄養を取り込み、反応が進行し、それをもとに増殖するのであるけれども、一部は増殖につながらず、維持だけに用いられている。つまり、自由エネルギーと内部エネルギーの関係のように、成長＝栄養取り込み（活動度）－維持のためのコストといった関係が期待される。

(IV) 理想細胞モデルと状態方程式：

熱力学が理想気体の導入により、発展できたように、理想細胞モデルを導入することは必要であろう。熱力学が理想気体から離れて一般的に成立するように、理想細胞モデルはあくまで細胞状態論を構築するための足場であり、現実の細胞と詳細に合致させる必要はなく、むしろそぎとって理想化したモデルである。「外部栄養をとりこみ、それをもとにして多様な成分が触媒反応で生成される、一方でその触媒（酵素）もその反応の結果生成される、その結果、細胞は成長し、分裂に至る、その際、細胞内の

各成分の組成はほぼ維持される」といった、細胞がみたすべき最低限の条件だけをとりにいた理想モデルを考え、それをもとに細胞の増殖速度、栄養消費量などのマクロな状態量の間になりたつ関係式を求めるのは有用であろう。

ここで、熱力学では圧力、体積、温度がみたす状態方程式から、固相、液相、気相の間の相変化を議論できる。一方で、原生生物の細胞には3つの相が知られており、これは普遍的にみられる。(i) よく成長する状態で細胞数が指数関数的にふえる相 (ii) 細胞が混んできて、あまり成長できなくなり個数がほぼ一定に保たれる、あるいは飢餓に置かれて増殖がほぼ止まって眠る相 (stationary phase ないし dormant phase) が知られている。あるいはこの他に死の相を加えても良い。これらの「相」で、栄養消費、成長状態、細胞内の代謝、遺伝子発現のパターンは異なっている。熱力学で理想気体モデルからファンデアワールスモデルに拡張することで相転移が議論できたように、理想細胞モデルに成長阻害の成分を導入することで、指数成長からの転移を表現する試みも行われている。

(V) ルシャトリエ原理：

ホメオスタシスにおいて、生命システムは環境変化により生じた変化をなんらかの形で補償して、その内部状態を元に戻そうとする傾向が見られる。これは、先述した熱力学でのルシャトリエ原理——条件（温度、圧力など）を外部から変えると、それに抗する変化がシステム内から生じる——と類似している。実際、適応、進化において細胞の内部状態（各タンパクの量）が元に戻る傾向が確認されている。

(VI) 揺らぎと応答：

最近の研究が明らかにしているように、生命システムの状態にはしばしば大きな揺らぎが存在する。例えば、同じ遺伝子を持った細胞でも、そのタンパク量を測ると、細胞ごとに大きな違いがある。これは細胞内の反応がもともと分子の衝突によるものであり分子は細胞内を（少なくとも）ある程度はランダムに動くので、それほど驚くことでもない。また、増える、という性質上、反応による揺らぎをフィードバック過程で減少させるのにも限りがある。

一方で、外部からの影響で、細胞の状態は変化する。この変化しやすさと、もともとある揺らぎの大きさの間に関係があるという結果が様々な例で得られている。さらに、この変化しやすさは可塑性、つまり、外界への適応のしやすさや進化のしやすさを与えるので生物学的に重要である。後に見るように、この揺らぎと応答の関係は、熱力学の揺動応答関係を拡張して議論でき、これは生命現象での揺らぎの意義を示唆する。

2 生物複雑系の見方——階層間の動的整合性

生命システムには分子、細胞、(組織)、個体、生態系といった階層性が重要である。

階層の下をミクロ、上をマクロと呼ぼう。例えば、トピックごとの例を以下の表にした。

トピック	ミクロ	マクロ
複製	多種類の分子（の複製）	細胞の増殖
適応	各遺伝子の発現	細胞の成長、適応
発生	細胞（の増殖と分化）	多細胞生物の発生過程
進化	遺伝子型の変化	表現型の変化

この際、階層の各段階は一定の固定した状態をとるのではなく、時間的にその状態が変化しうる。この時、上のレベル（例えば個体）は、もちろん、下のレベル（例えば細胞）が集まってできているのだけれども、その一方で下位のレベルの性質は上のレベルによって変化する。例えば、各細胞の性質はそれが置かれている組織（つまり細胞集団）に依存している。このように上下のレベルは互いに影響し合ってダイナミックに変化しうる。ここで、階層が続いているので、各要素に内部自由度がある。例えば細胞といってもその内部の組成で状態が変化しうる。この状態は、まわりにどのような要素が分布しているか、つまりその上位の階層（細胞の場合ならどのような組織に属しているか）によって影響される。つまり、上から下への影響が存在する。そこで、部分から成り立つ全体の性質によって部分の状態が変わる、という複雑系特有の状況が存在する。

ここで定常成長状態ではミクロ側とマクロ側がバランスして増えていく。すると、ミクロ側の各要素（各分子種）の増殖率はそれぞれそろっていなければならない。そうでないとある成分の割合が減ってってしまう。そしてこの増殖率はマクロ側の増える割合（たとえば細胞の増殖率）と等しくなる。つまり、ミクロとマクロは整合して増殖していかなければならない。この「ミクロ-マクロ整合性」が複雑生命システムの状態論を構築する上の指導原理となる。

もちろん、この整合性がとれているのは細胞が定常して成長していく状態の場合である。環境を変えた場合に、生物が新環境に適応するまで、その内部状態は変動しているであろう。その段階ではミクロ-マクロの整合性が取れていない。適応が完了すれば元とは異なった、整合性のとれた定常状態に落ちる。そこで、整合性がとれた状態での普遍的性質をきりだすことをまず目指し、ついで、環境が変わったときにその整合性がどのように崩れ、新環境に適応すると階層間の整合性が回復して他の整合的状态へと遷移するかを調べるのが重要である。

3 高次元表現型の次元圧縮とマクロ記述

細胞の中には多数の成分がある。今、これを M 種類としよう。 M はバクテリアのタンパクの種類数だけいってもすぐに 5000 を超える。代謝成分なども考えるので

あればもっと多くなる。すると、この系の記述には膨大な M 自由度が必要にみえる。ここで、我々は定常成長状態のみに着目する。すると 1 世代で細胞が 2 つに分裂するまでに M 成分が全て、生成されて約 2 倍になるはずである。結果的には各成分 i の量が $dN_i/dt = \mu_i N_i$ で表されて時間 t とともに $\exp(\mu_i t)$ に比例して増えると予想される。もちろん短い時間範囲ではここからずれるだろうけれども、定常成長としてはこう予想される。さて、このとき定常であるためには各成分の増殖速度 μ_i が等しい。つまり $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_M$ という、 $M - 1$ 個の条件が要請されることになる。

環境条件を変えれば、当然、 μ は変化するけれど、新しい環境に細胞が適応して、定常成長状態になったあとでは、再び $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_M$ をみたすはずである。つまり $M - 1$ 個の条件が存在する。そこで、環境を変えたときに、 x_1, x_2, \dots, x_M が動きうる領域は、 M 次元の状態空間全てではなく、その中の 1 次元の線上を動くはずである。これによって、各成分の変化には強い制限がかかるはずである。

この制限は、簡単な形で定式化できる。各成分の濃度の合成や分解は、(触媒) 化学反応一般の結果なので、一般に、各成分の変化はある関数 $f_i(x_1, x_2, \dots, x_M)$ で表せる。一方で、この細胞は $(1/V)(dV/dt) = \mu$ の割合で成長しているので、その濃度 (=量/体積) は、この割合で薄められる。そこで、濃度の変化は

$$dx_i/dt = f_i(\{x_j\}; E) - \mu x_i \quad (1)$$

をみたす。ここで、 E はこの細胞のおかれた環境条件である。これは、栄養成分の濃度でも、温度でも、他のストレス条件でもよい。一般には E_1, E_2, \dots と多くの環境条件が存在するけれども、まず、あるひとつの環境条件 (例えばある外部成分の濃度でも温度でも) が変化する場合を考えて、それがひとつのパラメタ E であらわせるとしよう。

さて、成分が指数関数的に変化することを考えて、各成分の対数 $X_i = \log x_i$ を導入し、また $f_i = x_i F_i$ という量 F_i を導入しよう。すると (1) は

$$dX_i/dt = F_i(\{X_j(E)\}; E) - \mu(E) \quad (2)$$

と表せる (ここで、どの成分も存在しているとしたので $x_i \neq 0$ で割ることは問題ない)。そこで各成分の定常 (成長) 状態の濃度 X_i^* は

$$F_i(\{X_j^*(E)\}; E) = \mu(E) \quad (3)$$

をみたす ($i = 1, \dots = M$)。

つまり、各成分の濃度変化は細胞が各環境に適応したあとでは $\mu(E)$ という 1 つの量の変化でパラメタ化された線上を動いていく。ここで、最初の環境 E_0 から E の変化を考えよう。この結果、各成分の (log) 濃度が X_i^* から $X_i^* + \delta X_i$ にかわり、増殖速度 μ が $\mu + \delta\mu$ に変わったとしよう。ここで、もしこれらの変化があまり大きくないとすれば、

E_0 での $F_i(\{X_j^*(E)\})$ の X_j での偏微分を $J_{ij} = \frac{\partial F_i}{\partial X_j}$, また環境 E での偏微分を $\gamma_i = \frac{\partial F_i}{\partial E}$ とすれば

$$\sum_j J_{ij} \delta X_j(E) + \gamma_i \delta E = \delta \mu(E) \quad (4)$$

となる。

いま、すべて δE に対して線形の範囲で考えたので $\delta \mu \propto \delta E$ なので $\delta \mu = \alpha \delta E$ とおけば

$$\sum_j J_{ij} \delta X_j(E) = \delta \mu(E) (1 - \gamma_i / \alpha) \quad (5)$$

が得られる。そこで $\frac{\sum_j J_{ij} \delta X_j(E)}{\delta \mu(E)} = \frac{\sum_j J_{ij} \delta X_j(E')}{\delta \mu(E')}$ なので

$$\frac{\delta X_j(E)}{\delta X_j(E')} = \frac{\delta \mu(E)}{\delta \mu(E')} \quad (6)$$

がすべての成分 j について成り立つ。

つまり、環境条件を変えた時の発現量の（対数）変化の比率は各成分によらず共通で、この比は、細胞の増殖速度 μ の変化量で $\frac{\delta \mu(\delta E)}{\delta \mu(\delta E')}$ で表せる。言い換えると増殖速度というマクロ変数によって全体の変化が規定されていることになる。

これは、全成分が定常的に増えること、増殖速度が全成分を希釈するという、グローバル変数になっていること、それから変化が小さくないとして線形化したことの帰結である。では、この理論はどのくらいあてはまっているであろうか。その検証のために、大腸菌をストレス環境において、その発現量変化を調べてみた。この実験では、細胞をある環境に置き、それが定常的に成長するまで培養を行う。そのあとで、多数の細胞から、各種類の m RNA の量を計測するトランスクリプトーム解析を行う。細胞内には多種類（例えば大腸菌では 5000 種ほど）のタンパクが存在するが、それらは対応する m RNA から作られ、その m RNA は対応する遺伝子から発現している。このそれぞれの m RNA の量を相補鎖で結合させ、それが蛍光を発するようにして、その蛍光量から対応する m RNA の量を計るのが、このトランスクリプトーム解析である。これをまず、通常の大腸菌の環境条件で計測したものが上の $x_i(0)$ である。次にあるストレスを与え（例えば培養温度を上げ）、その環境で計測したのが $x_i(E)$ である。（ E は元の状態からの温度差）。そこで上の $\delta X_i(E)$ は $\log x_i(E) - \log x_i(0)$ 、つまり（温度）ストレスによる対数発現量の変化として求められる。そこで異なる温度差での各 m RNA の対数変化量を縦軸、横軸にプロットしてみる。すると数千の発現量にわたってほぼ共通の比例関係が見出される。（以下、図は参考文献を参照されたい。また講義時には資料の webpage を紹介する）。温度差の低、中、高のそれぞれでおこなってもやはり比例している、さらに温度ストレスだけでなく、栄養量を減らした飢餓ストレス、浸透

圧を変えた物理的なストレスなどに対しても同じプロットを行うと、やはりそれぞれでほぼ比例関係が得られる。さらに、このプロットの傾きは、2つの状態での増殖率変化の比 $\frac{\delta\mu(E)}{\delta\mu(E')}$ に合致し、これも理論と整合している。

さて、この理論は「線形近似」を用いている。これは変化がほんの少しの範囲でしかもともとは成り立たないとも思われる。しかし、実験によれば、細胞の成長率がもとの2割くらいまで落ちてても成り立っている。これは第1の謎である。

次に、異なる環境に対してこの関係を調べてみる。異なる環境での変化は状態空間で異なる線上を動いていく。するとその線を直線化して比較しようにもこの2つが別な方向を向いているのであれば、先の理論的導出は使えない。とはいえ、実験結果を上のようにプロットしてみることは可能である。そこで、とりあえず異なる環境条件、例えば、温度と飢餓という異なるストレスで、各mRNAの対数発現量 $\delta X_i(E)$ と $\delta X_i(E')$ をプロットしてみる。ここで $\delta X_i(E)$ はもとのストレスがない環境 O からあるストレス E をかけたときの各発現量 x_i の対数の変化 (つまり $\log x_i(E) - \log x_i(O)$) であり、 E' は異なる環境である。同一環境の時よりもばらつきは大きいけれども、両者の相関は十分にみてとられる。これが第2の謎である。

第1、第2の謎は、適当に選んだ大自由度力学系では成り立たない性質である。細胞がこのように滅多にない力学系の特徴を有しているのはおそらく、それが進化の結果であるからであろう。そこで大自由度からなる細胞モデルを考えて、そのシミュレーションを行ってみた。すると、進化前では上の2つの性質はあらわれないけれども、進化の後では成り立っている。

なぜだろうか。詳細は講義で述べるが、まず、この細胞モデルの結果では、環境変化そして進化による高次元の表現型が1次元 (ないし低次元) のライン (多様体) 上に制限されていることが見出された。これは適応状態の頑健性として理解できると思われる。つまり、表現型は元来、高次元であるけれど、その頑健性から、多くの方向の摂動によりずらされてもさっともとに戻る。一方で進化してきた (していく) 方向に対しては変わりやすい。そこで摂動に対して変わりやすいのはその方向に限られている。

この仮説は、変化の固有値 (上記のヤコビ行列 J_{ij} の固有値 λ_k) の1つ (ないし少数) が0に近く、他は絶対値が大きいとして表現できる。そこで固有ベクトルを \mathbf{w}^k ($k = 1, \dots, M$) とすれば、その固有ベクトル w_1 に沿った変化が大きく、ほかの方向の変化はすぐ減衰し、その周りでの変動は小さい。このモード w_1 への射影を行うことで、先に謎といった上の2つの性質は導くことができる。

4 進化のしやすさ—可塑性—揺らぎの関係：進化揺動応答関係

ここまでは平均としての細胞の応答を議論してきた。一方で、化学反応はもともと確率事象であるから各成分の変化量は平均値のまわりで変動し、結果、各成分濃度も細胞ごとにゆらぐ。実際、同一の遺伝子をもった細胞を用意し、その細胞内のあるタンパクの細胞内の分子数(ないし濃度=体積あたりの個数)を測ってみると、濃度の分布は「対数正規分布」に近く、大きなゆらぎを持った分布となっている。

つまり、細胞状態は式(1)のような力学系のまわりにノイズ項が加わっているシステムで記述され、そのノイズにより状態量、例えば成分濃度の対数 X は平均値のまわりに分布している。(濃度そのものでなく対数をとるのはそうすれば X の分布がガウス分布に近いからである)。この分布を $P(X)$ と書けば、この分布の分散として X の揺らぎの度合いは表される。当然、この分布は外部条件で変化する。外部条件を表すパラメタを a として、そのパラメタ依存性を明記すれば分布は $P(X; a)$ と書ける。たとえば培地の栄養の濃度、温度、などが a である。ここでこのパラメタ a の値を変えれば、細胞内のタンパクの濃度の平均値 $\langle X \rangle = X_0$ が変わるであろう。つまり分布のピークを与える X の値が環境条件で変化する。環境条件を a から $a + \Delta a$ にずらしたときに $\langle X \rangle$ がどれだけ変化するかを割合を応答率 R とすれば $R = \frac{\langle X \rangle_{a+\Delta a} - \langle X \rangle_a}{\Delta a}$ となる。ここで、統計物理学者の揺動応答関係を拡張して、応答とゆらぎの関係を議論する。すると、細胞の状態が安定していて $P(X; a)$ がおよそ正規分布(ガウス分布)であって、 a の変化量があまり小さくなくて、 a の変化が X に及ぼす影響が線形で近似できるとすれば、応答率 R について

$$R \propto \langle (X - \langle X \rangle)^2 \rangle \quad (7)$$

が期待される。

次に、この関係を進化にあてはめてみよう。まず簡単に進化の考えを復習する。適応度、つまり個体が淘汰を経てどれだけ子孫を残すかは、表現型と呼ばれる状態量(たとえばあるタンパクの濃度)の関数である。上で述べたように同一遺伝子個体でも表現型は平均値のまわりで揺らいでいる。では、同一遺伝子個体の表現型ゆらぎと進化には関係があるのだろうか。

遺伝子は力学系のルールを与える側なので、変数ではなくて発展方程式のパラメタ、 a の側と考えられる。 a の値に応じ表現型 X への対応 $a \rightarrow X$ が与えられ、 X に応じて子孫を残す割合が定まる。ここで、ある形質 X を増す方向への進化(淘汰過程)を考えよう。するとこの淘汰過程は、表現型 X を大きい方向へと「ひっぱる力」とみなせる。そこで、進化速度は a を変えた時にどのくらい表現型が変わるか、つまり上記の R に対応する。そこで、この進化速度は「揺動 = X の分散」、つまりノイズによる表現型

揺らぎと比例すると予想される。実際、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によって、この関係はある程度確かめられている。また、多くの成分の反応により成長する細胞モデルを計算機の中で進化させてみた結果でも、この関係は確認されている。

このように「同一遺伝子を持った個体間での表現型揺らぎ」と進化の比例関係が見出されたのであるが、一方で、「遺伝子の分散の結果どれだけ表現型が揺らいでいるか」に着目すると、その分散 (V_g と表記される) が進化速度に比例するということが Fisher により導かれている。実際、遺伝子変化による表現型変化は、ノイズによる変化と違って次世代に伝わるのでこれは自然である。一方で我々が見出しているのは「同一遺伝子を持った個体間 (クローン) での表現型の分散 (これを仮に V_{ip} と表記しよう) が進化速度と比例している」というものである。そこで V_{ip} と V_g が比例すると予想される。実際、先モデルをシミュレーションすると、この関係は成り立っている。なぜだろうか。

そのために、表現型の揺らぎと頑健性の関係についてすこし議論しよう。先にも出てきたように頑健性とはシステムをゆすった時に、表現型があまり変わらないということである。この場合、表現型に影響を与える変化には、表現型を形作る発生過程 (力学系) 途中でのノイズや遺伝子の変異などがある。この結果の表現型変化の度合いはその分散で表される。つまり、分散が小さいほど、頑健性が高い。この視点から分散 V_g 、 V_{ip} を再考しよう。

V_g は遺伝子の変化に対する分散なので、それが小さいほど「突然変異に対する表現型の頑健性」が高く、同様に V_{ip} はそれが小さいほど「ノイズに対する表現型の頑健性」が高い。ここで表現型を形作る過程は力学系によって初期状態から最終状態へ向かう過程である。このダイナミクスは一般には複雑なので、ノイズにより、動かされて、適応度の低い最終状態へ落ちてしまうかもしれない。そこで進化により、摂動に対し、より頑健な力学系が進化してくるであろう。さてこうした頑健性を増した力学系は遺伝子の変異がおこって力学系のルールが少しずらされても、もとの状態にとどまりやすくなるであろう。要するに、ノイズに対する頑健性の増加とともに、変異に対する頑健性も増すだろう。頑健性が増せば揺らぎは減るので結果、 V_g と V_{ip} は相関して減少していく。講義ではシミュレーション結果そして理論的定式化も紹介する。

5 多細胞システムにおける細胞分化

細胞が増殖していくとある段階で、細胞がこみあい、栄養が限られ、細胞間の相互作用が強まるであろう。この段階を経て多細胞生物を考えるとその一個体で各細胞の遺伝子は共通であるけれども、異なるタイプの細胞状態へと分化しうる。力学系の立場でいえば、こうした異なる細胞タイプは同じダイナミクスの式を持っていて、異なる

るアトラクターに落ちているとも考えられ、複数のアトラクターを持つ力学系と結びつけた細胞分化の理論研究が進められている。

ただし、多細胞生物では、一般に自分を再生産するだけでなく異なる細胞タイプに分化しうる「多能性」を持った細胞（幹細胞、ES細胞）が存在する。これに対して分化が進行し終え、決定した細胞（皮膚など）は自己複製をするだけである。多能性を喪失していくという不可逆性が存在する。

では、多能性を持った状態とそれを失った状態はどのような違いがあるのであろうか。前者は可塑性の高い。変化しやすい状態である。前節の流れでは揺らぎが大きいほうが変化しやすい状態とも考えられるが、もし自発的に変動を作る状態があれば、それは異なる状態へも遷移できる、もっとも変化しやすい状態とも考えられる。これは力学系で言えば自ら振動するアトラクター（例えばリミットサイクル・アトラクター）によって実現されているとも考えられる。

実際、遺伝子発現ネットワークによるタンパク量変化の力学系を持つ細胞が数を増やしていき互いに相互作用するモデルを使ってシミュレーションすると、細胞間の相互作用により他のアトラクターへ分化しうる、多能性を持った細胞状態が見出された。これらの細胞はタンパク量が時間的に振動し、一方で分化した細胞はその振動を失って自己複製するだけになる。このシミュレーション結果とその力学系理論による説明を行い、さらにはこのシミュレーションに対応する実験についても触れたい。

6 まとめ

生命システムの物理は、まだ緒についたばかりである。しかし、膨大な成分を持ちつつも自由度の削減が生じていることを示唆する結果も相次いでいる。本講義では、上記の例を出発として、異なる階層の間の整合性を指導原理として複製、適応、分化、進化における普遍的性質と一般法則を述べていきたい。

参考文献

[1] 第1、2節：

金子邦彦、生命とは何か 複雑系生命科学へ 東大出版会 2003（第2版2009）
（英語版：Life: An Introduction to Complex Systems Biology. (Springer-Verlag, 2006)。普遍生物学に関するテキストは講義で webpage を紹介する。

Himeoka, Y., and Kaneko, K. (2017). Physical Review X, 7(2), 021049.

- [2] 第3節: K. Kaneko, C. Furusawa, T. Yomo, "Macroscopic phenomenology for cells in steady-growth state", *Phys.Rev.X*(2015) 011014
C. Furusawa, K. Kaneko "Formation of Dominant Mode by Evolution in Biological Systems" *Phys. Rev. E* 97(2018)042410
K. Kaneko, C. Furusawa "Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics", *Annual Rev. Biophys.* 47(2018) 273-290
- [3] 第4節: Sato K., Ito Y., Yomo, T., and Kaneko, K. "On the Relation between Fluctuation and Response in Biological Systems", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100, 14086-14090(2003)..
K. Kaneko, "Evolution of Robustness to Noise and Mutation in Gene Expression Dynamics" *PLoS One*(2007) 2 e434
C. Furusawa, K. Kaneko "Global Relationships in Fluctuation and Response in Adaptive Evolution", *J of Royal Society Interface* (2015)
- [4] 第5節: Furusawa, C. and Kaneko, K. *J. Theor. Biol.* 209 (2001) 395-416
Suzuki, N., Furusawa, C., and Kaneko, K. (2011). *PloS one*, 6(11), e27232.