数理解析研究所講究録
第 1698 巻 2010 年 57-68

京都大学生命科学研究科 石川冬木

タイトル「生物学的時間とスケール変換」

No.1「生物学的時間とスケール変換」

みなさんこんにちは。まず自己紹介をさせていただきます。私は医学部を卒業後５年程度、白血病（ガン）の治療に携わっておりましたが、そこで色々な疑問や謎に気が付いて、基礎生物学へ移りました。現在は京都大学生命科学研究科に所属して、染色体やエピジェネティクスの研究をしております。

講演を引き受けた当初は勘違いをしておりまして、スケール変換とはキャッチ―な言葉にすぎないのではないかと思っていましたが、初日や午前中の講演を通じて、スケール変換がまじめで重要な言葉であることに気がつきました。つまりこの課題について申し上げることはあまりありませんので期待をしないでください(会場 笑)。

No.2 生物学研究者はダーウィン自然選択を信奉しすぎるのか?

私は学生さんたちと一緒に様々な一般科学の書籍を読むのが好きですが、その中の 1 冊である“At Home in the Universe“ (Stuart Kauffman 著)をご紹介します。著者の Kauffman さんはサンタフェ研究所にも関係している人で、自己組織化ということを提唱している人です。この本によると、生物が複雑な構造をとることは非常に重要であり、その原因として自己組織化、自然選択、偶然の 3 つを挙げています。偶然についていえば、人の総細胞数は 10 の 14 乗個程度でアボガドロ数よりはるかに少ないですから、偶然が支配しやすいわけです。

この 3 つの原因の中で自然選択こそが重要だと生物学者は妄信しているようですが、物理学者である著者を含むその他の人たちはそのような妄想を知りませんので、著者は「生物学研究者はダーウィン自然選択を信奉しすぎる」と述べています。

No.3 & 4 ダーウィン進化

しかし私は生物学者なので、あくまでもダーウィン進化にこだわることにいたします(会場 笑)。

ダーウィン進化について簡単におさらいしておきます。まず前提として、生物を養う資源(食物やエネルギー)は有限であるとします。さらに以下の 3 つの条件が揃ってはじめて進化が可能になります。(1)表現型(形や性質)について多様性(異質性)のある生物が存在すること(異質な表現型)。(2)この中で次世代に子供を残しやすい個体が選ばれること (選択)。つまり他の個体は子供を残すことができません。 (3)子供を残すのに有利であった性質が次の子

孫に遺伝すること(遺伝)。

また遺伝子は基本的に表現型を規定するので、集団遺伝学においては表現型ではなく遺伝子の頻度を問題にすることが多いです。

No.5 生物のタイムスケールとは？

タイムスケールとの関係で、老化についてお話しします。年間死亡率と年齢の関係についてのグラフを見ますと、新生児は死亡率が高いが 10 代にかけて減衰して、その後加齢とともに増加します。医学的には、老化は加齢とともに死亡率が増加することと定義されますから、30 歳くらいから老化が始まっているといえます。

ここで大事なのは、なぜ 10 代の死亡率が低いのかということです。これは生殖年齢という言葉によってよく説明されております。生殖年齢まで生き延びなければ子孫を残せないので、そこまで生き延びることができるように我々の遺伝子は設計されています。子供を育てた後生きるかどうかは子孫の数に関係しないので、その後はアクシデントの積み重ねにより死亡して、年間死亡率は指数関数的に上昇します。

つまり、人生は生殖年齢より前の決定論的な部分とそれ以降の確率論的な部分とに分けることができるらしいということがわかります。これは、遺伝子が前半部分だけを規定していて、後半部分は遺伝子にプログラムされていないことを意味しています。書籍などで「老化の遺伝子」という言葉を見かけるかもしれませんが、老化そのものを目的とした遺伝子は存在しないということがわかります。

No.6 生物のタイムスケールは世代時間

また生物のタイムスケールについていえば、生まれてから生殖年齢までの期間を一単位とするのが適切だと考えられます。つまり、生物の個体が生きて死ぬまでの時間は生物学的に見て重要ではなく、世代時間が大事だということです。

No.7 がんの経過

私はがんの治療を通じて奇妙に思ったことがあります。がんの薬剤治療によってがんの活性は落ちますが、再発した場合には最初と同じ薬剤は効きません。つまりがん細胞が薬剤に対する抵抗性を獲得して進化したということです。そこで別の薬剤を用いて治療しますが、これが繰り返されて使える薬剤がなくなると患者さんは亡くなってしまいます。この過程は生物の進化によく似ています。まず、外から薬剤という選択圧を与えられたとき、

これに抵抗するものが残って、その表現型が遺伝するという点です。さらに、抵抗性が獲得されるに従い、がんの悪化速度も速くなるという点もあります。逆に、生物の進化の場合には絶滅がよくおきるということが知られていますが、がんの場合には自然治癒は起こらず、必ずがん細胞が勝つという特徴があります。私はこれらの現象に興味があって現在の研究を始めました。

No.8 がん細胞の進化

細胞生物学的には、がん細胞は (1)局所で増殖した後、(2)基底膜を破壊して周囲に浸潤し、(3)血管を通じて転移する、という過程を経ます。つまり本来持っていない新しい性質を次々獲得する過程であるといえます。

No.9 Ras がん遺伝子の活性化は、DNA の点突然変異でおこる

Ras遺伝子の塩基配列中でグリシンをコードするGGCという配列がバリンをコードするGTC へ変化すると、Ras たんぱく質が常に活性化状態になって、増殖のスピードが上がります。

No.10 がん細胞の悪性化過程には複数の遺伝子異常が必要である

ひとつの遺伝子の異常によってがん細胞が完成するわけではありません。例えば大腸がんではおおよそ 5 つの突然変異が起きることがわかっています。がん細胞の悪性化過程とは、がん遺伝子とよばれる一群の遺伝子が複数の突然変異を獲得する過程であると考えられます。

No.11 がんの悪性化：クローン性進化

突然変異を獲得する過程は典型的なクローン性のダーウィン進化です。遺伝子変異のない正常な細胞集団のうちのある 1 細胞が、例えば先ほど挙げた Ras の突然変異を起こしたとします。この細胞は増殖能力が強いので、次の世代には細胞集団の中で主要な割合を占めるようになります。そのうちの 1 細胞が別の突然変異を起こし、主要な割合を占めるという過程を繰り返します。このように 1 細胞から始まった突然変異が重なり集団に拡大していきます(クローン性進化)。これは典型的なダーウィン進化であり、遺伝的不安定性(多様性)、選択、表現型の遺伝の 3 要素が揃っています。がん細胞は遺伝子を変化させる能力が非常に高いので、正常な細胞よりも高い遺伝的不安定性を獲得します。

(質問) 遺伝的不安定性の実体は何ですか?

(回答) DNA 修復酵素の欠失などの積み重ねです。

No.12 がん細胞集団のポピュレーション･ダイナミックス

Ras 遺伝子は N、H、K の 3 種類があって、どれが活性化してもがんになります。例えば N-Ras が活性化したがん集団を治療した後、再発したとき、クローン性進化によれば N-Ras が活性化した細胞がいるはずですね。しかし驚くべきことに、かつて私は、はじめは N-Ras が活性化していたのに、再発後は K-Ras が活性化したがん細胞ばかりになっている例を経験しました。おそらくもとの集団の中に K-Ras が活性化した細胞が少数いたのだと考えられます。一人の患者のがんといっても、集団の中は均一ではなくヘテロであって、ダイナミックに集団の内訳が変動するわけです。生物の進化の場合は大部分が絶滅することが知られていますが、がん細胞の場合には N-Ras が活性化した細胞が絶滅して K-Ras が出てきましたので、両者はよく似ています。

No.13 & 14 試験管内ダーウィン進化

進化とは種の進化を理解するためだけのものではありません。ここまでお話したがん細胞の経過やこれからお話しする試験管内の現象についても説明を与えることができます。

ここではリボザイムとよばれる RNA でできた酵素の進化について説明します。マグネシウム存在下で基質を切断するリボザイムがあります。マグネシウムの代わりにカルシウムで同様に機能するリボザイムが欲しいとします。このリボザイムを元に突然変異をいれた集団を作ってカルシウムを与えますと、ほとんどの変異体はまったく機能できませんが、弱いながらも機能できる変異体がいます。この変異体を元にして、さらに突然変異を加えた集団を作ります。このようなサイクルを繰り返すことで、カルシウムで機能するリボザイムを得ることができます。最初の変異体の活性が弱くても、このサイクルを繰り返して世代を重ねるうちに、より活性の強い変異体が得られるようになります。

興味深いことに、初期の頃のサイクルで主要な割合を占めている変異体は途中で絶滅してしまって、最後の時点では途中から徐々に増えてきた別の変異体が主流になっています。これは先ほどのがん細胞のダイナミックなポピュレーション変化とよく似ています。このように、種の進化だけでなくがん細胞の進化や試験管内のダーウィン進化についても進化として扱うことができます。

(質問) 試験管内の進化においてポピュレーションが変化するとのことですが、がん細胞における治療のような形で何か制限を加えているのですか?

(回答) 何も加えなくても自然に変化します。例えば、初期のサイクルで主流だった変異体は 1 箇所の変異が必要なのに対し、最後の時点で主流になった変異体は 2 箇所の変異が

必要だとします。突然変異が 2 箇所入るためには 1 箇所よりも時間がかかりますが、このような変異体はより高い能力を持っているために最後の時点で主流になると考えられます。

No.15 Wright の Fitness landscape

私のように数学がよくわからない者にとってはメタファーが大事です。Wright という人が描いた Fitness Landscape という絵のように、直感的に理解できる図があれば、スケール変換についてもよくわかるのではないかと思います。

この絵は x 軸と y 軸はある生物についての形質を、z 軸は次世代に何人の子供を残すかという数字(適応度)を示しています。進化という現象は、この landscape の中を山の頂上へ向かって歩いていき、残せる子供の数を増やすことに相当します。これは模式的な絵ですが、形質は 2 つとは限らないので本来は多次元になるはずです。

No.16 自然選択 VS その他の遺伝的作用

このようにだんだんと頂上へ向かう過程では、頂上へ追い上げる力として自然選択が働きます。逆に、個体の頂上から追い落とそうとする力として、個体の移動や環境の変化、突然変異、偶然などがあげられます。このように相反する力が作用して頂上へ向かいます。

No.17 １．どのように Global Optimum にたどりつくことができるか?

このようなモデルにおいては、局所的な最適値からどのようにして脱出するかということが典型的な問題になります。最も高い頂上にたどり着くためには、いったん適応度を下げて今いる頂上から降りる必要があります。しかし、ひとたび頂上に登ってしまうと普通はそこに留まってしまうので、最も高い頂上にたどり着くことができません。がん細胞はどうやってこの問題を解決しているのでしょうか。

No.18 がん細胞に働く選択圧は変化する

ひとつの可能性としてがん細胞の環境変化が挙げられます。最初は局所で増殖したがん細胞は周囲に浸潤して転移しますから、がん細胞にかかる選択圧は変化します。つまり先ほどの landscape の形が変化します。

No.19 fitness landscape の景色は変わる。

landscape の形の変化に伴って局所的な最適値もどんどん変化し、がん細胞の位置もよく動くだろうと考えられます。

No.20 Waddington の canalization

Waddington の canalization の図は発生過程のメタファーです。上のほうの地点にいる玉に微妙な力を与えると、最初は僅かな動きですがすぐに分岐に至り全く別の運命を辿ります。

No.21 １．がん細胞と患者(宿主)の相互作用が常に変化することによって、局所最適値にとどまらない？

がん細胞でも同様に、環境の変化に伴って landscape が変化すると、すぐに別の位置へ動くと考えられます。つまり、landscape が変化することによって、局所的な最適値に留まることなく最も高い頂上を目指すことができると考えられます。

No.22 ほとんどのがん細胞は上皮細胞に由来する

ここで、がん細胞の持つその他の特徴について説明します。大腸癌の場合、腸の上皮には絨毛という構造があって、その表面の細胞ががん細胞になることがあります。表面の細胞と血管は基底膜によって隔離されています。

No.23 ２．がん細胞は常にストレスを受けている

酸素や栄養は血管が供給していますから、血管とがん細胞との距離は重要です。つまり血管から遠いと酸素や栄養が不足してストレスになります。がんが小さいうちはすべてのがん細胞に酸素や栄養が届きますが、がんが大きくなると酸素や栄養が不足します。このようにがん細胞は常にストレスを受けているといえます。

No.24 遺伝子は蛋白質構造を規定する

遺伝子は蛋白質の構造を決めていますから、突然変異は蛋白質の構造に僅かな変化をもたらします。

No.25 分子シャペロンは異常構造を持つ蛋白質を矯正する

ところが我々の体はよくできていて、僅かな異常であればそれを矯正する仕組みがあります。そのひとつに分子シャペロンがあります。分子シャペロンは異常な構造を持つ蛋白

質を取り込んで正常な構造に直すという機能を持っています。

No.26 生体には突然変異の表現型発現をマスクする機能がある

このように、突然変異によって異常な蛋白質ができたとしても、シャペロンの働きにより正常な蛋白質に戻すことができる可能性があります。つまり、生体には突然変異の表現型発現をマスクする機能があるといえます。

No.27 ストレスはシャペロンの緩衝作用を飽和させる

しかし細胞がストレスを受けると、細胞内の多数の蛋白質が構造異常を起こすのでシャペロンが足りなくなってしまいます。このため、これまで矯正されていた突然変異の表現型が顕在化してしまいます。

No.28 Hsp90 as a capacitor for morphological evolution

このようなメカニズムのうち一番よく知られているのは、Hsp90 という分子シャペロンの例です。ショウジョウバエの Hsp90 の機能を壊してしまうと眼の異常が顕在化する、という論文が Nature に載っています(S. Rutherford & S. Lindquist, 1998)。ここから、突然変異をたくさん持っていても普段はシャペロンの機能によりマスクされていて、それがストレスによって顕在化したという仮説が提示されます。

No.29 「遺伝型 -> 表現型」の写像

先ほど説明した landscape の x 軸や y 軸は表現型になっていました。選択されるのは表現型ですが、遺伝するのは遺伝型です。そこで遺伝型から表現型への写像を考える必要があります。いまお話ししましたように若干の遺伝型の変異はシャペロンによってマスクされ、表現型の違いをもたらさないので、遺伝型の xy 平面でのある範囲は、表現型においては一点に収束することになります。

No.30 がん細胞はストレスにより潜在的に存在する突然変異を顕在させている可能性がある

しかしストレスによってシャペロンの作用が飽和すると、表現型において一点に収束するような遺伝型の範囲は小さくなると考えられます。おそらくこのときの landscape の形状は山が増えて剣山のようになるのではないかと思います。

私の興味は、このような状況で進化の経路がどうなるかという点にあります。また生物

の進化において、地球の環境の大きな変化に伴って大きなジャンプ(断続進化)をすることが多いといわれていますが、ストレスによって潜在的な突然変異が顕在化することで断続進化のような現象が見られるのではないかと考えています。

No.31 ３．多次元空間を効率的にサーチできるのであろうか？

最後にもうひとつ問題点を提起したいと思います。細胞の表現型はたくさんあるので、landscape における x 軸や y 軸は本来もっと多次元であるはずです。つまり landscape の空間の要素は非常に多数あると考えられます。このように非常に多数の要素を持った空間の中を高々10 の 14 乗個の細胞がサーチできるのかという疑問が生じます。

No.32 - 37 細胞が遺伝･形質を変化させる道筋

正常細胞からがん細胞に至る道筋は複数あります。実際にがん細胞ができる際も、一意に決まった順番で突然変異が起こるわけではなく、様々な順番で突然変異が起こります。しかし突然変異はがん細胞にとって有利とは限らず、大部分の突然変異は細胞にとって意味がなかったり、毒になったりするものです。そこで、突然変異のロバストネスという考え方が重要な意味を持ちます。つまり、若干の突然変異が起きても landscape の谷間に落ちずに踏みとどまり、なおかつ有利な突然変異がある確率で生まれて次のステップへ進まなくてはならないということです。

No.38 複雑な形質が突然変異に対するロバストネスを持つためには？

そこで、複雑な形質が突然変異に対するロバストネスを持つためにはどのような条件が必要になるか考えてみます。常識的には、複雑な形質は相互依存的な多数の因子によって決定されると想像されます。つまり突然変異によりあるひとつの遺伝子が駄目になるとシステム全体が壊れ、細胞は死んでしまうと考えられます。

このようなシステムにロバストネスを与えることができるひとつの可能性としては、少数の独立因子の僅かな変化が形質を大きく変化させるような仕組みが挙げられます。例えば、ES 細胞においては Oct-3/4 転写因子の発現量の微妙な調整が分化に大きな影響を及ぼすということが知られています。

もうひとつの可能性は、システムがモジュール構造からなっていて、ひとつのモジュールが壊れても残りのモジュールが生きているような場合です。今回は詳しく述べませんが、がん細胞は進化の過程で上皮系の遺伝子と間葉系の遺伝子をかわるがわる発現することが知られています。これはあたかもそれぞれの遺伝子がモジュール化されているように見えます。

No.39 がん細胞は悪性化にともない、未分化性･画一性を示す

これらの前提に立つと興味深く見える現象があります。がん細胞は悪性化にともない、未分化性･画一性を示すようになるということが昔から知られています。腺腫とよばれるタイプの大腸がんは腺に由来するので、最初の頃は分泌機能がありますが、がんの進行に伴って、未分化な、何も分泌しない細胞が増えてきます。

No.40 ３．がん細胞の未分化性は、状態空間を小さくする？

未分化な細胞では多くの遺伝子を発現する必要がないので、制御する必要のある遺伝子の数が少なくなると考えられます。有効な遺伝子数が減るということは、探索すべき空間の範囲が小さくなることに相当するかもしれません。

また、がん細胞が未分化化するということは幹細胞に近づくということになります。先ほどお話しましたように、幹細胞は少数の遺伝子ネットワークで維持されていますから、モジュール構造になっている可能性があるといえます。

No.41 生物の自然選択と癌細胞の自然選択

ここまでお話しましたように、がん細胞は生物の淘汰とよく似た自然選択を受けています。しかしこれらの間には違った面もあります。(1)生物の場合には成熟するまでの期間が決まっていて、その期間までを生き残りますが、がん細胞の場合は分裂までの期間がばらついています。これにはがん幹細胞のような例も含まれます。(2)生物の場合は有性生殖をしますががん細胞の場合には有性生殖をしません。(3)ふつうの生物の場合、突然変異速度は一定であると考えられていて、これは分子時計という概念の前提にもなっています。がん細胞の場合には、先ほどお話しました遺伝的不安定性の獲得によって突然変異速度が増加することが知られています。

がん細胞はこのように、生物の集団とは異なって非常に特徴的なシステムを持っていますから、がん細胞の自然選択あるいは進化という現象は非常に面白いものです。

No.44 結語

理論の側から何らかの理屈やメタファーを提示してもらうことで、私たちはそのメタファーによる直感・洞察力(intuition)を養うことができます。例えば、がんの治療の際に中途半端な治療を行ってしまうと、再発したときには依然と比べ物にならないほど悪いがんが現れるといったことがあります。理論から推測されるひとつの可能性としては、治療によってがん細胞の集団が非常に小さくなったときに、偶然による作用が強く現れて、今までなかったような突然変異が集団の主流を占めてしまうといったことが挙げられます。

このように、理論の側から得られた洞察力は臨床あるいは実験に際して非常に有用です。もちろん実験によって直感に反する現象が見つかれば、それを理論の側に戻して相互作用ができると思います。

No.45 謝辞

最後に謝辞ですが、今回お話したことは主に学生さんたちと議論したことのまとめです。私は京大にきて 7 年になりますが、その間に理学部や生命科学研究科の学生諸君と様々な書籍を読んだり議論したりした結果今回のような講演になりましたので、彼らに感謝したいと思います。以上で私の話を終わります。

質問・コメント等

(質問) 分化・未分化ということについて説明していただけますか？

(回答) 未分化とは、卵が受精したあと発生していく過程で、その細胞が将来足や髪の毛になる能力を持つが、その細胞自身は足になってしまってはいけないので、何にでもなれる中途半端な状態のままでどんどん増えなくてはいけません。つまりその細胞の目的は、自身が増えることと、その細胞が将来いろんなものになれるようにニュートラルな状態であるということです。分化するということは例えば足になるとか毛を生やすといったことですから、当然未分化な細胞とは遺伝子の発現パターンが異なってきます。そこで、分化した細胞では様々な遺伝子の発現が厳密に制御されていると考えられますが、未分化な状態

では(例えば増殖に関する)少数の遺伝子だけを ON にして適宜調節しておけば、残りはすべてオフにしておいてよいわけです。実際に幹細胞では 3 つか 4 つの因子が必要だといわれていて、これらの因子がひとつのネットワークを作っていると考えられています。

(質問) 一見すると未分化の方が自由度が高い(発現している蛋白質の種類が多い？)ように思えますが、ごく少数の遺伝子が活性化して安定化しているという理解のほうが正しいのでしょうか？
(回答) 自由度について、私のイメージは少し違っています。分化に伴って遺伝子を個別に制御するためにはエネルギーが必要です。自由度が高いというのは、エネルギーを使ってアセチル化やメチル化といった修飾をする必要がない、ニュートラルな状態のことだと思います。がん細胞は不要な遺伝子に対してエネルギーを投資する必要がなく、かわりに細胞の生存や増殖に関する遺伝子にエネルギーを投資することができることになります。
(質問) そのようなときは状態数が少なくなって最適化しやすくなるということでしょうか？
(回答) それは理論側の方に伺いたいところですが、なんとなく直感的には想像できることですね。

(質問) 細胞レベルの進化の話において、fitness landscape の z 軸は増殖速度をさすという理解でよいのでしょうか？
(回答) (生物の場合には)次の世代に何人の子供を残せるかという数です。細胞の場合には、細胞分裂のほかに、アポトーシスによって自殺しないようにする必要があります。
(質問) そのような場合、最適値を探索する必要があるのでしょうか？正常細胞はもともと爆発的に増殖しないよう抑制するような機構があるのではないですか？
(回答) 増殖速度だけでなくアポトーシスで死ぬことは非常に重要です。栄養がなくなるなどといったストレスに対して、普通の細胞はアポトーシスを起こして死にます。ですからこのようなストレスに対して強くなるということが必要で、単に増殖速度だけの問題ではないです。
(質問) 正常細胞はわざわざ適応度が低くなるように進化しているのだとすれば、fitness landscape は先ほどのような山形ではなくて、正常細胞以外はどこも高いような形になると思います。このような場合、僅かな突然変異によって最適値まで簡単にたどり着いてしまうということはないのでしょうか。

(回答) 選択による競争が起きる際、競争の個々の選手は遺伝的に異質であり、独立に生きることが必要ですが、正常細胞はこれらの条件を満たさないので競走の選手になることができません。正常細胞について競争が生じるとしたら、それは個体全体のレベルになると思います。がん細胞になることで異質性が生じ、お互いに独立して生きていくことができるようになるので、細胞レベルでの競争が生じるようになります。
(質問) 先ほど示されたような landscape の絵を描いてしまうと、最適値が珍しいものであって、それを探索する必要があるように思ってしまいますが、実際はむしろ逆になっているのかなと思います。
(回答) それはその通りかもしれませんね。

(質問) 細胞ががん化していく時間スケールについて伺います。ヒトとマウスでは寿命が違いますが、がんになるまでの時間の違いが寿命の違いに関係しているのでしょうか。似たような動物なのにがんになるまでの時間が違う例などはありますか。この時間を決めている因子とかはあるのでしょうか。
(回答) 異なる生物種において、老化の時間が違ったり、がんの発生する時間が違ったりするのはなぜかという質問ですね。しばしばなされる議論は以下のようなものです。遺伝子は次の世代を残すためにありますが、マウスの場合は生まれて 3 ヶ月で次の世代ができますから、3 ヶ月だけ生かしておけばよいということになります。すると、生まれたときにがんを持っていたとしても 3 ヶ月では死なないので、マウスのがん抑制機構は非常に弱くて済むということになります。しかし人間の場合は生まれてから十数年の間がんを発生させてはいけないので、非常に強いがん抑制機構が必要になります。つまりその生物種の生殖年齢までは、がんによる死を防ぐためにエネルギーを投資しなくてはなりません。このように、生物種ごとの生殖年齢の違いががん化や老化の速度に関係していると考えられます。

(以上で石川先生のお話を終わります。)