

## 『生命とは何か』

1944 (1948) vs 2003 (2009)



金子 邦彦

### 1. 『生命とは何か』——1944 からの半世紀

シュレーディンガーの『生命とは何か』<sup>1)</sup>は、出版後30年以上もたって、大学2年生のときに岩波新書で翻訳を読んだ。というわけでその衝撃や影響を同時代で体験できた方たちとは異なり、歴史の彼方にある古典を、という気持ちで接した。残念ながら、そう強い印象を受けた記憶はない。遺伝子を非周期性結晶と予言したことで名高い、ということは読む以前に情報として持っており、またワトソン・クリックの論文からも四半世紀近く過ぎていて、その意味では犯人を聞いてしまったから推理小説を読む、といった状況に近かったからかもしれない。もちろん犯人をおいつめていくその論理の運びには感銘したのであるけれども。

一方、この本の後半部分は生命は負のエントロピーを食べているという有名なフレーズに収斂していく。出版とほぼ同時代的に体験された大沢文夫さんによれば<sup>2)</sup>、遺伝情報を担う分子の予言には感心し、負のエントロピーは実質のないというふうに感じ取られたとのことである。ただし、70年代の統計力学は、むしろ、そのフレーズから派生したプリゴジンらを中心とした「非平衡として生命を」、という流れが打ち出された時代である<sup>3)</sup>。この本を読んでいたころ、教養の講義ではじめてプリゴジンの名前を聞いて、微弱ながらもその洗礼を受けかけていた身としては、このメッセージに

新しい物理学の方向があるのでは、と心を動かされたものである。しかし、今回『生命とは何か』を読みなおしてみるとたしかに前半の遺伝子の実体の予言に比して、後半部の具体性の乏しさの落差は目につく。さらに前半と後半の関係となるともっと曖昧になってくる。特別な分子の発明によって「秩序から秩序を」生んでいく連鎖が可能になったという表現からは、遺伝子を担う分子の存在が非平衡性を維持する構造の形成の源となっているようにも読めるのだけれども、いかにしてそれが可能なかはよくわからない。

分子の性質を同定する手際の見事さと非平衡性というシステムレベルの議論のあいまいさとのギャップはやはり1940年代の時代精神と無縁ではないのだろう。もちろんシュレーディンガーであるから遺伝子の安定性には量子力学的状態の離散性が持ち出される。しかし、その考え自体はどこまで有効だったのだろうか。たしかに、量子力学が分子や物質の安定性を保証してくれる、という意味の安心感以上に、新たな視座を与えているわけではない。化学結合論での手の数という見方が量子力学によって本質的にはなんら変更を受けなかったように。考えてみれば量子力学はそもそもマクロな熱力学との整合性をとるように作られたのだから、マクロレベルの安定性や非平衡性に対して量子力学が変更を迫らないのはむしろ自然だとも言える。

しかし、そもそも分子生物学の始祖デルブリュッ

クはニールスボーアの相補性の考えで生物を、というメッセージに動かされたのだから、やはり『生命とは何か』において量子力学への言及は避けられなかったのだろう。デルブリュックは、分子までおいていて、量子力学とは異なるタイプの、生命現象への相補性原理を見出そうという明確な企図を持っていたと思われる。しかし皮肉なことに、ワトソン-クリックの2重らせんによる相補鎖の発見、そしてそれによる分子生物学の確立は、デルブリュックをしてこんな子供だましの相補性を求めていたのではない、と嘆かせることになる<sup>4)</sup>。

生命現象を考えると、細胞内の高分子にせよ、個体内の細胞にせよ、生態系内の個体にせよ、全体レベルの状況に依存して個々の要素のレベルが決まる。すると、部分と全体の相補性という見方が重要にも見え、その点では、量子力学での粒子(部分)と波(全体)の相補性とも相通ずるようにも見える。その意味で、量子力学で成功した勢いに乗って、新しい相補性を見出したいというのは物理から転じて分子生物学の始祖になった先駆者には当然の思いであったろう。

では、そのような部分と全体の相補性は、分子までおいていかないと得られないものなのだろうか？ 例えば、アインシュタインのブラウン運動理論<sup>5)</sup>は、ミクロな原子の存在は認めるものの、その詳細は必要とせず、むしろマクロな熱力学や流体力学との整合性が鍵となる。その意味では、シュレーディンガーの前半部と後半部の相補性への扉は、分子生物学の詳細なる情報なくしても開かれ得るのかもしれない。

そのような考えがあったというわけでもないだろうが、70年代から80年代にかけては、自己組織化、散逸構造<sup>6)</sup>といった形で、非平衡開放系で自発的に形成される空間的パターンや時間的リズムの研究、つまり「無秩序から秩序を」の側の研究が進展していった。もともとは、チューリング<sup>7)</sup>が化学反応拡散系で一様状態の対称性が破れてパターンが形成され、これにより生物発生過程での形態形成が説明できる、としたことに始まる一連の研究は、物理、化学では大きな展開を見せたという

ものの、目標としていた生命科学のほうではあまり見向きをされずとどまっていた。同じころ、遺伝子発現解析が進むにつれ、この遺伝子が発現すると別の遺伝子の発現を活性化ないし抑制し、という連鎖の詳細が得られていく。発生生物学を例にとると、この間、ホメオボックスの発見<sup>8)</sup>に象徴されるような著しい進展を見せた遺伝子側の研究と散逸構造は何のつながりもないままとなる。実際、表皮のパタンといった表面的なことではなくて、生物の形態形成の骨格となる問題にリズム、パタンが働いているという確認は90年代末のブルキエらによる体節形成での遺伝子発現振動の発見<sup>9)</sup>まで待たなければならなかった。

この間、分子生物学は、ある意味、「秩序から秩序を」生んでいく過程の記述に華々しく成功したとも言える。しかしその連鎖の中に新しい物理を、という当初の目標は達成したとは言い難い。生物物理としては分子機械でのルースカップリング説という、大沢文夫の提唱<sup>10)</sup>があったというものの、いまだ生命の持つ全体性、自主性といったシステムの物理学を形成するには至っていない。多くの場合、物理学は測定の新技術導入には大きな役割を果たしたけれども分子生物側のミクロな秩序と生物のマクロな状態の相補性の理解につながるような概念レベルの提案には至らないままとなっていた。

## 2. 新たなる波

しかし、この十数年で、生命現象への物理学的アプローチが、新しい次元に入って来たように見える。単に物理学を技術として使うのではなく生物状態の現象論あるいは生物システムの統計力学とでも言うべき分野の構築が始まっているとも言えるかもしれない。この発展の背景には以下のような実験、理論の展開があると考えられる。

### (a) 実験的技術の大幅な進歩

蛍光タンパク、マイクロアレイ(DNAチップ)、フローサイトメトリ(セルソータ)等の技術の急

速な進歩があり、細胞内のタンパク量などのゆらぎや分布の定量的測定が（まだ不十分な点もあるとはいうものの）可能になった。それにより、これまでではしばしばあいまいな表現になっていた「生物の柔軟性」が「ゆらぎ」との関連で、定量的な科学の対象になってきた。

#### (b) 統計物理特にマクロ現象論の進歩

70年代後半以降の統計力学の進歩により、「ミクロの詳細によらずに普遍的性質を理解する」立場が確立した。これとともに、確率過程や力学系の理論が進展した。一方、大自由度力学系の研究で、内部状態を持った要素が相互作用する際の基本的性質が明らかになってきた。これによって、これまでの「単純化しすぎて本質を外した」轍を踏まらずに、生きている状態の現象論を物理学として定式化できる可能性が出てきた。

とはいえ、従来の物理を、計測や解析の「技術」として用いて生物にあてはめるだけでは、これまでの轍を踏むことになる。また、データをもとに詳細な生物モデルを作る際に、力学系や確率微分方程式の手法を用いる、といったことも盛んであるが、もし単なる応用だとすれば、これも「理論物理学」としてさして楽しいわけではない。では、ミクロとマクロの階層間の相補性をとらえた、生命システムの普遍的な理論はいかにして可能なのだろうか。

熱力学が「平衡状態とその間の遷移」という切口を作ることにより、自然の普遍構造を明らかにしたことを思い出そう。これに対し、生命システムには、分子の複製、細胞の増殖、個体の増殖で見られるように、すべての階層で「増える」という潜在的性質を持った「状態」である。そこで、「(定常)成長状態とその間の遷移」という切口で、生命の普遍的性質の一面を切り出せないだろうか？ もちろん、こうした考えの先駆はダーウィンの進化論にある。ただ、現在の数理的進化理論では、増える要素の内部自由度やダイナミクスは考えずに、要素（個体）に適応度（子孫を残す度合）だけを与えて記述している。これに対して (a) (b) の進歩

を踏まえて「内部状態を持った要素の（定常）成長状態へのマクロ現象論+統計力学」を作っていけば、生命の持つ、複製、代謝、遺伝、分化、発生、進化への普遍的性質が理解できるのではないだろうか。

この方向の研究の進展について、畏れ多くも、シュレーディンガーと同名の書を59年後に著した<sup>10)</sup>（原稿を依頼されたのも、そのためなのだろう）。その内容については拙著を参考にさせていただくとして、ここでは、シュレーディンガーの提示した問題と関連する点について少しだけ論じたい。

#### (i) 遺伝を担う分子と細胞（個体）

##### ——ミクロ-マクロの関係

遺伝子が生物のマクロな秩序をいかに形作っていくのかという問題を考えるために、そもそも遺伝情報を担うとは何を意味するのかにたちかえって考えてみた<sup>10,11)</sup>。分子の構造という視点ではなく、分子が細胞複製の中で果たす役割に関する運動論的な観点からの考察である。分子が遺伝を担うと見なせるためには (A) 相対的に細胞の性質を強くコントロールする (B) それが細胞複製を通してよく保存されるという2つの性質を満たすはずである。ところが、核酸 (DNA) とタンパクの関係を考えて、互いに互いがないと増えられないという相互依存的なもの、つまり相互触媒関係を満たすものである。では、互いが必要なのに、なぜその一方の分子、つまり核酸の側が遺伝を担う分子として (A) (B) の要件を満たすようになっているのであろうか。そのために2種類の分子が相互に触媒しながら増えていく系を理論的考察および数値実験により調べた。その結果、相互触媒で増えていくシステムでは、合成が遅くて少数個しかない分子の側が (A) (B) を満たすようになることが見出された。このような少数分子が複製の維持と進化に果たす役割は、人工複製系の実験でも明らかにされている。この結果は、非周期性結晶と見なせる高分子が情報を蓄えるというシュレーディンガーの見方に対して、蓄えられたものが他の分子との関係において遺伝情報として働くため

の運動論的考察を与えたものであり、分子が細胞複製をコントロールするというマイクロ-マクロ関係の理解へ向けた第一歩である。

### (ii) ミクロとマクロの相補性

ミクロとマクロという点に関して言えば、生命システムは一般に内部状態を持つ要素とその集団という、異なる大きさや時間スケールを持つ階層からなる。分子の複製と細胞の複製、そして多細胞からなる個体の発生といった階層である。これらの間には大きなスケールの違いがあるにも関わらず、各レベルで整合した複製過程が続いている。このような、秩序から秩序への再生産過程が各レベルで続くためには、何か普遍的な拘束があるのではないだろうか。

こうした観点にたつて、まず、多くの触媒反応のネットワークからなる細胞モデルを考え、「自分とほぼ同じ組成を持つ細胞を複製し続けられる」状態がどのような性質を持つかを調べた。その結果、この細胞が定常的に自己複製していく場合、細胞内の各成分量を多い順に並べると、その順位と量が逆比例するという法則が見出された。一方で、複製を続けた多くの細胞にわたって、それぞれの成分量の分布を求めると、対数正規分布に従う。これらの法則は細胞の状態が臨界点に近いことの理論的帰結であり、モデルの詳細によらず、自己複製する細胞では常に成り立っている。さらには実験的にも、現在の様々な細胞に対して、この両法則が、遺伝子発現を測るマイクロアレイや蛍光タンパクの量分布の測定によって確認された<sup>10,12)</sup>。注意すべきは、これらの性質が、個々の分子の複製と細胞全体の複製が両立するという条件下で導かれている点である。つまり、「増えていく」という生命システムの満たすべき条件のもとで、個々の要素と全体が整合しているということが拘束を与えている。

要素と全体がともに増えられる、という要請は、細胞とその集団である多細胞生物でも成り立つ。一般に細胞が分裂していけば、まわりに細胞が密集してくるのでそれらは互いに影響を及ぼしあう。

つまり、多細胞系を考えなければならない。そこで、内部に触媒反応ネットワークを持つ細胞が化学成分のやりとりを通して相互作用するモデルを調べた。この結果、初期の細胞(幹細胞)が成分の(カオス的な)振動を示すと、自発的な細胞分化が生じて、1細胞増殖と細胞集団増殖の整合性がとれることが見出されている<sup>10,13)</sup>(なお、カオス振動の実験的な検証はまだであるが、幹細胞で遺伝子発現が振動し、その状態がゆっくり遷移していくことは最近見出されている<sup>14)</sup>)。

### (iii) 遺伝子と表現型の関係

遺伝子が個体の発生過程のダイナミクスの規則を与え、それによりマクロな表現型が決められる。このようにミクロからマクロへの流れが決めている一方で、進化は表現型を通して行われ、その選択を通して遺伝子が選ばれて次世代へ伝わる。この進化過程が定常的に続いていくのであればマクロからミクロへの過程が生じる。ワディントンが遺伝的同化<sup>15)</sup>と呼んだように。

要するに、遺伝子 → (発生) → 表現型 → (進化) → 遺伝子という循環を通して、ミクロとマクロの相互関係が形成されている。ここで、発生過程の部分はダイナミックな過程で、そこにはノイズが伴う。そのために同じ遺伝子を持った個体でも表現型はゆらぐ。発生過程のノイズによる非遺伝的ゆらぎである。一方で、進化はランダムな突然変異と選択からなるので、遺伝子の分散による表現型のゆらぎが生まれる。遺伝子 → 発生 → 表現型の過程がどんなものであってもよいのであれば、この2種類のゆらぎの間に特別な関係はないはずである。しかし、適当な発生過程を含むさまざまなモデルの進化実験を計算機内で行ってみると、進化を通して2つのゆらぎの間に比例関係が生じてくる。理論的にも、もし上記の循環過程が定常的にまわり、安定した進化が続くという条件を課すことで、両者の間の比例関係を導くことができる<sup>10,16)</sup>。

実は、このような遺伝子レベルと表現型レベルの整合性の考え方の源流は、ミクロとマクロの整

合性によってブラウン運動の理論を導いたアインシュタインに遡る<sup>5)</sup>。これにより、揺動と応答の間の比例関係が導かれたのであった。進化の場合、集団遺伝学により遺伝子によるゆらぎと進化の速度の比例関係が示されているので、上で述べた比例関係から、結果として、非遺伝的な表現型のゆらぎと進化速度の間の比例関係が示される。つまり、発生過程でのノイズによって各個体の性質がどれだけゆらぐかの度合いと環境に反応してその性質がどれだけ進化しやすいかの度合いが比例している、という、進化揺動応答関係が導かれる。

これと関連して、大腸菌の中に導入したタンパクの蛍光を強めるという人工進化実験を行った<sup>17)</sup>。蛍光タンパクを合成する遺伝子が大腸菌に導入し、この大腸菌に世代ごとに突然変異を加えていって、より強く蛍光を発した大腸菌を選択していく。ここで同じ遺伝子を持った細胞でも蛍光の度合いは一定でない。この蛍光の強さの分散を揺動、遺伝子の変異による蛍光の強さ（の平均値）の上昇を応答として、両者の関係を調べてみた。実験結果によれば、この両者に正の相関が見出され、揺動応答関係を支持するデータが得られている。

以上のような、マクロな表現型のゆらぎと進化の関係や表現型の安定性に関する研究は最近広く進められている。一方で、遺伝子発現機構のミクロな研究も盛んであるが、理論的にはミクロ-マクロの対応関係やその安定性の研究が注目されている。こうしてみると、シュレーディンガーの前半部と後半部の関係は、ミクロ側においていくのではなく、ミクロ-マクロ間の整合性を追求することで見えてくるのではないだろうか。

#### (iv) ふたたび非平衡問題へ

では、負のエントロピーを食べていかなければならないというシュレーディンガー後半部の問題はどのようなのであろうか。もちろん、生命システムの状態は熱平衡状態ではなくて非平衡条件下での流れを通して維持されているのは確かなのであろう。ただし、生命系の場合、外部の誰かが非平衡条件を課してくれるわけではないので、その条件

は自身が作り、それが分裂を通して伝搬していかねばならない。生命の起源を考えれば、もちろん、外部にある何らかのエネルギー流がその前段階として必要だったのであろうが、それを維持するための内的な構造も形成されねばならなかっただろう。意外なことに、非平衡開放系があれば構造が作られる、という散逸構造での研究の進展<sup>3)</sup>に比して、非平衡条件がいかに再生産されていくのか、という研究問題はあまり扱われていない。ここで植物のタネが長期にわたって熱平衡状態に落ちないこと、あるいはバクテリアなどで増えずに「眠っている」ような状態が長期存続することを思い起こしてみよう。そうすると、そもそも外部からのエネルギーや物質の流れがあまりない閉ざされた系でも、非平衡状態が長期維持されていると考えられる。一方で物理においてもガラス状態のように容易に平衡状態に落ちない状態が存在している。では、複雑な化学反応の集合系でそのような非平衡状態維持は可能なのだろうか。触媒反応の集まりからなる系のシミュレーションからなる系でそうした状態が普遍的に存在することを最近見出した<sup>18)</sup>。ある成分の量とそれを緩和させるための触媒の量の間に負の相関があることで非平衡性の維持が長期間続くのである。この状態が再生産されていけば、熱平衡に落ちることを先送りした、秩序から秩序への「自転車操業」が可能になるだろう。

### 3. まとめにかえて

19世紀に成功をおさめたマクロな熱力学とダーウィンの進化論に比して、20世紀は物理では量子力学、生物学では分子生物学というように、ミクロへと向かう潮流が席捲した時代であった。シュレーディンガーの本の前半部の煌めきはその産物とも言えよう。しかし生命を理解する上では、後半部のあいまいさをいかに科学として成立させていくかは避けられない課題であろう。一方で生物学者側でも、分子を追うだけでなく、適応性、安定性、進化性といった、マクロなシステムの性質をゆらぎやダイナミクスと結びつけて理解しよう

という潮流が現れ、先駆者、ワディントンの再評価も急速に進んでいる<sup>19)</sup>。ミクロとマクロの整合性を真剣に考えたアインシュタインの精神を受け継いで、シュレーディンガーの残した課題に応え、生きている状態の理論を目指していきたい<sup>20)</sup>。

謝辞：ここで触れた進化に関する研究はアインシュタイン奇跡の年100年記念(2005)から始まり、ワディントン生誕100年(2007)を経て、本年ダーウィン生誕200年へと進めてきているものである。インスピレーションの源となった巨人たち、それから、古澤力、四方哲也、栗津暁紀、高木拓明の各氏に感謝したい。

また本篇脱稿後に出版された書評(和田昭允,「蛋白質,核酸,酵素54」(2004)879)でも拙著<sup>10)</sup>をシュレーディンガー本<sup>1)</sup>と並べて論じていただいた。心から感謝するとともに期待にそうべく、一層、チャレンジしていきたい。

#### 参考文献

- 1) E. Schrödinger, "What is Life" 1944 (翻訳『生命とは何か』は1948年版。岩波新書(現在は文庫))。
- 2) 大沢文夫「蛋白質,核酸,酵素49」(2004)593:(拙著10)の書評。その第2版の扉に再録されている)。
- 3) G. Nicolis and I. Prigogine, "Self-organization in Nonequilibrium Systems" (Wiley, 1977) (翻訳『散逸構造』, 岩波書店)。
- 4) E.P. Fischer and C. Lipson, "Thinking about Science: Max Delbruck and the origins of molecular biology" 1998, W.W. Norton & Co. (翻訳,『分子生物学の誕生—マックス・デルブリュックの生涯』, 朝日新聞社)。
- 5) Einstein A., Investigation on the Theory of Brownian Movement, (Collection of papers ed. by R. Furth), Dover, 1956 (republishation from 1926). Einstein 論文選集(共立出版)に関連論文が訳されている。
- 6) Turing, A.M. (1952). The chemical basis of morphogenesis *Phil. Trans. Roy. Soc. B*, 237, 37-72.
- 7) W. Gehring, "Master Control Genes in Development and Evolution: The Homeobox Story", Yale Univ. Press, 1998 (翻訳,『ホメオボックスストーリー』, 東京大学出版会)。
- 8) Palmeirim I, Henrique D, Ish-Horowicz D, Pourquie O. 1997. Avian hairy gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis. *Cell* 91:639-648.
- 9) 大沢文夫『講座 生物物理』, 丸善, 1998.
- 10) 金子邦彦『生命とは何か—複雑系生命論序説』, 東京大学出版会, 2003, 第2版は副題 複雑系生命科学へ(2009)ただし, 英語版の題は "Life: An Introduction to Complex Systems Biology" (Springer 2006).
- 11) Kaneko K, Yomo T. 2002. On a kinetic origin of heredity: minority control in replicating molecules. *J. Theor. Biol.* 312:563-576.
- 12) C. Furusawa and K. Kaneko; Zipf's Law in gene expression, *Phys. Rev. Lett.*, 90 (2003) 088102: C. Furusawa, T. Suzuki, A. Kashiwagi, T. Yomo, and K. Kaneko; Ubiquity of Log-normal Distributions in Intra-cellular Reaction Dynamics; *BIO-PHYSICS*, 1 (2005) 25.
- 13) Furusawa, C. and Kaneko, K.; Theory of Robustness of Irreversible Differentiation in a Stem Cell System: Chaos Hypothesis; *J. Theor. Biol.* 209 (2001) 395-416; Chaotic Expression Dynamics Implies Pluripotency: When Theory and Experimentation Meet, *Biology Direct* 4 (2009) 17.
- 14) Shimojo H, Ohtsuka T, Kageyama R: Oscillations in Notch Signaling Regulate Maintenance of Neural Progenitors. *Neuron* 2008, 58: 52-64; Chang HH, et al.: Transcriptome-wide noise controls lineage choice in mammalian progenitor cells. *Nature* 2008, 453:544-548.
- 15) Waddington C.H. (1957). The Strategy of the Genes. London: George Allen & Unwin.
- 16) Kaneko, K. and Furusawa, C: An evolutionary relationship between genetic variation and phenotypic fluctuation, *J. Theor. Biol.*, 2006, **240**, pp.78-86; Kaneko K.: Evolution of robustness to noise and mutation in gene expression dynamics, *PLoS ONE*, 2007, **2**, e434.
- 17) K. Sato, Y. Ito, T. Yomo, and K. Kaneko: On the Relation between Fluctuation and Response in Biological Systems; *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 14086-14090.
- 18) A. Awazu and K. Kaneko: Relaxation to Equilibrium Can Be Hindered by Transient Dissipative Structures *Phys. Rev. Lett.* **92** (2004) 258302; "Glassy" Relaxation in Catalytic Reaction Networks, プレプリント。
- 19) Kirschner, M.W., and Gerhart J.C., "The Plausibility of Life", Yale Univ. Press, 2005; S.F. Gilbert and D. Epel, "Ecological Developmental Biology", Sinauer Assoc. 2009.
- 20) K. Kaneko: "Relationship among Phenotypic Plasticity, Genetic and Epigenetic Fluctuations, Robustness, and Evolvability; Waddington's Legacy revisited under the Spirit of Einstein" *J Biological Science*, in press.

(かねこ・くにひこ, 東京大学大学院総合文化研究科, ERATO 複雑系生命プロジェクト)