

知的分子制御の時代を目指して Towards an Era of Intelligent Molecular Control

小長谷 明彦*¹
Akihiko Konagaya

*¹ 東京工業大学大学院知能システム科学専攻
Department of Computational Intelligence and Systems Science

Intelligent Molecular Control is a new concept which may change the direction of bioinformatics from molecular analysis to molecular design. “Systems Biology” has been widely studied to understand life phenomena from the view point of systems science. It has succeeded to analyze the dynamical behavior of life phenomena as interaction networks of bio-molecular parts. In order to beyond the limitation of system biology and to understand the whole behavior of life phenomena, design and synthesis of bio-molecule control systems are necessary. This paper summarizes the issues and approaches towards intelligent molecular control.

1. はじめに

ヒトゲノム配列解析プロジェクトの進展により、遺伝子配列情報やタンパク質の3次元立体構造情報をはじめとした膨大な量の生体分子情報が産出され、生命現象の解明、創薬および医療に利用されるようになってきた[小長谷2009]。さらに、「システム生物学」の台頭により、個々の生体分子のカタログ化だけでなく、生体分子群が織りなす相互作用ネットワークをシステムの観点から理解する研究が注目を集めている。システム生物学では、複雑ネットワークや連立微分方程式を用いることにより、タンパク質-タンパク質ネットワーク、遺伝子発現制御ネットワーク、代謝ネットワーク、シグナル伝達ネットワークを解明してきた[Markowitz 2007]。しかしながら、生命現象は膨大な数の生体分子が分子レベル、細胞レベル、器官レベル、個体レベル、環境レベルにおいて相互作用するだけでなく、反応時間もフェムト秒から年単位で変化する複雑系である。このため、システム的な解析はあくまでも、時間・空間を制限した範囲での生命現象の近似モデルでしかないという自明な限界を呈していた。また、遺伝子破壊や遺伝子ノックアウトに代表されるような摂動解析も遺伝子機能の推定には有効であっても、あくまでも遺伝子部品としての機能推定に限定されるという問題点があった。

では、生命のような複雑系の創発を含めた全体システムを理解するにはどうしたらよいのであろうか。近年、このような動機を背景に、合成生物学[Ayukawa2010]、分子ロボティクス[Hamada2009, Hirabayashi2009]、分子通信[澤井 2009]の研究が注目を集めている。合成生物学では遺伝子ライブラリの組み合わせから目的の機能を実現することを目指す。分子ロボティクスでは、DNAなどの生体分子を材料として知的な動作を実現する分子機械の自己組織化による創出を目指す。

生命の分野においては“*What I cannot break, I do not understand*”という格言がある[Markowitz2007]。しかしながら、合成生物学や分子ロボティクス研究の台頭は、ノーベル物理学者であるRichard Feynmanによる格言“*What I cannot create, I do not understand*”が生命現象の解明においてもやはり王道であることを示唆している。本稿では、上記の立場から合成生物学や分子ロボティクスを推進するための「知的分子制御」技術に

焦点を当て、その課題と接近法について述べる。

2. 知的分子制御の課題

「知的分子制御」は実現可能な概念だろうか？もちろん可能である。その典型的な例はヒト自身である。ヒトの設計情報は卵子と精子のDNAに全て含まれている。受精卵が数十兆まで分割し、自己組織化により臓器が形成され、数十年の年月にわたり外界からの刺激を脳神経系に作用させることで、「知的活動」する生物に成熟する。「知的な動作」であれば、バクテリアやウィルスにおいても可能である。Michael Y Galperin はバクテリアの知性を図る尺度として、総ゲノムサイズとシグナル伝達系遺伝子数から導かれる「バクテリア IQ」を提唱している[Galperin2005]。バクテリアIQの尺度によると、高IQなバクテリアは外界からの攻撃を認識すると細胞壁の組成を変えることで攻撃をかわすという。一方、毒素を出すような病原菌には低IQが多いという。ウィルスやファージなどは数個の遺伝子しか持たないが、宿主の状況に応じて、DNAに侵入したり、宿主の材料を用いて自己複製したりなどの生存戦略を選択する。このような「知的制御」において重要な課題は外界の正確な認識、個体の生存に向けた適切な行動の選択、自己組織化による構造生成、ライフサイクルの実現である。以下、これらの課題について、さらに掘り下げる。

2.1 外界認識

ヒトのような高等動物においては、視覚、聴覚、触覚、味覚、嗅覚という五覚を用いて外界からの刺激を神経細胞でリレーすることで認識する。細胞レベルにおいては、細胞膜上の膜タンパク質である受容体で認識した物体の情報をシグナル伝達タンパク質がリレーすることで認識する。いずれにしても、知的分子制御を実現するためには、外界の刺激を認識するだけでは不十分であり、刺激を表す情報を伝達する手段が必要となる。

2.2 行動選択

細胞内におけるシグナル情報伝達の仕組みは極めて巧妙で、膜表面の情報を単に伝えるのではなく、刺激の重要度に応じて反応を変化させている。例えば、アポトーシスのようなシグナルに対しては様々な障壁が用意されており、簡単には細胞死を起こさないように設計されている。細胞内におけるシグナルの伝達には必ず伝達を阻止するための機構が用意されており、伝達と阻止を競合させることで高度な行動選択を実現している。

2.3 自己組織化

細胞には核、細胞骨格、オルガネラなど複雑な機構が多数用意されているが、これらを構築する機構があるわけではなく、全て、分子自体の自己組織化により実現されている。すなわち、分子の構成自体に上位の構造を構築するための情報が埋め込まれている。これにより、組織の損傷に対する修復や自己複製が可能となる。例えば、核膜などもアプライオリに存在しているわけではなく、細胞分裂時には消滅し、分裂後に DNA の周辺に膜分子が集まることで形成される。タンパク質複合体や細胞骨格のような強固な構造だけでなく、細胞膜上のラフト構造のような弱い集合体についても自己組織化の観点からの考察が必要である。

2.4 ライフサイクル

生体分子から構成される物体が非生体分子から構成される人工物(飛行機、ロボットなど)と大きく異なる点は、成長および構造を維持するためには新陳代謝が必要なことである。新陳代謝が活発な細胞は外界からの栄養分を吸収して自己増殖するが、栄養分が枯渇したり、増殖に関わる分子に損傷したりすると細胞が老化し、死んでしまう。「老化」のメカニズムに関しては未だ解明されていない部分が多いが、自己組織化による構造形成に不必要な生体分子が出た場合に、それらを排除する機構を構築することは安定的な知的分子制御システムを構築する上で重要な課題といえよう。

3. 知的分子制御への接近法

知的分子制御の課題を解くにはどのように接近すればよいのだろうか。背景知識としては、生物学、分子生物学、システム科学等が有用である。生命現象はシステム科学の黎明期からの対象であり、サイバネティクス[ウィーナー2007]、一般システム理論[フォンベルタランフィ 1973]、living systems [Miller 1971, Wagner 2005] においても議論され、「フィードバック」、「適応」、「進化」、「創発」、「ロバスト性」などの制御概念を生み出してきた。知的分子制御においては、さらに、情報量、逆問題、位相幾何からの接近法を提唱したい。

3.1 情報量

現在のシグナル伝達ネットワークのモデリングにおいては活性タンパク質の濃度変化を議論することが多く、情報の質については言及できていない。頻発するシグナルの中から重要なシグナルを取捨選択するためには、何かしらの情報量の定義が不可欠である[Pahle 2008]。

3.2 逆問題

システム科学で多用される連立微分方程式によるモデリングはシステムの動的変化を記述する上で極めて有用である。ただし、観測できる量および設計目標は多くの場合、動的変化した結果の最終状態である。このような最終状態に行きつくための条件を逆問題の観点から全て列挙するようなアルゴリズムが必要となる[青木 2010]。

3.3 位相幾何

自己組織化という現象を数理的に表現するにはどうすればよいのだろうか。部品と全体との関係、形の連続的な変化を記述するための枠組みとしては、位相幾何は十分な記述能力を有している。解析的な手法に囚われずに、大胆な分類を試みるほう

が相転移などの現象の解明には有効なのではないかと考えている[秋月 2009]。

4. まとめ

知的分子制御システムを実現するためには、実験的にも設計方法論的にも多くの課題が残されている。細胞の DNA を改変したり、DNA のような生体分子を使って様々な形状の分子機構を構築したりすることが可能となっている。このような細胞や分子にいかにか知的な作業を行わすことができるかは、人工知能研究におけるグランドチャレンジの一つである。より多くの人工知能研究者が本領域に参入し、真の知的分子制御システムの構築を目指すことを希求する。

参考文献

- [小長谷 2009] 小長谷明彦: バイオ情報学 - パーソナルゲノム解析から生体シミュレーションまで -, 電子情報通信学会レクチャーシリーズ, コロナ社, 2009.
- [Markowitz 2007] Markowitz F, Rainer Spang: Inferring Cellular Networks- a Review, *BMC Bioinformatics*, 8 (suppl 6):55, 2007.
- [Ayukawa 2010] Ayukawa S et al: Construction of a genetic AND gate under a new standard for assembly of genetic parts, *BMC Genomics*, 11 (suppl 4), 2010.
- [Hamada 2009] Hamada S et al: Substrate-assisted assembly of interconnected single-duplex DNA nanostructures, *Angewandte Chemie International Edition*, 48(37), pp.6820-6823 (2009).
- [Hirabayashi 2009] Hirabayashi M et al: Toward self-assembly of phage-like nanorobot, *IEEE-NANO 2009*, pp.530-535, 2009.
- [澤井 2009] 澤井秀文(編): 生命と情報通信 - 情報通信技術に生命機能を吹き込む, オーム社, 2009.
- [Markowitz2007] Markowitz F: Inferring cellular networks - a review *BMC Bioinformatics*, 8(Suppl 6):S5, 2007.
- [Galperin 2005] Galperin MY: A census of membrane-bound and intracellular signal transduction proteins in bacteria: Bacterial IQ, extroverts and introverts, *BMC Microbiology*, 5(35), (2005).
- [ウィーナー1979] ウィーナー N: 人間機械論-人間の人的な利用, みすず書房(原著 1950, 改訂版訳本 1979, 新装版 2007).
- [フォンベルタランフィ 1973] フォンベルタランフィ L: 一般システム理論, みすず書房(原著 1968, 訳本 1973).
- [Miller 1971] Miller JG: living systems, *Currents in Modern Biology*, 4, pp.55-256 (1971).
- [Wagner 2005] Wagner Andreas: Robustness and evolvability in living systems, *Princeton University Press*, 2005.
- [Pahle 2008] Pahle J et al : Information transfer in signaling pathways: A study using coupled simulated and experimental data, *BMC Bioinformatics*, 9(139), 2005.
- [青木 2010] 青木, 速水, 小長谷: 最小二乗法を用いた薬物動態モデルの係数集合推定法, 日本応用数理学会年会, 2010.
- [秋月 2009] 秋月康夫: 近代数学の展望, ちくま学芸文庫, 2009.