

# 環境ホルモンと非線形科学

合原 一幸

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

私の専門は非線形科学でして、環境ホルモンに関しては全くの素人です。ただ、研究テーマとして例えば遺伝子・タンパク質ネットワークとか代謝系とか、そういうものの数学モデルを作るという研究をしています。そういうことを踏まえて、今日は非線形科学の観点からいくつかコメントをしてみたいと思います。最初のスライドをお願いします。

とりあえず頑張って、いろいろリストを作ってきたのですが、これ全部をしゃべると 2 時間はかかるので、今日はほとんどしゃべりません。まず最初に、最近クリムスキーの「ホルモン・カオス」という本が出ています。これが出たので、ラッキーと思ってこの本を読んで話せばいいかなと思って読んだのですが、結局わかったのは、あのカオスという概念は、非線形科学のカオスとはほとんど関係がないということでした。そういう意味で役に立たず、自分で考えるしかなかったのが、苦労したのです。

ただ、生命システムを考えるうえで、特にホルモンの作用を考えるうえでは、遺伝子ネットワークや代謝ネットワークが非常に重要ですが、これらの生命システムは非常に非線形性の強いシステムになっています。そういう意味で非線形性の概念はすごく重要な話になると思います。その関連で、あとで少し分岐理論と、それから不確実性と複雑性に関して今日は少しだけお話しします。

最初に、非線形ということですが、非線形というのは英語だとノンリニアと言いますが、線形でないということです。そうすると線形は何かということなのですが、線形というのは、例えば電気回路のオームの法則を思い浮かべていただくといいのですが、入力と出力が直線の関係にあるというものです。もしこの関係が曲がったりすると、これはもう非線形になります。

一般に非線形のシステムでは、 $1+1$  が  $2$  にならないことが起きます。これは少し考えますと不思議な感じをするのですが、よくよく考えるとそう不自然ではないということがわかるのです。例えば 2 人の人間が共同で作業するという状況を考えたときに、各々の 1 人が単独でできる仕事量を足し合わせたもの以上のものが、共同作業で生み出される、それを期待して共同作業をします。他方で、例えば 2 人がけんかでもしてしまうと、各々の仕事量を足し合わせたものよりも、はるかに少ない仕事しかできない。いずれにしても、そこでは個々の仕事量を足し合わせたものとは、違う仕事量が生み出されるという状況が成立しているわけです。

そういう概念を一般化したものが、この非線形という概念なのです。例えば脳とかゲノムのシステムでは、非線形性が非常に重要な役割を果たしています。

今日は養老先生がいらっしゃるのでも、まず脳の例からお話ししたいのですが、こういう絵は多義図形と呼ばれる絵です。1 枚の絵なのですが、我々の脳はこれについて 2 種類の解釈ができるわけです。1 つは若い女性の顔がここにあります。あごがあって、鼻が少し見えていて、まつげがあって、これが耳で、ネックレスをしていて、向こうを見ている。ところが同時に、これ全体がお婆さんの顔という解釈ができます。これが鼻で、これが目で、これがあごで、これが口です。両方見えますか。この 2 つの解釈が共存しているということは、我々のコグニティブなシステムが非線形であることの証拠なのです。線形システムでは、入力を固定するとそのシステムのふるまいは一意に決まるのです。2 つが共存するという事は、非線形だから起きるわけです。

このたぐいの絵はいっぱい作ることができて、これは男性の顔がだんだん変化して行って、女性の姿になるという絵です。真ん中あたりに関して、同じく多義性が成り立ちます。例えば最初に、この男性の顔を見てしまったとします。そこから右に動かしていくと、この辺で女性だとわかるわけです。他方で、最初にこの女性の姿を見て、左に動かしていくと、この辺で男性の顔だとわかります。こういう現象は、実は磁性体の性質とか、たくさん非線形システムで共通に起きます。

今の特性を概念的に整理すると、こういう話になるのです。男性の顔と見えている状態がここにあります。女性の姿が見えている状態がここにある。いったん男性の顔を見てしまうと、ここで女性の姿とわかる。ところが次に女性の姿を見てしまうと、ここで男性だとわかるわけです。この部分で 2 つの解釈が共存していて、

過去の履歴によってどちらの状態にあるかが決まります。こういうのをヒステリシス現象といいます。脳のコグニティブなレベルでこういうことが起きる。こういうことは遺伝子ネットワークでも起きます。

最近、遺伝子の研究が進んで、いろいろなことがわかってきているのですが、特に重要なのは、遺伝子というのは、単に1対1の因果率で解釈できるものもあるのですが、必ずしもそうではなくて、一般にはネットワークを作ります。それはどういうネットワークかという、ある遺伝子が発現してタンパク質が出てくると、そのタンパク質が実はほかの遺伝子の発現を制御したりするのです。転写因子と言いますが、つまりある遺伝子が発現して出てきたタンパク質が、ほかの遺伝子の発現を活性化したり、もしくは抑制したり、そういうかたちで複数の遺伝子とタンパク質がネットワークを作っているわけです。そうすると、こういうシステムで同じく非線形性があると、さまざまな現象が起きてくるわけです。

1つ例をご紹介します。これはボストン大学のコリンズたちがやった研究で、遺伝子ネットワークでトグルスイッチを作るという研究です。

非常に単純でして、2つの遺伝子を考えます。お互いに他を抑制するというネットワークを考えます。そうすると、こういうネットワークでは、先程の男性の顔と女性の姿の解釈と同じような現象が起きます。

横軸に外部から入ってくる刺激の量を採ります。縦軸にどちらか一方の遺伝子の発現量を採ります。そうすると外部刺激を変えていったときに、この状態というのはこの遺伝子がオフになっている状態です。ほとんど発現しない。ところがここでスイッチが入って、不連続に変化してオン状態になります。

いったんオン状態になると、外部刺激を下げていっても、先程と同じようにこの高い状態を保てるわけです。ここでオフになります。つまりこれは、つまみを上げたり下げたりするスイッチがありますが、ああいうスイッチが、実は遺伝子ネットワークで簡単に作れることを示しているわけです。こういうかたちで、環境ホルモンの問題はよくわかりませんが、例えば環境ホルモンの量が変わったときに、どこかで遺伝子ネットワークにスイッチが入ってしまうと、例えばそのあと量が減っても、しばらく入った状態を維持する。こういうことは簡単に起き得るわけです。

今、我々の研究室でやっていることは、もっと一般化した遺伝子ネットワークで、このようなスイッチングが起きる条件は何かということ調べていて、いくつかの数学的な定理が得られています。先程のコリンズたちの例は、基本的にループを考えたときに、抑制が偶数あるというのがポイントです。抑制と抑制があるとポジティブな効果を持つのですが、すべてのループがこういうポジティブなフィードバックを持てば、これはどんなに複雑でもいいのですが、実はこういうシステムの安定状態は、スイッチのオンかオフかという状態になることを、数学的に厳密に証明することができます。

今の例はスイッチだったのですが、遺伝子ネットワークでは、例えばリズムが発生したりします。また、これは数学の言葉では“ホップ分岐”と言いますが、例えばサーカディアンリズムがよく知られています。最近サーカディアンリズムに関しても、遺伝子レベルでそのからくりがかなりわかってきており、そういうものに関して数理的な解析をかなり深く進めることができるようになってきています。そういう意味で遺伝子ネットワークや代謝系の解析を通じて、非線形現象がいろいろわかってきていて、そういう研究を進めることによって、ひょっとしたら環境ホルモンの問題にも貢献できるかもしれないと思っています。

最後にもう1つ、別の例を非線形科学の立場からコメントしておきたいと思います。例えば2つの化学物質があったときに、2つの濃度の組み合わせのようなものを考えます。イメージとしては、低容量の相加効果のようなものを調べている状況を想定していただければいいと思います。

そのときに明らかにしたいことは、ある濃度範囲だと有害、それよりも外の濃度範囲であれば無害であるという、そういう環境ホルモンの効果に関して白黒をはっきりさせたいという、基本的にそういうモチベーションがあるのだと思うのです。ところが、ある種の非線形システムでは、このように白黒決着がつかない状況が容易に生じます。

これがその例です。これは遺伝子ネットワークとは関係なくて、純粹に数学モデルの状態です。黒い状態からスタートすると、ある一定の状態に収束します。他方で白い状態からスタートすると、あるカオス状態に収束します。一定の状態に収束する初期値と、カオス状態に収束する初期値が、このようにすごく入り交じっているのです。例えばこの辺が白く見えるので、この辺を拡大してみます。

白く見えるのですが、拡大すると、こういう黒いところが次々に出てくるのです。この辺が白いからと思って、またここを拡大すると、その拡大した中に黒い点が出てきます。こういう系に関しては、白黒をはっきり決着をつけることができないということを、はっきり示すことができます。つまり必ずしも世の中のシステムは、白黒はっきり決着がつけられるわけではないのです。そういうことが、非線形システムでは容易に起きるので、そういう存在があるという事実は、たぶん実験系の人たちも知っておられた方がいいと思います。

これはある意味で実験の再現性のなさを保証しているのです。つまり実験するとき、我々はある初期条件を設定します。ところが我々が設定できる初期条件は当然、誤差を持っています。そうするとその誤差の範囲に、この状態だと、ある一定状態に収束する初期条件とカオス状態に収束する初期状態が、必ず共存しているわけです。ということは、実験の再現性が、もはやないということです。再現性がないということを、厳密に保証できる例になっているわけです。

今日は本当にわずかな例だけだったのですが、こういう特に遺伝子ネットワークや代謝ネットワークの数学的な解析を通じて、ひょっとしたら環境ホルモンの問題に関しても我々が貢献できることがあるかなという希望を持って研究をしています。どうもありがとうございました。