

はじめに

数理生物学とは

20世紀前半が量子力学や相対性理論による物理学の革命的展開の時代だったとすれば、20世紀後半から21世紀にかけては生物学が急激に進展した時代だといえる。とくに遺伝子の実体が明らかになり、その情報の読み取りや操作ができるようになってからは、分子生物学的手法によりさまざまな生命現象の基本が解明された。その一方で、人間活動による生態系の破壊や生物種の絶滅が問題になり、それらの現象を理解するための基礎分野として生態学が注目を集めようになった。

このような生命科学・生物学の幅広い分野において、基本概念を数理モデルとして定式化し、その解析やコンピュータシミュレーションによって生命現象を把握するという数理的アプローチが展開されている。これらは数理生物学もしくは理論生物学とよばれる。

ポストゲノム時代の名のもとに、DNA配列情報や、遺伝子発現とタンパク質の立体構造などのデータベースを組み合わせ、そこからはたらきを読み取っていく研究が情報科学の一分野として発展してきた。その一方で、システム生物学など、細胞内や生体内で起こる現象の数理モデリングと、その解析も発達してきた。そのため生物学や生命科学とそれら応用分野の学生には、数学の素養が必要になってきた。生物学のなかでも、生態学、進化学、動物行動学といったマクロ生物学の分野では、すでに数理モデルの扱い方についてのトレーニングが必須のものになっている。これらの分野では、統計学やシミュレーションなどが研究で始終用いられているだけでなく、非線形力学系の挙動やゲーム理論の基本知識なしには、分野で何が主要な研究テーマであるのかを理解することすらできなくなっている。これからは、分子生物学を中心としたミクロの生命科学においても数理モデルを取り扱う素養が研究者に求められるようになる

だろう。

他方では、数学および数理科学において、生物学・生命科学で現れるモデルの数理的研究が盛んに行われるようになってきた。応用数学もしくは「現象の数学」も重要視されるようになりつつあるが、そのなかで数理生物学は、今後急速に伸びると予想される。

本書のねらい

本書は、おもに生体内の諸現象に対して数理的な解析がどのようになされるのかを解説し、また生命科学やその応用分野の学生や研究者が数理的な手法に親しむことを目指すものである。読者層として、生物学および生命科学の大学学部生（専門課程）および大学院生、研究者を念頭においていた。他方で応用数学や数理工学などの分野の学生や研究者が、具体的な生命現象に数理モデルがどのように役立つかを知るためにも使える。

コンピュータシミュレーションによる生体内・細胞内プロセスの解析をトピックスとして紹介した書物は多数出版されているが、数理的な道具立てに対する教育を考えると、体系だった説明を伴う教科書が必要である。また、非線形物理の書物や複雑系科学においてトピックスとして生命系のモデルが取り上げられることがある。これらに対して、本書では、生物学・生命科学の基本概念を選び、それらを扱ううえでの数理的基礎を学べるようにした。

私の前著の『数理生物学入門：生物社会のダイナミックスを探る』（共立出版）は、生態学・動物行動学から題材を選んで生物学の学生に対して行っている数学の講義をもとにしたものなので、数学の基本を説明することに重点があった。本書は、それを読み終えた読者を想定しているが、これだけでも独立して学べるように、付録や演習問題をつけた。また取り上げるトピックスは基本的に体内で生じている生命現象を中心としたものだが、性の進化（第8章）や最適成長（第7章）など生化学や分子生物学が専門の学生・研究者にもぜひ知っておいてほしいことがらも含めた。また格子モデル（第5章）やカオス結合系（第6章）などを教えるうえに森林の動態などの例を取り上げるのは、それらが具体的な対象としてもっともわかりやすいと考えたからである。しかしそれらの数理的モデルは、免疫系や神経系など体内や細胞内の現象を理解するうえで繰り返し現れるものである。

本書では、基本的なアイデアが理解しやすいようにと考えて題材を選んだが、実際に研究の場で出会うモデルもしくはシミュレータは、もっとずっと複雑だと感じられるかもしれない。しかし本書で取り扱うモデリングの基本が理解できていれば、それらの組合せによって、より複雑な系の挙動を理解することも自分でモデルを作成することもできるはずである。

さまざまな分野での数理的取り扱いの進展について

本書の構成に入る前に、生物学の諸分野において数理的な研究が果たしてきた歴史について、ごく簡単に紹介しておきたい。

生態学：ロトカ・ヴォルテラ式に代表されるように、生態学ではその初期段階から簡単な数理モデルによる理論が定式化され、フィールド研究推進の指針を与えてきた（寺本, 1998）。近年は、集団の空間的パターンや空間構造がもたらす進化や共存への影響に关心がもたれるようになった。

1970年代には行動生態学において最適化やゲーム理論にもとづいたモデルが盛んに研究されるようになった（巖佐, 1998）。それは生物の生活史や行動、性表現などが進化の結果として選ばれてきたものとの考えにもとづいている。

人間活動が生態系に与える破壊的影響に対処するために、生態系管理方策や絶滅危惧種の保全の研究などが進み、数理モデルが盛んに用いられるようになった。

現在のところ、生態学は生命科学全体のなかで数理的研究の意義がもっとも確立している分野である。

社会学：ゲーム理論はもともと社会科学や経済学の基本を理解するために作られた数学であった（von Neumann & Morgenstern, 1944）。進化における遺伝子頻度の動態によって基礎づけられることにより、ゲーム理論は生物学、ことに動物行動学においてなくてはならない数理モデルになった（Maynard Smith, 1982）。近年、脳科学の進歩や実験経済学の発展により、人間の意思決定の基本を理解するためには生物学的基盤を抜きにできないことが明らかになってきた。生物学で展開される進化ゲームの研究は、人間社会の研究にも影響を与えている。

進化学：進化は突然変異の出現と、広がり、置換によって生じる。この過程は集団遺伝学において微分方程式モデルによって調べられていたが、木村資生が

拡散モデルを導入したことにより確率性を取り扱えるようになった (Kimura, 1983)。DNA の塩基配列を読み取ることができるようになると、遺伝子系図のデータを解析する手法などが展開された (根井・クマー, 2006)。これらはポストゲノム時代にあたりますます重要性を増しつつある。

進化研究の基本は、現存する生物を比較し、それらの系統関係を推測するところにある。しかし近年は微生物などを用いて進化の実験的研究が進められるようになり、理論モデルの検証が重要性を増している。

発生学と形態形成：多細胞生物は、受精卵というとても単純な1細胞から発生をはじめる。その後、形を作りながら細胞がさまざまな組織に分化していく。一様な場でも、化学反応とランダムな拡散だけで、不均一なパターンが自律的に出現すること示すモデルが A. チューリングによって提案された (Turing, 1952)。それは哺乳類や熱帯魚の縞模様など、自己組織的に空間パターンが作り出される場面で盛んに用いられてきた (Kondo & Asai, 1995; Murray, 2003)。

20世紀末の分子生物学の進歩によって、発生には非常に多数の遺伝子とその産物が関与していることが明らかになった。これからは3次元の場で行われる形態形成を理解するための数理的研究が急速に進むであろう。

神経科学：神経細胞には細胞膜にチャネルタンパク質があり、電位に依存して開閉することが神経の一時的興奮を引き起こす。ホジキンとハックスレーは実験によってこれを明らかにするとともに、数学モデルとして定式化した (Hodgkin & Huxley, 1952)。それをもとに、神経信号が作られ活動電伝として伝わることの研究が進められた。また単純な情報処理を行うニューロン素子が多数結合する系、神経回路網の理論も発展した (甘利, 1978)。ニューロン間の伝達効率が変化することにより、さまざまな形の学習が可能であることが明らかになった。最近は、よりマクロなレベルの運動制御、視覚情報処理、学習行動などが調べられ、小脳や海馬、大脳基底核といった脳の特定部位の機能解明とモデリングが進んでいる (川人, 1996)。

医学：感染症の動態についてはカーマックとマッケンドリックによる古典的論文以来、さまざまなモデルが研究されてきた (Kermack & McKendrick, 1927)。多量の詳細なデータが得られるために、政策決定に用いられるモデルは精緻な

ものになっている。

病原体の毒性や宿主の耐病性の進化は、短い時間で生じる進化の代表例であるが、ウイルスなどでは、宿主の体内で免疫系によって抑え込まれると、自発的な突然変異により宿主体内で速い進化を起こし免疫系による捕捉を逃れようとする。その理解のために免疫系の反応ダイナミックスを取り込んだモデルが構築された (Nowak & May, 2000)。他方で、免疫反応に至る細胞内プロセスの詳細なモデルも研究されている。

上皮組織や腸管、血液組織などには、生涯を通じて分裂し続ける幹細胞がある。これら細胞の増殖率が突然変異によって速くなることが発癌である。その後、血管新生や転移などの能力を獲得して癌が悪性化する過程は、確率過程モデルによって解析される (Nowak, 2006)。

生物情報学：遺伝子情報をすべて解読するゲノムプロジェクトの成功とともに、多量のデータを解析する手法の研究が急激に進展しており、情報科学の一分野として確立しつつある。他方で細胞内の反応などを微分方程式などでモデル化する研究も重要になっている。さらには多種類の遺伝子やタンパク質の関連を整理し、その規則性を探る研究も進められている。

各章の内容について

第 1 章では、生物学のなかでもっとも簡単な数理モデルとして、細胞の増殖についての式と、遺伝子の発現やタンパク質の反応の微分方程式について紹介する。

第 2 章では、生物の概日リズムを作り出す反応系を取り上げて、複数の要素が互いに促進したり抑制したりするとき、系が振動する可能性があることを示す。そこでは、周期的振動を安定に作り出すモデルのもつ性質、また温度によって周期がどのように影響するかを議論する手法を説明する。

第 3 章から第 6 章までは、空間的なパターンの形成に関係したモデルを紹介する。まず第 3 章では熱帯魚の縞模様を例にして、一様な場に縞模様や水玉模様が作り出されるチューリングモデルを紹介する。第 4 章は、格子場に並んだ細胞が場所を入れ替えたり分化状態を変化させたりすることで自動的にパターンを作り出すモデル、すなわちセルオートマトンモデルについて説明する。維

管束植物の葉に葉脈が形成されるモデルや、ニワトリやマウスで手足の原基ができるはじめのプロセスのシミュレータも紹介する。これらは近距離の相互作用によって全体としての秩序が形成されるとする「自己組織化」という考え方の例である。第5章は同じく格子モデルだが、生態学とくに森林の空間パターンを理解するために用いられるモデルと、隣り合う状態の相関関数を追跡するペア近似とよばれる解析手法を紹介する。第6章では、カオスを示す力学系と、それが多数結合した系の挙動の例として、樹木が広い範囲で同調して繁殖する一斉開花・結実現象を説明する。

第7章から第10章までは、「進化」のプロセスにもとづいた数理モデルを紹介する。進化の結果として現在見られる生物は、適応的な成長、形態、行動をとっていると考えられる。そのため工学で発達した最適制御の考えが役立ち、これが第7章のテーマである。植物を例にとり、成長や繁殖に見られるさまざまなスケジュールが動的最適化モデルによって統一的に理解できることを説明する。さらには、植物がアルカロイドのような化学物質を作つて昆虫などの植食者から逃れようとする化学防御、免疫系の生体防御、また軟体類の貝殻の作り方などにも、同様な議論を使って説明できる。

多数の個体が相互作用する場面では、個体によって利害が異なることが多い。そのときには、単なる最適化ではなく、ゲーム理論とよばれる数学が必要になる。第8章では、性システムについて、魚の性転換や寄生蜂の性比をもとにして、ゲーム理論の適用例を紹介している。その後、雌雄の違いはどのように進化したのか、繁殖において子どもを作るときに複数の個体の遺伝子を混ぜる「有性生殖」がどうして進化したのか、などの議論を紹介する。

第9章は、個体ではなく遺伝子がプレイヤーであるゲームの話である。ゲノムの中にある別々の遺伝子の間には利害の対立があるとするゲノム内闘争の話題から、その例として哺乳類のゲノム刷り込みを説明する。その準備のために、遺伝子発現レベルなど量的な形質が進化において変化することを表現するための数学、量的遺伝学にもとづく進化モデルについても紹介する。

進化は、繁殖が繰り返されるなかで、突然変異が現れて広がり、またその次に別の突然変異が現れて広がる、ということが多数回行われて生じる。発癌のプロセスは、幹細胞が突然変異を蓄積する進化と見なすことができる。第10章では、この観点から染色体不安定や組織構造の影響について取り上げる。また

白血病の解析から、薬剤耐性のある癌細胞が突然変異で出現することによって薬が効かなくなるという典型的な進化シナリオを紹介する。これらは、集団遺伝学の確率モデルが活躍する分野なのだ。

これらの章を通じて伝えたいメッセージは2つある。まず第1に非線形力学系の挙動の基本を理解してもらうこと、そして第2に、生物と生命システムは進化によって作られ選び抜かれてきたもので、そのことをもとにするのがこれらシステムを一番よく理解できる方法であるということだ。

10の章ではそれぞれ違った現象を取り上げている。そのためどの章でも好きなところから読みはじめてもらってよい。しかし生物学・生命科学で役立つ数理的手法や概念を幅広く理解してもらうべく題材を選んだため、一通り読み通してほしい。講義の教科書に用いるならば、簡単にでも全体にわたって説明するほうが望ましい。読者のなかには、どのようなモデリングと解析ができるのかを、トピックスとして知っておきたいという人がいるだろう。その便利のために技術的な話は付録や演習問題にまわした。

しかし単に話として学ぶだけでなく、モデリング技術を習得し、自らもモデルを作る力をつけようとするならば、付録や演習問題も飛ばさず読んでもらいたい。またできることならば、まず『数理生物学入門：生物社会のダイナミクスを探る』(共立出版)を読んで理解してほしいと思う。そこで取り上げたテーマは生態学に集中しているが、生命科学で役立つ数学のほとんどは生態学での例を用いることによって一番よく理解することができる。だから細胞内の現象に興味がありシステム生物学を専攻しようとする学生や研究者でも、一見遠回りに見えて、まずは数理生態学に触れることをすすめたい。

2008年1月

巖佐 庸