

複雑系としての細胞システム研究の展望

金子邦彦 (東大総合文化)

1 まとめ

これまで、生命システムの本質を、よくできた機械として捉えるのではなく、いいかげんで複雑なダイナミクスからあらわれた増殖しうるシステムの持つ普遍的構造として捉える見方を提示してきた。その立場から以下のような問いに答える論理を提示して来た。(1) 細胞は多くの化学成分が互いに触媒しあって増えていくが、そのような反応ネットワークの中から遺伝情報の役割をになう成分が分離するのはなぜか。(2) なぜ多くの変数の絡んだ触媒反応ネットワークが再帰的に複製でき、その一方で進化可能性を持ちうるのか。そのために化学成分の状態がみだす性質はなにか?(3) 細胞間相互作用から細胞分化が生まれ、いかにして安定した発生過程が生成されるのか。その際に各細胞は、細胞集団の性質をどのように「知る」のか。(4) 発生初期にあった細胞の全能性が減っていき、幹細胞を経て、細胞分化の決定に至る不可逆性はどのようにあらわれるのか。(5) 細胞分化とともに、いかに細胞は位置情報を形成し、読みとり、安定した形づくりがおこなわれるのか。(6) 個体間相互作用や表現型の可塑性と進化はどのように関係するか。

これらの研究結果は既にいくつかの論文、解説などにまとめてきたのでそれを参照していただきたい [金子編 2001, 金子 2000ab, 2003 ほか参考文献]。

これらの研究では、こうした問いへの答えは、高次のコントロールにあるのではなく、「増殖が可能」力学系の普遍的性質であることをみてきた。振舞いが堅く決められている論理的なシステムとして生命を捉えるのではなく、まず複雑で「やわらかな」ダイナミクスがあり、そこから再帰的なタイプが形成され、ついで遺伝子のような堅い系へ固定化されるという視点を提出し、その観点から発生の安定性や進化可能性を議論して来た。

この解説 (講演) では、多少強引かも知れないが、中心的になった基本的概念をまずまとめて議論し、今後の方向性を議論したい¹

1.1 同一多様化 (isologous diversification)

もともと同じであった状態が小さなゆらぎが増幅して異なる状態に変わることは、対称性のやぶれにほかならない。細胞分化の理論では、同一の状態を持っていた細胞が個数の増加とともに、分化して異なる状態を持つようになった。この対称性のやぶれは、細胞内部ダイナミクスと細胞間の相互作用による。同じ状態だった細胞が小さな揺らぎを増幅させ異なる状態に至り、そして相互作用により、互いの状態を安定化させ、その分化状態を維持していた。 [Kaneko & Yomo 1997, 1999, Furusawa & Kaneko 1998, 2002]

一般に、その内部に非線形のダイナミクス (例えば触媒反応系) を持ったユニット (例えば細胞) があり、そのダイナミクスとユニット間の相互作用があると、各ユニットが同じ

¹ その意味でこの解説だけでは self-contained ではない。これまでの研究への注釈と今後への方向性のみ議論する。

状態を維持するのが不安定になる。その結果、各ユニットが分化して、異なる状態を持つ。

この理論の重要な帰結は、発生過程の安定性にある。まず、一つの細胞の状態がもとあるタイプからずれると、それは安定した状態ではないのでその状態は変化しはじめ、もとのタイプにひきこまれる。今考えている細胞以外の細胞について、その状態を定めておくと、考えている細胞の状態はその制限下でのアトラクターになっている。そこで、状態がずらされても、もとの状態に戻って来る。その一方で、いくつか細胞を取り除くというような「マクロな」擾乱に対してはこの集団全体としてのアトラクターとして安定性が成り立つ。

1.2 動的共固定化 (dynamic consolidation)

上の考えは、もともと違いがなかったのに、ゆらぎを拡大して異なる状態をとって、互いに安定化するというものであった。しかし、生命現象においては、あるレベルでの違いが別なレベルでの違いに変換され、互いに強化され、固定されるケースがしばしばある。仮にこれを動的共固定化 (consolidation) と呼ぶ。

例えば、空間的に局所的な相互作用を考えると、上記の細胞状態の分化が空間的なパターンに変換された。状態の分化が空間的なパターンをつくり、そのパターンがさらに状態の分化を強めるという正の相互フィードバックが働き、分化も形態形成も安定化された。それによって各細胞が位置情報を持ち、安定したパターン形成が可能になった。実際、細胞を取り除くなどの様々な擾乱に対して、このパターンは回復された。[Furusawa & Kaneko 2000,2002]

また、種分化の理論では表現型の分化が遺伝子型の違いに転化され、異なる種として安定化されることを示した。初期の表現型の分化では、子孫が同じタイプになるわけではなかったが、遺伝子型への固定化により、子孫も同じタイプの遺伝子型、表現型を持つようになり、分化が強化された。まず、分化はまず表現型に生じたが、遺伝子型の分化がまた表現型の違いを強めるという正のフィードバックを通して、遺伝子型も分化するとともに、表現型の分化も増幅され固定された。さらに、この遺伝子型の分化は、交配の際のえりごのみに転化されて、同じタイプどうしのみ交配するようになり、2つの種として固定された。[Kaneko & Yomo 2000,2002b; Kaneko 2002c]

このように、あるレベルでの差異が別なレベルに転化される例は分子の役割の分化にもみられる。分子の酵素活性の度合の違い、ないしその結果としての複製速度の違いが、「どちらの分子が細胞の複製に重要で、その性質をコントロールするのか」という違いに転嫁される。[Kaneko & Yomo 2002a]

以上のように、生命の起源、発生過程、種分化それぞれにおいて、「動的共固定化」という観点を示した。

1.3 状態間の遍歴 (itinerancy)

細胞が可塑的であると、その細胞タイプからいくつかの状態が分化されてくる。この可塑的な状態では、安定した状態の近くまでいき、そこからまた別な状態へ、という遷移をくりかえしている。「幹細胞からの細胞分化モデル」では、初期の可塑的な状態では、状態空間の広い範囲を遍歴していた。それが、発生過程の進行とともに、ある状態に固定されて遍歴しない、分化状態がうまれてきた Furusawa & Kaneko 1998,2002,Kaneko2002b)。このような、いくつかの準安定状態をへめるぐる動的過程はカオスの遍歴として提唱され

て来た [金子 & 津田 1996]。このカオス的遍歴自体は、遷移をすべて含むような長い時間スケールで見れば、ひとつのアトラクターとしてもみなせる (それ自体は非常に高い次元の状態空間の中でのアトラクターであろうが)。この状態間の遷移は、多くの変数が関係して来るので、ある程度ランダムな様相を示すけれど、どこからどこに移る確率が高いという遷移規則が存在する。しかも、この遷移は内部の状態によるから、状況に応じた状態遷移を可能にする。

また、一般に相互触媒反応ネットワーク系を考えると、再帰的に増殖できる、いくつかの状態を遷移していく、実際、このようなダイナミクスを持つと、新しい化学組成、触媒活性の状態に移っていけるので、進化可能性が生まれる。[Kaneko 2002a]

このように遷移の際に、ある状態を経ないと次に移れない、そこでいったん状態の変化の幅が絞られるというのは、生命現象でしばしば見られる。実際、A が起これば B が起これり、という If-then 型の連鎖として細胞状態の変化をしばしば描く。しかし、もともと、細胞内の変化は化学反応の集積であって、論理演算素子ではない。それなのに、If-then 型のシステムとして、ある程度みえるのは、その背後に、こうした、遍歴ダイナミクスがあると考えられるかもしれない。

1.4 少数コントロール (minority control)

なぜ、細胞の中である分子が「遺伝情報」を担うのかは、大きな問題である。この問題を考えるために、互いに触媒して複製していく分子からなる反応系を考えた。その際、細胞内の各成分の分子の個数は、必ずしもそう多くはないから、それを濃度のような連続量として扱わずに、0、1、2、... という個数の離散性を考慮した。すると、こうした系では少数個しかない成分が、細胞の増殖をコントロールする重要な役割を担うということが見出された。細胞が増殖し淘汰されるという条件と、0,1,2,.. の離散性が絡みあって、連続な方程式で予想される状態からは大きくずれた状態が選ばれた。このように、互いが互いの合成を助けるような系の場合、少ししかない成分がなくなってしまうと、全体に大きな影響がでてしまうので、少数個しかない成分が相対的に系全体の振舞いに決定的な役割をするようになる [Kaneko & Yomo 2002a]。

こうした少数成分のコントロールは、もっと巨視的なレベルで考えれば、多細胞生物での生殖系列の分離とも関連するかもしれない。ここでも、数の多い体細胞ではなく、少数の生殖細胞が次世代に伝わり、それをコントロールするという構造を持っているからである。

2 ゆらぎ、応答、安定性

以上、非常に早足でこれまでの生命システム研究をふりかえった。

この研究の背後には、細胞システムの「やわらかさ」を理解したいという動機がある。物理からみれば、やわらかさへの第一歩は、系が持つゆらぎの大きさであろう。一方、我々がやわらかさという言葉で持つイメージには外から操作を与えたときに変化しやすいというものもある。もし、ゆらぎと応答の間に揺動散逸定理で見られるような関係が、(熱平衡系のように厳密ではなくても)、なんらかの形で成り立てば、その両者が結びつけられる。そうした拡張を試み、またその実験的検証を行っている [Sato et al 2003]。

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。この変数の分布を考えると、その値でピークを持つ、ひと山

のガウス分布となっているとしよう。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れば、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度合)の間に比例関係が成り立つ。このこと自体は驚くことにはなにもない。むしろ、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表現して、生命現象をとらえられるというのが基本的仮説である。そのもとで、「力」をパラメータ a を変えるとしてとらえ、その小さい範囲(線形応答の範囲)で考えることにする。これはあくまで仮説なので、生物学での揺動応答関係は、数学的な言明ではなくて実験的に検証されねばならない。

さて、この応答率とゆらぎの関係という視点から、生命システムのやわらかさを見直してみよう。

* 発生における揺動応答関係

正常な発生過程(実験および理論モデル)では、その進行とともに細胞の可塑性、つまり他の細胞タイプへの変化しやすさは減少していく。ここで、発生過程の進行による細胞数の増加は、個々の細胞から見れば、「環境」条件の変化ともみなせる。すると、発生過程における細胞状態の変化を「環境」条件の変化への応答とも考えられる。理論の結果では、細胞が全能性を失って分化が決定していくにつれて、細胞状態の変動幅は減っていく。可塑性とゆらぎがともに減少するのは揺動応答関係からみて自然であろう。熱力学とのアナロジーからいえば幹細胞から他の細胞 A, B への分化が始まる状況ではその幹細胞の状態のゆらぎが大きくなると予想される。このような実験を行うことにより、細胞状態の変化しやすさを定量的に表現して現象論を作る道が開けるであろう。

* 進化における揺動応答関係

進化における淘汰過程は、ある形質の高い方の表現型を選択していく過程とみなせる。すると、この過程は、ある方向へと「ひっぱる」過程とみなせる。すると、これを揺動応答関係における、操作を加えての応答過程とみなすことができる(特に、これは人為淘汰過程を考えれば明確であろう)。以上は表現型の応答であるので、表現型のゆらぎがあれば、この揺動応答関係をあてはめることができる。従来の集団遺伝学では遺伝子の変異のみを考えていたが、同一の遺伝子でも表現型がゆらぐ以上、表現型のゆらぎを考慮した進化の研究が望まれる。

実際、大腸菌に、あるタンパクを合成するような遺伝子を導入し、それを増殖さらに遺伝子に突然変異を加える。そこで、そのタンパクが強く蛍光を発するような遺伝子を持った大腸菌を選択するという淘汰をかける。この場合にまず、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。これが「遺伝子型」である。一方、同じ遺伝子を持っていても、細胞内での蛍光たんぱくの発現度合いは一定でなく、表現型がゆらぐ。この設定のもとで、揺動応答関係を考える [Sato et al. 2003]。

遺伝子を選択するのは、揺動応答関係での操作(力)に対応する。というのは、大腸菌の蛍光の度合を決めるパラメータの役割を果たす遺伝子を、蛍光の度合の多い方へとひっぱる操作を行っているからである。応答は、蛍光の強さの変化(増加)になる。一方で、揺動は、表現型つまり蛍光の強さのゆらぎとなる。そこで、それぞれの遺伝子を持った細胞で表現型(蛍光タンパクの発現)のゆらぎを測れば、揺動応答関係を確認できる。詳しい解析は論文に譲るが、ある程度応答(進化速度)と揺動の間の相関関係を支持するデータが出始めている。

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)が必要とされる。これは、表現型のゆらぎの大きい系

の方が進化しやすいようにみえる、という感覚の定量的な表現へとつながるだろう。

* 操作による揺動応答関係

もちろん、揺動応答関係の直接的な検証は、環境条件、たとえばある物質の濃度を少しずつ変えた際の細胞状態の変化を調べることであろう。たとえば、栄養成分を少し変えた際の大腸菌の状態の変化率とそのゆらぎの関係とか、アクチビンの濃度を少し変えた際の細胞状態の変化の割合などである。

* 発生、進化と操作

進化と発生の関係は昔から議論され続けている。かつてヘッケルは「個体発生は系統発生を繰り返す」と述べた。発生の各段階が、進化で経て来た各段階を経由して行くというものである。この「法則？」はあまりにおおざっぱで不正確なものとして捨て去られたが、発生と進化の間に何の関係もないと思っている生物学者はほとんどいない。その「感覚」が有効に理論化できていないだけである。

進化の操作は、農業や家畜化での人為淘汰に始まり、現在の進化工学に至るまで、各時代の「バイオテクノロジー」の主な関心を集め続けて来た。そして、現在、発生の操作の問題は、クローンや再生工学として現在大きな関心を集めている。操作可能性という視点でふたたびこの両者の関係を見直すことも可能であろう。

揺動応答関係として議論して来たことはこの発生、進化、操作のそれぞれが「ゆらぎ」と結び付くということであった。そこで、もし、それぞれの問題での「応答」が、同じ揺動を通して比例関係にあるならば、ゆらぎを経由して、発生、進化、操作の間に関係ができてくることになる。こうした視点を持って生物学の実験を行なっていけば、これまで曖昧であった3者の関係が明確になっていくにちがいない。

* 課題点

ただし、揺動応答関係の生命システムへの適用には、本質的問題点が残っている。まず、通常の熱力学では、ゆらぎと応答の比例係数は、温度という普遍的なもので表現されていた。今、細胞や個体の状態にこの関係をあてはめる際、この比例係数は熱力学の温度ではない。さらに重要な問題は、この係数が普遍的かどうかである。その一方で、実験家は細胞の「いきのよさ」という表現で、なんらかの意味でこのような普遍係数を感じているようにも見える。

もちろん、揺動応答関係はいくつかの条件下で成り立つものである。まず、この関係は「小さな変化」に対する応答の範囲で定式化されたものであったから、意味のある「小さな」変化の領域がなければならない。ただし、多少、大きな変化であっても、比例関係が正確でなくなるだけで、揺動と応答の間の相関は成り立つだろうから、この関係は有効であろう。しかし、生命を考える上では通常の揺動応答関係をこえて、以下の問題を考えなければならない。

- まず、通常の揺動応答関係では、パラメタ変化は外からの操作で与えられるものであったのに対して、上の進化や発生の場合はその変化自体が生命システムの中から「自律的」に行われる。例えば、発生の細胞数の変化は細胞の増殖によるものである。そこで、どのようなパラメタ変化がおこるか自体は、この細胞を含む細胞集団全体の性質で決められる。そこで、個々の性質と集団の性質が循環するという、「複雑系」特有の問題が生じて来る。こうした、循環の中で、安定した細胞状態と細胞集団の性質が決まって来るというのが細胞分化モデルでみてきたことであった。この場合に、個々の細胞の状態のゆらぎと、集団での細胞の分布のゆらぎを考えて行くことは生物システムの理解には欠かせないだろう。
- 状態とでたらめな雑音(ゆらぎ)をどう分離するか

平衡状態での揺動散逸定理では、状態のゆらぎは、方向性のまったくない、雑音、つまり熱雑音や分子のゆらぎであった。このように、状態とそのまわりのゆらぎをきれいに分離して考えればよかった。しかし、生命システムは一般には非平衡状態にあるので、このように、状態変数とゆらぎを分離するのが「近似」としてどこまで適切かは留意しなければならない。

状態の変化とゆらぎがきれいに分離していなければ、状態のまわりのゆらぎを、でたらめとみなせなくなり、状態がある値をとると揺らぎが大きくなるとか、状態空間でのある方向に向けて揺らぎが大きくなるなどして、ゆらぎに方向性や選択性が生じて来る。一般に、状態をあらわす変数の数がふえると、このような状況は起きやすくなると考えられる。カオスの遍歴はまさに、このような問題を、変数の多い状態空間での一般的現象としてとらえるようとして提唱された。そこでは、少数の状態変数とそのまわりのゆらぎ、という状況から、次第にそのゆらぎが増して、多くの状態変数であらわされる状況へ遷移し、また別な少数の変数とゆらぎで記述される状態へと変わっていく。このような遍歴現象と揺動の関係を考えて、状態の遷移の選択性を含む理論が必要であろう。

- 記憶

もし、過去にどのような状態を通して来たかの履歴にシステムの振舞いが依存するのであれば、細胞の状態を、今の変数で記述しようとしても、過去の細胞の履歴、例えば、この細胞は前に貧栄養で培養したことがあるかどうかなどを加えないと描写できなくなる。ここで、我々がとっている、力学系での立場では、そうした履歴は、現在の細胞状態のなんらかの変数の変化として表されていると考える。ただし、この考え方で記憶を扱おうとすると、まえもってたくさんの状態変数を用意しなければならない。より有効なのは、限られた組の状態変数とそれ以外の雑音という見方で出発し、履歴をへるうちに、雑音によるゆらぎの一部分を新しい変数として扱われていくという形式であろう。結局、これは、最初に挙げた、「状態とゆらぎの分離」につながる問題である。

3 閉じた系での可塑性の減少則

前節では、可塑性をゆらぎで表現して応答と結びつけて議論した。一方、外から操作をしなくても、発生や進化を通して、その可塑性は変化していく。今まで多くのモデルの数値計算の結果と実験の結果から、「閉じた系」で可塑性は減少するという経験則がなりたつようにもみえる。その具体的な例を挙げよう。

- 発生過程での細胞状態の可塑性の減少：細胞が分化し、決定していくにつれて可塑性が減少していく。理論モデルでは、細胞の化学成分(遺伝子発現)の変動が減少し、変化しにくい状態へと移行していった。[Furusawa & Kaneko 2001]
- 表現型の可塑性の遺伝子への固定：種分化の理論モデルでは、表現型がいくつかの状態をとりうる場合に、それが遺伝子へ固定されるにつれ、それぞれの遺伝子型の個体は対応した表現型をとるようになり、表現型可塑性が失われていく [Kaneko & Yomo 2000, Kaneko 2002c]。
- 生命の起源を考えた細胞のモデルでは、多様で不安定な状態から、少数個の分子の

成分により、再帰的な生産を行う状態が「固められる」機構が示唆された [Kaneko 2002a]。

もし状態空間の変数の数が固定されていて、決まった状態空間の中でのダイナミクスを考えると、変動の小さい状態に陥ると、システムはそこに長くとどまりやすいので、可塑性が高いところから低いところへの時間的向きがあるとも考えられる。このような「減少則」を定量的に表現し、さらに、「状態空間が決まっている、「閉じた」系」という条件を明確にしなければならない。

4 「開いた」系での可塑性の回復

前節の可塑性の減少だけでは、生物システムは初期にあったやわらかさを失い次第に「論理的機械」のような硬いシステムに近付いていってしまうだろう。では、可塑性はどのような場合に「回復」しうるのだろうか。

- 異なる過程との干渉：

例えば、発生での原腸陥入では、細胞の移動によって、空間的配置が変わり、それまで遠くにあってほとんど相互作用のなかった細胞(集団)どうしが直接接触して相互作用しはじめる。このように、「力学的な機構」による細胞の移動という異なる過程が、化学的な分化過程と「干渉」することで、安定した細胞状態が変化し始めて、新たな分化をひきおこしていると考えられる。

- 操作による回復：

体細胞クローンの実験で、分化した細胞に全能性を回復させるのは、この可塑性の回復に対応する。この場合は、分化した核を異なる状況に追い込んで、可塑性を回復するのに成功した。発生工学では、このような可塑性を回復させるための操作を求めて来た。この場合は外から操作を加えて可塑性を回復している。では、一般にどのような操作をすれば回復が可能なのかは理論的には未決着である。

- 合体型の共生：

異なる生物どうしが、強く相互作用し続けると、互いに互いの存在がその生存と増殖に欠かせない状況が存在する。これが合体型の共生である。この状況では、それぞれの生物内の状態をあらわす変数の組に相手側の組も必要になるので、状態空間(の次元)は大きくなる。そこで、これによりこれまでの安定した再帰的状态が不安定化して異なる状態が生まれる可能性がある。最近の等々力らの実験では、それまでの表現型が安定性を失う様子が見出されている。[Todoriki et al. 2002]

この実験では、まだ遺伝子への固定化は起きていないが、生物の歴史では、これらの異種生物が遺伝子まで共有し、ついには一つの個体にまで至った場合もあると考えられている。合体での可塑性の回復がいったん起きたあとは、固定した状態空間での変化になるので、そこでは、また、可塑性の減少が起こるだろうと予想される。

- 環境の変動(個体数の変動)

進化においては、いろいろな要因によって環境が変動する。この場合、「環境」というのは気候などの外部要因だけではなく、まわりの生物の種類、個体数、分布と

いったものも含まれる。このような変動がきっかけになって、一部の個体の状態が不安定になり、その可塑性をもとに新たな進化が進みうる。

生態系の進化を調べる上で重要なのはいうまでもないが、こうした問題は発生過程においておこる、たとえば自発的な細胞死(アポトーシス)により、細胞数が大きく変化すれば細胞の感じる環境は大きく変わる最近、高木ら [Takagi & Kaneko 2003] は、細胞死を考慮したモデルにより、ある段階で、多くの細胞が自発的に死に、その細胞数減少により、状態の不安定性が生まれ、可塑性が回復し、新しい細胞分化過程が生まれ、新しい細胞タイプが生まれる例を見出している。こうした問題は、昆虫などでしばしばみられる「変態」を考える上で面白い。というのは、こうした変態では、ある段階で、今までの細胞集団が不安定になって、(部分的に)可塑性が回復して新しい細胞タイプへの分化が生じるとみなせられるからである。

5 可塑性のダイナミクスへの理論的視点

では、こうした可塑性のダイナミクスをどう、理論化していけばよいのだろうか。ここではその方向を少し議論する。もちろん、ゆらぎの視点もこの問題には欠かせないが、ここでは、力学系の立場での問題点を議論する。

- カオス的遍歴

既に述べたように、安定した、比較的少数の変数で記述できる状態の間を遷移する、遍歴現象は、いくつかの可塑性の低い状態間を、高い状態を経て遷移するとみなせるので、カオス的遍歴を敷衍化していくのは重要と思われる。

- 自由度の数

では、上で「少数の変数」といった、少数とはどのくらいなのだろうか？、もちろん、この数は、その変数同士がどのように関係しあっているかや、その結合の強さによる(反応ネットワークでいえば、各成分あたり、何本程度反応のパスがあるか、その結合ネットワークがランダムかどうか、反応レートの大きさがどのくらいか、など)。なんらかの条件を設定した上で、このような「数」の問題を扱うのは必要である。

例えば、最近、カオスを示す系が強く、すべてと相互作用している系で、その変数の数が5~10程度で、カオス的遍歴現象が起こりやすくなることを見出された。数がそれ以下の場合では、いくつかのアトラクターが状態空間に分離して、安定して存在している。変数がふえると、アトラクターとそのベイスンの境界が接触するのが増え始める [Kaneko1997,2002d]。こうした、アトラクターはどんな小さい摂動によってでも他のアトラクターへ遷移しうる。この場合、あるアトラクターの近傍、また別なアトラクターの近傍へと遍歴する現象も見られている。

この「たくさん」になるための「魔法数」 $N \approx (5 \sim 10)$ については、 $(N-1)!$ が 2^N より大きくなる N という可能性が示唆されている [Kaneko 2002d]。状態空間を左右、上下,...に区分する分け方、つまり、状態空間の「大きさ」は 2^N (あるいはなんらかの N 乗)でしかふえないのに対し、 N 個の要素をどれとどれを組みにしてクラスターを作る、という「組合せの数」は $(N-1)!$ で大きくなる。すると、これだけある組合せを状態空間である精度で分けようとしても N が大きくなるとどこかでうまく分けられなくなる。そこで、 N が多くなると、たくさんあるアトラクターの

ベイシンの境界が接触し始める可能性が高い。組合せの数(階乗)が指数関数(冪乗)を追い越すかという議論は単純で一般的なので、多くの系に適用できるのかもしれない。²

もちろん、以上の議論はすべてと影響しあう変数についてである。もし、密に互いに影響しあうクラスターがあり、そのクラスター同士は疎につながっているのであれば、状況は異なる。一番典型的なのは、いくつかの変数がまとまってモジュールを作り、そのモジュール同士は疎にしか結合していない場合である。これほど極端でなくても、結合の構造によって、「魔法数」は変わって来る。逆に、そこからネットワークの構造を調べるのも必要であろう。

- 速さの異なる過程の干渉

化学分子によって、その反応性も合成速度も安定性も異なるので各成分の濃度という変数は、それぞれ変化の時間スケールが異なる。速い時間スケールと遅いスケールの変数が影響しあっている場合に、通常「断熱消去」が可能である。例えば、通常の集団遺伝学での仮定「表現型は、遺伝子型に従って一意的に決まる」は遺伝子を遅い変数、表現型を速い変数とみなせば、この「断熱消去」で正当化される。

ただし、速い変数が常に受身であるのは、速い変数の方の時間スケールが限られているからである。もし、速い変数のダイナミクスが、ある安定した状態から別な状態への転移点(分岐点)をまたぐような場合、その時間スケールは一般に長くなる。種分化では、表現型が2つの異なる状態をとるように転移するのでまさにこの場合に当たる。そして、この時には速い変数側が遅い変数側へ影響を及ぼす可能性があるので、表現型の分岐が遺伝子型に固定しうる。これがまさに最近の種分化理論のベースであった[Kaneko & Yomo 2000, Kaneko 2002c]。また、速い変数がカオス的運動をする場合にも、カオスはどんなに長い周期の運動も含むので、もとの時間スケールよりもずっと長い時間スケールでの変化を含む。そこで、速い変数が受身ではなく、遅い変数と互いに影響してもよい(その実際の例は[Fujimoto, Kaneko 2003])。

こうして、転移やカオスを利用して、速い変数と遅い変数が互いに影響しあい始めると、変化しうる変数の数が増える。そこで、新たな不安定性が生じて、そこから可塑性がまた生まれることが起こりうるであろう。こうした、時間スケールの異なるダイナミクスの中の「干渉」を理解するのは理論的には重要なステップである。

6 計算システムと異なる生命システムの性質

現在の分子生物学では、A、G、C、Tのシンボル列としてのDNAから遺伝情報がよみとられ、そこから細胞の状態が決められていく様子を次々と解明して来た。しかし、その遺伝子の発現のしかたは細胞の状態によっており、そして、細胞状態は一般には、ほぼ連続的に変化しうる化学成分の組成に依存している。そこで、システムとして生命を捉えられ上では、デジタルな記号(シンボル)と連続的なパタンの両面の関係をさぐっていかねばならない。if-thenの組み合わせで書ける論理規則とアナログでダイナミックな振る舞いの両面である。

² もともと、このような「魔法数」は心理学において、短期的に蓄えられる項目の数が 7 ± 2 程度であるらしいという実験から言われ始めた。上記の組合せ的爆発による階乗の議論が、この問題にあてはめられるかどうかは今のところたしかではない。

現代社会ではシンボル側からパターン側を説明するのに重点が置かれている。ある種の遺伝子万能主義である。一方、我々が展開している複雑系としての生命システム研究は、「論理的に」振る舞うような記号系ではなく、複雑なダイナミクスを基本におくものである。つまり、ダイナミックな振る舞いの中からの規則の生成を探り、そして全体の性質が各要素の中に埋めこまれる仕組みを探ろうとしている。たとえばルールとパターンの関係についていえば、各部分から全体をつくる設計図を求め、描写するのが今の主流の生物学であるが、我々はむしろ、安定した設計図がいかに自発的に生じるかを考える。

この立場では、生命システムをもともとダイナミックに変化する系と考える。そして、それが再帰的に増殖しうる状態(状態空間の中のよどみ)に到達した時に、そうした安定した状況では、その変化が、ある論理的規則があらわれると考える。すると、この安定した状況では、一見、最初から論理的な「プログラム」として動いているようにみえる。しかし、この系では条件が変わって、論理的プログラムとしてはうまくいかない状況になると、もとのダイナミックな性質(可塑性)が姿をあらわし、別な論理システムへと遷移する。「困った」状況になると、可塑性のダイナミクスを通して論理規則をスイッチできるのである。このようにして、「柔軟な」生命システムの特徴が抽出されてくる。

参考文献

K. Fujimoto & K. Kaneko, How Fast Elements can Affect Slow Dynamics, *Physica D* (2003), in press

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

Furusawa C, Kaneko K., 2000. Origin of complexity in multicellular organisms. *Phys. Rev. Lett.* 84: 6130-6133

C. Furusawa and K. Kaneko; Theory of Robustness of Irreversible Differentiation in a Stem Cell System: Chaos Hypothesis; *J. Theor. Biol.* 209 (2001) 395-416

C. Furusawa and K. Kaneko; Origin of Multicellular Organisms as an Inevitable Consequence of Dynamical Systems, *Anatomical Record* 268 (2002) 327-342

K. Kaneko, "Dominance of Milnor Attractors and Noise-induced Selection in a Multi-attractor System", *Phys. Rev. Lett.* 78 (1997) 2736-2739

K. Kaneko "Kinetic Origin of Heredity in a Replicating System with a Catalytic Network" *J. Biol. Phys.* 28 (2002a) 781-792

K. Kaneko; From Coupled Dynamical Systems to Biological Irreversibility", *Adv. in Chem. Phys.* 122 (2002b) 53-73

K. Kaneko; Symbiotic Sympatric Speciation: Compliance with Interaction-driven Phenotype Differentiation from a Single Genotype, *Population Ecology* 44 (2002c) 71-85

K. Kaneko; "Dominance of Minlnor attractors in Globally Coupled Dynamical Systems with more than $7 \pm$ degrees of freedom", *Phys. Rev. E* 66, 055201(R) 2002d

金子邦彦、津田一郎; 複雑系のカオス的シナリオ (朝倉書店)、1996

金子邦彦; "複雑系生命科学の構築にむけて I, II, III", (パリティ 2000a : 1, 2, 3月号)

金子邦彦; 「複雑系としての生命システムの論理を求めて」*物理学会誌* 55 (2000b) 508-518

金子邦彦 編集; 複雑系のバイオフィジックス (共立出版), 2001

金子邦彦; 「生命とは何か ; 複雑系の視点」 (東大出版会出版予定), 2003

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

Kaneko K. & Yomo T, "Isologous Diversification for Robust Development of Cell Society ", *J. Theor. Biol.* 199, 243-256 (1999)

Kaneko K. & Yomo T, "Symbiotic Speciation from a Single Genotype", *Proc. Roy. Soc. B* 267, 2367-2373 (2000)

Kaneko K, Yomo T., 2002. On a kinetic origin of heredity :minority control in replicating molecules., *J. Theor. Biol.* 312: 563-576

K. Sato, Y. Ito, K. Kaneko, and T. Yomo, in preparation (2003)

Takagi H, Kaneko K., 2002, "Dynamic Relationship between Diversity and Plasticity of Cell types in Multi-cellular State." (2002) in *Proceedings of the Eighth International Conference of Artificial Life.*

Todoriki, M., Oki, S., Matsuyama, S.-I., Urabe, I., Yomo, T. (2002) Unique colony housing the coexisting *escherichia coli* and *dictyostelium discoideum*. *J. Biol. Phys.* 28: 793-797.