

Title	理論生物学に向けて(第43回物性若手夏の学校(1998年度),講義ノート)
Author(s)	金子, 邦彦
Citation	物性研究 (1998), 71(3): 484-491
Issue Date	1998-12-20
URL	http://hdl.handle.net/2433/96488
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

「理論生物学に向けて」

東大総合文化研究科 金子邦彦

1 生命の論理と複雑系

現在、生命の各要素過程の詳細が次々と明らかにされつつある。この分子生物学の大発展は重要であることは言うまでもない。しかし、この一連の研究の背景には、生命は非常によく出来た機械であり、その要素過程を解明することで、機械の全体(すなわち生命そのもの)が理解できるはずだ、という暗黙の合意がある。そして多くの生物学者は生物学に理論は不要であり、いろいろな部品がこみいつているがうまく組み合わせるようなもの(ここでの言葉では「Complicated System」)と考えている。もしそうであれば、あとはいかにこみいつた部品や論理の連鎖(If A then B)を解きほぐすかという「技術」だけとなり、理論的思考は不要になる。いいかえると、物理学者が生物学者に提供できるのは技術だけということになる。

本当にそうだろうか？はたして生命と言うのは我々が「機械」で想像する、「よくできた部品を上手に組み合わせる」という設計原理によってできたものなのだろうか。生命のような設計者なしのシステムは我々が機械で想定するような、まず部品の機能を作り、ついで機能間の干渉は小さな変更(摂動)として付け加える、というのとは本質的に異なるものではないだろうか？

例えば現在の細胞生物学では、シグナルの濃度により遺伝子が発現し、そのスイッチのオンオフの組合せ、いいかえると論理演算の組合せとして順次発生が進行していくという見方をする。むろん、このように論理を切り出していき、○○遺伝子を探っていくことは必要な試みであろう。しかし、それだけで発生現象を理解したといえるのだろうか。

そもそも、上のように部分過程をくみあわせるというのは本当に安定に動くのだろうか？例えばコンピュータは論理演算を間違わない。しかし、細胞内で起こっているのはすべて分子による反応であり、しかもシグナル分子はせいぜい1000個程度である。すると、発生過程は非常に大きな揺らぎの中で進行している。にもかかわらず発生過程は相当安定なのはなぜだろうか。例えば細胞の集団のレベルでは細胞間相互作用によって安定化するという可能性があるだろう。しかし、相互作用があれば安定化する、という論理があるのだろうか？

このような問に対して、生物は進化を通して、非常にうまくできた機械だから、という答えがしばしばされる。しかし、分子のゆらぎといったことは物理学の法則なのでいくらうまくつくっても破ることはできない。さらに、今ある生命体は本当にそんなに優れたも

のなのだろうか？実際、最近の「構成的実験」[1]では、うまくつくらなくても、例えば大腸菌集団といったレベルでも細胞分化、さらに細胞種類の安定な分布が実験的に見出されている。「うまくできた」からというのではなく、むしろ細胞集団の発展過程になにか普遍的論理があるのではないだろうか。

ここでは生物は「組み合わせ機械」でなく、むしろ相互作用が本質であり、その意味で複雑系 (Complex Systems) であるという議論をする [2-5]。ここで、複雑系と、こみいった (complicated) 系の違いを認識しなければならない。後者はたくさんの部分がちやごちやと絡み合っているけれど順にときほぐしていけば、最終的には部品の重ね合わせとして理解できる場合である。これに対して、複雑系と言う場合には、部分に分離してもわからないということはどういうことかと真剣に向き合うことであり、別な言い方をすれば部分から成り立つはずの全体を理解しないと部分が理解できないという循環と向かい合うこともある。

実際、部分と全体の関係は生命システムの多くで姿を見せる。例えば、発生の問題を考えて見よう。途中でエラーが起こっても全体としてうまくいく、という例はしばしば見られる。例えばイモリの変異体で染色体数が2倍や5倍になったものが存在する。この場合各細胞の大きさがそれぞれ約2倍、5倍となっている。もし部分から全体を作るというルールが前もって与えられているのだと考えれば体の大きさが2倍、5倍になってしまいそうであるがこの場合は全体として同じ大きさの組織を作ることが優先され分裂回数などのルールが変えられて細胞数が約1/2、1/5になることで、もともとほぼ同じ体を生成している。つまり、この場合全体としての要請が部分を集める際のルールを変更しているのであり、全体から部分へという道筋が現れるのである。実際、発生の例で言えば、個々の細胞内の遺伝子のオンオフの規則は、他細胞からのシグナルによっており、さらにそのシグナル自体は他細胞から発せられるので、全体のパターンという文脈の中で発現され、それによって発生の安定性が実現される、ということになる。

このような部分と全体の「相補性」は細胞だけの問題ではない。脳の認知過程の問題を考えれば最初にシンボルで表現される論理ありきという立場よりもイメージの中からそれが形成されるという方に着目しようという立場であるし、言語で言えばシンタックスとセマンティックスの関係において後者から前者へ、または認知意味論でいうような身体的な表現から文法規則を含むシンボル形成を考えるということになる。

部分	全体
部品の効率	全体としての安定性
デジタル的な論理規則	アナログ的でダイナミックなパターン
シンタックス	セマンティックス
シンボル	イメージ
遺伝型	表現型
チョムスキー的な文法	認知意味論

ではこのような2項の相反する性格を保ったままの相補性をどうとらえるべきだろうか。このセミナーではその問題を議論する。そして具体的方法論(の一つとして)内部状態を持つ系が相互作用を通してその発展のルール自体を変化させて行くという「相互作用力学系の力学系」という立場を述べて行く。

2 背景となる大自由度力学系のいくつかの性質

力学系の見方について議論したあとで、特に力学系が集まって相互作用している力学系で見出されたいくつかの性質(クラスター化、カオスの遍歴、集団運動)について簡単に議論する。(文献 [4,6,7,8] 参照)。

3 細胞社会に見られる論理とモデル実験

ここでは細胞分化、発生の問題を通して、複雑系生物学の論理をみてみよう。まず基本として、生命系を内部ダイナミクスを持つ増殖ユニットが相互作用しているものとしてとらえることから始める。ここで細胞の内部ダイナミクスはユニット間の相互作用によって変化を受け、その一方で相互作用は内部状態によって変動を与えられていく。この設定のもとで、あと決めるべきは、(1) 内部ダイナミクス (2) 相互作用 (3) メタダイナミクスのルール (細胞の分裂と死) の選択である。状態として細胞内の化学成分の濃度の組をとれば、上の (1) から (3) のそれぞれを (1) 単純化した生化学反応ネットワーク (2) 外の培地から細胞内への化学物質 (栄養) のとりこみと拡散 (3) 化学反応の進行によって増殖のための条件が満たされるための細胞分裂ならびに細胞内部の化学成分の状態で決まる細胞死としたモデルを考えるのが妥当であろう。

一般に増殖を行なうためには酵素反応で見られるように自己触媒的反応が必要である。それゆえ非線型ダイナミクスが現われ、一般には化学成分の濃度は時間的に変動するのである。実際そのような例は多く見出され、モデル研究も行なわれている。次に細胞は膜を通して外と化学物質のやりとりをしており、その影響はシグナル伝達を通して細胞内に及んでいる。こうした外とのやりとりによって細胞間の相互作用が生まれている。最後に細胞の分裂は細胞内の状態で決められるのであるが、モデルでは内部の反応によって細胞の体積が増えてある大きさになると分裂する、あるいは膜などの成分が作られてそれがある程度以上になると分裂するとするのが妥当であろう。

これだけでは (1) から (3) の各過程にはまだ様々な可能性があり、実際いくつかのモデルを調べている [3,9-12]。ここではこれらのモデル群を調べた範囲で普遍的に見出されるクラスの現象と論理を議論する。

3.1 多様性

このような相互作用を持った系は必然的に多様性を生じる。実際一つの細胞から始めて分裂に際しては等分裂するモデルでも少しでもゆらぎがあればそれが増幅して細胞の内部状態は異なって来る。このように内部ダイナミクスを持つ要素が相互作用によって自発的に分化を示すという機構は力学系の研究で既に明らかにされている。全く同一のユニットが集まってもカオスのような差を増幅する運動があると、そのユニットは異なった振動位相を持つ集団に分かれるという、クラスター化という現象が知られている [4,7]。このような多様化は最初は振動の位相、という形で始まるが、後にはそれぞれの化学成分の平均的な値が異なる、といった段階にまで至る。言い換えると、細胞の状態を k 次元の相空

間の点で表示した時、位相で分かれている場合には同じ領域を回っていて各瞬間でどこにいるかは細胞によってずれているのであり、後者の化学組成も異なるという場合ではそれぞれの細胞の状態が相空間の中の異なった領域を動いている。

こうした多様化は非線形の変化を持った要素が強く相互作用している系では必然的振る舞いである。一方増殖して細胞数が増えるとその結果として相互作用が強くなってしまふのは必然である。それゆに生命系では広くみられるのであろう。実際多様化は生命系が物質系と異なる大きな特徴であることに留意しよう。同じ原子が同一とみなせるのに対して、同じ細胞が2つあるとはなかなか考えられないであろう。増殖を通して常に差異が生成されているからである。「個性」という言葉で表現されるものが生命系では常に生成されている。¹

3.2 タイプ化と再帰性

我々の系はこのような多様化が起こったからといって、単に色々なものが連続的に存在しているのではなく、幾つかのタイプに分かれてくる。状態を相空間上で描くと、幾つかの領域に分かれて存在し、それらの中間の状態を持った細胞は存在しないのである。この場合、同じタイプの細胞でも位相や振幅が少しずつ細胞毎に変わっている。つまり、アナログ的に連続的に変化させられる偏差と離散的(デジタル)に分けられるタイプという2重のコードが共存しているのである。

この分けられたタイプは分裂によってその性質を子孫の細胞に伝える。分裂後の(化学成分の)初期条件を通して子孫が同じ形質になるのである。これによってあるタイプの細胞(仮にA型と呼ぼう)から分裂した細胞はA型になり、細胞の性質が決定(determination)されたのである。このような形質の伝播を再帰性とみなしてよいであろう。

言い換えると生命系は一方で多様化を示すとともにそこから同じものをつくるという再帰性をうむ。これは細胞分化においては、初期に分かれていった細胞の性質がいくつかの型の細胞に決定されたことであるが、それだけでなく生命の起源を考える上でも意義がある。もし、すべての状態が多様で変化し続けているのであれば一つの個体を安定に表現できないであろう。生命の起源の初期段階においてまず多様で変化し続ける増殖が起こっていたとすると、そこからある程度同じものが増殖(複製)するようにならなければ現在のような生命は存在し得ない。つまり、多様性の中から、おおよそ再帰的に増殖を繰り返す過程が生まれて来なければならない。上の結果は増殖のくり返しと相互作用によってこうした再帰性を形作る初期条件の選択が自然に起ることを意味している。

¹ もし *Biologically Inspired Physics* として統計物理学を考えたいのであれば、重要なのは「多様な内部自由度をもった集団」という視点であろう。つまり、内部自由度を k 、要素数を N としたとき従来の統計力学では k はさほど大きくなく、 N は熱力学極限をとっていた。これに対し、 k と N が同程度である、ないし k の方が大きい場合を真剣に考えなければいけない。

3.3 ルール形成

細胞のタイプ化は必ずしも同じタイプを生むというだけではない。場合によってはあるタイプが別なタイプをうむという遷移のルールが形成される [11]。いくつかのモデルではあるタイプの細胞 (タイプ S としよう) から分裂により同じタイプになる場合と異なるタイプの細胞 (タイプ A、B としよう) へのスイッチが起こる。ここで A や B は S とは異なる化学的組成を持っている。更に A からまた別なタイプ A 1、A 2、A 3 等へのスイッチが起こり、その後で A 1、A 2、A 3 は同じタイプを作る再帰性を実現する。これによって階層的な分化のルールが生成されたのである。細胞生物学では、タイプ S の細胞は以下の細胞種を生成するための幹細胞に対応している。

3.4 内部表現

こういった再帰的なタイプやルールの形成において、そうした細胞のタイプがどのような形で記憶されているかは重要である。力学系で典型的な考え方はアトラクターという状態の変化の落ち着き先が何種類かあり、それぞれでタイプを記憶しているというものである。では我々のタイプは細胞内部のダイナミクスのアトラクターにたくわえられているのであろうか。もしそうであれば、この細胞を違う状況の中に持って行って、他の細胞との相互作用が異なるようになってもそのタイプからは同じものが生まれるであろう。そこで、このような移植実験をやってみると、ある程度までは、その記憶は個々の細胞内部のダイナミクスで規定されているのであるが、まわりの細胞との相互作用がひどく変わると別な状態へと脱分化して、異なる細胞種類へとスイッチする。つまり、ここでの記憶は部分的には各細胞に、しかし一方では集団との関係として蓄えられているのである。

また階層的なルールとして $S \rightarrow S$ 、 $S \rightarrow A$ 、 $S \rightarrow B$ のような、いくつかのパスがある場合、そのどれを選択するかはその瞬間の細胞の状態が決まる。しかし内部状態のすべてを知らない限り、外部からは結果的に確率的にパスを選択しているように見える。このような「確率的」なブランチングは、例えば血液の各種類の細胞をつくる幹に位置する造血幹細胞でも実際に見出されている。

我々のモデルの結果ではそれぞれのパスをとる割合がまわりに A や B がどのくらいあるかに依存している。つまり、タイプ A の細胞の数が少ないと $S \rightarrow A$ の割合が増え、多いと $S \rightarrow A$ の割合が減って代わりに $S \rightarrow B$ が増すといった具合である。これによって色々なタイプの細胞が適度な割合でまざった状態が安定になっている。

ではこのような集団の状態を保つようにスイッチのパスの選択率を変える「調節機構」はどのようにしてできたのであろうか。まず、一見確率的にみえたスイッチが細胞の内部状態によって決められていることに注意しよう。そこでその内部状態を見て行くと例えば A が少ない時は S の軌道の位置は A の占める軌道の方に少しシフトされる。こうした「アナログ」の変化によって、 $S \rightarrow A$ のスイッチの割合が増えるのである。つまり、まわりに A や B がどのくらい存在するかという集団の情報が細胞タイプ内のアナログな偏差にうめこまれるという内部表現ができ、それによって、調整機構が生成されるのである。このように全体の情報を内部にアナログ情報として埋め込められるのは生命のユニットが全く同

一 でなく連続的な違いがあるから可能になったのであり、細胞システムに限らず生命系の基本的特徴であると思われる [11,12]。

3.5 集団安定性

部品組み合わせ型の生命観が最適化を重視するのに対して相互作用系では生成された関係性を通して安定性が生じることを重視している。ではこのような安定性はどのように実現されているのだろうか。

まず、我々の細胞分化モデルは個々のダイナミクスがしばしばカオスのような不安定性をもっているにも関わらず、細胞の系譜、できる細胞の種類やその割合は初期の乱れや外からの乱れに対して安定である。実際あるタイプの細胞を取り除くとそのタイプへの分化が起こって全体としてもと同じような分布が実現する。

こうした集団としての安定性は固定した状態によって維持されているのではなくダイナミックに保たれている。個々の要素が不安定な変化をしても集団としては安定性を持つ機構は最近集団運動として調べられている [7]。なお、多くの自由度が関係したカオスと共存した安定性はホメオカオス [13] として提唱されている。

我々のシナリオでは、こうした安定性はタイプの形成と関連している。例えば前節で外からのタイプ A の細胞を取り除くような擾乱が起こると何故それを打ち消すような方向の変化が起こるのであろうか。モデルにはこういう安定化機構を前もって入れていないにもかかわらず、集団での安定化は一般的に見られる。この理由を考えるために、もし逆にタイプ A を取り除くと、S から A への分化が減少するのだとしてみよう。これが続いていくと最後にはタイプ A の細胞がなくなってしまふ。そこで、そもそもタイプ A の細胞が発展過程で出現して来なかったであろう。最初は A ができたとたんに、A を減らすような方向の変化がおこれば A の数は増えて来ないであろう。要するに、前もってタイプを与えておいたのではなくて発展によって、タイプが現われてくるという我々のシナリオではタイプの生成は集団としての安定性とこみにならざるをえないのである。このことははじめの表で右から左の道筋を研究するとした我々の基本姿勢のもたらしたものである。もし部品を集めて組み合わせで作るという左から右の立場をとった場合には「安定性」をもたらず別な機構をどこかで導入せざるをえない。我々のシナリオでは安定性を伴って論理タイプやルールが生成されてくる。

3.6 構成的生物学

なお、上のシナリオは「うまくできるように作った」からではなく、背景にある力学系理論から来る必然的帰結である。特に、重要なのは細胞集団の発達ゆらぎや外からの乱れに対して安定であるという帰結である。そしてこのような考え方に基づく実験としてどのようなものがありうるかについて、四方らのグループで進行中の構成的実験 [1] を紹介しながら議論したい。

4 増殖ユニットの起源について

上では増殖するユニットの存在自体は仮定した。生物では (i) 細胞 (ii) 多細胞生物といった増殖のユニットが存在する。ここでは主に多細胞生物の起源について、特に増殖における再帰的性質に着目し、細胞レベルでの再帰性と多細胞レベルでの再帰性の関係、多様性と再帰性の関係などを議論したい [14]。可能であれば生物情報の起源も議論したい。

5 相互作用進化論

ここではこうした動的相互作用で生命をみた際に帰結される進化の見方を議論する。それによって、相互作用で生じた表現型の違いが遺伝型に固定されるという可能性を述べたい [15]。また、進化の問題がしばしば、「そういうふうにも解釈される」というお話で終わってしまうのに対して、いかに実験的に検証される (はず) かについても述べたい。

6 分子レベルでの多様化ダイナミクスと揺らぎの中での機能

最後に、こうした考え方をもっとミクロな分子機械レベルに適用する試みを触れる。具体的には、内部に(カオス的な)ダイナミクスを持ったユニットを考えることで、いかにエネルギーを選択的に吸収、蓄積できるかを議論する [15]。これによって分子機械に対する「loose coupling」対「tight coupling」 [16] の論争を越えることを目指す。

なお、この原稿の1章と3章の一部(かなりの部分)は文献(2)に基づいています。

参考文献

- (1) 四方哲也、実験生物学1997年1月号; Ko, P., E., Yomo, T., and Urabe, I. 1994. *Physica D*75: 81-88; W. Xu, A. Kashiwagi, T. Yomo, and I Urabe *Res. Popul. Ecol.* 38(2) 231-237 1996
- (2) 金子邦彦 「動的相互作用生命観」 (講座「生命」、1997、哲学書房)
- (3) 金子邦彦・池上高志 「複雑系の生命的シナリオ/生命の複雑系的シナリオ」 (仮題、朝倉、1998、印刷中)
- (4) 金子邦彦・津田一郎 「複雑系のカオスのシナリオ」 (朝倉、1996)
- (5) 金子邦彦 「複雑系-カオスのシナリオから生命的シナリオへ」 (現代思想 1996年11月号); 金子 邦彦 「相互内部ダイナミクス系としての生命観」 (現代思想 1995年12月号) [この2篇は生命システム(青土社1997所収)]
- (6) K.Kaneko ed., *Theory and applications of coupled map lattices*, Wiley (1993).
- (7) K. Kaneko *Physica* 41 D (1990) 137-172 ; *Physica* 55D (1992) 368-384
- (8) K.Kaneko, *Artificial Life* 1, (1994), 163-177 ; *Physica* 75 D (1994) 55
- (9) K. Kaneko and T. Yomo, *Physica* 75 D (1994), 89-102
- (10) K. Kaneko and T. Yomo, *Bull.Math.Biol.* 59 (1997) 139-196

- (1 1) C. Furusawa and K. Kaneko, "Emergence of Rules in Cell Society: Differentiation, Hierarchy, and Stability" Bull. Math. Biol., in press
- (1 2) K. Kaneko and T. Yomo, "Isologous Diversification for Cell Differentiation", preprint; K. Kaneko, "Diversity, Stability, Recursivity, and Rule Generation in Biological System : Intra-inter Dynamics Approach", Int J Mod Phys. B., to appear
- (1 3) K. Kaneko and T. Ikegami, Physica 56 D (1992)406-429
- (1 4) C. Furusawa and K. Kaneko, 'Emergence of Multicellular Organisms with Dynamic Differentiation and Spatial Pattern', Artificial Life, in press
- (1 5) K. Kaneko and T. Yomo, in preparation
- (1 6) K. Kaneko and N. Nakagawa, in preparation
- (1 7) 大沢文夫、講座 生物物理 (パリティブックス, 1998)