

論文審査の結果の要旨

氏名 高木拓明

発生過程における分化、形態形成、さらには種の分化、遺伝情報への記号化を、相互作用力学系の示す一般的性質としてとらえようという試みが複雑系生命科学として研究され始めている。高木氏の論文は、力学系として反応拡散系を基にしてそれを拡張することで上記のような生命系の性質への現象論を追求したものである。

論文は4部17章170ページからなる。まず第一部では生命の普遍的構造を構成的手法で追及するという当論文の立場が導入され、それに基づき、以下

第2部――断続平衡的分化過程と多様性維持メカニズム

第3部――多成分反応拡散系における自己複製スポットの分化

第4部――細胞状態の自発的分化を通じた遺伝暗号系の進化  
が議論される。

第2部の主題は発生や進化において、各要素（細胞）の状態の可塑性とその集団の安定性が時間と共にどう変化するかである。例えば、細胞分化においては高い可塑性を持つ細胞からそれを失った細胞があらわれ、共存している。さらには生活環や変態でみられるように細胞集団の性質が大きく変化しそれとともに細胞の状態も変化する。

この問題を調べるために、まず細胞個々の化学成分のダイナミクスとして、“成分空間”上の反応拡散系という、新しいモデル設定を考案し、その定性的な性質がまず議論される。この系は多くのアトラクター（吸引される安定状態）を持ち、その数が成分数と共にべき乗（べきは1以上）で増えることが示される。

ついで、それぞれがこのダイナミクスを有する細胞をとって、この細胞が増殖し相互作用するモデルが調べられる。その結果、細胞間相互作用がある程度以上強い場合、細胞数の増加に伴って細胞が自発的に分化して、数種の細胞タイプからなる準安定多種共存状態が形成され、さらには、その後この集団の状態が不安定化し、以前とは異なった種類の細胞タイプからなる準安定状態に遷移する現象が見出される。この遷移は時間と共に繰り返される。ついで、この解析のために、まず細胞状態の可塑性、つまり変化のしやすさが、細胞単独でのアトラクターからのずれとしてほぼ表現されることが示される。このアトラクターからの歪みの時間変化を調べることで、上の遷移過程が以下のようなフィードバックメカニズムによると推論される。

「細胞分化が進行し、準安定状態が実現する中で、次第に可塑性の低い、“固い”少数の状態が蓄積して来る。それに伴い、資源を巡る競合が激化し、やがて部分的なタイプの絶滅が起こって、系の多様性が激減する。その結果、資源を巡る相互作用の状態が激変し、残っている細胞タイプの細胞内状態が可塑性の高い、“柔らかい”過渡状態に変化する。それによって、新たに多様性の高い分化状態が再形成されていき、やがて別の異なった準安定状態が実現する。」

第2部の後半では、この系に簡単な操作を加える事で、可塑的状态の固定化や不安定化が可能であることが示される。さらに、この細胞集団系にパラメータの変化として突然変異を導入して、表現型の分化が遺伝型へ固定化されることを確認し、この進化過程が、状

態の可塑性の減少として特徴づけられることを見出している。これらの結果と多細胞生物の発生過程やその制御可能性などとの関連を議論して第2部は終わられる。

第3部では、自己複製しつつ分化も行なうコンパートメント構造の自発形成の問題が、Grey-Scottによる反応拡散モデルを多成分反応ネットワークに拡張することで扱われる。様々な反応ネットワークに対して数値的に調べた結果、モデルの振舞いは

- (i) 一様な固定点スポットの自己複製パターン
- (ii) 多成分が振動するスポットの自己複製パターン
- (iii) ‘多能性’スポットから分化するパターン

に分類される。特に最後の分化スポットパターンでは‘多能性’スポットが自己複製するか、他の固定点スポットに分化するかのどちらかの現象が起こる。これは反応拡散系では始めて見出されたものであり、その分化過程は、化学成分の多様性とカオスの度合の減少という観点から解析されている。

第4部においては、遺伝暗号系の進化が細胞の生理状態に依拠した形で調べられている。純粋に記号としての遺伝子を考えると、致死にならずに暗号系を変えるよう進化させるのは困難に思えるが、一方でミトコンドリアのように普遍暗号と異なる暗号を持つものも見出されている。そこで、ここでは遺伝情報からアミノ酸を合成するのに使用される酵素の選択の問題を力学系の立場でモデル化して調べている。その結果

「細胞の生理状態の分化が、使用されるアミノアシルtRNA合成酵素の選択（つまり遺伝暗号系）の分化を許容し、その差異が進化を通じて遺伝型にも固定化され、遺伝暗号系の多義性が消失していく。」

というシナリオが見出される。このシナリオはミトコンドリアの変則暗号の起源と細胞内共生の関連を示唆する新しい考え方である。

このように、高木氏はその論文において、力学系の立場から生命システムの持つ可塑性の変化に関して、いくつかの新しい結果と考え方を与えている。特に第2部での、可塑性変化と集団の大規模変化は発生や進化を考える上で示唆的である。細胞分化においては古澤、金子らによる力学系モデルがあるが、これがカオス系をベースとしたものであるのに対し、高木氏のモデルは多重安定状態を持つ系をベースにしている。それゆえに多種共存を可能にし、また長時間での集団の遷移という新しい現象の発見が行われている。特に、与えられた可塑性と多様性の変化のシナリオは興味深いものである。ただし、このシナリオの証明、そして見出された現象の理論解析を与えるには、今後調べるべき点も山積している。とはいえ、上のような例をはじめて明示したのは理論生物学への大きな寄与と考えられる。

なお、本論文の第3部については1篇の論文が出版され他1篇が印刷中、第4部に関しては1篇の論文と1篇のプロシーディング論文（査読つき）が出版されている。この4篇の他に、主要部をなす第2部については順次3篇の論文として投稿準備中である。

以上の点から本論文は博士(学術)の学位を与えるのにふさわしい内容であると審査委員会は全員一致で判定した。