

複雑系としての生命システムの論理

東大総合文化研究科 金子邦彦

1 はじめに

物理学者が生命に挑もうとする際に、何らかの意味で普遍的構造を探らざるをえないと思う。しかし、残念ながら生物学において、普遍性指向を持ったアプローチはあまりない。数少ない成功例の一つはダーウィンの進化論であり、もう一つは分子生物学の基本的枠組みであろう。しかし、これで生物学の普遍的枠組みは終わりなのだろうか？例えば、多くの生物学者は生物は多様であるから、そう物理の普遍性のようにはいきませんよ、という。しかし、ひるがえって考えると多様化するという普遍的性質があるとも考えられる。その一方で、生命は同じ（似た）ものを複製するという、多様化とは逆の再帰性とでもいべき傾向も持つ。この多様性と再帰性の問題の中に新しい普遍構造を探れないだろうか。

しばしば、生物の原理として、我々は「機械」で想像するような、「よくできた部品を上手に組み合わせる」という設計原理を連想する。このような「組み合わせ機械」は、ある意味では、分子生物学の基本思想と進化論の組合せによっている。つまり、細かいレベルを追っていき、それを組み合わせて、よくできたものを残すという考えである。ここでは、このような「組み合わせ機械」観に対抗して、生命現象においてはむしろ相互作用が本質であり、その意味で複雑系 (Complex Systems) として考えなければならないという点を重視する [1,2,3]。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り、ここで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が決まらないと部分の性質が決まらないという循環と向かい合うことでもある。

こうした部分と全体の関係は例えば発生の安定性を考えると重要になる。通常、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、発生は進行していくという見方をする [4]。むろん、このように論理を切り出していき、〇〇遺伝子を探っていくことは必要な試みであろう。しかし、上の過程は本当に安定なのだろうか？例えばコンピュータで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。また「安定化」のための遺伝子を考えなければならないのだろうか。このように、まず遺伝子発現のルールが与えられ、それを組み合わせて、という立場にたつと、それを安定化させるためのルール、そのルールを安定化させるためのルールとなって際限がなくなってしまう (だから研究がずっと続いて失業せずにすむという利点 (?) はあるかもしれないけれど)。むろん例えば細胞の集団のレベルでは細胞間相互作用 (Community Effect) 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。むしろ、相互

作用を通して、安定化する機構がまず発現し、そこからルールが固定化されていったと考えるべきではないだろうか。

2 構成的方法

ここで複雑系としての生命を捉えるためには、構成的手法が必須であることを確認しよう。もし、生命がこみいった (complicated) 機械だとすれば現在ある生命を取り出し、その個々の過程を明らかにしそれらを組み合わせればよい。いいかえれば、生命は寄せ木細工であり、それ以上の原理的問題はないのであとはいかに効率よい部品をうまく組み合わせるか、という「技術」だけの問題となる。しかし生命が設計者なしに発生し発展して来たとすれば、こういう設計よりも多体関係の干渉の中から発生する論理が必要である。その際に歴史が積み重なってどのように発展して来たかを考慮しなければならない。

そのために2つの方法を考える。コンピュータ思考実験と実験室での構成生物学である。前者ではコンピュータを用いて、ある世界を論理的に構築し、その中で何が普遍的であり、必然であるかを明らかにする。この際にここで世界を構築する際には、現実にあわせようとして細部をごちゃごちゃと付け加えずに、しかしその一方で生命の理解につながる程度の最低限の過程を導入しておく。(例えば、要素(細胞)が内部自由度を常に持つ、とか要素の性質が多様化する、とか増殖できる、とか、要素同士は完全に切り分けられずに常に相互干渉している、など。実際以下のモデルで必要なのはこれだけである)。こうしたある構成条件のもとで必然的に現われる現象のクラスを探り、そのクラスとして現実世界を捉え直すという、ある意味では「物理的なあまりに物理的な」道である。

ただし、生物のように相手があまりに多様な自由度を持つ場合にはコンピュータ思考実験での構成には何か不足している可能性がきまとう。そこで、もうひとつの方向、実験室における構成が重要になって来る。実際、要素過程を導入して可能世界の生物学を探る試みが様々なレベルで始まっている。例えば四方らのグループは、蛋白やDNAを用いた試験管内での複製系の構築から、可能世界での細胞集団を構築するというレベル、さらには個体集団を異なる状況に追い込むといったレベルまでで構成的実験生物学を行なっている [5]。そして我々がコンピュータの世界で構築した論理はこれらの実験で見出される現象を理解する上で必須になっている。

3 相互-内部ダイナミクス系で見出された分化のシナリオ

動的な相互作用を重視した生命系をとらえるために、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。このような内部ダイナミクスと相互作用の間の相互フィードバック系はCML(結合写像格子)モデル [6] 以降追求されているものであるが、生命系ではさらにユニット自体が変わりうる、ということも考慮しなければならない。ここでは細胞生物学を例として、細胞の分裂という形で細胞というユニットの増殖を

導入し、そこで、1つの細胞から始まってそれが分裂して増えて行くにつれ分化し細胞社会を形成していく過程を考える。

この設定のもとで、細胞内部の化学成分の濃度 $x_i^j(t)$ を変数にとり (1) 内部ダイナミクスとして単純化した生化学反応ネットワーク (2) 相互作用として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が決まる細胞死をとったモデルをいくつか調べて来た。

この結果、次のようなシナリオが得られた [7]。

段階1：化学成分は代謝反応により振動しているがその振動は同期している。そこで、細胞は一斉に分裂する。

段階2：振動位相のクラスター化：細胞は同期を失い、異なる位相で振動する集団に分かれる。

段階3：分化：化学組成自体が細胞によって異なりはじめる。力学系の言葉では細胞ごとに相空間の異なる領域を用いるようになる。これによって細胞は異なった役割をにない、分業を達成する。

段階4：再帰性：分化したグループはその性質を子孫の細胞に伝える。つまり、ある型の細胞から分裂した細胞は同じ型になる。

段階5：階層性：さらに細かい種類への分化が進行し、細胞種は階層的に分化していく。

段階2では各細胞の化学成分の相空間での軌道は同じ軌跡を辿っている。例えば $(x_i^m(t), x_i^f(t))$ の軌道を重ね描きして比較してみれば、同じ軌跡を細胞ごとにちがった位相で振動しているのが見てとられる。このことの今のシステムの中での意味付けを考えると、全細胞の振動が引き込んでしまうと一斉に栄養源をとりあうことになり増殖が困難なのに対し、クラスター化により時間的な棲みわけを実現していると考えられることができる。こういったクラスター化の由来 [8] は代謝反応と取り込みのダイナミクスにある不安定性にある。これによって2つの細胞の状態の微小な差がマクロな差にまで増幅されるのである。

段階3では $(x_i^m(t), x_i^f(t))$ の軌道を描いてみると、相空間の中の異なった軌跡を描いていることがわかる。つまり、位相の違いだけでなく振幅、さらに成分の比率が異なっているのである。この違いに応じて活発に代謝反応を行ない速く分裂する集団とあまり反応を起こさずに休眠している集団に分化することも起こる。この場合、前者の細胞数は少数で、後者の細胞は多数存在する。これは有限な資源 (栄養) の取り合いに応じて貧富の差が生成されたことを意味する。この第3段階では位相と振幅といった2重のコードが生じたわけである。この時に振幅 (成分) の違いは離散的なタイプに分けられている。

段階4の実現は再帰性が生まれたことを意味する。つまり、子孫が同じ形質になるように分裂後の (化学成分の) 初期条件が伝えられたのである。実際、親の細胞の化学成分の濃度の平均を横軸に娘の細胞での平均を縦軸ににとってリターンマップを描いてみると、初期の分裂では、親娘に大きな差があったのに対して、分裂を繰り返す内に、そのプロットは対角線上の近くにばらまかれてくる。

こういった再帰的なタイプの形成において、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。これを調べて見ると、ある程度までは、各タイプ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による安定化も必要であることが見出された。

なお、不安定性を用いたシナリオという発生のような安定性を要求される場合には無意味と思われるかも知れない。しかし、実際、予測不能な初期段階のある細胞の子孫がどんな種類の細胞になるかだけであって、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。分子レベルのゆらぎをモデルに導入しても結果は安定である [9]。一方、外からあるタイプの細胞をとりのぞいてしまうと、別なタイプの細胞の一つがそれにとってかわって活性化して全体としてもと同じ状態に戻ってくる。つまり最初に触れた、集団レベルでの安定性が実現したのである。ここで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ことに注意しよう。むしろ、はじめに不安定な状態があり、それが分化や細胞分布を通して安定化したので、逆にその状態はゆらぎに対して強くなっているのである。

4 幹細胞からの分化のルール形成と内部表現

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 [10]。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。

このように $S \rightarrow S$ 、 $S \rightarrow A$ 、 $S \rightarrow B$ 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で決まる。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のである。

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。細胞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ない生命系の基本的特徴であると思われる。また、造血幹細胞で知られている確率的分化やその調節の実験結果はこうした考えをもとにして統一的に理解できるだろう。

5 細胞の変化のあり方

我々のモデル世界の範囲では、力学系としての細胞のあり方はいくつかのクラスに分類される。大雑把にいうと次のようなクラスがある。

- 分裂により変化し続けて、再帰性を持たないもの。特に初期に現れるので「未分化細胞クラス」とでもいうべきもの。
- 分裂により同じタイプを作る場合と異なるタイプへとスイッチする「幹細胞クラス」とでもいうべきもの。ここでそのスイッチは内部状態と相互作用で決まるのであるが外から見る限り確率的に選択しているように見える。
- 分裂後、片方は同じタイプであり、活発に分裂を続け、もう一方は異なるタイプになり、活性が弱まって分裂頻度が抑えられる。「生殖細胞系列クラス」とでもいうべきもの。
- 分裂後は基本的に同じタイプの細胞にしかならない、「決定された細胞クラス」。ただし、この決定度合にはいくつかの段階がある。まわりの相互作用を大幅に変化させても再帰性が保たれる場合から、まわりの状況（例えば周辺の細胞の種類分布）を変えると脱分化して他のタイプへとスイッチする場合まで、内部状態と相互作用のどちらが支配的に応じていくつかの段階がある。

多様な細胞を、こうした「力学系的」視点で見直し、分類してみるのはおもしろいのではないだろうか。また、最後の項目のタイプの決定の度合は、再帰的なタイプがどこまで内部の状態（アトラクター）で決められるのか、相互作用に依存しているのかによって異なる。新しい生命観を作る上では、内部と相互作用の重みの段階分けをモデルと今ある細胞の両者について行なって比較するのは重要であろう。例えば動物細胞と植物細胞の違いをこのような観点から表現できないだろうか。また、一見不可逆に決定されてしまったと思われる細胞についても、うまく相互作用の形を変更すれば他のタイプへスイッチさせる道が開けるかもしれない（ドリー問題）。

6 多細胞生物

ここまで、あまり空間的な問題を扱わずに来たが、生物の形態形成を考える上ではむしろ異なる細胞がどのように空間的に配置されて行くかを考えなければならない。モデルとしては、近いものどうしがより強く細胞間相互作用をするようにすればよい。予備的なモ

デル計算では、細胞の数が増加していくにつれて、細胞分化とともに、空間的な非一様化が進行していく。この場合まず内部ダイナミクスと相互作用によって分化が始まり、その後で、それが空間的な拡散相互作用によって空間的なパターンとして固定化されていくという形で進んで行く [11]。

ここで多細胞生物の起源を考えると、細胞集団がその集団を一つのユニットとして子孫を残すという集団としての再帰性の形成が必要である。空間的に局在した細胞集団がそれと同じような集団を作り出すかである。そこで上の空間的に局在した (近距離の) 相互作用に加え、さらに細胞間にその状態に依存した近距離力が働くとして、細胞どうしが空間的に集合したり分離したりできるようにしたモデルを考えた [11]。そこで細胞間力と内部ダイナミクスの干渉によって、いかに要素集団の構造ができるかを調べた。この結果によれば細胞が分化したあと、活発な細胞細 1 - 2 個が分離して、そこから次の世代が始まる。つまり、細胞集団がひとまとまりの成長ユニットとなり、再帰性を持つという、多細胞生物の論理の原型が見出される。ここで、分化した一部の細胞のみが子孫を残し、他の細胞は次世代に影響しない。これは生殖細胞と体細胞の分離が、洗練された規則などなくても発生する普遍現象であることを示唆している。

7 進化

当然ながら、我々の見方は進化についても新しい考え方をもちあわす。まず、これまで見て来たように相互作用系では必然的に表現型の分化が起こってしまう。遺伝子は他の内部状態よりもゆっくりと変化していく (通常はそう考えられている) のであれば、相互作用によって起こった分化が遺伝子に固定されて、別な種として固定された分化になっていくと予想されるだろう。

そのために、表現型をあらわす内部的なダイナミクスと遺伝型をあらわすパラメータからなるユニットを考え、これが増殖し、互いに相互作用しているモデルを考えた。ここで、増殖に際し、遺伝型 (パラメータ) は突然変異により少しだけランダムに変化し、表現型をあらわす変数の方はもっと大きく変動していくとする。パラメータ (遺伝型) は変数 (表現型) に影響するが、逆は直接には無理なので分子生物学のセントラルドグマは満たしている。また、個体数がふえていくに従い、全体の数を制限するようにまびくことで、自然淘汰を導入する。このモデルの結果、ユニットの数が増えてある条件をみたと最初に表現型が分化し (ただしこの段階では固定化されず、分裂によって状態は変わる)、ついでこの変化とパラメータの変化の間に正のフィードバック過程が形成され、それによって異なる種への分化が固定化されることが見出された [12,13]。

これをまずランダムな変異が起こって、その結果として表現型が変わる、という通常仮定される因果関係でうけとめてよいのだろうか。上のように起こりうる変異をランダムとしても相互作用による分化によってその固定され具合は大きな影響を受けるであろうからどちらが原因でどちらが結果ということをそう安易に決められない。さらに、モデルの結果では表現型が相互作用により分化することが以後の遺伝的進化が起こるための必要十分条件である (突然変異が存在する限り)。

以上の結果は、表現型のやわらかさと相互作用が遺伝的進化を促すという検証可能な命題であり、現在、大腸菌を用いた検証実験がすすめられている。一方、ここで触れた進化の見方は種の分化が比較的短時間で起こるように思われるか、なぜビクトリア湖では種が多様かなどを考える上でも重要と思われる。

謝辞：共同研究および全体にわたる討論に関して四方哲也氏と古澤力氏に感謝したい。

参考文献

(0) 一部、金子邦彦「動的相互作用生命観」(講座「生命」、1997、哲学書房)をもとにしています。

(1) 金子邦彦・津田一郎「複雑系のカオスのシナリオ」(朝倉、1996)

(2) 金子邦彦・池上高志「複雑系の進化的シナリオ-生命の発展様式」(朝倉、1998)

(3) K. Kaneko "Life as Complex Systems: Viewpoint from Intra-Inter Dynamics", Complexity, 1998, in press

(4) B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J.D. Watson, The Molecular Biology of the Cell, 1989, 1994: 翻訳「細胞の分子生物学」

(5) Ko, P., E., Yomo, T., and Urabe, I. 1994. Dynamic clustering of bacterial population. Physica D 75: 81-88; Wei-zhong Xu, Akiko Kashiwagi, Tetsuya Yomo, and Itaru Urabe Res. Popul. Ecol. 38(2) 231-237 1996 "Fate of a mutant emerging at the initial stage of Evolution" Prijambada I. D., Yomo T., Tanaka F., Kawama T., Yamamoto K., Hasegawa A., Shima Y., Negoro S., and Urabe I. 1996. Solubility of artificial proteins with random sequences. FEBS-Lett. 1996 Mar 11; 382(1-2): 21-5

(6) K. Kaneko ed., Theory and applications of coupled map lattices Wiley (1993).

(7) K. Kaneko and T. Yomo, "Isologous Diversification: A Theory of Cell Differentiation", Bull. Math. Biol. 59 (1997) 139-196

(8) K. Kaneko "Clustering, Coding, Switching, Hierarchical Ordering, and Control in Network of Chaotic Elements", Physica 41 D (1990) 137-172

(9) K. Kaneko and T. Yomo, "Isologous Diversification for Cell Differentiation", preprint, submitted to J. Theor. Biol.

(10) C. Furusawa and K. Kaneko, "Emergence of Rules in Cell Society: Differentiation, Hierarchy, and Stability" Bull. Math. Biol., 60 (1998) 659-687

(11) C. Furusawa and K. Kaneko "Emergence of Multicellular Organism: Dynamic differentiation and Spatial Pattern", Artificial Life, 1998, in press

(12) K. Kaneko and T. Yomo, Genetic Diversification through Interaction-driven Phenotype Differentiation, preprint, submitted to J. Theor. Biol.

(13) ここで我々はダーウィンの進化論自体を否定しているのではない。適応度を前もって与え、後で相互作用で修正するという見方に対する批判を行なっている。局所的には適応度が有効な場面が十分あるだろう。それよりもむしろ、適応度とみなせるものがいかに(あとから)現われて来るかを考えようというのがここでの立場である。

(付記) チューリングの形態形成の画期的なパイオニア的研究 (Turing, A. M. (1952). The

chemical basis of morphogenesis *Phil. Trans. Roy. Soc. B*, **237**, 5) ははパターンの方に着目した研究であり、一方でその後の発生過程の研究では実験的には遺伝子のスイッチの解析、理論的にはカウフマンの遺伝子ネットワーク (S.A. Kauffman, *J. Theo. Biology.* 22, (1969) 437 Metabolic stability and epigenesis in randomly connected nets) などシンボルール側の研究が強調されてきた。我々の立場はこの両者の相補関係を捉えることである。