

時間パターンとネットワークの分子生物学

コーディネーター 巖佐 庸

大学の学部レベルの物理学では、力学から始まり、電磁気学、熱力学、統計力学、量子力学などを一通り教える。これらの内容は半世紀前とほとんど変わっていない。同じように、化学も数学も、学部の教科書はほぼ同じである。研究の上では次々と新しいことが発見されているけれども、それらの学問の基礎は、20世紀中頃までに確立していた。

しかし生物学は全く違う。50年ほど前、1970年前後の分子生物学においては、コドン表が完成し生命の基本はわかってしまったのであとは応用だけだとの主張さえ聞いた。その頃の主な研究材料は、バクテリアやファージなど、ゲノムの小さな生物であった。動物や植物や酵母のような真核生物では、遺伝子はひとつかたまりではなくいくつかに分かれてコードされていて、RNAを作ってから途中を取り除くスプライシングが行われるということさえ、はっきりしたのはずっと後のことだ。

それから10年ほどして、生命機能を担う重要な分子が続々と見つかってきた。私が大学院生の時、同じ教室で細胞の接着を担うカドヘリンが発見されたというニュースを受けた時の衝撃を覚えている。組織によって異なるカドヘリンがあり、細胞間での接着をもたらすことにより、組織の構築と維持がなされている。神秘的にさえ思えた細胞の振る舞いが、分子が見つかることでよくわかるようになるのだ。その後、発生でのオーガナイザーとか位置情報といわれ

ていたものの実体も明らかになってきた。爆発的な分子生物学の進歩のおかげで今では、1細胞から分裂と細胞分化と組織形成によって複雑な形が自律的に作り出される発現現象が、基本についてはよく理解できるようになった。

生命現象は結局のところ、タンパク質や核酸などの非常に多種類の分子が相互作用をすることによって成し遂げられる。とすれば、まずはそれぞれの機能を担う重要な分子を捉えることで理解が格段に進む。ある遺伝子を壊したり発現量を増やしたりといった操作によってどのような異常が生じるかを見ることで相互作用がわかり、どのような順序関係で物事が生じているかも理解できる。このようなアプローチによって、細胞の分裂とその制御、環境への応答、多様な病原体をきちんと記憶して戦う免疫などの現象も、少なくとも基本はよく理解できるようになった。これは分子生物学の大成功といつて良い。

著者の久保田浩行さんは、これらのアプローチを「通常の生物学」と呼び、第1章において実験手法も含めてわかりやすく説明している。第2章では、これと対比させてシステム生物学という分野を紹介する。久保田さんは、システム生物学に出会い、どのような思いをもってその素晴らしさに惹かれたのか、自らの経験を通じて語っている。

システム生物学では、工学的な用語をふんだんに使用する。システムやネットワークは当然だが、パーツ、配線、制御、波形、応答、微分器などがある。ちぐはぐなフィードフォワードループなどというものもある。システム生物学では、これらを駆使して細胞の振る舞いを理解し、最終的には、微分方程式を代表とする数理モデルが役立つことを示していく。

本書で中心的に紹介されるシステム生物学は、通常分子生物学

とは2つの点で違いがある。その第1は時間パターンに注目した解析であり、第2は多数の要素が互いに相互作用し合って全体として機能を果たすネットワークの解析である。

ある遺伝子を壊すと状態がAになり、別の遺伝子を壊すとBになり……といった時、たいていは最終的な定常状態を考えている。一時的に増えるがその後低下するとか、ゆっくりと増大していく、といった時間パターンについては、これまではそれほど注目されてこなかった。

最近ではテレビの健康番組で、食後の血糖値が急激に上がってその後収まるとしても血糖値のピークを抑えることが健康に重要だとか、明け方に血圧が高くなるのが危険、といった時間パターンに関する情報が多量に流れるようになった。だから最終状態だけでなく、時間パターンも重要だと知っている読者の方は多いだろう。

時間パターンに注目するとすると、さまざまな物質の量を定量的に測定する必要がある。加えて、時間とともにどのように増減するのかわからなければならない。あるものを壊すとどんな影響が出るかといった定性的な情報だけでは不十分なのだ。

異なる時間パターンを作り出す仕組みは、少数の要素が組み合わさった「ネットワークモチーフ」によって可能になる。たとえば、AとBとCの3つの要素を含む場合を考えてみよう。AがBを促進し、BがCを抑制するとする。これらに加えてAがCを直接に促進するとしよう。この時、AがCに及ぼす効果は直接には促進だが、Bを介すると抑制になる。これら2つの影響は互いに矛盾するように思える。もし直接の効果が素早く働き、Bを介した間接的効果は時間がかかるとすると、Aの増大は一時的にはCの増大を促し、その後でCの抑制をもたらすという時間パターンを作り出すことになる。第2章では、フィードフォワードループとか、トグ

ルスイッチといった反応系のモチーフの機能説明がなされている。

また、時間的なパターンが重要だとすると、生物はそれを区別して異なる応答をするはずだ。第3章で、久保田さんは血糖値の制御に重要な働きをするインスリンというホルモンの例でそのことを示している。この章は、久保田さん自身の研究を例にとった、システム生物学研究の優れた入門になっている。新しい実験に取り組む時に、慎重に研究材料を選び、実験データを取得し、モデルを作成し、データに合わせてさらにモデルを改訂し……という手順が具体的に説明されている。その結果、細胞が同じシグナル物質に対していくつかの異なる反応を示す時、それぞれが時間変動の異なる成分に対応しているのだとする解釈に至る。遺伝子やタンパク質や細胞の名前を示す略号が多数出てきて生命科学に慣れない読者の方は戸惑うかもしれないが、研究の面白さを伝えたいとする著者の意欲をまず感じとってほしい。

細胞が他からシグナルを受けて、移動するとか別の細胞に分化するとか細胞分裂をするといった、さまざまな応答をすることがある。それがどのように生じるかを定めるシステムにも、しばしば100を超えるタンパク質が関与している。それらの中には、あるものが次のものを促進し、それがさらに次のものを抑制し……という相互作用がある。要素を丸、相互作用を矢印で書いてみると、それは有向グラフと呼ばれるネットワークとして表示できる。生物の細胞については、過去数十年間で多数の分子生物学者が調べ上げてきた。その結果、一見簡単に見える現象でもそこに数多くの要素が関与することがわかり、それら間の相互作用を描くだけで蜘蛛の巣のように複雑になってしまう。

遺伝子の間の制御ネットワークといっても、実際には遺伝子はタンパク質をコードしているのだから、遺伝子が発現して作られた

タンパク質同士が相互作用していると表すこともできよう。タンパク質の一部は、酵素として他の物質「代謝産物」を別のものに変換する働きをしている。すると、遺伝子(DNA)、RNA、タンパク質、代謝産物というものが互いに結びつくネットワークを描かねばならない。

これら全部を1枚の図に描くとややこしすぎる。そこで、多数の遺伝子を含む層、多数のタンパク質の層、多数の代謝産物の層、と別々に描いておいて、異なる層の間で作用や相互作用があるというふうを示すと見やすくなる(第4章)。

それにしてもあまりにも複雑なのではないか。もっと簡単にはならないものか。それは無理なのかもしれない。このことを考えるために、異なるシステムとして自動車を考えてみよう。自動車は限られた燃料で安全かつ快適に人を運ぶために特化して作られている。その意味では自動車とは何かを理解するのは簡単だ。また、このペダルを踏めば加速し、このレバーを引けば止まるといった、少数のことを頭に入れておけば運転ができる。しかしいったんボンネットを開けてみると、自動車はエンジンやラジエータなど多数の部分から成り立っていることがわかる。その1つ1つについて分解してみると、ビスとか板とかゴムといったとてつもない数の部品で作られている。もしそれらのすべてと互いの関係を図面に描きこむとするなら、1枚には収まりそうもない。

自動車は人工物なのだから、人間に理解できないものが含まれているわけではない。1つ1つの部品は、物理学の基本法則に従うものを工夫して組み合わせることで作りあげられ、しかるべき性能を満たすものを選んで組み立てられて、できあがっているのだ。しかし自動車を運転するのに、その部品のすみずみに至るまで理解する必要はない。手に負えない時は工場に持っていけば修理してもらえ

る。

このアナロジーでいうと、生物個体だって、それどころかその細胞1つだって、非常に複雑なシステムにならざるを得ないと推測できる。細胞も個体も、部品の1つ1つは比較的単純な生物学法則に従うもので、よく理解できる。そして、非常に多数の種類の部品が組み合わせられていると考えられよう。生きている細胞は、自動車よりもはるかに複雑であってもおかしくない。

少数の「自動車の法則」が存在しないように、「細胞を理解する法則」は存在しないのだろう。自動車が道路上で効率良く走ることさえ知っておけば運転できる。それと同じように、細胞や生物個体を理解する生物学は、全体の機能もしくはデザインと、個々の部品を作る時の基本的な原理、加えて組み合わせる時の工夫、これらがある程度頭に入れて全体を見れば、細胞や生物個体がどう働くかを理解できたことになるのかもしれない。

本書の最後で久保田さんは、これからは生物学や生命科学において、数学の役割が重要になるという。

より幅広く生物学を見渡すと、以前から数学が重要な役割を果たすようになっていく諸分野がある。たとえば、生態学や進化学がそうである。進化の研究を学ぶには、突然変異の広がりや確率過程や、2種類の生物からとったDNAの配列比較により過去を復元するアルゴリズムなどを知っておかないといけない。生態学においても、個体数の増加や停止、複数種の共存、感染症の広がり、種の絶滅などの基本の数理を最低限知っておく必要がある。動物行動学では、利害の違う個体がそれぞれに自らの最適挙動を選ぶ時に実現する状態を考えるゲーム理論は分野の基本である。これらの数理モデルを知らないと、それぞれの分野で何が問題になっているのかもわからない。他方、定量的計測、時系列解析などのデータ解析や、数

理モデルのデータへのフィッティング方法，モデルの選択手法なども整備されている。

脳神経科学においても，神経細胞の興奮を理解し情報がシグナルとして伝わるメカニズムを知るには，ホジキン・ハックスレー方程式が欠かせない。さらには，私たちの体内時計の研究がある。外からの刺激に応じて位相がシフトするさまを表示した位相反応曲線，リズムの分離を理解するための複数振動子モデルなどは，リズムを作り出す遺伝子が見つかるずっと以前から使われてきた。

もっと細かいレベルでは，タンパク質や核酸などの高分子が特定の立体構造をとることで機能を果たすプロセスの研究や，モータータンパク質が力を出して鞭毛が回転し，筋肉が収縮し，細胞内で物が輸送される仕組みを理解するのは，生物物理学と呼ばれる分野である。物理学と近いこともあり，数理モデルの使用は随分前から確立している。

しかし生命科学の大部分を占める分野——代謝，発生，免疫，環境適応などの研究分野では，タンパク質や遺伝子を探索することが，長らく最も有効な研究方法だった。著者の久保田さんは，これらの分野でも，今後は定量的計測と統計解析，そして数理モデリングが重要なアプローチになるだろうという。

これからの生物学はすべての分野において，数学やコンピュータが得意な高校生にとって魅力ある研究分野になるのかもしれない。