

細胞分化の不可逆性とその巻き戻し

金子邦彦



1 はじめに

とかく世の中は不可逆性に満ちている。覆水盆に返らず、少年老い易くあまたある将来の夢は次第に減じていき、嘆けども死者はよみがえらない。さまでの切実なる思いはさて措くとしても、物理学は物理学なりに時間の矢を表現してきた。スノーをして、シエイクスピアを読むことと等水準の教養とせしめた熱力学第二法則である。閉じた系ではエントロピーは減少しないと、第二種永久機関の不可能性としても表現されるこの法則は、不等式、不可能性といった形で表現される数少ない法則である。その大きな意義は論を待たぬとしても、一方であまたある不可逆性をどこまで表現できたのかを考えるといささか心もとない。

もちろん、いかなる「物理帝国主義者」をもってしても、はじめに述べたような切実たる不可逆性が近い将来、物理学として表現で

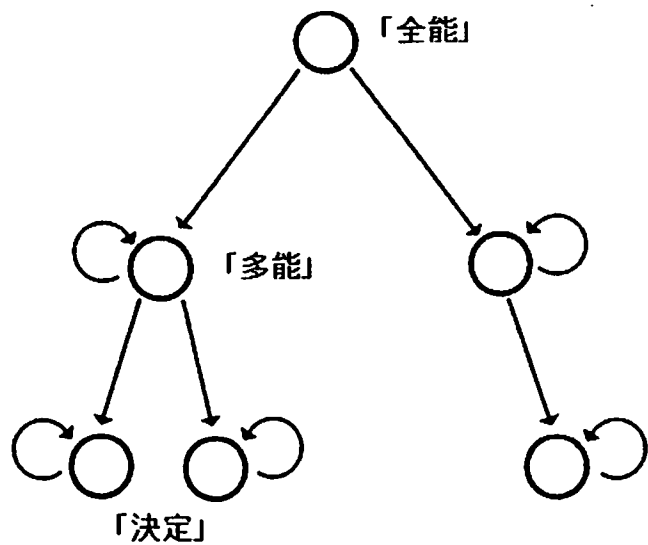


図1

るだろうか。この場合、安直にエントロピーをそのまま用いるという意味では決してない。同じ量を使うという意味ではなく、同じような思考の形式、数学的な定式化を試みる、あるいは問題に依りて数理的な新しい記述をつくる、ということである。ここでは、攻撃すべき不可逆性の問題として生物学的不可逆性、より具体的には発

生とは断じられないであろう。ここで、文学としてではなく物理として表現するという際には、不可逆性をあらわす量が定義され、他の量と関係づけられ、実験的に測定でき、そしてその量が時間とともに一方向で変化すると考えられる由来を理解でき、どこまでその量を操作できるか、といったことがその要件となる。熱力学第二法則の場合は、閉じた系で遷移できる状態順序をあらわすエントロピーの導入、クラウジウスによる熱、温度との関係、そして熱量を通した測定があり、準静過程からのはずれとしてのエントロピー不等式があり、そしてエントロピーを減らすためには外部に捨てるという操作が必要となるという表現である。さらには、統計力学では分子の位置、速度（と内部自由度）の配置の場合の数が多いほうが起こりやすいという立場からのエントロピーの定式化、不可逆性の解釈が行われるに至った。

では、他の不可逆性にもこうした定式化をおこなえる可能性があ

生における細胞分化の不可逆性を話を限る。というのはこの数十年、細胞分化における「時間の矢」の問題が実験的に論述され、定式化される可能性が垣間見られてきたからである。ポールは理論側に投げられており、新たな実験の設定を提唱できる理論が待たれている段階とも思えるからである。

多細胞生物においては図1に模式的に描いたような分化過程が存在する。まず全能性の細胞、他の細胞タイプすべてを生成しうる能力を保った細胞が存在する。その全能性を持った細胞から他のタイプへと分化する。分化した場合、図のような枝分かれを経て多能性の幹細胞が生まれる。これは全てのタイプを作り出すわけではないが、枝分かれの下流にある細胞群を作り出しうる。たとえば造血幹細胞は血液中の細胞へと分化する能力を有するが他の細胞種（たとえば神経細胞）には（正常発生過程では）分化しない。このような幹細胞からの枝分かれの過程を経てついに自分自身をつくるだけの決定した細胞へと至る。つまり、正常な発生過程においては、他の細胞へと分化しうる能力は分裂とともに減少していく。初期にあった可能性は次第に失われていく。この意味で、正常発生の細胞分化過程では不可逆性が存在する¹⁾。

上で、不可逆性を述べた際に、「正常な発生過程では」という条件をつけた。というのは、なんらかの外部からの操作を行えば、ある程度までは分化の不可逆性を巻き戻すことができるからである。実際、自身を複製するだけの「決定した」細胞でも、そうした操作によつては、枝分かれの上流へと戻しうる。たとえば、決定した細胞の核を別な細胞へ移植して、そこから全能性を回復させることも

できる。これは、植物では以前から行われていたが²⁾、動物では Gurdon^らがカエルの体細胞クローンをつくることに成功したのが最初であり、実際彼は一貫して可逆・不可逆の問題意識で研究を行っている。その後、Cambell、Wilmut^らにより哺乳類でも体細胞クローンが(飢餓状態を経ることで)つくられた。羊の「ドリー」である⁴⁾。また、最近、高橋、山中^らが、決定した細胞(線維芽細胞)のいくつかの遺伝子発現を活性化することで、多能性を回復させることに成功した⁵⁾。誘導された多能性細胞(Induced Pluripotent Cell)と名づけられたこの研究は、大きな話題となっている。

では、こうした、正常発生過程での、分化の「不可逆性」の由来は何であり、分化を巻き戻すための操作には何が必要なのだろうか。まず、ここでは正常な発生過程での不可逆性がどのように特徴づけられるのかを考え、ついでその特徴づけからどうすれば分化の巻き戻しが可能かについて議論したい。

II マクロに大雑把に眺めたときの不可逆性の表現——可塑性減少則

不可逆性というのは一方向の変化であるので、分化過程を通して単調に変化していく量の存在を、とりあえずの出発点として仮定しよう。今、分化で減少していくのは、他の細胞へと変化しうる能力であるので、細胞の「可塑性」(Plasticity)をこの単調変化量として採用しよう。可塑性とは、外部環境の変化に対して細胞の状態がどれだけ変化するか、という変わりやすさを記述するものだからで、ある。ただし、この段階では、変化する細胞の状態量がどう定量的

にあらわされるかははっきりさせはせずにおく。この可塑性の測定については後で議論する。

閉じた環境で、増殖分裂していく細胞では可塑性は減少する¹⁾

では、こうした可塑性という量を仮定すると不可逆性を理解できるだろうか。例えば、変化しやすい状態Aと変化しにくい状態Bがあり、AからBの変化が起こりうる場合を考えてみよう。すると、このシステムが孤立して存在している場合には、AからはA→AないしA→Bの両方の遷移があり、一方、BからはB→Bしか起こらない。とすると、当然ながらBはBのまままでいてAからBのみ遷移が起きるので、しだいに状態はBにひきこまれていく。これを一般化すれば、外部からの影響が変化しないままで、ある要素が増えていく場合には、しだいに変化しにくい状態をもった細胞へと移行していき、ついには自分をつくるだけの状態に至ると推論される。要するに、閉じた条件の中で増殖分裂していく細胞で、可塑性は減少すると予想される。

時間順序に次いで、可塑性の異なる細胞を接触させた場合の振舞いについて考えてみよう。可塑性が細胞状態の変化させられやすさであることに注目すれば、「可塑性が高いものと低いものが接触した場合、高い側のほうが変化させられる」と予想される。これに関連して、発生過程では「誘導」という言葉がしばしば用いられる。ある細胞集団と別な細胞集団が接触した場合に、一方の集団の細胞がその状態を変えて別な組織へ変化させられる現象である。この場合、細胞どうしは互いに影響しあっているのだから、一方的に片方

が変化させられるかは自明ではない。相互作用の結果として片側のほうが相対的により多く変化させられる現象と考えられる。そこで、今の立場では、可塑性の高い側が低い側によって誘導させられるという仮説をたててもよいであろう。ただし、この段階では可塑性をいかに測るか述べていないので、あまり意味のある言明ではない。

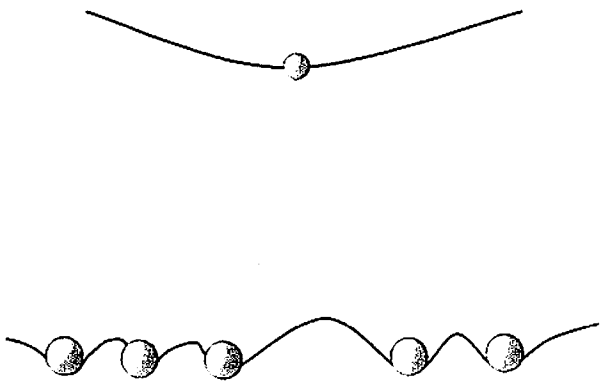


図 2

後にその提案を行なうが、その結果、次節でのモデルで具体的に検証が可能になる。

では、細胞が分化していくつかのタイプをつくるというのはこの立場からいかに理解できるだろうか。細胞の状態がいくつかの変数であらわされているとしよう。例えば、次節で見えるような細胞内の各種のタンパクの濃度(ないし遺伝子発現量)である。この「状態空間」の中の各点に可塑性が与えられるとすれば、その空間の中で可塑性の極小となる領域に状態は向かうであろう。一方、その可塑性の地形は発生過程とともに少しずつ変化し、新たな極小点が生まれたりするであろう。こうした「epigenetic landscape」(後生的地形)により順次、安定した細胞タイプが作られること自体は Waddington⁽²⁾により提唱されている(図2)。これを可塑性の減少則と結び付け、細胞状態の力学系の言葉で理解しようというのがわれわれの立場である¹⁾。

力学系は状態の時間的发展を追う数学的形式である。例えば化学成分や遺伝子発現の組で状態をあらわし、その変化を状態空間の中の軌跡として表現する。つまり、状態空間中には時間発展のための矢印が描かれており、それにそって状態は変化していく。この矢印にそった運動の結果で落ち着いた先はアトラクターと呼ばれる(図3)。今、この矢印は細胞内の遺伝子発現や化学反応の式であらわされ、その規則は遺伝子で与えられているので、多細胞生物一個体の各細胞では共通である。そこでもし、細胞の状態發展を記述する力学系が複数のアトラクターを持つのであれば、各細胞タイプを異なるアトラクターとして解釈できるであろう¹⁾、⁹⁾、¹⁰⁾。細胞に

外部から影響を与えたときに、どのアトラクターが遷移させられやすいかがここで言う可塑性である。

このような可塑性という順序関係を仮定すると、実験の解釈と予言が可能になってくる。そのために浅島らによる操作実験をとりあげてみよう(1)(2)。彼らは、カエルの卵のうち動物極側にあるアニマルキャップとよばれる部分から細胞をとりだし、その細胞集団をアクチビンというタンパク質分子の溶液にしばらく浸し、その後、この細胞集団を溶液の中からとりだし、培養した。この際、浸したアクチビン溶液の濃度の違いによって、心筋、脊索、骨格筋などへの分化が誘導される。つまり、濃度の違いという順序で、組織(ないし細胞タイプ)を順序づけられた。

もちろん、これは人工的に組織をつくりだす上で重要な結果であるが、ここで議論したいのは、むしろ可塑性の順序を考えていく上でのこの実験の重要性である。まず、アクチビンは発生過程で重要な役割を果たしている分子であるが、発生がこの分子だけでコントロールされているものではないし、この組織構築の実験で用いたような高い濃度は実際の発生過程では実現していない。つまり、正常な発生過程とはかなり違うことを行ったにもかかわらず、正常発生過程と同じ組織が形成されたのである。このことは、細胞タイプが、安定した落ち着き先、力学系で言うところのアトラクターとして存在していて、きつちりとした制御を行わなくても、各細胞タイプへと向かう谷が存在していることを示唆する。

浅島らの結果を用いれば、抽象的議論であった可塑性ポテンシャルを実際に描きだすことができる。アクチビンの溶液に浸した結果、

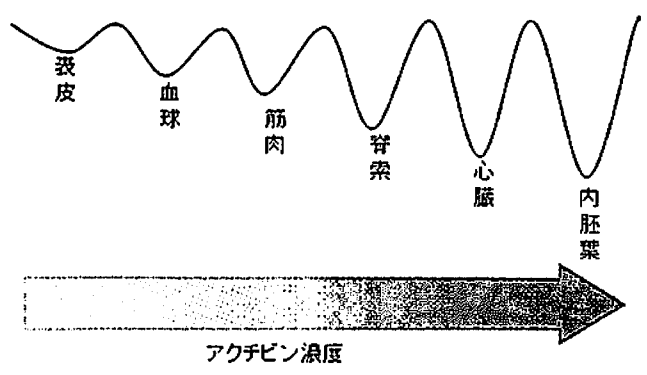
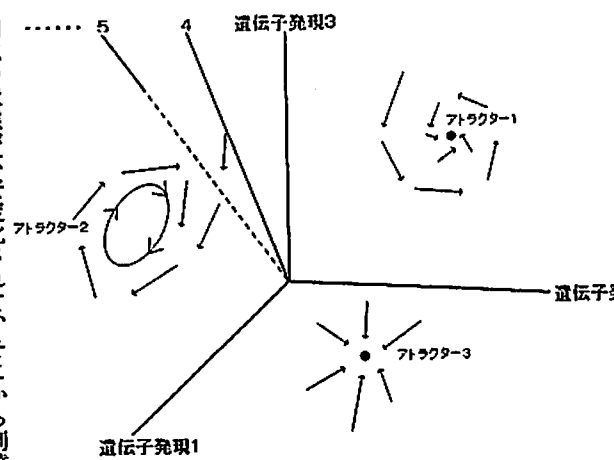


図4

態への誘導にどれだけアクチビンを要したかの順序は、それぞれの状態の可塑性の順序に合致する。こうして図4のような可塑性ポテンシャルを描けば実験結果が説明できる(詳細は論文(8)に譲りたい)。では、この可塑性順序をもとに何か実験的予言ができないだろうか? 既に述べた誘導の際の順序と可塑性の関係を思い起こそう。

図3



細胞の状態が不安定化されて、そこから到達しにくかった状態へのパスが開けてくると考えられる。すると、アクチビンの濃度が高いほど、到達しにくい組織へのパスが開けるとも考えられる。このようにアクチビンの効果を揺さぶるものとみなそう。はじめの未分化の細胞の状態は可塑性が高い状態である。そこである細胞状

すると、可塑性の低い状態と高い状態を接触させれば、高い側が変わると予想される。まず、この予想は発生過程での誘導と符合している。第二にこの立場で実験を企画してみた。高濃度のアクチビンに浸した細胞群と低濃度のものに浸した細胞群を接触させるのである。上の可塑性現象論が正しければ、低濃度に浸したほうが可塑性が高いので、この接触の結果、低濃度のほうが変化させられる(誘導させられる)と予想される。実験結果はそのとおりになる(8)。

こうした、相互作用による可塑性変化の過程は、原腸陥入にもあてはめられる。原腸陥入では、細胞集団が折りたたまれることで、いまままで遠く離れていた細胞が接触し始める。この接触の結果、新しい相互作用が生まれるので、もとの細胞状態が不安定化する。アクチビンの溶液に浸したときのように、可塑性のポテンシャルの谷をのぼって、遠くへと飛ばされる。この陥入に際して、初期に遠くの細胞集団と接触して長く相互作用を受けていた細胞ほど、可塑性ポテンシャルの大きな谷を越えて、「離れた」組織まで到達させられるだろう。言い換えると、アクチビンの濃度をあげることと原腸陥入に際しての接触時間を増すことが対応している。そこで、誘導された組織を原腸陥入の際の接触時間の順に並べたものと、アクチビン量の順で生成された組織を並べたものとが一致すると予想される。実際、アクチビン濃度での脊索、腎臓、筋肉の順序と、原腸陥入の際の順序は合致している(8)。

では可塑性という抽象的な量は実験的にはどのように求められるだろうか?

(i) 反応能 (competence)
 可塑性は外部や環境への変化しやすさであるから、外部シグナルに対して細胞内の状態がどれだけ変化するか度合いをあらわすものである。このような指標として細胞生物学では反応能という量が用いられている。細胞外からのシグナル分子が遺伝子の発現にどれだけの影響を及ぼすかの変化率である。これはまさにここで言う応答度合いであるが、レセプターが変化し、それがシグナル伝達系を經由し遺伝子発現の変化にまで至った総体なので、特定の分子や遺伝子だけの性質であらわされるような単純な指標ではない。

(ii) ゆらぎ
 状態のゆらぎが大きいと、その帰結として外からの操作に対しての応答率が大きくなる。これは元来は平衡熱力学の揺動応答関係として厳密に定式化されたものであるが、外からの操作が小さい場合には、外部環境の変化に対する細胞内状態の応答として、ある程度一般化できる¹⁾。今、可塑性は環境条件の変化に対しての状態の変化しやすさであるから、環境を変化させる前にもとも存在した自発的揺らぎと比例 (相関) していると考えるであろう。そこで揺らぎは可塑性の指標たりうる。

(iii) 遺伝子発現パタンの多様性や変動 (後述)
 細胞の変化しやすさと遺伝子発現のパタンはなんらかの関係があるろう。これについては、細胞内の遺伝子発現ダイナミクスを考える必要があるので、次の節で議論したい。

相互作用、(iii) 細胞分裂に伴う細胞数の変化をとりいれたモデルを考える。一般に細胞が成長し増殖を行うためには、酵素の触媒機能により反応が増幅され、各化学成分が合成される必要がある。つまり、触媒反応による正のフィードバック過程が必要である。このような非線形のフィードバック過程により、化学成分の濃度は時間的に変動することがありうる。次に細胞は膜を通して外と化学物質のやりとりをしており、その影響はシグナル伝達を通して細胞内に及んでいる。こうした外とのやりとりによって細胞間の相互作用が生じる。最後に細胞の分裂は細胞内の状態がある条件をみたすと進行する。以上の要請だけでは (i) から (iii) の各過程のモデル化にはまだ様々な可能性があるが、そうしたさまざまなモデルを調べ、共通に現れる性質を調べてきた^{1) 15)}。

特に、最初に置いた細胞の状態、つまりいくつかの遺伝子の発現レベルが不規則な振動する場合を考える。この性質をもった細胞タイプSとする²⁾が同じタイプを複製していく。ところが、細胞数がある値以上になるととは異なるタイプの細胞 (この例ではタイプA、B) へと分化し始める。このAやBはSとは異なる化学的組成を持っている。ここでSが自身を複製するか、AやBに分化するかは確率的に起こっているときとみなせる。さらに細胞数が増していくとAから別なタイプA1、A2、A3等へのスイッチが起こる。一方、B、A1、A2、A3は同じタイプを複製するだけである。タイプの細胞は細胞生物学の言葉では、それから派生するすべての細胞種を生成するための万能細胞に対応し、AはA1、A2、A3へと分化する多能性を持ち、他のタイプは多能性を失った決定した

III 細胞モデルからの不可逆性

エントロピーでもしばしば分子的なイメージをしたほうが理解しやすいように、細胞状態の不可逆性についても、前節のマクロな現象論だけでなく要素レベルのダイナミクスをとりいれた議論が肝要であろう。そこで、細胞内の遺伝子発現や反応を出発点としたモデルを考え、その結果、細胞分化の不可逆性がどう現れてくるかを調べてみる^{1) 12) 15)}。

細胞の中では遺伝子の発現やそれによって触媒されたタンパク (酵素) の合成、さらにはそれによる遺伝子の複製、といった、多くの触媒反応が進行している。そこで、こうした反応ネットワークで化学成分の濃度がどう変化するかをモデルの出発点としよう。すると、その時間発展の結果各成分の濃度の組は初期条件によっていくつかの異なる状態 (アトラクター) におちこむ場合があるだろう。そのアトラクターごとに成分組成が異なるから、各アトラクターが分化した細胞状態に対応すると考えられる。前節でも触れた「細胞タイプIIアトラクター」描像である。この見方は細胞のタイプがどうできてくるかを考える上で基本的であるが、それだけでは、(1) 各アトラクターにおちいるための初期条件を細胞自身がいかに選択するのか、(2) 細胞分化の不可逆性が発生過程ともいかに進行するのかが理解できない。そのためには、内部に反応ダイナミクスを持った細胞が増えていきつつ相互作用するという視点が必要である。

そこで、(i) 細胞内の遺伝子発現ダイナミクス、(ii) 細胞間相互作用、(iii) 細胞分裂に伴う細胞数の変化をとりいれたモデルを考える。一般に細胞が成長し増殖を行うためには、酵素の触媒機能により反応が増幅され、各化学成分が合成される必要がある。つまり、触媒反応による正のフィードバック過程が必要である。このような非線形のフィードバック過程により、化学成分の濃度は時間的に変動することがありうる。次に細胞は膜を通して外と化学物質のやりとりをしており、その影響はシグナル伝達を通して細胞内に及んでいる。こうした外とのやりとりによって細胞間の相互作用が生じる。最後に細胞の分裂は細胞内の状態がある条件をみたすと進行する。以上の要請だけでは (i) から (iii) の各過程のモデル化にはまだ様々な可能性があるが、そうしたさまざまなモデルを調べ、共通に現れる性質を調べてきた^{1) 15)}。

この分化過程は各成分の状態空間で描くと図5のようになっていく。初期のS細胞は、関連する自由度 (遺伝子) が多く、それにより状態空間の広い領域を占めている。分化するにつれて、次第に狭い領域になり、決定した細胞では固定点のアトラクターに陥る。力学系の言葉で言うと、S細胞はカオスアトラクターとなっていて、時間的に不規則な濃度変化を示す。ここでカオスは決定論的な変化でありながら確率でしかとらえられない振り舞いをうむことに注意しよう。この結果、S→S、S→A、S→Bの選択は確率的になっている。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このような「確率的」な枝分かれをしていると考えられている (この確率の状態依存性と発生の安定性については文献¹⁵⁾を参照されたい)。なお、幹細胞のカオスのダイナミクスの実験的検証はまだない。ただし、最近見出された、幹細胞での状態遷移ダイナミクス¹⁶⁾ は示唆的である。

さて、それでは全能性から多能性、そして他の細胞へは分化できない決定した細胞へと至る不可逆性はこのモデルどう捉えられるのだろうか。SからA、AからA1、A2、A3に分化していく際に、減少していく量を見出せるであろうか。前節で「可塑性」としていた量を具体的に表現すれば、そのような不可逆性の指標となるだろうか。いまのところ、モデルの計算から各発生過程において、以下

のような指標をとると、分化とともに単調に減少していく。

(1) 化学成分の多様性の減少…最初に一つおいた細胞では、ほとんどの初期条件に対して初期の状態の細胞は多くの成分を含む。一部の遺伝子発現が突出して多いのではなく、いろいろ含んでいる。一方、全能性を失い逐次分化能を失っていくにつれて、だんだん、いくつかの化学成分の濃度が大きくなり、一部の化学成分が失われ、成分が特化していく。たとえば、およその指標として、成分の多様性のシャノン・エントロピーを導入してみれば、分化とともに減少していることがみてとれる。

(2) 可塑性の減少…環境条件がどの程度ずれたら、別なタイプへと変わってしまうかが可塑性の指標としてあげられる。そのために、各タイプの状態で、どれだけ相互作用項に変化があれば別なタイプへとスイッチしてしまうかを考える。つまり、この程度の大きさまでは相互作用の項を変化させても、もとのタイプに戻ってくる、という振動の最小限度の値である。別な言い方をすれば、この値は各細胞タイプの安定性の指標にほかならない。

たとえば、今の細胞モデルでは、仮に相互作用項を外からコントロールできるとし、その項をどの程度までずらしても細胞のタイプが維持されているかの度合いを求める。Sでは微小な変更でスイッチを起こしうる。一方A1、A2、A3ではずっと大きい振動を必要とする。それによって、これらの細胞タイプを順に並べることも可能である(例えば $S \sqrt{V} \sqrt{A_3}$)。

の成分の変動幅は減っていき、安定した細胞タイプに決定すると、変動は非常に小さくなる。たとえば図の例で、成分濃度の時間的な分散は、SからA、B、さらにAからA1、A2、A3と分化するにつれて小さくなっていく。

また、細胞内部ダイナミクスのカオスの度合いを求めてみた。例えば、細胞状態の力学系の Kolmogorov-Sinai エントロピーと呼ばれる量(ないしは正のリヤプノフ指数の和)である。この量は初期の幹細胞タイプSでは正となり、カオスの運動の証左となる。一方、分化が決定された細胞ではほぼ0となり、カオスは消えている。

以上のように、モデルの結果からでは、細胞分化の不可逆性は、力学系としての自由度の減少(細胞内部の化学成分の多様性の減少、アトラクターの安定性の増加)状態の可塑性の減少(揺らぎや変動の減少、として記述できる)。
この見方をとったときに、もう一度、可塑性の高いものと低いものを接触させたときの誘導について確認してみよう。簡単な例として、文献(9)では、上の細胞分化モデルで $S \rightarrow X$ 、 $S \rightarrow Y$ という分化が生じる場合をとり、細胞が分裂して空間的なパターンを形成していく様子を調べた。X、YはSから分化したのであるが、空間的にはXとYはタイプSを隔てていて、XSYというサンドイッチ的な構造を作り、XYは直接相互作用していない。この時に、可塑性を上述の変動度合いで測ったときに、 $S \sqrt{V} \sqrt{X}$ の順になっている。このとき、外部から操作してXとYを直接接触させてみる。するとYの状態が不安定化してそこからSが生じ、もとのサンドイッチ構

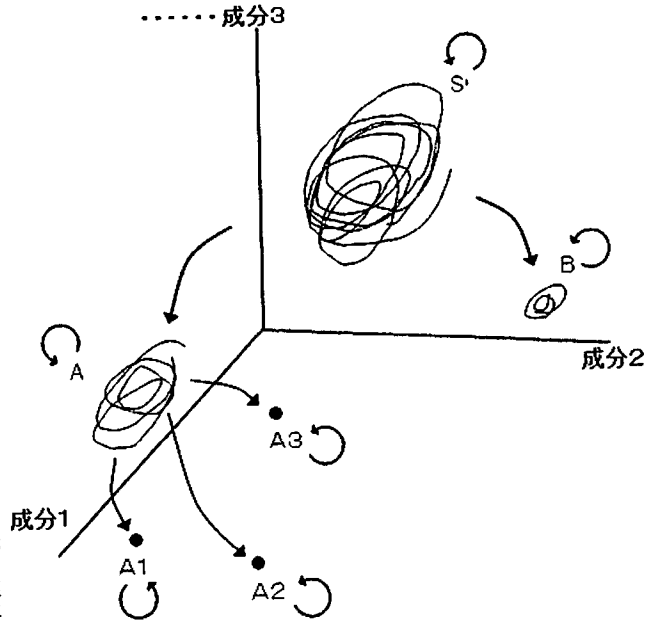


図5

(3) 内部状態の化学成分の時間的変動の減少…先に述べたように、可塑性(変化しやすさは状態のゆらぎの大きさと比例、ないし相関している。今のモデルでは各成分の濃度は自発的に変動する。そこで、この変動の度合いを測ってみる。初期のS細胞では、状態はカオス的に振動するので変動は大きい。分化していくにつれ、こ

造が復元される。一方でSとYの接触ではSからYへの分化が進行する。つまり、接触したときに誘導されやすい(変化されやすい)順番はS、Y、Xとなっており、変動で測った可塑性の順と合致している。
もちろん、ここでの細胞状態の「熱力学形式」には多くの問題が残っている。

まず、あたりまえのことだが「熱」に対応するものができていない。生物学者にきくと細胞の活きのよさ、活性、といったおぼろげな感覚を抱いているようにみえる。残念ながらあまりに漠として現段階ではどう記述するのかわかりにくい。しかし熱といえども、もともと「あつーい」といった感覚から始まり、熱、エネルギー、温度の違いをはっきりさせる、熱素説を退ける、などの長い歴史を経て定量化されたものであり、現段階で細胞の活性や可塑性がおぼろげであるからといって将来ともに定式化が不可能とはいえない。

次いで、自由度と量の問題である。最初にわれわれは、ある成分の濃度の変化しやすさと揺らぎで可塑性を定義した。これは統計力学の伝統に従えば自然なことである。他方、細胞内の遺伝子発現の多様性や発現の変動に有効に働いている自由度(遺伝子)の数で定義した可塑性も妥当であった。実際、ダイナミクスに関連している自由度(遺伝子)の数が減ると、各成分の変動幅も減り、揺らぎも変化しやすさも減る。では、量と自由度はいかに関連しているのだろうか。

一般に細胞内の化学成分の「種類」は、通常の物理系に比べて無

茶苦茶に多い。言いかえると、(アウオガドロ)数が大きいという通常の統計力学で用いられている極限とは別に、種類が多いという極限を考えた、別種の「統計力学形式」が必要かもしれない。それができてはじめて、種類(自由度)でみたときの可塑性と量でみたときの可塑性とを結びつけて理解できるのであろう。

IV 不可逆性を巻き戻す操作について

では、この細胞をはじめにあった「全能性」を持った状態に戻すにはどうしたらよいのだろうか？ 当然ながら、自由度(発現している遺伝子)が減少したのだから、それを回復すればよい、ということになる。

ここで、操作できる変数とそうでない変数を分けて考えるのが重要である。いま細胞の状態はその中の化学成分の量の組で記述されているのだから、細胞の中にある分子を全とつかえて、初期の条件に戻せば、戻せるのは当然である(熱力学においてもその中の分子の位置、速度の配置を指定したように変えることを許すのであれば、エントロピーを減らすことはできる)。問題は、われわれの可能な操作の範囲内でどうすれば戻るかである。

今、化学成分(遺伝子発現)の状態空間の中で自由度が落ちて分化したのであるから、いくつかの成分を導入してその濃度をあげて、自由度を回復させれば、当然戻ることになる。これは直接細胞内にその成分をいれるのもよいし、培地中でいくつかの成分を高めることでも可能であり、実際図5の例では、こうしてA1、A2、A3を適当な培地におけばSへ戻すことができる(1)(B)。

細胞でしか起こっていない。万能性を謳うのみならず、その限界を知らなくとも科学の大きな役割であらう。

謝辞：いねなる議論に関して古澤力氏、大沼清氏に感謝したい。また、図5作成にあたって三浦恭子さんに感謝いたします。

参考文献

- (一) 金子邦彦「生命とは何か——複雑系生命論序説」東大出版会、1100310、444pp K. Kaneko, *Life: An Introduction to Complex Systems Biology*, (Springer-Verlag New York Inc, 2006).
- (二) F.C. Steward, M.O. Mapes, and K. Mears, "Growth and Organized Development of Cultured Cells. II Organization in Cultures from Freely Suspended Cells." *Am. J. Bot.* 45(1958) 705-708.
- (三) Gurdin, J.B., Laskey, R.A., and Reeves, O.R. "The developmental capacity of nuclei transplanted from keratinized skin cells of adult frogs." *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 34 (1975) 93-112.
- (四) K.H.S. Campbell, J. McWhir, W.A. Ritchie, and I. Wilmut, "Sheep Cloned by Transfer from a Cultured Cell Line." *Nature* 380 (1996) 64-66.
- (五) Takahashi K. and Yamanaka S., Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 2006, 126, 663-676.
- (六) Takahashi K. et al., Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 2007, 131, 1-12.
- (七) Waddington C.H. (1957). *The Strategy of the Genes*. London : George Allen & Unwin.
- (八) K. Kaneko, K. Sato, T. Michiue, K. Okabayashi, K. Ohnuma, H. Danno,

この観点からすれば、複数の遺伝子を活性化することで細胞の多能性を回復させるといいう、最近のiPS細胞の構築(6)は、ここでの理論的「予言」の検証とみることもできる。ただし、たぐさんの自由度のうち、どれを活性化すればよいのか、どのくらいの数で活性化したときに戻せる確率が高いのかに関しては、理論は予言できていなかったし、今もできていない。その意味で、この実験的達成から理論側にボールが投げかけられている段階である。

熱力学の魅力は不可能性を述べた点にある。もちろん平衡状態とその間の遷移という適用限界があるにせよ、エネルギー変換に基づくわれわれの生活に限度があることを教えてくれた。では、生物学的不可逆性を巻き戻す際には何か限界がないのだろうか？ 大雑把な表現をすれば、エントロピーを減らすためには外に熱を捨てるという無駄をしなければいけなかったように、巻き戻すためには外に何か捨てなければいけないといった限界があるのではなからうか？ 遺伝子発現を巻き戻すためには代謝である程度以上の無駄をしなければいけない、というような。これまでの巻き戻し実験を思い起こしていただきたい。Gurdinでの核移植に際しては当然導入された核による遺伝子発現とそれまでにある細胞質からの代謝系の間になんらかの「摩擦」が生じるであろう。iPS細胞構築においても、活性化された遺伝子群とそれ以前の遺伝子発現パタンの間に何らかの干渉があるだろう。そこで、巻き戻すためには「無駄」が起きざるをえないと予想される。そのような解釈が成り立つかどうかは別として、Gurdinによる体細胞クローニング(6)でもiPS細胞の場合(6)でも、巻き戻しの成功確率はきわめて低く、ごく少数の

- and M. Asashim, Developmental Potential for Morphogenesis in Vivo and in Vitro. *J. Exp. Zool.* B, in press (2008).
- (九) S.A. Kauffman, "The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution." (Oxford University Press, 1993).
 - (10) G. Forgacs, S.A. Newman, *Biological Physics Of The Developing Embryo*. (Cambridge Univ Press, 2006).
 - (11) Arizumi T., Sawamura K., Uchiyama H. and Asashima M. (1991) Dose and time-dependent mesoderm induction and outgrowth formation by activin A in *Xenopus laevis*. *Int. J. Dev. Biol.* 35, 407-414.
 - (12) Kaneko, K. and Yomo, T. (1997) Isologous diversification: a theory of cell differentiation. *Bull. Math. Biol.* 59 139-196.
 - (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.
 - (14) C. Furusawa and K. Kaneko, "Robust Development as a Consequence of Generated Positional Information." *J. Theor. Biol.* 224 (2003) 413-435.
 - (15) Furusawa C. and Kaneko, K. (2006) Morphogenesis, Plasticity, and Irreversibility. *Int. Jour. Dev. Biol.* 50 223-232.
 - (16) Chang HH, Hemberg M, Barahona M, Ingber DE, Huang S. (2008) Transcription-wide noise controls lineage choice in mammalian progenitor cells. *Nature*. 453, 544-547.