

不均衡進化理論とカオスの縁

(株) ネオ・モルガン研究所、第一製薬(株) 古澤 満

(株) ネオ・モルガン研究所 青木 和博

20世紀、DNAが遺伝情報であることを中心命題とする分子生物学が誕生した。分子生物学の誕生とその発展には多くの優れた物理学者が貢献した。分子生物学は今なお急速に進歩しているが、物理学者を魅了するような複雑で重要な問題が数多く残る。その1つが生物進化の問題である。生物進化は全く異なる2つの側面を持つ。それは“変わる”ということと“変わらない”ということ。地球上の生物は遺伝情報としてDNAを持つ。これは全ての生物が共通の祖先から進化したことを意味する。にもかかわらず、地球上には温暖な赤道付近から年中氷に閉ざされた極地に至るまで、様々な環境に様々な生き物が生息している。この生命の多様性は進化の“変わる”という側面の結果である。一方で、シーラカンスなどの“生きた化石”は何億年もの間その姿が“変わらず”に生き続けている。これらの事実は、突然変異と自然選択によって進化は一定速度で進むと主張する、従来の進化論では説明できない。

【不均衡変異と生物進化】不均衡進化理論は、生物進化における変化と不変の謎を説明し、進化の加速を可能にする理論である。まず初めに、不均衡理論が生まれるきっかけとなったエピソードから紹介する。1988年10月、DNA合成酵素の発見者であるアーサー・コーンバーグが日本で講演を行った。そこで示された一枚のスライドには、2本鎖DNAの複製機構が説明してあった。DNA鎖には方向性があり、5'から3'の一方方向にしか合成することができない。2本鎖DNAはそれぞれの鎖が逆平行の関係にある。DNA複製は2本鎖がほどけてそれぞれの鎖を鋳型として半保存的に行われる。したがって、一方の鎖は連続的に合成されるのに対して（連続鎖）、もう一方の鎖は、ある程度鋳型がほどけてから、断片的に合成された後に結合される（不連続鎖）。著者の1人である古澤がそのスライドを目にしたとき、進化の謎が解けた。もし、スムーズに合成される連続鎖の変異率は低く、複雑な過程で合成される不連続鎖の変異率が高ければ（不均衡変異）、変異の少ない方で親と同じものを確保しながら、変異の多い方で「進化の実験」を試すことができるのである（図1）。また仮に、両鎖の変異率に大きな差がない場合でも、人工的にどちらか一方の鎖の変異率を上げてやれば、進化を加速す

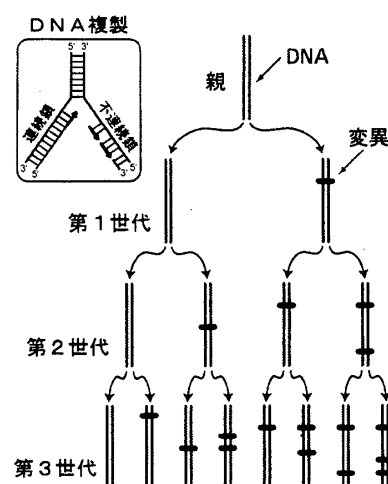


図1: 不均衡変異

ることができる。個体が増え続ける限り、一度現れた遺伝子型は必ず子孫に伝わることになる。不均衡変異を一言で説明すれば「元本保証された多様性拡大」である。“変わる”と“変わらない”という進化の二面性の謎がこれで解けたのである [1-4]。不均衡変異生物が、変異と自然選択によるダーウィン進化において、どのように振舞うのかを確認するため、計算機上で実験を行った。二分裂で増殖する細胞集団において、DNA複製の一方の鎖の変異率だけを上げた不均衡変異と、両鎖の変異率を上げた均衡変異を、それぞれ遺伝的アルゴリズム (GA) に実装し、最適化問題を解かせた。結果は、ほとんど全ての例で不均衡GAが均衡GAを凌駕した [2]。

【生物進化と物理モデル】 次に、生物進化と物理学モデルの比較を試みる。そこでは、不均衡変異が物理学的に極めて奇妙な性質を持つことが明らかとなる。進化モデルとしてバクテリアのような無性生殖単細胞集団を考える。細胞は遺伝情報としてDNAを持つ。実際のDNAは4種類の塩基から成る配列であるが、ここでは話を簡単にするために、塩基の種類は2つのみとする。したがって、長さ n の遺伝情報配列には 2^n の可能な組み合わせが存在する。全ての配列の中で適応度 (生存率と増殖速度を合わせたもの) が最も高いものをマスター (野生型) と呼ぶ。細胞が分裂増殖するとき、遺伝情報配列は合成酵素によって複製される。このとき、合成酵素の正確さの程度によって、ある確率で配列ビットの反転 (すなわち突然変異) が生じる。変異体はマスターよりも適応度が低い。集団サイズが一定で分裂を繰り返す細胞集団では、変異率と自然選択のバランスによってマスターと変異体の存在比が決まる。DNA合成酵素が高い精度を持ち変異率が低いとき、自然選択によって適応度の高いマスターが大多数を占める。変異率が上がると適応度の低い変異体が増えてくるが、これが進化の源となる。環境が変化してマスターよりも適応度の高い変異体が生まれると、その変異体が新たなマスターとなって集団の分布の再構成が起こる。この進化モデルは、物理化学者のマンフレッド・アイゲンによって提唱された。そして、このマスターと変異体から成る進化能力を持った集団は準種 (Quasispecies) と呼ばれる [5]。

進化の物理学的アナロジーとしてスピン系を取り上げる。進化における変異率は物理学の温度に相当する。同様に、遺伝情報配列はスピンの1次元配列に、突然変異は熱運動によるスピンの反転に、自然選択圧は磁界に、適応度はエネルギーにそれぞれ対応する。ここで注意すべき点は、生物が高い適応度を好むのに対して、物理学ではエネルギーの低い状態が好まれることである。多粒子系に磁界が作用すると、粒子のスピンは磁界と平行か反平行の2つの状態をとる。これはイジング・モデルと呼ばれる。磁界の強度は一定で、温度が低いとき、多くのスピンは磁界と平行となり、エネルギーの低い秩序状態をとる。温度が上がると、熱運動によってスピンの反転し、磁界と反平行なエネルギーの高い状態をとる粒子が増えてくる。温度がある臨界点を超えると、磁界に関係なく、スピンの方向はランダムな状態をとる。この、秩序から無秩序 (カオス) への変化は臨界点付近で急激に起こる。この現象は相転移と呼ばれる。

相転移は、物理学の世界だけでなく、生物進化においても起こる。変異率が上昇し臨界点を超えると、自然選択圧に関係なく、全ての遺伝子型が一様に分布するようになる。この変化は急激でまさに相転移である。そして、この相転移点は“変異の閾値”と呼ばれる [5]。実際の生物の遺

伝情報配列は非常に長く、集団サイズは有限であるので、変異の閾値を越えると遺伝情報は融解して消滅する。生物は、変異の閾値を越えると無秩序なカオスの海に沈み、生存できない。また、変異率が極めて低い場所では、遺伝情報が凍結して多様性が生まれないので、進化が起こらない。複雑系を研究するクリストファー・ラントンやスチュアート・カウフマンらは、秩序的な相と無秩序な相の境界となる相転移点近傍が複雑性を生み出す重要な場所として“カオスの縁”と呼び、そこで生物が進化したと主張している [6,7]。

上記の物理学的アナロジーは、変異が均等に生じる均衡変異に基づいている。では、不均衡変異を物理学的に考えるとどうなるのであろうか。温度は変異率に対応するが、変異率を決定するのはDNA合成酵素の正確さである。不均衡変異では、正確な合成酵素と不正確な合成酵素が同時に存在する。これを物理学的に表現すれば、温度の高い粒子と温度の低い粒子が平衡状態においても混在するということになる。次に、不均衡変異の奇妙な世界において、秩序と無秩序（カオス）の境界である相転移点がどのように振舞うのかを見る。

【不均衡変異と相転移】先に紹介した進化モデルである準種 [5] に不均衡変異を導入し、変異体分布と変異の閾値（相転移点）を求めた。ここでは、不均衡変異に改良が加えてある。それは、1つの細胞中に変異率の低い合成酵素と高い合成酵素がある比率で混在しており、ランダムに選ばれた合成酵素がDNA複製を行うというものである [8]。これは、先に説明した連続鎖の変異率は低く不連続鎖の変異率は高いとして、変異率をそれぞれの鎖に固定したモデル [1,2] を拡張したものである。ここでは詳細を省くが、この拡張によって、遺伝情報配列に複製開始点が複数存在する場合でも、元本保証された多様性拡大が可能となる [8]。

まず初めに、均衡変異（合成酵素が1種類だけで変異率が均質）である伝統的な準種（マスターとその変異体の分布）を示す [図2(a)]。集団サイズは十分大きい有限であるとする。遺伝情報配列の長さは $n = 50$ で、変異を1つ以上持つ全ての変異体の適応度はマスターの $1/10$ とした。プロットは平衡状態での各変異体の相対濃度を表している。変異率が2.3付近に明瞭な相転移点（変異の閾値）があり、それよりも変異率の高い領域は完全に無秩序な“カオスの海”になる [5,9]。次に、不均衡変異を導入した準種を示す。変異を起こし難い正確な合成酵素と、変異を起こし易い不正確な合成酵素が混在するとき、正確な合成酵素の濃度が上がると、相転移点も上昇するが、ついには、相転移点が消滅する [図2(b)]。マスターは、均衡変異における変異の閾値を遥かに越えた、高い平均変異率でも存在できる。この結果は不均衡変

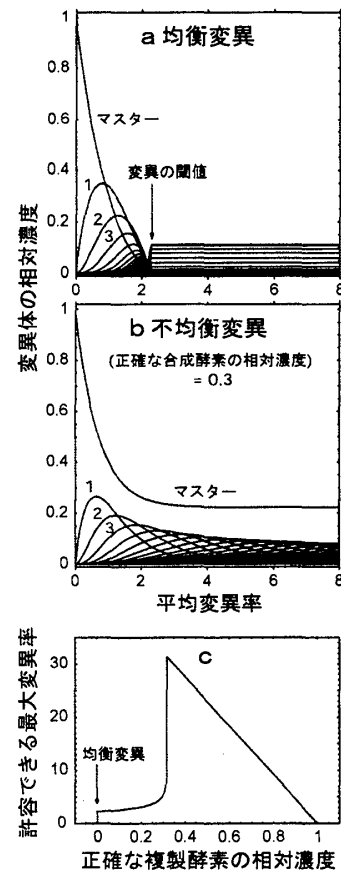


図 2: 不均衡変異と相転移

異が進化を加速できる可能性を示している [9]。図 2 (c) はバクテリアのパラメータを用いて、不均衡変異における相転移点 (変異の閾値) を、正確な合成酵素の相対濃度の関数として、プロットしたもので、準種が許容可能な変異率の範囲を表している。正確な合成酵素の相対濃度が臨界点に達すると、変異の閾値は急激に上昇する。ただし、遺伝情報配列の長さは有限であり、また不正確な合成酵素が 100% の確率で変異を起こすことはあり得ないので、臨界点を越えると、変異率の上限は直線的に下降する。不均衡変異生物が許容できる最大平均変異率は均衡のそれと比べて遥かに大きい [9]。

【むすび】 DNA複製が不均衡であることに疑問を持ち、“変異は不均一に起こる”という単純な仮定の下に理論を展開し、不均衡進化論に行き着いた。今や物理学との接点を議論するまでに至り予想外の展開となった。今後の研究課題は、実際の生物を用いた実験による不均衡理論の検証である。今回は紙面の都合上割愛したが、大腸菌や出芽酵母の DNA 合成酵素遺伝子に人工的な変異を導入した結果、高速に進化する生物が見つかってきている。ただし、それらの進化速度の上昇が不均衡理論に基づくものなのかどうかは、理論と合わせたさらなる検証が必要である。

最後に、我々が現時点で描いている不均衡変異の世界のイメージを示す。図 3 (a) は従来の考えに基づく均衡変異の描像 ([6] を改変) である。変異率が極めて低いところでは多様性がなく“凍結”状態にある。変異率が上がると“カオスの縁”に至り、生物は最大限適応進化する。「変異の閾値」を越すと情報は“融解”し、死に至る。生物は非常に際どい存在だということになる。一方、図 3 (b) に示す不均衡変異の世界では、変異の閾値が大きく上昇するので、高い変異率においても、生物は遺伝情報を失うことなく高速に進化できる。過激な表現をすれば、平衡状態において、熱湯の中に浮かぶ氷が消えたり現れたりしているのである。生物は自ら変異率を調節して、秩序とカオスの世界を自由に移動できるしたたかな存在であると言える。生物はカオスを乗り越えて進化するのである。

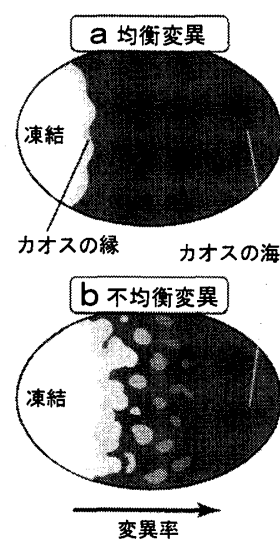


図 3: 不均衡変異の世界

【参考文献】

- [1] M. Furusawa and H. Doi, J. Theor. Biol. **157** (1992), 127.
- [2] K. Wada, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **90** (1993), 11934.
- [3] M. Furusawa and H. Doi, Genetica **102/103** (1998), 333.
- [4] 古澤 満, DNA's Exquisite Evolutionary Strategy (1999), Kodansha ; 現代思想 **29-3** (2001), 36.
- [5] M. Eigen, J. McCaskill, and P. Schuster, Adv. Chem. Phys. **75** (1989), 149.
- [6] W. Li, N. H. Packard, and C. G. Langton, Physica D **45** (1990), 77.
- [7] S. Kauffman, At Home in the Universe (1995), Oxford Univ. Press.
- [8] K. Aoki and M. Furusawa, J. Theor. Biol. **209** (2001), 213.
- [9] K. Aoki and M. Furusawa, Phys. Rev. E **68** (2003), 031904.