解　説

# 形を成り立たせるもの

西　垣　功　一*

要旨

「形」について考えてみることは意義深い．「形」は我々の視覚的認知に関係した概念であり表層的であるのに対して，それに関連の深い概念である「構造」はより内実的である．形を成り立たせるものは，三次元的な要素集合状態に還元して考えることができる．同時に，時間安定性の視点も「形」を考える上では欠かせない（この際，補完的に，形になりえない“不安定構造の機能”に気づく．それは脳現象解明のヒントかもしれない）．一般論として，要素の生成機構や要素間の相互作用のありかたが「形（構造）」や機能を決定していることが示される．その際，生物は，環境影響をロバストかつ柔軟に取り込みながら，ゲノム支配により個々の要素をインテリジェントに生成・挙動させている．そのあり方は，究極の工学「超発生工学」を高く指し示している．

## 1．はじめに

日々，新聞の科学欄を眺めていると，「マウスの心筋細胞の培養に成功し，その塊が拍動するのが認められた」とか「骨芽細胞から数mmサイズの白い骨片状のものが増殖した」といったニュースが目に飛び込んでくる．人工的に，ある程度，生物を形作ることができる時代が到来していることを示している．しかし，誤解してはいけないことは，2005年の今日においても，生物の発生のメカニズムの全容がわかったわけではなく，「零から生物を創る」などというSF紛いのことは，まだどこにも実現していないということであろう．確かに，クローン羊ドーリーの出現以来，牛や豚からペットの猫までと多くの生物において，その体細胞からクローン生物を作ることに成功しており，10年近く経過した今では，その種の話はニュースにならないほどである．10 μmレベルの微小な核1つを対象にして顕微鏡下で操作する，この体細胞クローン技術は今でも技術的に難しい部分があり，誰でも容易にできるものではないであろうが，生物の誕生に至るまでの複雑で膨大な「形作りのプロセス」を考えるときには，その最初のキックオフをしたに過ぎないことに思い至る．現今，流行の再生医療の最先端といえども，状況はそれほど変わらず，冒頭の新聞ニュースが発展して臓器の再生に成功したとしても，それは，「発生」の‘開始点’に相当する胚の代わりに，発生がある程度進行した‘中盤段階’に相当する細胞をとってきて，そこからキックオフするだけのことであり，相変わらず，その後は生物が固有にもつ「形を作る能力」にお任せして，複雑精緻な構造体を仕上げていることになる．無論，このこと自体は，画期的な医学的技術進歩に繋がる優れたことであり，それで病気を治すことができるのであるから，患う人には福音である．絶えず人為的な介入操作を必要とする人工物より，むしろ，原理的に優れているといえるものである．ただ，留意すべきは，そこには人工でない（従って自然の）「形を作り上げるためのシステム」が働いているということである．

ここで，「形とはなにか？」，「形を作るとはどういうことか？」という分かりきったことのようで，あまり踏み込んで考えることの少ない概念について，少しは分け入ってみたい．

## 2．形と構造

森羅万象，すべての‘もの’に「形」があるといってよい．我々は，“丸いテーブル”，“四角い机”というように目で見て‘もの’の形を判断する．この過程は外界に存在する‘もの’が網膜に結んだ像を，脳が脳内の特定の状態と対応づけしている過程であり，その際に‘もの’は抽象化された‘形’として認知されると考えられる．視覚的認知は「言語」

2005年2月14日受付
* 埼玉大学工学部機能材料工学科
〒338-8570　埼玉県さいたま市桜区下大久保255
Tel/Fax : 048-858-3533
E-mail : koichi@fms.saitama-u.ac.jp
キーワード：形と構造，構造の寿命，ゲノム支配の形，
分子相補性，大局同期性，超発生工学

に置き換えられ，“丸いテーブル”として，大脳の中に抽象的存在の場を獲得する．因みに，視覚的認知を言語に変換することなく，直接にそのまま記銘し，後にそれを想起し，筆の運びという筋肉運動制御に用いることができるのが優れた画家であろう．「言葉では言えないが，絵では表現できる」‘もの’が確かにある．

‘もの’は我々の意識を通して初めて存在するという，やや哲学的な命題には深入りしないとしても，‘もの’の存在状態そのものが「形」ではないことは，上述の簡単な文章にも表現されている．一方，‘もの’の存在状態については，科学的に記述可能であり，(i) 時空の定義，(ii) 物質の定義，(iii) 物質間に働く力の定義によってすべての存在物の存在状態は古典力学的に記述可能である――実際はともかく原理的には．しかし，自由に動き回っている気体分子群があり，それらの状態が記述可能であるとしても，それらに対して「形」という概念を，普通，適用することはない．「形」は“（ある程度）安定して存在するもの”に該当する概念であろう．我々の脳が追随しうる速度での変化ならば，「形が変わった」として捉えられる．それを越えた速度の変化では，形としての認識がもともと成立しない．

このことは，形を成り立たせるものについての重要な一面を示唆している．それは，形を成立させている要素群の「種類」と「要素間の力のありかた」に注目すべきであることを物語っている．金属やガラスのコップは成形されたままの形をいつまでも保つ．外から強い衝撃が加わったときに，金属のコップは‘変形’し，ガラスのコップは‘破壊’する．紙コップならば，もっと弱い外力でも凹んでしまう．この応答の差には，それらを構成している分子・原子の間に働く力の違いが反映している．それを物性と呼び，自然科学者には馴染みの概念である．

ここまでくると，形より，むしろ「構造」という表現の方がより適切である場合が多い．金属のコップの強度はその外観的な形よりは，金属原子の集合状態（構造）とその原子間に働く力によって説明される．この場合，外観が角型であっても丸型であってもコップとしての強度にはそれほど差はない．一方，外観的な形がその物性を物語る場合もある．たとえば，“プルンプルンとしたプリン”は容易に揺れて形を変える「ゲル」としての物性を良く表している．

結局，「形」は，構成要素の集合状態を記述する概念であるが，内部「構造」をブラックボックスとして，全体の外観を表現する場合が多いといえよう．これは，「形」が視覚に関係することからすれば，当然のことといえる．すなわち，視覚は，表にあって“見えるもの”を対象とし，事物の内部にあって“見えないもの（内部構造）”は相手にしていない．人間は，この見える‘もの’から丸や四角や三角などの単純な要素パターン（形）を抽出し組み合わせて対象の‘もの’を認識していると最近の大脳生理学は教えている．単純な要素パターンだけでなく，“おばあさんの顔”に対応するような相当に複雑なパターンも最初からハードウエア的に組込まれているとの説もある[1)]．

論を進めれば，「形」は，脳型生物が外界の‘もの’を認識しようとする努力の過程で進化的に脳の中にインプリメント〔埋め込み〕してきた“アウトライン（フォント）”のようなものかもしれない（同じことを，コンピュータによる画像処理の過程で，我々は“輪郭抽出”と呼び，行っている）．そうすれば，我々の思考において，そのような「形」（むしろ「パターン」と呼んだ方がふさわしい）が参照され，推論が進められるのであろうし，より高速化するためには，さらにそれを言語化して，高度な抽象レベルで論理演算などがなされていることであろう．こう考えれば，「形」は，我々の認識・思考活動において極めて重要なツールとしての役割を果たし，特殊な位置を占めることになる．「形」は対象を捉えるための簡約化された情報ということもできよう．

しかし，「形」はそのようなものであるとしても，その「形」を成立させているのは内部構造である．喩えて言えば，毛皮だけでは熊の形が保持できず，その中に骨や肉が詰まることで，形としての熊が完成するようなものである．後半は，生物に関して，「形を成立させるもの」について特に筆者の関っている「ゲノム科学」との関係で触れ，広く，「構造と機能」の関係を考える上でのヒントになればと願っている．そこでは，これまで議論してきたように「形」のベースにある「状態」を扱ったものとなっている．

## 3．生物の形を成り立たせるもの

生物学における形態形成論は発生学の主要課題である．19 世紀後半に活躍し，放散虫（図 1 ）研究や「個体発生は系統発生を繰り返す」のテーゼで有名な Haeckel や 20 世紀に入ってからは‘オーガナイザ’の発見などを通じて実験発生学の基礎を築いた Spemann などが現れ，また，20 世紀後半には分子生物学的手法が取り入れられて細胞周期の解明，アポトーシスの発見など学問的に大きく発展した．Fushi tarazu( 節足ラズ ) などの体節構造形成機構関連や細胞接着因子の研究では日本人も重要な寄与をしてきた．今日でも，とりわけ脳神経の発生研究などはホットで，発生学はまだまだ新発見が続く分野であろう[2)]．しかし，この小編は発生学のレビューをするものではないので，もう少し別の観点から「形を成り立たせているもの」を考えたい．このことを考えるのに，既に上で一般的に述べたこと（‘もの’の存在状態を規定するために必要な 3 つの定義），すなわち，(i) 時空の定義，(ii) 物質の定義，(iii) 物質間に働く力の定義，などがガイドラインとなる．

これらのことを生物に合せて読み替えるならば，(i) は 1 つの細胞が発生，分化，老化していく時期とそれらが体のどの部位に存在するかをとらえることであり，(ii) はどのような分子構成からなる細胞群であるかということであり，(iii) は細胞同士を結合させている力はなにか，ということに対応する．一方，細胞レベルでの現象としては，増殖・死滅，結合，移動，変容，細胞間シグナル伝達，相互認識，など

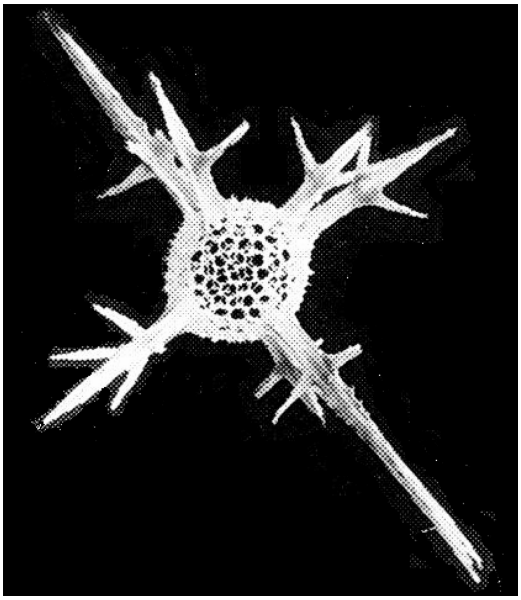


図 1　放散虫の化石
5 億年前から現在に至るまで生息し続けている放散虫（単細胞原生動物）は，微化石として図のような美しい形態を残している．種によって形態が変わることが知られている．（写真：新潟大学松岡篤教授のご好意による）

としてとらえられる．

「形」を考える上で，生物が無生物（“ガラスのコップ”など）と本質的に異なるのは，明らかに (i) の時空の定義においてである．ガラスのコップを構成する物質は，時間的にも空間的にもほぼ均一であるのに対して，生物のそれは，大きく変動する．換言すれば，エネルギーと物質の出入りのある開放系であり，エネルギーを消費して秩序構造を保っている散逸構造でもある[3]．さらには，外界との相互作用の下に，高度な秩序構造を時間発展的に維持していく上で，“情報（ゲノム）”に依存したシステムでもある．ここでは，(i) ～ (iii) に関連する２つの主題「『形』のゲノム支配・環境支配・脳支配」，「『形』にならない短寿命構造と生物機能」を設定し，以下に具体的に述べる．

### 3.1 「形」のゲノム支配・環境支配・脳支配

生物の「形」の決定は，結局のところ，ゲノムと環境（そして脳型生物の場合さらに脳）に支配されているといえる．それは科学的論理的結論でもある．なぜなら，生物というシステム（系）にとって，内なる情報（ゲノム）と内や外（環境）からの擾乱以外に状態を変える要因がないからである．ただし，脳型生物においては，ゲノム以外にもう一つの内なる“脳”に蓄積する情報が状態（「形」）を変えるものとなっていることに注意する必要がある（枯れ枝が揺れているのかと，ふと目を凝らして見ると，ピンと“真一文字”に伸びきったシャクトリムシの擬態であり，次の瞬間，例の“くの字”を折りたたむようにスタスタと逃げ出す光景に出くわすことがある．これは，形を脳が決めている一例であろう．）．

発生の開始時点（通常，受精卵細胞）では，ゲノム情報と細胞内環境に依存して，細胞増殖が進行する．最初は等価な細胞が増殖される．やがて，何かを契機として細胞内容物に不均衡が生じると細胞分化が助長される．その時は，既にゲノム情報の利用の仕方に違いのある細胞群に分かれており，次々と異なるシーケンスでゲノム情報が発現していくことになる．この段階で細胞内部の違いだけでなく，細胞表面に発現しているタンパク質や糖などの分子の種類や量に違いが生じていると，個々の細胞が空間的に独自の位置を占めるようになる．外見的にも細胞集合体は独特の「形」を呈していることが多い．後は，分化しながら細胞増殖する過程である．それまでにないタイプの細胞を作り出し，生物全体としての複雑性を高めていくことになる．

このスキームにおいて，部分的にまだ十分に立証されていない“２つの原理”の成立が要請される．その１つは，「分子相補性原理」と呼びうるもので，発生・分化において細胞同士がコミュニケーションする必要があるが，一般にそれは細胞同士で「リガンドとレセプターの関係」の成立する分子を生産することで満たされる（図２参照）．‘ある放送局固有の電波’とその電波を受けとめる‘専用のレシーバー’の関係が成立すればよい．これはゲノム情報に予め仕組まれたものでなければ実現できない道理である．脳における神経細胞の連絡においては離れたところにある細胞同士が高い特異性でリガンド－レセプターの関係を成立させて，つながっていく．しかしこの場合にも，その時々の生理的状態によって，誘引物質濃度やタイミングが微妙に変化し，ニューロンの軸索の長さや方向がダイナミックに決定され，結果的に神経ネットワークの網目形状に違いが生じていると考えられる．形の「ゲノム支配」にもう一つの「環境支配」が織り込まれているといえる．

もう１つの原理は，「大局的同期性（シンクロナイズ）の実現」であり，オーケストラで言えばコンダクターに相当する細胞が存在し，種々な細胞の分化や増殖・死滅を指揮していると考えられることである．分化し個性化した後で，空間的に離れた細胞が時間的に位相を揃えて（同じ周期である必要はないが），振舞うためには，何らかの形でタイミングをとることが必要であり，その最も着実な方式は，中央統制方式（コンダクター方式）であろう（特定の細胞が中心にならずに，リレー式に全体の統制をとる方式などが働いている可能性もあるが，一般に非センター的な方式によるメカニズムは有効に作用させるのが難しくて可能性は低いと考えている．）メラトニンによる概日性制御のバイオクロック[4]は１つの候補かもしれないが，松果体のような器官の発達が前提になるとすると，ここでいう指揮者としては，時期的に遅すぎるかもしれない．

脳型生物では発生・分化の後半，すなわち脳が形成されてからは，その役割の中心を脳（視床下部のようなホルモ

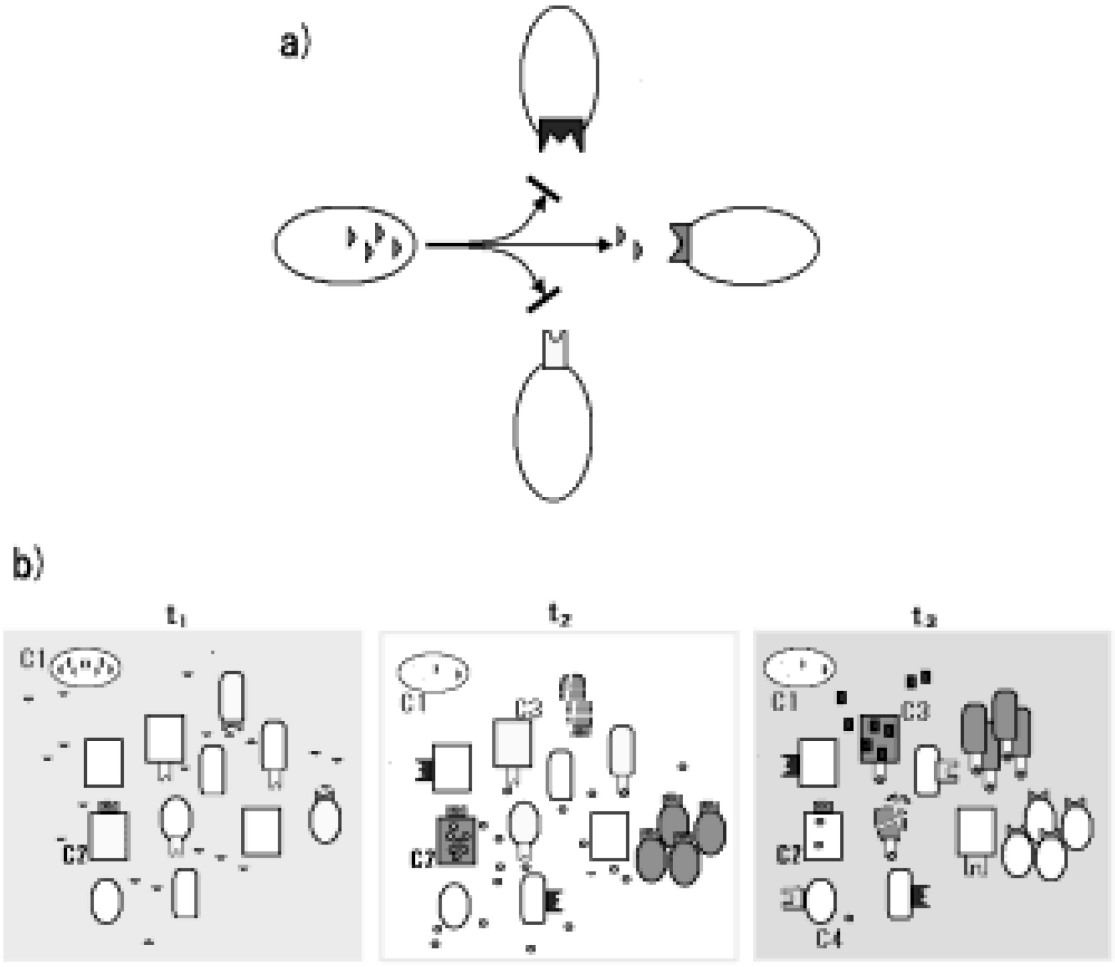



図２　２つの原理――「分子相補性」と「大局的同期性」
本図では，楕円や四角は細胞を表し，一部，細胞表面にレセプターが発現しているものが描かれている．ａ）三角のシグナル分子（リガンド）を出す左側の細胞とそのリガンドを特異的に受け止めるレセプターを発現している細胞（右端）がある．このときに，リガンドとレセプターとが“相補的”であることが予め成立している必要がある．ｂ）時刻 $t_1$，$t_2$，$t_3$ と進むにつれて，順々に，Ｃ１のシグナルを受ける細胞Ｃ２などが現れ，次にＣ２のシグナルを受けるＣ３など，さらにそのシグナルを受けるＣ４などが現れることを示している．このとき系全体に渡ってそれぞれの細胞の“同期性”がよく取れていないと，たとえば（図で時刻 $t_3$ で）活性型Ｃ４の出現のタイミングがうまくとりにくいことがわかる（早い段階から，構成的に発現している場合もありうるが）．

ンセンターを含み）が遂行していると考えられる．もっとも，脳が働くのは，ダイナミックに形態が変化する発生段階が終わり成体の完成した段階であり，「中央統制」としては，より高次なものと成っていると考えられる（脳自体が働きの異なる色々な部分からできている）．しかし，形態に影響する成長ホルモンの分泌支配などを通じて，脳は明らかに形作りをしている．

いずれにしろ，発生・分化の初期から最終段階までを通じて何らかの細胞（群）が中心となり全体を統制することで，必要なときに特定の細胞が増殖したり・アポトーシス（プログラム細胞死）したりする応答が着実に遂行され，生物の「形」が作られ，それが維持されていると仮説される．

### 3.2 「形」にならない短寿命構造と生物機能

形は視覚による認知と関係している．従って，すぐに変化してしまう短寿命の構造は「形」として認識されることはない．既に，現代の最先端科学はそのような短寿命構造に挑戦しているといってよい（その代表がフェムト（$10^{-15}$）秒レーザ技術）．しかし，そこまで短くなくても，秒以下の時間で変化する構造は形として認識されず，そもそも研究対象とするには方法論が欠如していたために，結果的にこれまで生物機能との関係が見落とされてきた．現在のテラ（$10^{12}$）フロップスを超える演算速度のスーパーコンピュータでさえ敵わない“ある種の計算”を大脳はしているが，その働きを真に理解するには，脳細胞を構成する分子群の中のどの分子のどの構造に，どのような変化が生じているのかを知る必要がある．それは，ある特定（未同定）のタンパク質が担っている可能性があるが，論理的にいって，通常の意味での安定構造のみを対象としていては，現象は見つからないはずである．秒あたり膨大な計算ステップに

対応する処理を行っているのだから，当然それに見合う短寿命（不安定）構造が働かざるをえない．最近，筆者らは単純なペプチドやヌクレオチドに関して分子動力学計算を行ったところ，ナノ（$10^{-9}$）秒の時間スケールでも機能に関わりうる構造の片鱗が現れることを発見した[5]．これとは異なるが，溶液中の一本鎖 DNA が短寿命（～ｍｓ）構造を作り制限酵素で認識切断されるという実験もある[6]．これらのことは，未開の分野，すなわち，「(形にならない）不安定分子構造に生物機能を求める研究」に目を向けるべきであることを示している．

いささか話はそれるが，生物進化の時間において，生物の形を一定に保っている力（保存力）は，生存に寄与する“機能性”であるという考えがある．哺乳動物の体に手が 2 本あるのは，1 本では不自由で生存競争に勝ち残れないし，一方，3 本では余分で働きのない手がでてきて，やがてその手が退化するためであると説明される．この意味において，形を成り立たせているのは，機能であるといえる．同じ意味で，生物には進化的に保存されている不安定構造もあるはずで，その発見は将来に残されている．とりわけ，脳機能との関係で興味深い．

## ４．「形」を作る究極の工学－“（超）発生工学”

工学的に，「形」を作り上げる方法としては，削る，プレスする，鋳型する，積層する，組み上げる，などと材料と用途にあわせて種々な方法が開発されてきた．近年，半導体工学の分野では，ナノリソグラフィーやナノインプリンティングなどの超微細加工・成形技術が発達してきた．原子間力顕微鏡（AFM）を用いて原子単位で積み上げ，成形することも可能になっている．化学の分野でも，生物に学び，自己組織化原理を応用して超分子を形作る研究が盛んになっている[7]．しかし，今のところ，インチ，マイクロ，ナノのどのサイズの世界においても生物が実現している形（構造）作りを凌いでいるといえるものはない．完成された古典的技工の世界ともいえる“インチサイズの世界”ですら，たとえば人間の骨に代替するものを作ることは容易でない．“マイクロの世界”でも図 1 に示す放散虫の造形を模擬するのに成功したという話は聞いていない．ナノテクを駆使して細胞と等価な構造物を人類が作り上げるのはいつのことか．先は永い．

今，以上のように形（構造）だけを問題にしても生物には及ばない現実がある．実際には，形だけではなく，働きのあるものでなければならない．チタン合金を足の骨の代わりにはめこんで体重を支えることはできても，サッカーができるほどの機能を代替することには通常ならない．いわんや，骨髄細胞をその内部に宿し，免疫システムを基から支える機能までは，チタン合金に望むべくもない．

既に考察したように，究極の形作りは，３次元座標の任意の点に，必要な要素を配置することにあり，生物はそれを実現している（図３）．そのためには，要素（細胞）のそれぞれが‘自律的に位置取り可能’であることと，要素自体が‘時間発展的に変化可能’であることが満たされている．ここにおいて，生物には上述の「分子相補性原理」と「大局的同期性原理」を実現するための情報がゲノムに書き込まれている．そしてそれを具体的な分子に発現するまでのデバイス（細胞に較べて，一段低次の階層の構造物これ自体巧妙な自己組織化原理に支配されている）が細胞内に備わっている．換言すれば，形（構造）の要素自体が“インテリジェント”であるということで，この事実こそが，生物の形作りを“神技”にしている本質である．ゲノムに書かれたプログラムには，環境の変化に応じて作り上げる「形」を柔軟かつロバストに変える余裕さえ残されている．そのようなゲノム情報主導の工学，それは「(超）発生工学」に他ならない．筆者はこれを簡単な言葉で表すものとして，『種をまいたら“車”ができ上がる工学』と称している．少し前まで，戯言（ざれごと）としかとらえられなかったコンセプトである．しかし，生命科学の進歩は，“神技”の中身を科学技術の概念で表現可能にし，明確な目標に置き換えた．無論，そのような工学はまだ存在しないだけでなく，この先，何 100 年後においても実現するかどうかわからない“夢の工学”である．生物進化の過程で蓄積した膨大な情報量に相当する気の遠くなる量の知的情報獲得が前提となる．要は，工学として進むべき方向がはっきりしたことに意義がある．このことが，生物学における“形の成り立ち（形態形成）”の研究（＝発生学の主領域）から解明されてきたことは意義深い．

最後に，蛇足だが，上の例の“車”は金属でありうる．丁度，生物の放散虫が無機物質（硫酸カルシウム）の構造体（図１）

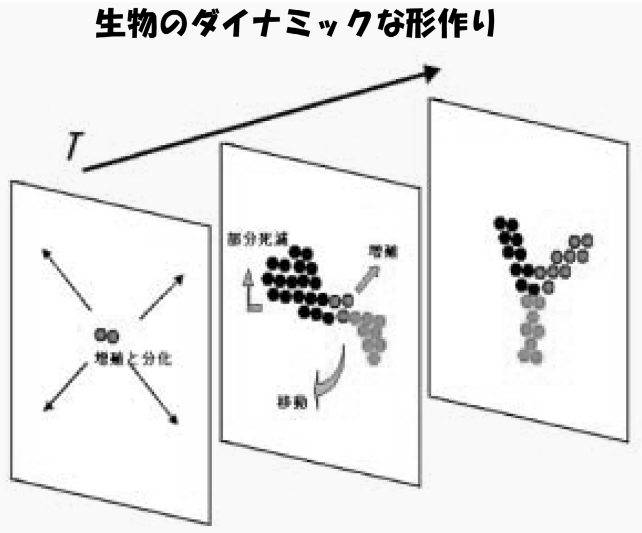



図３　生物の形を形成するインテリジェントな要素の時間発展
ゲノムの情報に基づいて，それぞれの要素（細胞）は増殖，分化，移動，プログラム細胞死などを展開し，ありとあらゆる機能ある「形」（ここでは仮に Y）を形成していく．工学ではまだこのような高度な技術を手にしていない．

を残すようにして．そもそも，工学は CHONPS の化学〔＝生物〕から，自由である．

## 参考文献


1) 臼井支朗：数理モデルにより脳･神経系を理解する，臼井支朗（編）：脳・神経システムの数理モデル，1-13，共立出版，(1997).
2) Alberts, B., Johnson A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P.: Molecular Biology of The Cell, Fourth Edition, 1-1616, Garland, (2001).
3) G. ニコリス , I. プリゴジン：散逸構造自己秩序形成の物理学的基礎，1-468，岩波書店，(1992).
4) 深田吉孝，高中陽子：生物時計のセンサー，津田基之（編）：生物のスーパーセンサ，107-119，(1997).
5) 村山真一，森透，西垣功一：ナノセカンド MD でタンパク質構造安定性の片鱗を窺い知る，生物物理，44(suppl. 1), S219-S219, (2004).
6) Nishigaki,K., Kaneko, Y., Wakuda, H., Husimi, Y. and Tanaka, T.: Type II restriction endonucleases cleave single-stranded DNAs in general, Nucleic Acids Res., 13(16), 5747-5760, (1985).
7) L・ファブリッツィ，A・ポッジ：　未来を拓く化学分子設計，超分子，ナノテクノロジー，そしてその先に，エヌ・ティー・エス，1-332，(2001).





**西垣　功一**（にしがき　こういち）
1976 年東京大学理学系研究科博士課程中退，同年埼玉大学工学部環境化学工学科助手，現在，同，機能材料工学科教授．専門はゲノム解析学および進化工学．進化リアクタ・セルスタットや普遍的種同定技術・GP 法の開発，溶液中核酸構造研究等．現在，日本化学コンピュータ学会及び形の科学会役員，国際誌 FORMA 及び Brief. Func. Geno. Pro. の Edit. Board.