

日本進化学会賞受賞記

日本進化学会学会賞・木村資生記念学術賞を受賞して

金子邦彦(東大総合文化)

このたびは、光栄なことに日本進化学会学会賞・木村資生記念学術賞を受賞させていただきました。あらためてお礼を申し上げます。

進化には学生の時からずっと興味を抱いていた。理論物理側からいずれは生命を研究したいと思って大学院に入り、統計力学、確率過程を学んでいくと、それと木村資生の中立説^[1]が数理的に近いということはわかってくる。そしてダーウィン進化の理論は、フィッシャー、ライト、木村資生らにより、集団遺伝学として理論的定式化が夙に完成していた。その意味では物理側からもはや出番もないようにもみえる。しかし、なにか釈然としないものを感じていた。それはおそらく、総合説が「遺伝子の進化」の理論だったからかもしれない。

生物にとって重要なのは表現型であるはずなのに、という齟齬感であろうか。といっても、遺伝子によって表現型が一意的に決まるのであれば、「適した」表現型の選択は対応する遺伝子の選択に置き換えられる。それゆえ集団遺伝学の有効性は高い。しかし、表現型が遺伝子という規則からつくられるには複雑な動的過程(発生過程)を経なければならない。結局のところ、大学院時代は生物の研究をやることができなかったのであるけれど、力学系の研究を通して、その向こうに垣間見えるワディントンのエピソードティック地形や遺伝的同化^[2]に魅了されていた身にとって、彼の描像を理論化できないかという漠たる思いは持ち続けていた。

ようやく生物の研究に近づけたのは博士修了後7~8年たってからになる。それまでに行ってきたカオス結合系の研究で、同一の要素が相互作用すると状態が分化することを見出し^[3]、それを契機として細胞分化の理論を進めた^[4~6]ことに端を発する。それをふまえて、同所的種分化の理論^[7]を提案した。これは個体間相互作用により表現型が分化して、それが遺伝的に固定されるという理論で、ある意味ではワディントンの遺伝的同化を種分化へと広げたものである。とはいってもこの理論を実験的に検証するのはなかなか難しい。遺伝的に分化する以前に表現型が分かっているかどうかを確認するには、種分化を現在進行形で追えないといけないからである。

さて、分化といかないまでも、同じ遺伝子を持った細胞でも表現型はばらつく。バクテリアなどでは同一遺伝子を持った個体間で各タンパクの濃度や成長速度がどれだけ異なっているかは計測でき、その分布も得られる^[8~10]。20年ほど前から盛んに調べられてきた、表現型の揺らぎである。この表現型の分散と進化は関係しないのだろうか。

ここで問題にするのは種分化とかではなく、漸進的な進化になる。それはバクテリアなどであれば実験室内で十分に追うことができる。20年近く前、共同研究者(伊藤洋一郎、四方哲也)の実験データを見ていて、表現型(この実験では蛍光度合い)の(クローン間での)分散とその進化速度との間の相関に気づいた^[11]。ここで、こうした相関をみようと思った背景には、アインシュタインのブラウン運動に始まる、統計物理の理論がある^[12,13]。それは、例えば、ブラウン運動での粒子の位置の揺らぎと、外力による移動度合いとの関係であり、一般的には力を入れていない時の揺らぎ(分散)と外力による応答との比例関係である。さて、先の実験では変異体の中から蛍光の高いものを淘汰していた。それを、表現型をある方向に引っ張ろうとした時の応答とみなせれば、蛍光という表現型の進化速度は、進化させる以前の表現型揺らぎと比例するのでは、という発想が出てくる。もちろん統計力学の理論は平衡状態でなりたつものであり、生物はそれとは程遠い。また、淘汰過程も外力への応答と言ってよいかわからない。とはいえ異なるレベルの現象を結びつけるのは理論物理の醍醐味でもある。そこで佐藤勝彦らとともに表現型分布に対する定式化

を行い^[11]、また古澤力との細胞モデルのシミュレーションでもこの関係を確認した^[14]。

それで喜んだのもつかの間、新たな疑問が生じた。周知のように集団遺伝学側では、遺伝子が分布していることで生じる表現型の分散と進化速度が比例しているという、フィッシャーの定理が確立している。一方で我々が見出したのは同一遺伝子個体に対する、(非遺伝的)ノイズにより表現型揺らぎと進化速度との比例関係である。両者が成り立つにはノイズによる表現型揺らぎと遺伝子変異による表現型のばらつきとが比例しなければならない。しかし揺らぎの原因が異なるのでこれは自明ではない。そのために、まず遺伝子と表現型の分布が進化を通して安定しているという、安定進化仮説の元で、この関係をひきだした。さらに細胞を進化させる理論シミュレーションで、これを確認した。そして、この背後には、表現型がノイズに対して安定になっていくと遺伝的変異に対しても安定化するという、安定性進化があることを明らかにした^[14~16]。

ここでひと段落と思ったのであるが、よく考えると、表現型は元来極めて多次元である。例えば細胞内には数千種類のタンパクが存在し、それぞれの濃度の変化は数学的に言えば数千次元の状態空間で起こる。一方で先の理論は1つないし数個の変数に対する分布理論である。なぜうまくいくのだろうか。

その疑問を解くきっかけは数年前、細胞内の数千種類のmRNAやタンパクの各濃度が環境条件とともにどう変わるかの実験結果を眺めているときに掴めた^[17]。数千成分の変わり方がおよそ、あるライン上に制限されていたのである。これはなぜだろうか。ここで、先述の安定性に着目する。細胞が成長して分裂後も各成分の濃度が維持されているには数千もの成分が皆、同じ割合で増えていくはずである。さらに、この定常的成長状態は、ノイズに対して安定でなければならない。すると数千次元の異なる摂動に対して表現型は適応した状態へ戻るだろう。しかし進化が進んできた方向に沿っては、表現型は変化しやすさを有していると期待される。この議論から、表現型の変化に数千次元の方向があっても、主に変わる方向は1ないし少数に制限されることが導かれ、それは数値シミュレーションからも確認された(古澤力との共同研究)^[18~20]。熱統計力学では粒子の数が膨大でも安定した平衡状態は少数で記述できる。それと類似した理論が生物の適応、進化に対しても垣間見えてきたのである。そして、このような変わりやすい方向の制限の結果、(遺伝子の変化がでたらめに生じても)表現型の進化しやすい方向には強い拘束が現れる。こうした進化の方向性と拘束は古澤力によるバクテリアの実験でも確認され^[20, 21]、さらには生物一般にどこまで成り立つかを探る新学術領域研究(進化制約方向性：倉谷滋代表)も始まっている。

今、この新学術領域研究が進みつつあることは、遺伝子進化の総合説としてのネオ・ダーウィニズムとの対比で言えば、ワディントンの遺伝的同化を定式化して表現型進化の総合説を目指す「ネオ・ワディントニズム」とみなすこともできる。別な言い方をすれば木村資生が中立説で狭義のダーウィン進化論を揺さぶったのに対して、拘束、方向性という反対側の方向から揺さぶりをかける動きと言ってよいかもしれない。

揺らぎと応答の関係という点ではここで述べた研究は、アインシュタインやオンサーガーの考えを敷衍化した、久保亮五、富田和久、中野藤生らによる日本の統計力学の輝かしき伝統^[13]につらなっている。そして生物における揺らぎの重要性を指摘し実験的に明らかにしてきたのは、大沢文夫、柳田敏雄らによる日本の生物物理学^[22]である。さらには、ここで議論してきた、複雑な発生過程を経て生まれる表現型の安定性、そしてそれによる進化への拘束は太田朋子による、ほぼ中立説^[23]と密接に関係している。そのような点から、いま、進化の新学術領域で日本発の学問が発信されつつあるのはこの上ない喜びであり、今回の受賞もその副産物として領域の皆さん方にあらためて感謝したい。

個人的には今回の受賞は3つの点で特別な感慨がある。一つは以前の数理や物理での評価は主に若いときに一人で進めた研究に対するものであったのに対して、今回は研究室のメンバーや仲間たちとの共同研究の賜物であること。実際、上で述べた一連の進化研究の多くはうちの研究室出身で実験と理論の両面を見事に展開している古澤力(理研、東大理)との共同研究である。また受賞理由には分子生物学のセントラルドグマを、物理でいう対称性の自発的破れで説明した竹内信人(現オーストラリア大)との研究^[24]、最

終的な表現型だけでなく動的過程レベルまで進化発生対応を追求した香曾我部隆裕(現理研)との研究^[25]、さらには階層進化理論でレヴィ=ストロースの親族の構造を説明した修士2年の板尾健司^[26]との研究も挙げられている。

第二には、受賞理由に、「生命とは何か」^[27]「普遍生物学」^[28]の上梓(ともに東大出版会)による若い世代への刺激を挙げていただいたこと。これらの書が次世代の潮流への一助となっていれば喜びこの上ない。

そして第三は、物理出身の、生物学「無免許」研究者に、生物の賞を授けていただいたことへの感激である。これで免許をいただいたというわけでもないだろうけれども、これを機に一層の精進をしたい(といっても定年まで1年になってしまったのだけれども)。ここまで、自由な研究の場を与えてくださった駒場の雰囲気、母体となった複雑系生命システム研究センターと生物普遍性機構の皆さんにもこの場を借りてあらためて感謝したい。

[文中敬称すべて略]

- [1] Kimura, M. (1983) *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge Univ. Press.
- [2] Waddington, C.H. (1957) *The Strategy of the Genes*. George Allen & Unwin Ltd.
- [3] Kaneko, K. (1990) Clustering, coding, switching, hierarchical ordering, and control in a network of chaotic elements. *Physica D* 41: 137-172.
- [4] Kaneko, K. & Yomo, T. (1999) Isologous diversification for robust development of cell society. *J. Theor. Biol.* 199: 243-256.
- [5] Furusawa, C. & Kaneko, K. (2001) Theory of robustness of irreversible differentiation in a stem cell system: chaos hypothesis. *J. Theor. Biol.* 209: 395-416.
- [6] Furusawa, C. & Kaneko, K. (2012) A dynamical-systems view of stem cell biology. *Science* 338: 215-217.
- [7] Kaneko, K. & Yomo, T. (2000) Sympatric speciation: compliance with phenotype diversification from a single genotype. *Proc. Roy. Soc. B* 267: 2367-2373.
- [8] Elowitz, M. B., Levine, A. J., Siggia, E. D. & Swain, P. S. (2002) Stochastic gene expression in a single cell. *Science* 297: 1183-1186.
- [9] Furusawa, C., Suzuki, T., Kashiwagi, A., Yomo, T. & Kaneko, K. (2005) Ubiquity of log-normal distributions in intra-cellular reaction dynamics. *Biophysics* 1: 25-31.
- [10] Hashimoto, M., Nozoe, T., Nakaoka, H., Okura, R., Akiyoshi, S., Kaneko, K., Kussell, E. & Wakamoto, Y. (2016) Noise-driven growth rate gain in clonal cellular populations. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 113: 3251-3256.
- [11] Sato K., Ito Y., Yomo, T. & Kaneko, K. (2003) On the relation between fluctuation and response in biological systems. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100: 14086-14090.
- [12] Einstein, A. (1905) über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geförderte bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen, *Ann. der Physik* 17: 549-560. (論文選集 1 (共立出版) に所収)
- [13] 戸田盛和, 斎藤信彦, 久保亮五, & 橋爪夏樹 (1972) 統計物理学 (現代物理学の基礎第 6 卷). 岩波書店: 英語版: Kubo, R., Toda, M., Hashitsume, N. (1985) *Statistical Physics II* (Springer).
- [14] Kaneko, K. & Furusawa, C. (2006) An evolutionary relationship between genetic variation and phenotypic fluctuation. *J. Theor. Biol.* 240, 78-86.
- [15] Kaneko, K. (2007) Evolution of robustness to noise and mutation in gene expression dynamics. *PLoS ONE* 2: e434.
- [16] Kaneko, K. (2012) Phenotypic plasticity and robustness: evolutionary stability theory, gene expression dynamics model, and laboratory experiments. In *Evolutionary Systems Biology* (pp. 249-278). Springer New York.
- [17] Kaneko, K., Furusawa C. & Yomo T. (2015) Universal relationship in gene-expression changes for cells in steady-growth state. *Phys. Rev. X* 5: 011014.
- [18] Furusawa, C. & Kaneko K. (2018) Formation of dominant mode by evolution in biological systems. *Phys. Rev. E* 97: 042410.
- [19] Kaneko, K & Furusawa, C. (2018) Macroscopic theory for evolving biological systems akin to thermodynamics. *Annual Rev. Biophys.* 47: 273-290.
- [20] Furusawa, C., & Kaneko, K. (2015) Global relationships in fluctuation and response in adaptive evolution. *J. Roy. Soc. Interface* 12: 20150482.

- [21] Horinouchi, T., ..., & Furusawa, C. (2015) Phenotypic convergence in bacterial adaptive evolution to ethanol stress. *BMC Evol. Biol.* 15: 180.
- [22] 大沢文夫 (1998) 講座 生物物理, 丸善.
- [23] Ohta, T. (2011) Near-neutrality, robustness, and epigenetics. *Genome Biol. Evol.* 3:1034-1038.
- [24] Takeuchi, N. & Kaneko, K. (2019) The origin of the central dogma through conflicting multilevel selection. *Proc. Roy. Soc. B* 286: 20191359.
- [25] Kohsokabe, T. & Kaneko, K. (2016) Evolution-development congruence in pattern formation dynamics: Bifurcations in gene expression and regulation of networks structures. *J. Exp. Zool. Part B: Mol. Dev. Evol.* 326: 61-84.
- [26] Itao, K. & Kaneko, K. (2020) Evolution of kinship structures driven by marriage tie and competition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117: 2378-2384.
- [27] 金子邦彦 (2003) 生命とは何か (第2版2009). 東大出版会: 英語版: Kaneko K., *Life: An Introduction to Complex Systems Biology*, Springer (2006).
- [28] 金子邦彦 (2019) 普遍生物学. 東大出版会

(編集担当: 大島一正)