

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12433

研究課題名(和文) 現代生命科学に基づく新たな生命基礎論構築の試み：創発の現代的解釈に向けて

研究課題名(英文) Toward a modern interpretation of emergence concept

研究代表者

佐藤 直樹 (Sato, Naoki)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：40154075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：生命が示す創発性をどのように理解すべきかという生命基礎論の重要課題に対して、文献データベースの情報に基づく客観的な現代生物学史の再構築を大きな柱として、創発概念の時代的变化を追跡するとともに、オルガネラの細胞内共生説や生物対流などいくつかの具体的な創発事象についての解析を行った。米国生物工学情報センターのPubMedに含まれる32の主要学術雑誌の1965年から2014年までのすべての論文のタイトルと要旨について、出現する語彙の統計解析を行い、この40年間に大きく3つの時期に分かれること、特に2000年以降のポストゲノム時代には、創発的概念が強調されるようになったことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：As an approach to the problem related to rational understanding of emergent phenomena in life sciences, we analyzed the contemporary history of molecular biology by clustering all the terms in the titles and abstracts of all articles published from 1965 to 2014 in selected 32 major biological journals available in the PubMed database of NCBI, USA. The results suggested that the 40-years period is divided in three phases, and that the notion emergence became abundant in the third phase beginning from 2000, or genomic era. We also analyzed emergent phenomena, such as endosymbiotic origin of organelles and bioconvection.

研究分野：生命基礎論

キーワード：生命概念 創発 メカニズム 生物学史 文献データベース クラスタリング解析 細胞内共生説 生物対流

1. 研究開始当初の背景

生命基礎論・生物哲学における重要な問題のひとつは、大筋で機械論的な理解が可能と思われる物質の世界とは異なり、生命現象が示す創発的な性質をどのように理解すべきかという点であろう。哲学的検討に必要な知識や法則がほぼ出そろっている物理的科学的とは異なり、生命基礎論では、発展しつついる生命科学になかなか追いついていくことができない状況が続いているように思われる。申請者は長らく生命哲学を志しながらも、生命科学分野の研究に携わってきたが、ポストゲノム時代に入った今、さまざまな研究分野の理解に基づいて、ようやく生命基礎論・生物哲学を構築する準備ができたと考えている。これまで生命の哲学においては、進化や遺伝子などをめぐって、さまざまな議論がなされてきたが、新しい知識に基づいた新たな仕切り直しが必要になっているように思われる。ただ、哲学的な議論は、個別の研究の進展とは無関係に一般性をもつという考え方もあるだろうし、やはり新しくわかったことからこれまでの考え方の枠組みにうまく取り込む必要があるという考え方や、全く新しい考え方が必要となるという見方もあるだろう。どの立場をとるにしても現状認識は必要で、科学の現状を表すデータと哲学的議論のテーマのデータをつきあわせてみるのが有効と考えられる。

2. 研究の目的

これまでの生命基礎論・生物哲学では、主に初期の分子生物学までの知識に基づく言説をめぐる議論が行われてきたように思われるが、生命科学はゲノム科学・ポストゲノム科学の時代を迎えて、知識の量が爆発的に増えただけでなく、その内容も、エピジェネティクスや非コードRNAなど、これまでの生命科学の知識にはほとんど含まれていなかったものが前面に出てきており、これらの理解が人間存在の特殊性(があるとすれば)やさらに広く生命が示す創発性の理解にも不可欠になってきた。こうした状況に基づいて、新たな生命の理解に向けた問題の整理と研究の方向性を探ることを、本研究の目的とする。

最も重要なことは、最新の生命科学の知識・情報のなかで、生命基礎論の理解に役立つものを探し出し、哲学の議論に利用できるかたちに作り替えることである。そのために、現在利用できる生命科学関連文献の内容の整理を大規模に行う。これは哲学系の生物哲学者には難しい作業と思われるので、申請者のこれまでの蓄積が役立つ点である。さらに、こうした現状認識に基づいて、生命の哲学において問題となりうる点を洗い出し、従来からある議論がカバーできる部分とそうでない部分を抜き出すことにより、今後の研究のスケッチを描くことを目指している。

これらに加えて、生物科学の歴史における創発概念の扱われ方、とくに、現代生命科学における「生き物らしさ」に関する歴史的考察、および、細胞内共生による細胞小器官の創成という概念の歴史と根拠、議論の展開なども、分子生物学の確立からポストゲノム時代という現代生物学史における典型的な思考の例として、詳しい考察の対象と

した。この他に、本研究以前から取り組んでいた微細藻類が集団で示す創発的パターン形成に関しても、理論的考察を新たに開発することで、本研究の一部として推進した。

3. 研究の方法

(1) 文献情報の統計的解析

1965年から2014年までのPubMed(アメリカ国立生物情報工学センター)に登録されている文献情報のうち、32の雑誌に掲載されたすべての文献のタイトルと要旨のテキスト解析を行った。BaseXという文献情報整理ソフトウェアにすべての情報をxml形式でダウンロードし、これをもとにして、Rソフトウェアによるデータの整形とデータ解析を行った。用いた雑誌を示す文字列は以下の通りである。植物関係と動物・医学関係、理論的な研究などの一流誌を含んでいる。

"Biochem J" "Biochemistry" "Biochim Biophys Acta" "Biophys J" "Cell" "DNA Res" "Development" "EMBO Journal" "EMBO Reports" "Exp Cell Res" "Gene" "Genes Dev" "J Biol Chem" "J Cell Biol" "J Exp Bot" "J Mol Biol" "J Theor Biol" "Mol Biol Evol" "Mol Cell" "Nature Cell Biology" "Nature Communications" "Nature Genetics" "Nature Medicine" "Nature Neuroscience" "Nature" "Nucleic Acids Res" "Plant Cell" "Plant J" "Plant Physiol" "Proc Natl Acad Sci USA" "Science" "Structure"

方法の要点は以下の通りである。

1. 頻出語や、+, -, (,)を消去した。語尾変化部分も消去した。(tmパッケージによる)
2. 1年ごとに、0.1%以上の文献のタイトルで使用されている単語のみにした。
3. 1年ごとに、各単語の出現文献数を算出し、最頻出の100単語を選定した。すべての年について結合してから、重複を除去した。最終的に、タイトルで226語、要旨で213語を選んだ。以後の解析ではこれらを総合した322語を対象とした。
4. 各単語ごとに、1年ごとの出現率(出現数/総文献数)を算出した、また、ジャーナルごとの出現率も算出した。
5. すべての年における出現率の総和を1となるように、正規化した。
6. 階層的クラスタリング(ウォード法, ユークリッド距離)を行った。このとき、データが特定の年に偏っている単語を除去した(editor, letter, lunar; howev, although, thus)。
7. クラスタリングは、タイトル, 要旨, タイトル+要旨で行った。

(2) 生物学史についての考察

主に文献資料をもとに考察を進めた。

(3) 生物対流についての理論的研究

以前の研究において確立していた実権結果を解釈するために、CompuCell3D(version 3.7.4)を用いてシミュレーションを行った。単独で運動する細胞と互いに結びついて運動しない細胞の二種類を考え、それらの間の変換の条件を設定した。

4. 研究成果

(1) 文献情報に基づく創発概念の歴史の統計的解析

まず、クラスタリング結果の概要をまとめる。どのクラスタリングでも、年ごとに減少するクラスタ1, ほぼ一定で推移するクラスタ2, 年ごとに増加するクラスタ3に分けられた。タイトルのクラスタと要旨のクラスタに含まれる単語は大筋で共通であったが、一部異なっていた。

全体として、1986年頃と1997年ごろに変化が見られた。タイトル+要旨のクラスタ2の変化では2つのピーク・サブピークが見られた。これと対応して、クラスタ3の増加が1997年頃に止まっている。これらの結果から、現代生命科学の言説の傾向としては、3つの時期に分けることができると考えられる。

つぎに、タイトル+要旨で行ったクラスタリングについて、単語の詳細を検討した。クラスタ3に含まれる単語には、role, functionその他、生物の機能にかかわる記述をする言葉がきわめて多い。これに対して、クラスタ1に含まれる単語には、方法や測定単位など実験そのものの記述に関するものが多い。また、クラスタ2では生体物質の名前が多い。初期は実験そのものを記述する研究が中心だったものが、中期には、物質を記述するものになり、さらに21世紀になると、生物の機能を直接記述できるようになったことがわかる。これは、中期になると遺伝子の配列に基づく酵素の具体的な記述ができるようになったこと、その後、さらに細胞内で起きていることに関する実験的解析が進められるようになったことに対応するように思われる。

しかしまた、上記のような単語の変遷は、タイトルを文章で記述する論文が増えてきたことなども関係すると思われる。最近の論文では、機能に重点を置いた記述が多くなったことが特徴である。これは、生物のもつ創発性、生物の生物らしさを、特定の物質の発見により解明できたとする論文が多くなっていることを裏付けている。つまり、特定の物質が特定の機能を担っているという life-bearing molecule (次項)の発見が研究の中心にあることを意味している。今回の解析では life-embodying system に関わる network, module, pathway, control, などもある。ちなみに evolution もクラスタ3である。

このようにして、一見機械的な統計解析であるが、現代生命科学の歴史における変遷を客観的に表す指標が得られたと考えられる。これらの成果については現在論文を執筆中である。

(2) 現代生命科学における「生き物らしさ」の起源

生命とは何かという問題は、物質とは異なる生物独自の挙動をどのように説明するのかという問題であるが、これまでの研究では、特定の分子を発見することで特定の生命現象を説明できるという考え方 (life-bearing molecule) と、生体内の物質のネットワークによって生き物に特有の現象が説明できる (life-embodying system) という考え

方があった。しかしどちらの考え方も、結局は、特定の多機能分子の存在に基づいており、その多機能性は、進化によって獲得されたと考えられる。そのため、生命とは何かという問題に対する本質的な解決策は、変異を伴いながら自己発展する細胞装置と遺伝情報とのほぼ自己無撞着関係が自然選択されることによる進化の結果として理解される。この成果は *BioSystems* に発表した。また、生物のもつ生き物らしさを理解する新たな説として動的な創発概念を提唱し、『創発の生命学』として発表した。これらの研究成果は『生物科学の歴史』『進化する遺伝子概念』の翻訳にも活かされている。

(3) 現代生命科学における細胞小器官創成と創発

ミトコンドリアや葉緑体といった細胞小器官の起源が独立した細菌であったという細胞内共生説の起源は1905年のメレシコフスキーの論文に遡ることは、あまり知られていない。この説が、科学的言説として認知されるようになったのは1967年のマーギュリスの論文以降のことであり、定説として確立されたのはゲノム時代になってからのことである。細胞小器官は生物進化における新奇性の出現つまり創発とみなされているが、その根拠は遺伝子情報以外にはなく、定説としては薄弱的なことがわかった。細胞内共生説の歴史は(1)で解析した生物学の歴史と重なることもわかる。この成果は光合成研究, *J. Theor. Biol.* と *Endosymbiosis Cell Res.* の論文に加えて、『細胞内共生説の謎』として発表した。

(4) 微細藻類が集団で示す創発性としての生物対流

生物対流は、個別の細胞運動から生み出される細胞集団としての運動という意味で創発的である。クラミドモナスを使った倒立生物対流の研究は、細胞集団の中で、運動特性が変化した細胞が生じ、それが受動的に浮上することで対流が生まれることを数理的なモデルに基づくシミュレーションにより明らかにした。つまり創発性は非常に単純なモデルで記述できることがわかった。この成果は *Heliyon* に発表した。

5. 主な発表論文等 (研究代表者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件)

1. Sato, N. (2018) "Life-bearing molecules" versus "life-embodying systems": two contrasting views on the what-is-life (WIL) problem persisting from the early days of molecular biology to the post-genomic cell- and organism-level biology. *BioSystems* 167: 24-32. (査読あり)
2. Sato, N., Sato, K., Toyoshima, M. (2018) Analysis and modeling of the inverted bioconvection in *Chlamydomonas reinhardtii*: emergence of plumes from the layer of accumulated cells. *Heliyon* 4: e00586. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.

e00586 (査読あり)

3. Sato, N. (2017) Revisiting the theoretical basis of the endosymbiotic origin of plastids in the original context of Lynn Margulis on the origin of mitosing, eukaryotic cells. *J. Theor. Biol.* 434: 104-113. (査読あり)
4. 佐藤直樹(2016)色素体細胞内共生説の源流:メレシコフスキー論文の紹介と再評価. 光合成研究 26: 106-117. (査読あり)
5. Sato, N. (2016) Conservation versus discontinuity in the genealogy of cyanobacteria and plastids: Fantasy and reality of the endosymbiogenesis theory of plastid origin. *Endocytobiosis Cell Res.*, 27: 33-36. (査読あり)

[学会発表](計9件)

1. 佐藤直樹, 色素体の細胞内共生説におけるリン・マーギュリスの貢献の再評価, 日本共生学会, 2017
2. 佐藤直樹, 葉緑体の細胞内共生説の再検討と宿主主導説の提案, 日本植物学会, 2017
3. 佐藤直樹, 今こそ改訂すべき色素体の細胞内共生説, 日本進化学会, 2017
4. 佐藤直樹, 色素体の細胞内共生説: あなたは信じる? 信じない?, ラン藻ゲノム交流会, 2017
5. 佐藤直樹, 色素体細胞内共生説の再検討, 日本光合成学会, 2017
6. 佐藤直樹, 葉緑体細胞内共生説の虚と実, 生物学基礎論研究会, 2016
7. Sato, N., Ordered motion from chaos: Inverted bioconvection in *Chlamydomonas reinhardtii*, Chlamy 2016, 2016
8. 佐藤直樹, 勃興期の分子生物学から見た進化と総合, 日本科学基礎論学会, 2016
9. Sato, N., 40 years after « Le hasard et la nécessité » ISHPSSB2015, 2015

[図書](計4件)

1. 佐藤直樹, 東京大学出版会, 細胞内共生説の隠された歴史とポストゲノム時代における新展開, 2018, 300
2. 佐藤直樹, 青土社, 創発の生命学 生命が1ギガバイトから抜け出すための30章, 2018, 287
3. ミシェル・モランジュ著, 佐藤直樹訳, みすず書房, 生物科学の歴史 現代の生命思想を理解するために, 2017, 440
4. ジャン・ドゥーシュ著, 佐藤直樹訳, みすず書房, 進化する遺伝子概念, 2015, 288

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

1. 研究室ホームページ
<http://nsato4.c.u-tokyo.ac.jp/>
2. 佐藤直樹(2017)PPMM(パリ、パスツール、モノー、モランジュ) 生物科学の歴史の証人たち. みすず書房 トピックス[みすず書房ホームページ]

6. 研究組織

- (1)研究代表者
佐藤直樹 (SATO, Naoki)
東京大学・大学院総合文化研究科・教授
研究者番号: 40154075

- (2)研究分担者
なし

- (3)連携研究者
なし

- (4)研究協力者
なし