

複雑系としての生命システムの論理を求めて

金子 邦彦

〈東京大学大学院総合文化研究科 153-8902 東京都目黒区駒場3-8-1 e-mail: kaneko@complex.c.u-tokyo.ac.jp〉

生命システムを内部のダイナミクスと相互作用が拮抗する増殖系の示す普遍的現象として捉え、発生過程、進化を議論する。理想化した細胞系として、内部での化学反応、細胞間相互作用、そして分裂からなる力学系を考える。その系の普遍的な性質として、多様な細胞のもととなる「幹細胞」から決まったタイプしか作れない細胞へと至る細胞分化過程が現れる。この結果を踏まえ、発生過程の安定性と不可逆性を熱力学と対比して議論する。ついで、この力学的分化の考え方を進化に適用し、相互作用による表現型の分化が遺伝型へ固定されるという、種分化の考え方を提示する。最後に、このような複雑系生命科学の立場での細胞生物学の実験について触れる。

1. はじめに

物理学の使命は自然における何らかの普遍的構造を引き出し、その論理を明らかにすることであろう。例えば、安定した巨視的システムの特性のある制限のもとで切り出した熱力学は、その普遍性において最も広い適用範囲を示している。では生命現象に対して何らかの普遍構造を切り出すことが可能だろうか。例えばダーウィン¹⁾は、増殖する系が必然的に持つ普遍構造として進化を捉えた。これは現在に至るまで生物学(あるいはもっと広く科学)における普遍構造の切出しとしてもっとも成功した例である。しかし、生物のプロセスを物理学として理解しようとすると、もう少し生体内の機構を含めて理解しなくてはならない。そこに普遍構造を探ろう—この流れ自体は分子生物学の誕生にとって大きな動機づけとなったと思われる。

実際、分子生物学は、ボアの述べた「相補性の考えを生命に」という意見に乗ったデルブリュックが推進したものであった。しかし、分子までおりていって矛盾を見つけようという彼の計画は、分子生物学の元祖としての名声とひきかえに、失敗に終わる。²⁾ 事実、現時点での分子生物学の生命観は極めて機械的であり、部分と全体の矛盾をはらんだ相補性といった影はみられない。進化論とむすびついて「よくできた分子部品を上手に組み合わせる」という、組合せ機械としての生命観が完成している。

では、生命に論理的な機械と異なる点を見ようとした試みはどうして失敗してしまったのだろうか。結局、ミクロまでおりていって^{*} 矛盾を、という考え方が一面的であったからではないだろうか。もし、生命の生命らしさを探ろうとすれば、部分と全体の相互循環関係、別な言い方をすれば部分から成り立つはずの全体が決まらないと部分の性質が決まらないという循環、を探らなければならず、それには部分の状態と全体の性質を両方考えた立場が必要である。³⁻⁶⁾ これは困難な課題であるが、幸いなことに我々は実験的にも理論的にもデルブリュックやボアよりもはるかに有利な立場にいると思われる。統計力学は集団現象への考え方を発展させてきたし、一方、カオスを中心とした

非線形力学系はミクロな差異がいかにマクロなレベルにつながるかを示した。ゆらぎのもつ特性やそれがもたらす多様なダイナミクスも明らかにされてきた。カオス結合系などの大自由度の非線形システムの研究は、ミクロとマクロの間の非自明でダイナミックな関係を提示してきた。

とはいものの、普遍的構造を考える立場は生命現象の理解にどこまで有効なのであろうか。まず、「安定性」に着目せよ、という視点は生命現象でも有効なはずである。熱力学が系と熱浴を分けることから出発するように、生命もある境界を持った系を出発点にするのは正しい(例えば細胞、個体など)。といっても、境界が厳密に区切られているのではなく、むしろ内部と外部との適度な切り方を形成することで安定した構造が現れてくるという方が正しいであろう。以下では、内部自由度を持ったユニットが相互作用をしながら増殖していくという最低限の「理想細胞系」を考え、それがもつ普遍的構造を引き出し、それにより発生や進化の満たす普遍的特性を探っていく。言い換えると、ダイナミックで部分と全体の相補性を持ち、さらにはその歴史性ゆえに構成的アプローチをとらざるをえない系として、生命現象を捉えようとしている。著者は複雑系(complex systems)をこの立場で用いており、^{5, 6, 9)} こみいいた(complicated)系との違いは認識していただきたい。後者はたくさんのがんばりがてらと絡み合っているけれど順にときほぐしていくべきだ、最終的には部品の重合せとして理解できる場合であり、これは生命の組合せ機械観での

* しばしば、量子力学こそが基本であると思う態度が物理学者には見られるが、量子力学は熱力学との整合性をミクロレベルまで保つべく作られたというのが正しいであろう。この論点を忘れて量子力学をマクロな実在の基本に据えようとした場合の興味深い失敗例(?)は D. Deutsch: *The Fabric of Reality* [訳: 「世界の究極理論は存在するか」(朝日出版社)] に見られる。とはいうものの、生命系の持つ部分と全体の相補的関係に対して、物理学者が量子力学を連想するのは無理からぬ点もあり、実際、細胞膜にボーズ凝縮によるコヒーレンスをみよう、脳に場の量子論をあてはめよう、等々続いている。しかし、残念ながら生体系においてマクロレベルまで量子的コヒーレンスが保たれているという兆候は見出されていない。重要なのは、いかにミクロ-マクロの相補的構造ができるかであり、量子力学から始めねば、というのは本末転倒の説りを受けざるをえないであろう。

立場である。

2. 構成的方法

とはいって、今の生命は非常にこみいっており、また歴史的産物であるから、何が本質かは今ある生命だけ見ていてもわからないし、ある性質が進化で偶然そうなっているのか生命システムの持つ必然なのかすら判然としない。そうした中で普遍構造を探るには構成的方法が有効であろう。構成的方法とはある世界を論理的に構築し、その中で何が普遍的であり、必然であるかを明らかにするものである。この際に世界を構築するには、現実に合わせようとして細部をごちゃごちゃと付け加えるのではなく、生命の理解につながる程度の最低限の過程だけを導入しておく。例えば要素が内部自由度を常に持つとか、要素の性質が多様化しうるとか、増殖できるとか、要素同士は完全に切り分けられずに常に相互干渉している、などの条件である。こうした構成条件のもとで必然的に現れる現象のクラスを探り、そのクラスとして現実世界を捉え直すのが構成的方法であり、その意味では「物理的なあまりに物理的な」道である。

こうした研究はむろん(i)「純粹思考実験」でも可能である。しかし、前節に述べたような部分と全体がダイナミックに相互循環する系への直感を我々はまだ十分に獲得していない。そこで、(ii)「コンピュータ思考実験」を行って、論理的な思考では到達しがたい直観を獲得するのも必要である。さらに、生物のように相手があまりに多様な自由度を持つ場合にはコンピュータ思考実験での構成においてでも、何かが不足している、ないしは細部と思って捨象していた過程の重要性を見落としている可能性がつきまとう。そこで、もう1つの方向、(iii)「実験室においての構成」が重要になってくる。実際、要素過程を導入して「可能世界での生物学」を探る試みを、これらの3種の構成的研究を組み合わせることで始めている。これについて以下で議論していこう。

3. 相互作用力学系

動的な相互作用を重視した生命系を捉えるために、まず基本として、生命系を内部自由度を持つ増殖ユニットが相互作用しているものとして捉えることから始める。ここで内部自由度のダイナミクスはユニット間の相互作用によって変化を受け、その一方で相互作用は内部状態によって変動を与えられていく。このような内部ダイナミクスと相互作用間の相互フィードバック系はCoupled Map Lattice(CML)モデル^{5,7,8)}以降追求されているもので、そうした中でミクロレベルとマクロレベルのダイナミックな性質の関係も議論されている。その意味では、大自由度力学系+ノイズといったこれまでの研究の流れ—Turing¹⁰⁾に遡る一

を踏まえればよい。特に細胞内外の分子数はしばしば少数であるから、ゆらぎを重視した記述が必要である。これはシグナル伝達系の問題などで顕著であろう。

ただし、生命現象を考えると、発生過程にせよ、進化過程にせよ、増殖しうるという性質を無視できない。そして、一般にはそれぞれのユニットの持つ力学系が発展して到達する安定状態は、必ずしも増殖の速い状態とは限らないので、増えていくという性質は力学系と組にして真剣に考慮しないといけない。ここでは細胞生物学を例として、細胞の分裂という形で細胞というユニットの増殖を導入する。そこで1つの細胞から始まり、それが分裂して増えていくにつれ分化して細胞社会を形成していく過程を考える。

まず、細胞系の1つの理想型として、以下を考えてみよう。各細胞*i*の内部の化学成分*j*の濃度 $x_i^{(j)}(t)$ を変数にとり、(1) 内部ダイナミクスとして単純化した生化学反応ネットワーク、(2) 相互作用として外の培地から細胞内への化学物質(栄養)のとりこみと拡散、(3) 化学反応の進行によって増殖のための条件が満たされたときの細胞分裂、の3つの過程だけからなるシステムである。*

例えば、化学成分*m*から*l*への反応が成分*j*で触媒されて起こり、こうした反応の集合がネットワークをなしているとしよう。すると各細胞*i*内の各成分*l*の濃度変化は

$$\frac{dx_i^{(l)}(t)}{dt} = \sum_{m,j} Con(m, l, j)x_i^{(j)}(t)x_i^{(m)}(t)^{\alpha} - \sum_{m',j'} Con(l, m', j')x_i^{(l)}(t)x_i^{(m')}x_i^{(j')}^{\alpha} \quad (1)$$

として与えられる。ここで $\alpha (=1 \text{ or } 2)$ は触媒反応の次数であり、反応ネットワークを記述する $Con(m, l, j)$ は、*j*で触媒された*m*から*l*の反応があるときのみ正の値を持ち、他の場合は0とする。さらに、各細胞は培地と化学成分の出し入れを拡散的に行うとして、それを通じ細胞間相互作用が生まれる。このタイプのモデルおよびその変種をいくつか調べてきた(実際のモデル式の詳細は文献11-14等を参照)。

上式のように、内部のダイナミクスはそれだけで独立した系として考えられる程度の自由度を持っており、過度に単純化はしていない。つまり、ゆらぎに対して堅い構造を持ち、自律的発展を行い、熱浴に従属せずにそれ自体である程度の構造が維持されるような自由度を持った系を考える。

これは物理のモデルとしては(少なくともCML等と比べて)こみいっているが、それでも以下のよう大幅な単純化を行っている。

* モデルによっては細胞内部の化学成分の状態で決まる細胞死も導入している。例えば内部の化学成分を失い、増殖性を失った状態に至る場合があり、それを死とみなす。こうしたモデルではある段階での大量な自発死などが見出されている。^{12,13)}

- (a) 細胞中の空間的な構造や器官を無視し、単に幾つかの化学成分からなるスープとする。
 - (b) 同時に、各分子の内部構造の変化は考えずに、状態は各化学成分の量だけで表す。つまり分子内の変化のタイムスケールは細胞のダイナミクスの変化より短くて分離されている、ないしは仮に長いスケールの変化があってもそれは発生過程を考える上で無視できるとする。
 - (c) 細胞内の変化については化学反応のレート方程式という「粗視化した」記述をとる。ゆらぎはせいぜいランジュヴァン方程式のような記述で取り入れればよく、分子の運動自体は考慮しなくてよい。
 - (d) 相互作用についても拡散、ないしは能動輸送などとして「粗視化した」記述をしてよい。
 - (e) 細胞の分裂は、中に化学物質がたまることで細胞が大きくなったら單にほぼ等分割するとし、こみいいた仕組みは考えない。
- もちろん、これが「理想型」として、細胞系の（重要と思われる）一面を取り出しうるかは結果を見なければわからない。そこで、そうしたモデルから得られた結果を次に述べよう。

4. 相互-内部ダイナミクス系で見出された分化のシナリオ

発生においては同一遺伝子セットを持つ細胞は、分裂するにつれ、異なる化学成分を持つ細胞に分化し、それが生体全体の中で異なる役割を担っていく。生物の形づくりはこの分化した細胞の配置とともに進行する。では、このような分化、発生過程は非常にうまく設計、コントロールされた系の性質なのだろうか。それとも前節のような設定で見られる普遍的現象なのだろうか。そこで、前節のモデルで1細胞のダイナミクスとして化学成分の濃度が振動するような反応のネットワークを採用し、1細胞からの増殖を調べてみた。すると、増殖につれて次のような段階を追って細胞集団は発展していくことが明らかになってきた。^{9, 12, 14)}

段階 1 細胞内の化学成分の振動は同期している。そこで、細胞は一斉に分裂する。

段階 2 振動位相のクラスター化：細胞は同期を失い、異なる位相で振動する集団に分かれれる。

段階 3 分化：化学組成自体が細胞によって異なり始める。力学系の言葉では細胞ごとに相空間の異なる領域を用いるようになる。これによって細胞は異なった役割を担い、分業を達成する（図1参照）。

段階 4 再帰性：分化したグループはその性質を子孫の細胞に伝える。つまり、ある型の細胞から分裂

した細胞は同じ型になる。

段階 5 階層性：さらに細かい種類への分化が進行し、細胞種は階層的に分化していく（次節参照）。

段階 2 では各細胞の化学成分の相空間での軌道は同じ軌跡を辿っている。例えば $(x_i^m(t), x_i^l(t))$ の軌道を重ね描きして比較してみれば、同じ軌跡を細胞ごとに違った位相で振動しているのが見てとれる。今の細胞システムの中での意味づけとしては、全細胞の振動が引き込んでしまうと一斉に栄養源を取り合うことになり増殖が困難なのに対し、クラスター化により時間的な棲み分け¹⁶⁾を実現し、うまく栄養を分けていていると考えられる。こういったクラスター化の由来は反応ダイナミクスにある不安定性にある。^{5, 8)} これによって2つの細胞の状態の微小な差がマクロな差にまで増幅される。

段階 3 では $(x_i^m(t), x_i^l(t))$ の軌道を描いてみると、相空間の中の異なった軌跡を描いていることがわかる。つまり、位相の違いだけでなく振幅、さらに成分の比率が異なっているのである。この違いに応じて活発に代謝反応を行い、速く分裂する集団とあまり反応を起こさずに休眠している集団に分化することも起こる。この場合、前者の細胞数は少数で、後者の細胞は多数存在する。これは有限な資源（栄養）の取り合いに応じて貧富の差が生成されたことを意味する。この第3段階では位相と振幅といった2重のコードが生じたわけで、このときに振幅（成分）の違いは離散的なタイプに分けられている。

段階 4 の実現は再帰性が生まれたことを意味する。つまり、子孫が同じ形質になるように、分裂後の化学成分の初期条件が伝えられたのである。実際、親細胞の化学成分の濃度平均を横軸に、娘細胞での平均を縦軸にとってリターンマップを描いてみると、初期の分裂では親娘に大きな差があったのに対して、分裂を繰り返すうちにそのプロットは対角線上の近くに集中してくる。

こういった再帰的なタイプの形成の際に、各細胞のタイプはどのような形で記憶されているのであろうか。力学系で典型的な考え方ではダイナミクスの落ち着き先のアトラクターが何種類かあり、それぞれのアトラクターとしてタイプは記憶されているというものである。では我々のタイプは細胞内部のダイナミクスのアトラクターに蓄えられているのであろうか。いくつかのモデルの数値計算の結果、ある程度までは各タイプは個々の細胞内部のダイナミクスで規定されているが、その一方でまわりの細胞との相互作用によってそれぞれの状態が安定化されていることも見出された。細胞タイプは単にアトラクターではなく、相互作用と内部ダイナミクスの両者で形成されている。

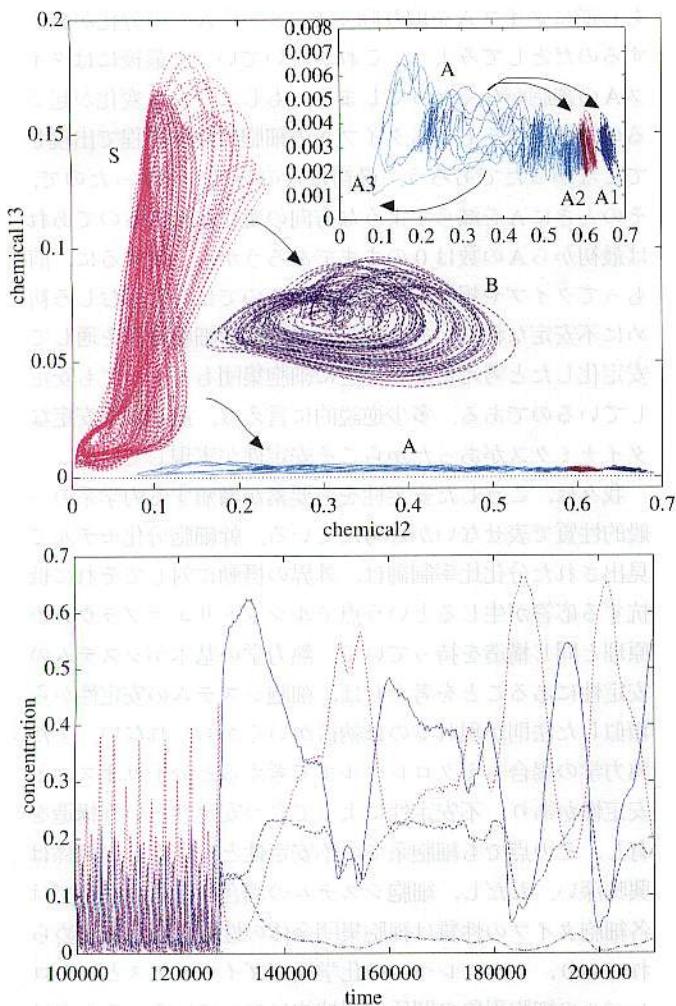


図1 細胞分化モデルの実際の計算結果の例。各細胞の状態は20成分の化学成分の変化で表されている。(a) その20成分のうちの2成分の相空間に射影した軌道の図。最初にタイプSの細胞が現れる。細胞が分裂し数がある値を超えると、SからA, Bの異なる2タイプへの分化が起こる。さらに数が増した後期では開み図のようにAからA1, A2, A3のタイプへの分化が起こる。(A3は1点)このS→S, A, Bは実質上「確率的」であり、A→A, A1, A2, A3も確率的である。SからA, B, そしてAからA1, A2, A3に分化するにつれ、軌道のカオス的な性質が失われていく。(b) SからAへの分化過程を20成分のうちの5成分の時系列の変化で示した。古澤力氏のご厚意による図。文献14の結果に基づく。

5. 幹細胞からの分化のルール形成と内部表現

細胞のタイプ化は必ずしも同じタイプを産むというだけではない。場合によってはあるタイプが別なタイプを産むという遷移のルールが形成される。¹⁴⁾いくつかのモデルではあるタイプの細胞(タイプSとする)から分裂により同じタイプになる場合と異なるタイプの細胞(タイプA, Bとする)へのスイッチが起こる。ここでAやBはSとは異なる化学的組成を持っている。さらにAからまた別なタイプA1, A2, A3等へのスイッチが起こり、その後でA1, A2, A3は同じタイプを作る再帰性を実現する。これによって階層的な分化のルールが生成された(図1)。タイプSの細胞は細胞生物学の言葉では、それから派生する他の細胞種

を生成するための幹細胞(Stem Cell)に対応していると考えられる。

分子的ゆらぎがなければS→S, S→A, S→Bのような幾つかのパスがある場合、そのどれを選択するかはその瞬間の細胞の状態で決まるはずであるが、内部状態のすべてを知らない限り、外部からは結果的に確率的にパスを選択しているように見える。相互作用項やゆらぎのどんな小さな差に対してもパスの選択は敏感に依存するからである。このような「確率的」な枝分かれは、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も見出されている。

我々のモデルの結果ではそれぞれのパスをとる割合がまわりにAやBがどのくらいあるかに依存している。つまり、タイプAの細胞の数を減らすとS→Aの割合が増え、Bを減らすとS→Bの割合が増すといった具合である。これによつて各タイプの細胞の分布はゆらぎや摂動に対して安定している。

ではこのような集団の状態を保つようにパスの選択率を変える「調節機構」はどのようにしてできたのであろうか。細胞の内部状態を見していくと、例えばAが少ないときはSの軌道の位置はAの占める軌道の方に少しシフトされる。こうした「アナログ」の変化によってS→Aのスイッチの割合が増える。つまり、まわりにAやBがどのくらい存在するかという「集団の情報」が細胞タイプ内のアナログな偏差に埋め込まれるという内部表現ができ、それによって調整機構が生成されている。このように全体の情報を内部にアナログ情報として埋め込められるのは、各ユニット(細胞)が全く同一でなく連続的な違いがあるから可能になったのであり、このような仕組みは細胞システムに限らない生命系の基本的特徴であると思われる。これは次節で議論する安定性の一例となっている。

6. 安定性

発生においては、少なくとも以下の4つの種類の安定性が存在していると考えられる。(この4つは相互に関係している)。

- (1) 個々の化学分子数がそう多くないため分子的なゆらぎが大きいはずなのに、細胞の状態はいくつかの安定なタイプに帰着されていく(ミクロ安定性),
- (2) 細胞集団の性質としての安定性: ミクロなゆらぎだけでなく、細胞が幾つか取り除かれると死ぬといったマクロな擾乱があっても、集団の性質、例えば異なるタイプの細胞数の分布が大体もとに戻ってくる。また、細胞が空間的なパターン形成をしている場合には、そのパターンが擾乱に対して安定である(マクロ安定性),
- (3) 発生過程つまり、どの段階でどのタイプの細胞が現れ、どういう集団を形成するかといった時間軸に沿ったプロ

セスとしての安定性(パス安定性),
(4) 次世代の発生過程および個体が前世代と類似なものとなる(世代間再帰性)。

現実の生物は上のような安定性をある程度まで持っているが, 必ずしもその機構は明らかでない。通常, 生物学ではシグナルの濃度により遺伝子が発現し, そのスイッチのオンオフの組合せ, つまり論理演算の組合せとして発生が進行していくという見方をとる。^{17, 18)} むろん, このような切出し方はある程度正しいであろう。しかし, この説明だけで安定性を説明できるのであろうか? 例えはコンピュータの場合は論理演算を間違わない。しかし, 細胞内で起こっている過程はすべて分子による短時間の反応であり, しかもシグナル分子はせいぜい1,000個程度なので, $1/\sqrt{1,000} \sim 3\%$ 程度のゆらぎは避けられない。つまり, 発生の生化学過程は大きなゆらぎを伴っている。では, ここでゆらぎに対する「安定化」のための遺伝子をまた考えなければならないのだろうか。しかし, 仮にそれを考えても, その安定化のための反応自体がまたゆらぎの影響を受けてしまう。むしろ, 細胞集団のレベルでは安定性が実現するという論理を探るのがよいのではないだろうか。実際, 細胞間相互作用の重要性は, 例えは等価群細胞¹⁹⁾や集団効果(community effect)²⁰⁾として議論されている。

我々の理論は不安定なダイナミクスから出発するので, こうした安定性を考えるには不適当と思われるかもしれない。しかし実際は, 各細胞タイプの性質や細胞系譜や細胞タイプの分布は安定している。例えは, 分子レベルのゆらぎを考慮するべく, 化学反応のレート方程式に雑音を加えたモデルを調べてみると, ゆらぎがある大きさの範囲内であれば, どのような細胞タイプができるか, 各タイプがどのような化学組成をとるか, さらにそうした細胞タイプの数がどのような比率になるかは変わらない。¹³⁾

さらに, マクロな擾乱一例えは, あるタイプの細胞を取り除くといった擾乱一に対しても安定性は成り立っている。前節で述べた幹細胞の確率的な制御はその典型的な例である。¹⁴⁾ また, 幹細胞がない場合でも, 何種類かのタイプに決定されたあとで1種類を取り除くと, 今まで決定していたタイプが脱分化し他のタイプを作り, 全体としてもとの細胞集団へと回復されていく。つまり集団レベルでの安定性が実現している。なお, ここでの安定性は固定した状態によって維持されているのではなく, ダイナミックに保たれていることに注意しよう。

では, 例えは前節でタイプAの細胞を取り除くような擾乱が外部から与えられると, なぜそれを打ち消すような方向の変化が起こるのであろうか。モデルにはこういう安定化機構を前もって入れていないのでなかかわらず, 集団での安定化は一般的に見られる。この理由を考えるために,

もし逆にタイプAを取り除くと, SからAへの分化が減少するのだとしてみよう。これが続いていくと最後にはタイプAの細胞がなくなってしまう。もしこういう変化が起こるのであればそもそもタイプAの細胞が発達過程で出現してこなかったであろう。最初はAの数は少なかったので, そのときにAを減らすような方向の変化が起こるのであれば最初からAの数は0のままであろうから。要するに, 前もってタイプや規則を与えておいたのではなく, むしろ初めに不安定な状態があり, それが分化や細胞分布を通して安定化したと考えるから, 逆に細胞集団も各タイプも安定しているのである。多少逆説的に言えば, 最初に不安定なダイナミクスがあったからこそ安定性が実現している。

我々は, こうした安定性を, 要素が増殖する力学系の一般的性質で表せないかと考えている。幹細胞分化モデルで見出された分化比率制御は, 外界の摂動に対してそれに抵抗する応答が生じるという点でルシャトリエ=ブラウンの原理と同じ構造を持っている。熱力学の基本がシステムの安定性にあることを考えれば, 細胞システムの安定性から類似した法則が現れるのは納得がいくかもしれない。また, 热力学の場合もミクロレベルまで考えると分子カオスの不安定性があり, 不安定性によって立つ安定性という構造を有し, その点でも細胞系での不安定性と安定性との関係は興味深い。ただし, 細胞システムの場合, 前節の結果では各細胞タイプの性質は細胞集団全体の性質によって決められており, ミクロレベルの化学反応ダイナミクスとマクロレベルの細胞現象の関係が相補的になっている。この点は熱力学と本質的な違いがあるようにも思える。

7. 不可逆性

熱力学においてもそうであったように, マクロな系の安定性と不可逆性はコインの表裏の関係にある。実際, 細胞システムでは, どんな細胞にでも分化しうるポテンシャルを持った全能性の受精卵から, 多能性の幹細胞を経て, ついには他の細胞へは分化できない決定した細胞へと至る, 一定の方向性が見出されている。正常な発生過程においては色々な細胞に分化できる可能性が順次減っていく。一方, 我々のモデルの結果には以下のようない細胞タイプが順に見出されている。

- (i) 分裂により変化し続けて再帰性を持たないもの。特に初期に現れるので「未分化細胞クラス」とでも言うべきもの。
- (ii) 分裂により同じタイプを作る場合と異なるタイプへとスイッチする「幹細胞クラス」とでも言うべきもの。前節に述べたようにそのスイッチは内部状態と相互作用で決まるが, 外から見る限り確率的に選択しているように見える。

(iii) 分裂後は基本的に同じタイプの細胞にしかならない、「決定された細胞クラス」。ただし、この決定度合には幾つかの段階がある。まわりの相互作用を大幅に変化させても再帰性が保たれるケース、まわりの状況一例えば周辺細胞の種類の分布一を変えると脱分化して他のタイプへとスイッチするケースといった具合に、内部状態と相互作用のどちらが支配的かが段階的になっている。

単一の細胞から増殖させていくと(i)→(ii)→(iii)という段階が進行していく。第4節の最後に述べたように、細胞のタイプは内部ダイナミクスの性質と相互作用のバランスで形成されている。細胞分化の決定の度合は、再帰的なタイプがどこまで内部の状態、つまり相互作用を規定したあとでの各細胞の「アトラクター」のみで決められているのかによっており、その度合が増大していく。

むろん前節に述べたように、外からあるタイプの細胞を取り除くと決定した細胞が「脱分化」して他にスイッチする場合がある。実際の生物でも再生現象など特殊な場合には不可逆な方向は逆转しうる。そこでまず、こうした外からの大きな摂動が入ったような特殊な場合を除外した「正常な」発生過程を抽象化した「理想発生過程」を定義して、不可逆性を明確にできないであろうか。逆に、こうした理想過程と比較することで再生や体細胞クローニングのような、「不可逆性を破るために条件」が議論できるのではないだろうか。

熱力学においては、断熱的に到達できる状態の順序を決める量としてエントロピーがある。²¹⁾では、細胞システムの不可逆な分化過程はどう表現できるのだろうか。いまのところ、異なる発生過程を比較するための適度な指標がない*ために、1つの量で色々な発生過程を規定できうるかどうかは不明である。ただ、これまでの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の変化が浮上っている。²²⁾

- ・内部ダイナミクスの安定性の増加：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。(i)は何もしなくても変化てしまい、(ii)は微小な変更でスイッチを起こしうる。²³⁾ (iii)ではスイッチに有限の大きさの摂動を要し、この大きさが決定の度合いに対応する。
- ・化学成分の多様性の減少：細胞*i*の各成分の割合 $p_m(i) = x^m(i) / \sum_j x^j(i)$ を用いて多様性の指標を $-\sum_j p_j \log p_j$

* 文献21に従えば、比較公理に対応するものができないと言つてもよいかもしれない。遺伝子発現の集合のようなものを導入して、進化過程まで含めれば比較しうるかもしれない。ただし現時点では進化-発生の関係の理解が不十分であり、一方、今の細胞分化モデルについて言えば化学成分中での「遺伝子」の役割の分化が明確にされていないので、まだ答えられない。

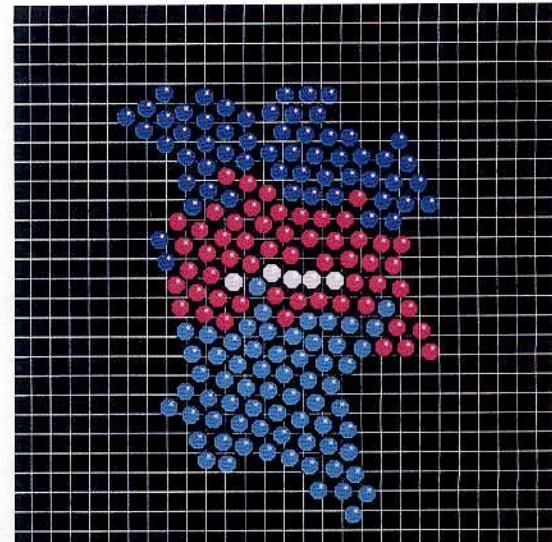


図2 空間をいためたモデルでのパターン形成の例。1細胞から出発すると、初期に赤で書いた幹細胞（カオス的なダイナミクスを持つ）が現れ、ついで水色と青のタイプが分化する（赤と水色の境界に中間型の白のタイプが後に現れる）。異なった色は異なるダイナミクスを示す細胞タイプ。発生が進行したあとでのスナップショット。古澤力氏のご厚意による図。文献24の結果に基づく。

で定義したとき、その指標はタイプが決定されるにつれ減少する（図1の例ではSは2.8、Aは1.4、A1、A2は1、A3は0.9程度）。

- ・内部ダイナミクスのカオスの減少：例えば変化のバスの多様性を表す量として細胞内部の力学系だけの Kolmogorov-Sinai エントロピーを測ってみる。数値計算上は正のリヤブノフ指数の和として求めたもので、幹細胞では正、分化が決定された細胞ではほぼ0である。また、幹細胞から分化を起こすあたりで、このエントロピーの短時間平均量が増加して、バスの多様性が細胞内部から生成されていることが示唆される。²²⁾

8. 空間パターンと多細胞生物

ここまで、全細胞が1つのスープを通して相互作用しているケース、つまり物理でいえば平均場モデルを考え、空間的なパターン形成を扱わずにきた。生物の形態形成を考える上ではむろん異なる細胞がどのように空間的に配置されていくかを考えねばならない。そこで、化学成分が空間的に拡散していくとし、結果的に近い細胞同士がより強く細胞間相互作用をするようにモデルを拡張してみる。この場合も、細胞数が増加するにつれ、まずこれまでのシナリオ通りに細胞のタイプが分化していく。それとともに空間的な非一様化が進行していく。すなわち、まず内部ダイナミクスと相互作用によって分化が始まり、その後でそれが空間的な拡散相互作用によって空間的なパターンとして固定化されていく。²⁴⁾（図2も参照）。

発生の理論において、化学物質の濃度差が各細胞の位置

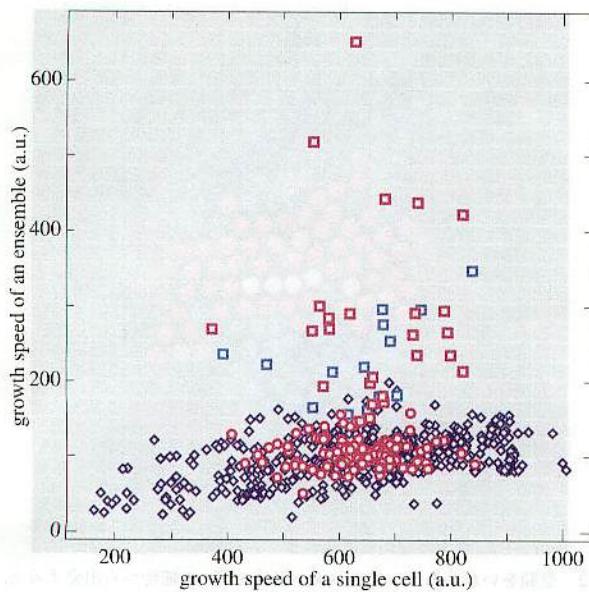


図3 単一細胞での増殖速度と細胞集団での増殖速度。それぞれの点は異なる反応ネットワークを用いた結果。1次元空間で増殖するモデルを用いた。横軸は1細胞が2個になるまでの時間の逆数、縦軸は細胞総数が200個になるまでの時間の逆数。□(ピンク色及び水色)は細胞の化学反応ダイナミクスが結果的にカオス的なものを含んでいる場合。このうちピンク色は幹細胞からの分化が明確に見出されたケース。ピンクの○と紫の◇はダイナミクスが固定点(ないしこくまれに周期的なダイナミクス)の場合で、細胞分化が見出されていないケース。ただし、細胞中の成分が多様な場合がピンクの○、紫の◇は数個の化学成分しか存在しなくなった「簡単な細胞」になったケース。紫の中には単一では速く増殖するが集団では速く増えられない「利己的」細胞がある(図の右下)。古澤力氏のご厚意による図。文献26の結果に基づく。

情報を与えるという考え方方が提示されている。²⁵⁾ 我々の場合でも、結果としてこうした化学物質の濃度の勾配ができ、それにより細胞の位置情報ができるといふと考えてもよい。ただし、今のはそうした勾配は細胞内部のダイナミクスによって生成されているので、できたパターンの一部を取り除いてもとのパターンを回復できる。例えば図2で細胞を10個程度取り除いても、その後の成長によってもとのパターンが回復される。

ここまで結果は、適切な反応ネットワークを選べば内部の反応ダイナミクスが振動し細胞分化を示し、さらにカオス的なダイナミクスがあれば幹細胞システムからの分化が見出されるというものであった。では、こうしたダイナミクスを生むネットワークやパラメータはどれほど「普通」なのであろうか。実際、でたらめにネットワークを選んでみるとそう多くはない。その場合しばしば、化学成分のダイナミクスは固定状態に陥り細胞分化は起こらない。では、どのようなネットワーク/ダイナミクスをモデルとして選ぶのが妥当なのだろうか。現実の細胞ではCaイオンなど振動している成分も見出されているし、実際細胞分化も起こっているわけだが、我々は現実に合わせすべくモデル化をしているのではないし、また実際の細胞内の過程はひどくこみいっており、そういうモデル化戦略自体採用で

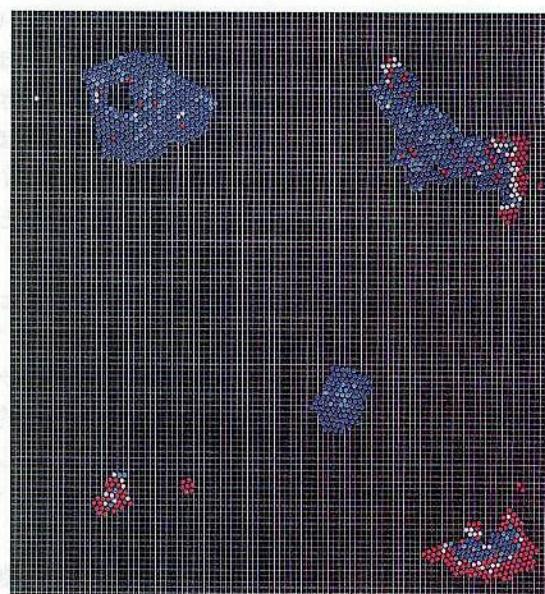


図4 空間を入れたモデルでの多細胞ユニットの形成過程の図の例。1細胞から出発し、異なるダイナミクスを示す細胞タイプに分化していく。(図2とは異なるネットワーク/ダイナミクスを用いた。)十分時間がたつたあとでのスナップショット、異なるタイプを異なる色で表示。ここで赤いタイプは他のタイプへの分化可能な幹細胞。赤から青、白、水色が生まれパターンを作り、そこから一部の細胞が外に出ていく、それは幹細胞(赤)になって次の世代を作る。図では左上が第1世代、そこから第2、右下が第3世代。そこから第4世代が放出されている段階(右下の赤2個のユニット)。こうして多細胞生物が空間的に分離して存在している。古澤力氏のご厚意による図。文献24の結果に基づく。

きそうにない。

そこで、こうした疑問に答えるために色々なネットワークモデルを走らせて、その増殖速度を見てみた。²⁶⁾ 図3は1つの細胞としての増殖速度と集団としての増殖速度をプロットしたものである。この結果を見れば、振動も分化もしない場合に1細胞として増殖速度が速い場合は確かにあるが、細胞数が増えていった後での集団としての増殖速度をみるとカオス振動・分化を行っているケースの方がはるかに高い。これは細胞分化により役割分業が達成できたので、互いに競合せず増え続けられるためであろう。そこで生命システムとして増え続けてこられたものに着目しよう、という立場をとれば、最初にカオス的な振動を示すネットワークを用いたのは正当化されるとしてもよいだろう。

この節の最後に、多細胞生物個体が次の世代をどう形成していくかの問題に触れよう(6節の(4))。多細胞生物には発生過程の中では決定されているが、ある条件で取り出すと未分化細胞となってそこから発生過程を再現できる「生殖細胞」というクラスが存在している。なぜ、このような隘路を通って次の世代を再生するのであろうか。この問題への十全な解答はまだ得られていない。ここでは、それに関連する結果に少しだけ触れる。

多細胞生物の世代を考えるには、細胞集団がその集団を1つのユニットとして同じような集団を残すかを考えねば

ならない。それは空間的に局在した細胞集団がそれと同じような集団を作り出すかである。この細胞集団が1つのユニットでいるかどうかを考えるために、細胞間に接着力が働いているとする。実際、細胞は化学物質のやりとりによって接着し、この接着力は両細胞の状態に依存した近距離力となる。細胞自体はブラウン運動しているとして、この力によりひとまとまりになっているモデルを考えてみよう。²⁴⁾ 適当なモデルの結果によると、上に述べたようなパターン形成が生じた後、ある分化した細胞1-2個が接着性を失って分離し、そこから次の世代が始まる(図4)。接着力が細胞の状態によるからである。そこで、細胞集団がひとまとまりの成長ユニットとなり再帰性を保つという、多細胞生物の論理の原型が見出される。細胞集団が増殖して、分化した特定の細胞がある条件になったときに放出されるので、この少数の細胞のみが生殖系列として働き、他の細胞は次世代に影響しない。こうした生殖系列の分離が生じる条件・普遍性はまだ明らかにされていないが、少なくとも生殖細胞と体細胞の分離は洗練された規則がなくても現れうることが示唆される。

9. 進化

ここまでではユニットを1細胞と考えていた。しかし、力学系モデルとしては以上の考え方を1個体にあてはめることも可能である。すると、ここまで得られた結果の基本メッセージは、同じ遺伝子と初期状態をもった2個体が相互作用を通して表現型の異なる状態を持ちうるということに他ならない。では、各個体が増殖し淘汰され、その遺伝情報が変化していくような長い時間スケールの現象、つまり進化に対してこのメッセージはどのような意義をもつただろうか。ここでは、この点以外では現時点の「正統派」の進化の考え方を踏まえて問題を考えてみる。^{27, 28)}

これまでの集団遺伝学での進化の考え方は次のような前提をおいている。²⁹⁾ (a) 生物の状態は遺伝型と表現型で規定され、遺伝型から表現型へのコントロールはあるが、逆向きの流れはない。分子生物学のセントラルドグマと言われるもの。¹⁷⁾ そして、遺伝型の変異は次世代に伝わるが、表現型の変異は伝わらない。これはワイスマンによる生殖系列の隔離である。しばしば表現型の遺伝、具体的にはDNA以外の遺伝の可能性も議論されているが、今のところ例外的現象とみなされているので、ここでは正統派の立場をとることにする。ついで、(b) 表現型と環境により個体の増殖速度が与えられる。ここで、環境には他個体との相互作用も含まれる。一方、栄養資源は有限であるから、個体数は無限には増えられない。そこで増殖のための競争として淘汰がある。ダーウィンが指摘したようにこれは増えていく系のみたす普遍的性質であるからここでも認める。

さらに、(c) 通常の集団遺伝学では環境を決めれば表現型は遺伝型から一意に定まる、つまり表現型は遺伝型の1価関数とする。これを認めれば、適応度は環境を外部パラメータとして遺伝型の関数で与えられるので、遺伝型の変異を通して適応した遺伝子が選択されていく過程として進化を捉えられる。

ところが、これまで見てきたように、力学系モデルを考えると(c)が成立するとは限らない。つまり、2個体がゆらぎの範囲内で同じ初期状態から発生し、その発展のダイナミクスを表す方程式が同じであったとしても、相互作用を通して違う表現型を取り得るからである。もちろん、これは「理論的可能性」であり、机上の空論という可能性もある。ところが、実際は同じ遺伝子が異なる表現型になる例は「低い penetrance」として知られているし、³⁰⁾ 遺伝型から一意の表現型が決まる場合がわざわざ100%の penetranceと言われているほどである。また、四方らはあるタイプの大腸菌を液体培地の中で高密度で増殖させていくと、ある酵素の活性に関して高いものと低いものに分化することを見出している。³³⁾ ここで、このうちの高い活性のものだけを取り出し増殖させても、また分化する。つまり、この表現型の分化は突然変異によるものではなく、同じ遺伝子を持った個体が大腸菌の間の相互作用を通して分化していると考えられる。

このように、(c)の表現型=1価関数(遺伝型; 環境)という仮定を置かねばならない必然性はない。そこで、これを外した場合にどのような進化過程が得られるかを見てみよう。その際、我々の力学系的アプローチで遺伝型と表現型をどのように表せばよいであろうか。遺伝子はほとんど変化せずに次世代に、さらに他の表現型の性質をコントロールすること(条件a)を考えれば、力学系のパラメータが遺伝子に対応すると考えればよい。つまり、個体のダイナミックな変化が変数 $\{x^m\}$ に対する力学系として与えられ、その方程式中のコントロールパラメータ $\{a^l\}$ が遺伝子を与えるとする。すると、遺伝型を与えるパラメータは表現型を与える変数に影響するが、逆は直接には無理なので(a)を満たすわけである。ここで増殖に際し、パラメータは突然変異により少しだけランダムに変化し、表現型を表す変数の方はもっと大きく変動する、ないし適当な初期条件にリセットされるとすればよいであろう。実際は第4節のようなモデルを考え、その反応の係数をパラメータと考える。そして個体数が増えていくと、全体の数が爆発しないような生存競争が起こる。例えば成長していけないものは(確率的に)間引かれる、などである。これにより(b)が満たされ、ダーウィン系となっている。

もちろん、モデルのとりかたや個体数によっては表現型は分化しない。しかし、個体数が多くなり増殖のための栄養

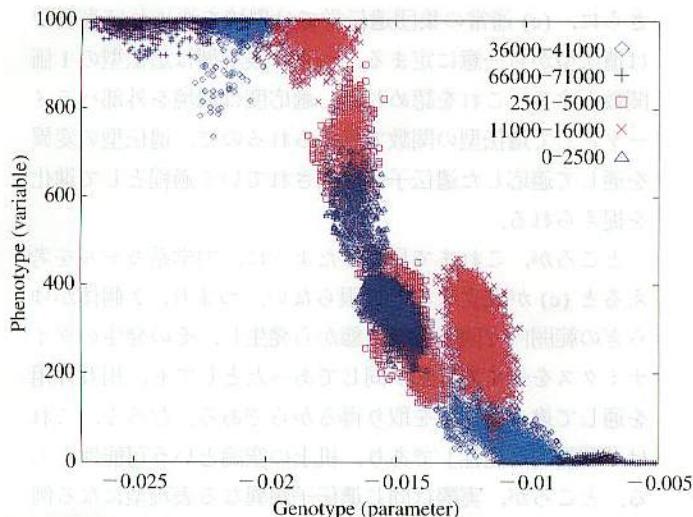


図5 相互作用による表現型の分化が進化を通して遺伝型に固定されていく過程(文献27に基づく)。分化する力学系モデルを用い、縦軸に表現型を表す変数の平均値、横軸に遺伝型を表すパラメータをプロット。個体数は約200-300で変動。最初の2,500分裂(つまり10世代程度)が青の△、ついで、2,500-5,000が赤の□、11,000-16,000がピンクの×、36,000-41,000が水色の◇、66,000-71,000が紫の+でプロット。相互作用が適当な条件を満たすと、(力学系の状態で表された)表現型がまず異なる2グループに分化し、ついで力学系のパラメータを与えていたる遺伝子が突然変異によって分かれしていく。この結果は有性生殖を用いてはいないが、それを導入した場合でも、互いに交雑しても子孫を残せない生殖隔離したグループを形成して、同様な種分化が起こる。

の競合が激しく、その相互作用と内部のダイナミクスが関係してくると、第4-6節でみたように、しばしば離散的なタイプへの分化が起こる。ここで、遺伝型の突然変異と自然淘汰が入るとどうなるであろうか。モデル計算の結果を図5に示した。これは次のようにまとめられる。

- (i) (ほぼ)同じ遺伝型を持った個体が異なるタイプの表現型の2グループに分離(上下のグループと呼ぼう)。ただし、この段階では各グループの子孫が親と同じグループになるわけではない。
 - (ii) 表現型の違いが遺伝型の差異に固定されていく。例えば今のモデルでは表現型の上のグループはある反応を多く使って増殖し、下のは別のを使っている。この場合、上のグループではその反応のレートを上げるようなパラメータの変異が起った方が増殖しやすく、下のグループでは逆方向のパラメータ変異の方が増えやすいであろう。そこで、突然変異と淘汰を経て図5の表示では表現型の上下に対応し、遺伝型の左右の対応づけができるくなる。
 - (iii) この結果、遺伝型と表現型の1対1対応が回復し、遺伝型でも異なる2種が分離する。この段階ではそれぞれのグループの子孫は親と同じ遺伝/表現型を保つ。その意味で種の分化が完成する。
- この過程は、もし(iii)だけみれば、同一種からランダムな突然変異によって異なる遺伝型の2種が分化したかのように見える。しかし(i)(ii)をみれば、遺伝子の変化が

「原因」で種が分化したというよりも、むしろ、ある状況で表現型が分化し、それが遺伝型に「固定」されたとみなすべきであろう。このような見方の転換は進化に次のような新しい視点をもたらす。

(a) 安定な同所的種分化の可能性

種分化には大雑把にいって、同じ場所にいて、互いに交配できる状況でありながら分かれる場合(同所的種分化)と、場所が異なり違う条件に置かれ、互いに交配も相互作用もなくなったので分かれる場合(異所的種分化)があるとされる。同所的種分化を強く示唆する例は湖の魚や孤立した島でいくつか見出されており、また熱帯雨林での多様な種にも関与しているとも考えられる。その一方で、理論的には同所的種分化はしばしば難しいとされている。というのは、遺伝子が少しだけ違った個体は似た表現型をもつと考える限り、これらは同一の生態的地位で競合することになり、共存するのは困難だろうからである。その結果、同所的種分化の理論研究³¹⁾ではまず2グループの適応度にはあまり差がないとし、ついでこの2グループが同じ所にいながら実質上、相互作用しない/交配しない仕組を探ることに陥ってきた。例えば、性質が違う相手とは交配しないというような「選り好み」の仕組の導入である。しかし、たとえこの仕組ができたにせよ、2つのグループは実質上無関係なので、もし、ゆらぎにより1グループだけになってしまふと2グループは回復しない。それゆえ、これまでの同所的種分化のモデルはかなり苦しい設定をした上に、ゆらぎに安定ではない、という欠陥を持っている。

我々の場合は、同一遺伝型を持った2グループは表現型では十分離れており、実際この2グループは互いの存在で安定化されているという「共生」関係を有するので、分化過程の途中で片方のグループが消えても、また2グループが回復される。それゆえ、同じ所にいながら相互作用を実質消すというような苦しい設定をせず、かつ、ゆらぎに乱されずに種分化が進行していく。

有性生殖での交配は2グループの中間型を産んでしまうので、せっかくできた種分化をこわすのではないかという反論がされるかもしれない。今の場合確かに交配の際の選り好みがなければ確率1/2で中間型が産まれてしまう。しかし、この中間型の「雑種」は増殖上明らかに不利なので子孫を残せない。つまり種の定義として採用されている、雑種の不稔性が実現する。そこで種分化は有性生殖でも安定に進行する。

(b) 決定論的な分化

今の考え方では、最初に表現型の分化が起これば、突然変異と淘汰が存在する限り必ず種分化が起こる。実際、モデルの結果では表現型が相互作用により分化することが以後の遺伝的進化が起こるための必要かつ十分条件である。

言い換えると、最初に環境の変化、個体数の増加などによって相互作用が強く働く状況が出現して表現型が分かれる、必ず種分化が起こってしまう。これは進化に対してしばしば抱かれている確率的なイメージとは大分異なる。

それゆえ、条件がいったん満たされれば種分化は極めて速く進行し、遺伝型の分離は時間に比例して進行していく（拡散のような「時間」ではない）。化石データをもとにした断続均衡進化説³²⁾では進化はある段階がくると急に進行すると主張しているが、その見方と合致している。

以上の結果は、発生過程における表現型のやわらかさと相互作用が遺伝的進化を促すという主張である。こうした考え方はしばしばラマルク的な進化を導入しているように見られがちであるが、ここで述べたように、遺伝型から表現型への1方向の流れを仮定した正統的ダーウィン過程の範囲内で成立している。

なお、このような発生のやわらかさと進化の関係は、なぜ突然変異体の方が野生型より penetrance がしばしば低いのかとか、なぜ昆虫の種が多様なのか、などへの考察を可能にするだろう。しかし、こうした議論は「過去の再構成」なので水掛け論になりかねない。我々の理論で重要なのは実験での検証可能性である。具体的には、今節で触れた大腸菌の表現型の分化がどのように遺伝子型へと進行していくかを見ていけば、実験室の時間スケールで理論の検証が可能なはずで、現在、四方より検証が進められている。³⁴⁾

10. 展望：実験複雑系生命科学

ここまで、生命システムの本質は進化を通してうまくチューンされた機械か、それともかなりいいかげんで複雑なダイナミクスの中から現れた普遍的な安定構造か、という問いを通して複雑系としての生命システム研究の一端を述べてきた。後者に肩入れしたここでの結果の重要なメッセージは以下の3つである。(i) 発生などの細胞生物学において一見、高次のコントロールが必要にもみえる過程のプロトタイプはある範囲の力学系の普遍的性質であり、それゆえ適切に構成したシステムでも現れる。(ii)それを通して、要素が増えていく系の満たす安定性、不可逆性の論理が抽出できるであろう。(iii) 生命システムは(DNA情報のような)記号システムから出発して理解するよりも、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、ついで記号系へ固定化されるという視点で考え直すべきであり、それが発生の安定性や進化可能性に本質的である。

では、こうしたメッセージを踏まえてどのような実験研究を行えばよいであろうか。前節の進化研究以外にも、複雑系としての生命システムの実験研究が始まっている。³⁵⁾

この際の基本的立場としては(1)構成的生物学、(2)1対1ではなくダイナミックな多対多の関係の追求、(3)定常状態ではなく増えていくという過程、例えば発生過程の重視、が挙げられる。

構成的手法のもっとも直接的なものは細胞システムのプロトタイプの構築であろう。既にDNAポリメラーゼなどの多様な成分を含む化学反応系からの増殖系の構築が行われている。³⁶⁾その際、これまでの生命起源の研究がよい複製機械の探索に偏りがちだったのに対し、むしろ多様で不正確な増殖の中からどのように再帰的生産が現れ、その中から情報をなうものが生成されるかを探ろうとしている。さらに、こうした反応系を増殖する膜の中に封入することで第3節で議論した「ミニマル理想細胞系」を構成し、第4-6節の議論の当否も見ていくであろう。

なお、こうした構成的研究は、細胞の構築から始めなければいけないわけではない。例えば大腸菌、植物カルス、神経細胞などの細胞集団をこちらで設定した条件に置き、そこからどのような発展が見出されるか、ないしは人工的な発生過程が構成されるかを調べなければならない。その際に多くの要因のネットワークの動的な特性を見ていくのが我々の立場なので、特定の機能を担う遺伝子や分子を探すのではなく、化学成分の変動、そのときの細胞間の相関、細胞内の分子の多様性と細胞の性質の関係などを追っていくかねばならない。

例えば発生過程については、浅島誠らがアニマルキャップと呼ばれる未分化の細胞を、アクチビンという分子にさらして、その濃度の違いにより心筋、脊索、骨格筋などの細胞への分化を人工的に誘導することに成功している。³⁷⁾この状況で、細胞内部のダイナミクスと細胞集団の分布の性質をフローサイトメトリー(セルソーター：細胞を性質ごとに分ける装置)を用いて追っていけば、本稿で論じた性質が実験的に探れるはずである。例えば、未分化細胞から順に決定されていく度合いを細胞内の成分の多様性、そして動的な変動の度合いなどと関連して調べていけば、第4-6節の考え方の妥当性が調べられ、細胞集団の現象論への足掛りができるであろう。

ここで述べてきたことは古澤力氏、四方哲也氏との共同研究および常なる議論に基づいている。深く感謝したい。また、佐々真一、池上高志、安田賢二、浅島誠、柴田達夫、高木拓明の各氏との議論、第9節に関しては嶋田正和、吉村仁両氏のご教示にも感謝したい。この研究は文部省科学研究費(11CE2006, 11837004)に支援されている。

参考文献

- 1) C. Darwin: *On the Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* (Murray, London, 1859). [翻訳『種の起源』].

- 2) E. P. Fischer and C. Lipson: 『分子生物学の誕生：マックス・デルブリックの生涯』(朝日新聞社, 1993).
- 3) 金子邦彦: バリティ 15 (2000) No. 1-3—複雑系生命科学の構築にむけて I, II, III (本稿は、これとは相補的な観点からの解説をこころがけたが、同一主題であり、重複が避けられない面もあった。おわびした。)
- 4) 金子邦彦: 『講座「生命Ⅱ」(哲学書房, 1997)一動的相互作用生命観.
- 5) 金子邦彦, 津田一郎: 『複雑系のカオス的シナリオ』(朝倉, 1996) [改訂英訳版: *Complex Systems: Chaos and Beyond* (Springer, 印刷中)].
- 6) K. Kaneko: Complexity 3 (1998) 53.
- 7) K. Kaneko, ed.: *Theory and Applications of Coupled Map Lattices* (Wiley, 1993). 金子邦彦: 日本物理学会誌 43 (1988) 689.
- 8) K. Kaneko: Physica 41 D (1990) 137. 金子邦彦: 日本物理学会誌 50 (1995) 289.
- 9) 金子邦彦, 池上高志: 『複雑系の進化的シナリオ—生命の発展様式』(朝倉, 1998), 特に第7章が本稿と関係する。
- 10) A. M. Turing: Phil. Trans. Roy. Soc. B 237 (1952) 5.
- 11) K. Kaneko and T. Yomo: Physica 75D (1994) 89.
- 12) K. Kaneko and T. Yomo: Bull. Math. Biol. 59 (1997) 139.
- 13) K. Kaneko and T. Yomo: J. Theor. Biol. 199 (1999) 243.
- 14) C. Furusawa and K. Kaneko: Bull. Math. Biol. 60 (1998) 659.
- 15) K. Kaneko: Physica 103D (1997) 505.
- 16) K. Kaneko: Physica 75D (1994) 55.
- 17) A. D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and J. D. Watson: *The Molecular Biology of the Cell* (Garland, 1994) [翻訳『細胞の分子生物学』(教育社, 1995)].
- 18) S. A. Kauffman: J. Theor. Biol. 22 (1969) 437.
- 19) I. Greenwald and G. M. Rubin: Cell 68 (1992) 271.
- 20) J. B. Gurdon P. Lemaire and K. Kato: Cell 75 (1993) 831.
- 21) E. H. Lieb and J. Yngvason: Phys. Rep. 310 (1999) 1.
- 22) K. Kaneko and C. Furusawa: Physica A 280 (2000) 23.
- 23) K. Kaneko: Phys. Rev. Lett. 78 (1997) 2736.
- 24) C. Furusawa and K. Kaneko: Artificial Life 4 (1998) 79.
- 25) L. Wolpert: J. Theor. Biol. 25 (1969) 1.
- 26) C. Furusawa and K. Kaneko: Phys. Rev. Lett. 84 (2000) 6130.
- 27) K. Kaneko and T. Yomo: Proc. Roy. Soc. B に投稿中.
- 28) K. Kaneko and T. Yomo: Proc. Artificial Life VII (MIT press, 印刷中).
- 29) 例えば D. J. Futsuyma: *Evolutionary Biology*, 2nd ed. (Sinauer Associates, Mass., 1986). [翻訳『進化生物学』(蒼樹書房, 1991)]
- 30) J. M. Opitz: Am. J. Med. Genet. 8 (1981) 265.
- 31) 例えば D. J. Howard and S. H. Berlocher, ed.: *Endless Form: Species and Speciation* (Oxford Univ. Press, 1998).
- 32) N. Eldredge and S. J. Gould: in *Models in Paleobiology*, ed. T. J. M. Schopf (Freeman, 1972).
- 33) P. E. Ko, T. Yomo and I. Urabe: Physica 75D (1994) 81.
- 34) この系でとりあえず遺伝子の進化を追ったものに、W.-Z. Xu, A. Kashiwagi, T. Yomo and I. Urabe: Res. Popul. Ecol. 38 (1996) 231. ただし、表現型と進化との関係はまだ実験的に確証はされていない。
- 35) その一端は <http://coc.ee.tu-tokyo.ac.jp/> なども参照されたい。
- 36) T. Matsuura, et al.: "Importance of a compact formation for a self-encoding system", preprint. 四方哲也: 実験医学 15 (1997) 75.
- 37) 有泉高史, 古賀裕美子, 浅島 誠: 科学 69 (1999) 529.



著者紹介

金子邦彦氏: 非平衡現象論、カオス、非線形ダイナミクス、(広義の)理論生物学、「複雑系としての生命科学」という分野を(実験も含めて)いかにたちあげ発展させていくか悩むこと。

(1999年12月10日原稿受付)

日本物理学会誌 第55巻 第8号(2000年8月号)予定目次

東海村JCO 臨界事故	柴田徳思
交流	
ゲノム解析は生命の物理学に何をもたらすのか? 小原 収	
解説	
新しいニュートリノ研究領域を拓く KamLAND 実験	鈴木厚人
最近の研究から	
高温超伝導体におけるジョセフソンプラズマ振動の量子論	小山富男
角度分解光電子分光で測定される単純金属のバンド幅はなぜ狭いか? 安原 洋, 樋口雅彦, 吉永 尚	

話題	
時空は4次元か? 一余次元の物理の可能性	山口昌弘
医科大学におけるセンター試験と学内成績の相関及び入試改革の注意点	大桑良彰
科学における創発性、還元主義、シームレスウェブ	P. W. Anderson(講演), 小形正男(はじめにと訳注)
談話室	
ヨーロッパにおける教育の実験—「エラスムス」計画	北原和夫
原子分子素過程データベース	村上 泉
新著紹介	