

# 非線形の生命科学に化学の参画を

Kazuhiro SAKURADA **桜田一洋** 理化学研究所 医科学イノベーション推進プログラム



## 自然科学と自然哲学

「若きウエルテルの悩み」や「ファウスト」などの作品で知られる詩人のゲーテは、デカルト・ニュートンパラダイムに猛烈な反駁を示したことで知られている。ゲーテはニュートンの光学理論に対抗するため二十年をかけて「色彩論」を執筆した。アリストレスはデモクリトスの原子論に対する反駁から膨大な自然学を体系化したと言われている。現在の生命科学の特徴は、生命現象をマイクロレベルでは粒子の単純な運動に還元し、マクロレベルでは機械を参照として説明することだ。アリストレスからゲーテに至る自然哲学はこのような生命論に異議を申し立てたのだ。しかし自然哲学が参照としたのは心であった。心の論理を物質に適用することで錬金という誤謬が生まれた。

## 機械論の生命科学

生命科学の枠組みは1940年代にダーウィンの進化論とメンデルの遺伝学の統合によって確立した。これを「現代の総合」あるいは「ネオダーウィニズム」と呼ぶ。現代の総合はそれまでの生氣論と機械論の対立に終止符をうち、新しい機械論によって生命科学を統一することを目指して確立された。がん遺伝子とがん抑制遺伝子の提唱者であるロバート・ワインバーグは2014年Cell誌の40周年を記念するエッセイのなかで「難解な生命現象に対して分子生物学による還元主義な説明がこれまで支配的であった。しかしこれからは生命現象の複雑性に新たな視点から対峙する必要がある」とことを指摘した。それは還元主義的手法に限界があることを意味している。がんの主要な論文53報を米国の製薬会社が追試した結果が2012年に報告された。驚くことに結論が再現したのは6報に過ぎなかった。高次の非線形システムである生命を還元主義で説明することには限界がある。生命科学は新しい概念道具を求めている。

## 非平衡開放系の自然科学

現代の総合が確立した時期、このパラダイムに反対した科学者がいる。それが一般システム理論を提唱したルトヴィヒ・フォン・ベルタランフィである。機械論とはシステムに閉じた境界を引き、境界を超える相互作用を捨象することである。これを閉鎖系モデルと呼ぶ。閉鎖系モデルに基づけば構成要素は外部性とは独立に普遍的な機能として定義できる。しかし現実世界では機械を除けば閉鎖系は存在しない。開放系に基づいた自然科学のパラダイムが必要だとベルタランフィは考えたのだ。その後イリヤ・プリコジンらによって非平衡開放系の科学が花開き、このシステムが自励振動を起こすことが示された。またローレンツによってリミットサイクルからカオスが現れることも明らかになった。しかしエネルギーの散逸を伴う力学系の概念と生物学の融合はまだ十分進んでいない。

## 疾患発症モデルの変遷

19世紀、病気は病原菌と解剖学的な異常によって説明されていた。20世紀になると生物の形質が遺伝子によって決定されていると考えるメンデルの遺伝学の概念が取り込まれ疾患の遺伝病モデルが提唱された。その後の疫学研究からは生活習慣が病気の原因となることが明らかになり非感染性疾患モデルが誕生した。しかしエピジェネティクスの役割が明らかになるまでは環境要因が疾患形質に及ぼす役割は明確にならなかった。近年疾患の発症を環境要因による不可逆な変化の積み重ねとして理解するライフコースモデルが提唱された。妊娠中の感染症、免疫疾患の発症、社会的ストレスなどの原因で妊婦の免疫系が活性すると出生後の子どもやその子供が成人になった後の病気が増加する。

## Evidence Based Medicine の課題

病気にはアトピー性皮膚炎や鬱<sup>うつ</sup>のように病名がつけられている。しかし同じ疾患に分類されていてもその背景は多様であり、発症後の推移は同じではない。このような多様な患者に対して再現性のある推論を行うためにこれまで統計処理によって疾患の多様性が捨棄されてきた。しかしこのような方法で開発された標準治療は一部の患者さんにしか有効ではなく、また副作用を発現することもある。疾患形質を症状という部分に還元して説明するのも現在の医学の特徴である。同様に病気の原因や治療の標的も特定の遺伝子に還元して説明されてきた。しかし病気とは高次の非線形性を持っていて症状もその原因も多数の変数と複雑な相互作用をしている。このような現象を独立した変数で説明するには限界がある。歴史性、個別性、非線形性を推論に組み込んだ新しい概念道具が必要である。

## 自由度の縮約による階層連結

自然科学ではミクロの原理をマクロの現象の説明に橋渡しするのに統計力学を用いてきた。しかしこの方法は生命現象に対しては十分に利用できない。それは生命現象が他の非平衡開放系とは異なり DNA の情報を参照として駆動しているからだ。これまで自然科学は階層間の不分離性という問題を十分に考慮してこなかった。それは統計力学が有効に働いたからだ。しかし生命科学では階層間の不分離性に本格的に取り組む必要がある。その1つが自由度の縮約として階層間を連結する方法がある。非平衡開放系で生み出される非線形システムは自発的にリズムを刻み、非線形振動子間の同期が新たな性質を創発する。近年身体を構成するサブシステムのリズムとその同期の障害を原因として発達障害を説明する仮説が提唱されている。人は脳波、心拍、腸の蠕動運動、体内時計など様々なリズムを刻んでいる。体内時計では身体を構成する個々の細胞にある時計が全身で同期している。ニューロンの活動も振動とその協応で表現され、複雑な運動は複数の筋肉の収縮が協応することで生み出される。発達障害の1つ自閉症スペクトラム障害では睡眠、心拍のゆらぎ、インスリン分泌などのリズムで異常が観察されて

いる。これらの病態はリズムの異常だけではなくリズムの同期異常という新しい概念を提示している。身体で形成される多様な同期そのものを遺伝子が規定することはできない。非線形振動子の同期の仕組みが生物の秩序形成に重要な役割を果たしている。

## 自発性とその自由度の縮約

生命現象を機械論に基づいた入出力モデルから、「自励振動という自由度とこの自由度を同期によって縮約することで高次の自発性を生み出す」というモデルに転換することによって歴史性、個別性、非線形性を推論に組み込むことが可能になる。これを非線形の生命科学と称する。

## 非線形問題をととした化学と生命科学の融合

非線形の生命科学を確立するには生命現象を記述する標準的な枠組みを確立する必要がある。それは計測可能な状態変数をなんらかのルールで表現し身体状態を適切に割り振り、状態間の遷移の原則を明らかにすることである。このような力学的表現に基づき解析を行うにはデータ次元の圧縮や計測値の量子化、歴史性にに基づく離散化などの方法を確立する必要がある。非線形の科学はベールソフ・ジャボチンスキー (BZ) 反応などの化学反応の分析から進展した。その中で時間発展方程式の縮約という重要な概念が発見された。BZ 反応は何十種類の分子からなるが、2種類の分子からなるモデルのシミュレーションで現象を再現することができる。このような縮約は分岐点で普遍的に観察される。多様で複雑にみえる疾患の発症プロセスを適切に縮約することができれば有効で安全な予防法や治療法を開発できるだろう。非線形の問題をととして化学と生命科学を融合し、非平衡開放系の特性と関連する地球規模の課題を解決していくために、多方面の研究者・技術者の参画に期待したい。

© 2017 The Chemical Society of Japan

ここに載せた論説は、日本化学会の論説委員会が依頼した執筆者によるもので、文責は基本的には執筆者にあります。日本化学会では、この内容が当会にとって重要な意見として掲載するものです。ご意見、ご感想を下記へお寄せ下さい。  
論説委員会 E-mail: ronsetsu@chemistry.or.jp