

OVERVIEW

監修 守屋央朗

はじめに

「ロバストネス」という言葉は、細胞工学2011年5月号のコラムで近藤 滋 博士にかつてこう評された。

「これも、最近、読んだり聞いたりすることが急激に増えた言葉ではあるが、恒常性、あるいは安定性じゃいかんのか？といつも思う。でも、たまに自分でも使っちゃたりしている。「恒常性」という生物学的な香りのする言葉よりも、工学的な香りがするので、新奇性を印象づけられる。だが、意味はやはり漠然としている。昨今勢力を伸ばしているのは、やはりジंकピリチオン効果^{注1}によるところが大きいと思われる。」

2006年ごろから研究テーマのタイトルに使っていた私は、このコラムを読んでびっくりした。しかし、私は「これはいい機会だ。きっとこのコラムがきっかけでロバストネスの認知度があがる」とすぐに思い直した。その甲斐あってか(?)、ロバストネスは生物学のいろいろな側面によく見かけられるようになった。様々なロバストネス研究が開き始めている現在、国内科学誌としては初(私が知るかぎり国際的にも初めて)の「ロバストネス」特集を組むことになった。

「ロバストネス」とはなにか？

前置きはこのくらいにして、真面目な話題に移りたい。ロバストネス^{注2}とは、様々な内乱・外乱^{注3}にもかかわらず機能を維持できるシステムの特性のことを指す。近年、生命をシステムとして理解することが可能になり、ロバストネスが生命の様々な階層に普遍的に見られる設計原理であることが明

注1 ジंकピリチオン効果

愛知淑徳大学教授 清水義範氏によって見いだされた『言葉の衝撃力が脳に与える影響』を表現する科学用語。

注2 ロバストネス

Robustness. 日本語では頑健性や堅牢性とも言われる。

注3 内乱・外乱

Perturbationの訳。日本語では擾乱(じょうらん)や摂動と言われる。本稿では摂動という言葉を中心に用いる。

らかになってきた。

ところで、上記のロバストネスの定義を聞いて「それは恒常性(ホメオスタシス)とどう違うのか」、と思われた方もいるだろう。これは非常によく聞かれる問いである(先のコラムでも問われている)。筆者は、恒常性とはいったんできあがった生体システムをいかに安定に維持するかという性質であると考えている。例えば、本特集の免疫応答の前後でT細胞の数を一定に保つ免疫システムの特長(秋山氏らの稿)は恒常性と言ってもいいだろう(実際にhomeostatic proliferationという言葉も出てくる)。一方で、ゆらぎを利用しながら最適に行われる細胞運動の情報処理システムの特長(高木氏らの稿)が恒常性だと言われると、違和感を感じないだろうか？あるいは、受精卵から必ずある一定の形を持った成体が発生することを保証しているシステムを言い表すにも、恒常性を拡張した概念が必要とされるだろう(入江氏、高橋氏の稿)。

ロバストネスとは、恒常性の概念を含みつつも“ダイナミックに変化しつつ、目的を達成する”という生命システムの特長をも内包した概念であると考えていただきたい。それを踏まえたうえで本特集を通読していただければ、生命システムのロバストネスというものが、現代の生物学でどのように捉えられているのかが浮かび上がるだろう。

細胞レベルと個体レベルのロバストネス、ロバストネスと進化

本特集では、ロバストネス研究の広がりを知っていただくために、大きく分けて、細胞レベルで見られるロバストネス、個体レベルで見られるロバストネス、ロバストネスと進化、の3つの話題について各分野の第一線で活躍している研究者の方々に執筆いただいた。

細胞レベルでは、遺伝子発現(谷口氏、守屋の稿)や人工子ネットワーク(関根氏らの稿)、代謝ネットワーク(竹本氏の稿)、遺伝子制御ネットワーク(望月氏の稿)、細胞内シグナ

ル伝達(宇田氏らの稿)、細胞運動(高木氏らの稿)、といった生命現象のロバストネスを紹介する。これらの研究に共通しているのは、新しい測定技術や摂動技術が導入されている点である。生命システムのロバストネスを知るためには、生命現象を定量的に捉えること、それに加えて生命システムに摂動を与えることが必要になる。

これらの研究では、一細胞レベルの計測技術(谷口氏、宇田氏ら、高木氏らの稿)や、システムに関わる因子の破壊(竹本氏の稿)や阻害(宇田氏らの稿)、過剰(守屋の稿)、環境入力の変動(高木氏らの稿)などの摂動技術が用いられている。さらに、生物学実験と同時に数理モデルを用いた理論的な研究が行われている点も、これらの研究の特徴である(守屋、竹本氏、関根氏ら、望月氏、高木氏らの稿)。これらの研究を通じて、ロバストネスという生命システムの設計原理の根幹部分が明らかになってきている。

個体レベルでは、免疫システム(秋山氏らの稿)と再生や幹細胞(鈴木氏の稿)、がん(北野氏の稿)、動物発生(入江氏の稿)のロバストネスについて紹介する。これらの稿では、より高次の生命現象においてロバストネスがどのような局面で観察されるのか、そしてその原理を今後どのようにして明らかにしていけばよいのかが解説される。疾患と直結したこれらの生命現象では、システムのロバストネスをどうコントロールすればよいかを知ることが、治療戦略を立てていくうえで重要になってくるだろう。ロバストネス・トレードオフを利用したがんの治療戦略(北野氏の稿)はその1つの方向性を示している。

最後に本特集では、ロバストネスと進化の関係を取り上げた(牧野氏、高橋氏、入江氏の稿)。進化が起こったとき、生命は大きな摂動にさらされ、それに対応するためにシステムを再構築したのだと推測できる。進化の痕跡を調べることで、生命システムがロバストネスをどのように構築してきたのかを見てとることができるのではないだろうか。

冗長性は生命システムのロバストネスで中心的な役割を果たすものの1つである(竹本氏、望月氏、宇田氏・黒田氏の稿)。遺伝子重複は、生命システムに冗長性を持たせ、ロバストな生命システムを作る原動力となったと考えられている(牧野氏の稿)。分子シャペロンであるHSP90は、変異を顕在化させないという緩衝機能により、生命システムにロバストネスを付与している。この緩衝機能は「進化的キャパシター」として、隠蔽変異の蓄積を可能にし、環境の変化に対応した生命の進化を可能にすると考えられる(高橋氏の稿)。脊椎動物の発生過程の脆弱点が、様々な種を横断的に見るこ

とで明らかになってきた。その結果から、決まった形をロバストに作ろうとする発生システムが、脊椎動物の形の進化を拘束している可能性が見えてきている(入江氏の稿)。

ロバストネス研究の面白さ

本特集では、生命の色々なレベルで見られる、様々な現象のロバストネスについて紹介した。ロバストネスという言葉の括りで、細胞レベルから個体レベルまでの多くの生命現象が貫かれる。ただし、ロバストネスとは、生命システムのあらゆる局面で見える設計原理であり、本特集で紹介したのはその一部にすぎない。生体分子の振る舞いや生態系、さらには工学システムや社会システムなどの人工システムでも、ロバストネスという概念が同じように適用できる。

ロバストネスを研究する面白さは5つあると筆者は思っている。1つ目は、様々な摂動に対して柔軟に対応し、そう簡単に破綻しないロバストな生命現象そのものを見つけること、すなわち生命の力強さに感動すること。2つ目は、その簡単に破綻しないシステムを、生命はどんな道具を使ってどのように作り上げているのか、そのメカニズムや設計原理を知ること。3つ目は、様々なシステムの中に、ロバストネスを発揮するための設計原理の共通性を見いだすこと。筆者は、特に生命システムと工学システムに共通の設計原理(設計思想と言ってもいいかもしれない)を見つけることに面白さを感じる。4つ目は、ロバストネスと脆弱性のトレードオフを考えること。トレードオフを考えることは生命が置かれた環境を熟考することにほかならない。また、トレードオフは生命システムを制御したいと思ったときにとても重要である。最後の5つ目は、システムが破綻したときに生命システムがとる次の戦略、進化である。これらのロバストネス研究の面白さが、本特集の具体例を通じて伝わることを期待する。

おわりに

もし皆さんが、ある生命現象にロバストネスを感じたら、それが、①どのような生命システムによる、②どんな機能を維持するための、③どんな摂動に対するロバストネスかを、まず考えてほしい。そして、そのシステムの機能を定量的に評価する生物学実験を構築し、適切な摂動をシステムに与え機能の変化を測ることで、ロバストネスに迫ってほしい。生物学実験をすぐに構築できなくても大丈夫。数理モデルによるDry実験で理論的に生命現象のロバストネスに迫ること

もできる。実際にはこれらが両輪となって、初めてロバストネスの原理の解明が可能となる。異分野の連携が重要な分野でもある。

冒頭で“様々なロバストネス研究が花開き始めている”と書いたものの、「生命システムのロバストネス」は、まだまだ多くの研究者にとって馴染みのないものだろう（いまだに、「ジंकピリチオン効果」があるかもしれない）。実際、本特集を組んでみて、まだまだ萌芽期の領域であると筆者自身が強く感じた。しかしそれと同時に、ロバストネス研究は、生命科学が必然的に向かうべき未開拓領域であるとの思いも強くした。本特集が、ロバストネス研究の発展の一助となることを祈っている。

PROFILE 守屋央朗

- 岡山大学異分野融合先端研究コア 准教授
- E-mail : hisaom@cc.okayama-u.ac.jp
- 趣味：ポタリング、ちょっとした読書

神戸大学大学院博士課程修了後、三菱化学生命科学研究所(特別研究員)、ワシントン大学メディカルスクール(リサーチ・アソシエート)、科学技術振興機構ERATO-SORST北野共生システムプロジェクト(研究員)、科学技術振興機構(さきがけ研究者)、岡山大学異分野融合先端研究コア(テニュアトラック助教)などを経て2013年4月より現職。