

生物進化と突然変異—WAM モデル

(2015年9月24・25日@鳥取大学より転載)

真鍋勇一郎¹・和田隆宏²・角山雄一³・中島裕夫⁴・中村一成⁵・坂東 昌子⁶

1. 大阪大学大学院工学研究科
2. 関西大学システム理工学部
3. 京都大学環境安全保健機構
4. 大阪大学大学院医学系研究科
5. 中国科学院
6. NPO 法人知的ネットワークあいんしゅたいん・京都大学基礎物理学研究所・大阪大学核物理研究センター

1. 突然変異と進化

人々は太古の昔から4つの大きな疑問に挑んできた。物質の起源、宇宙の起源、生命の起源、そして意識の起源である。そしてこの順番で次第に自然の謎が解明されてきた。第1の「物質の起源」については生物も無生物、地上のものも宇宙のものも原子論に基づいていることを基礎に解明されてきた。そして第2の「宇宙の起源」はマイクロな世界から宇宙の起源を解明できる基礎をガモフが示したことで解明が進められた。そして第3番目の「生命の起源」に関連する生命の多様性を追求する営みは、ダーウィンから始まるといってもいいかもしれない。ダーウィンの偉大さは、それまではヒトは他の種と異なる特別な存在だと思われていたが、ヒトもまた、この地球上に生じた自然の産物であることを見通したことかもしれない。彼は種の多様性の起源を求めて「自然選択説」を提唱した。また、種の多様性だけでなく、同じ種でもオスとメスが異なるのかと言う、性の起源についても思いをはせたのであった。

ところで、この自然選択という言葉は、実はその以前から、人工選択があったからだという話を知る人は少ない。人類は栄養源や動力源などとしてきた植物や動物の品種改良を行って来た。これが人工選択である。食べやすく実りの多い植物や、人が御しやすい犬や猫などの愛玩動物、乳牛や肉質がいい牛の改良、さらには、「チューリップ」や「朝顔」等の観賞用草花の品種改良もその歴史は長い。デュマの小説「黒いチューリップ」には、チューリップ園芸家が黒いチューリップの品種開発により巨額の富を得る話が出てくる。

進化の駆動力が突然変異であると最初に提唱したのは、ド・フリース(1901)で、その原因は解明できなかったものの、自然界で突然変異が存在することをオオマツヨイグサの観察から推察した[1]。この突然変異が人工的にも起こるかどうかは、遺伝学の基本問題でもあった。その問いに答えたのはマラーである。彼はモルガンが開発したショウジョウバエから、CIB 系統を開発し、その特性を使って雄の精子に人工X線を照射する

実験で、子孫の劣性致死率を測定した。こうして突然変異が放射線で誘発され、しかもそれが照射総線量に比例していることを示したのである[2][3]。このデータは現在も放射線防護の基本となっているLNT仮説として採用されるに至った。

その後、ラッセル(オークリッジ)らは、マウスの精原細胞に放射線を当てて、7つの遺伝子座に注目して変異を観測した(SLT: Seven Locus Test)。オークリッジのビルディングが数百万匹にも及ぶマウスであふれたという(メガマウスプロジェクト)。その結果、線量率による効果の存在が示された。総線量が同じでも、線量率が高いほど突然変異発生頻度は大きくなっていったのである[4]。

このことは、単なる物理的過程では説明できず、生物特有の修復機能が働いていることを示唆している。正常な細胞が放射線によって変異細胞に転化し、あるシステム内における変異細胞数を増加させる。この反応をインプット側とし、細胞の修復や細胞死する反応をアウトプット側と呼ぼう。ここで、重要なのは、線量率によって決まる「インプット」の単位時間当たりの量と、「アウトプット」の量が、変異細胞数の時間的推移に影響するかどうかである。変異細胞の蓄積量に比例してアウトプットも増加する場合には、ある程度蓄積すると、インプットとアウトプットが釣り合う。従って線量率によって釣り合う変異発生頻度が異なることになる。こういう場合は、時間的变化を基本方程式に取り込む必要がある。

ところが、残念ながら、マラーの実験以来LNTのインパクトが強く、「突然変異発生頻度は、総線量にのみ依存して決まる」という考え方が定着してしまったせいか、総線量のみが重要であると考えられていたようだ。そのため、ラッセルの「線量率が低ければ、変異発生頻度は劇的に変わるのだ」という発見は、せいぜい、LNT 仮説に線量率効果を取り入れることだけが考えられ、それ以上深く追及されなかった。事実、ラッセルも、この呪縛から逃れられず、「低線量率と高線量率とでは

LNT の勾配が違う」と結論付けた。ところが、ラッセルのデータを注意深く見ると、線量率が異なる度に、データの勾配が違うことに気づく。それでも大雑把に見積もって、ラッセルの論文では、やや乱暴に高線量率 (acute) と低線量率(chronic)の2つのグループに分けて、各々代表して1本の直線で近似して、実験データを説明してしまったのである。

彼の研究の目的は変異率が総線量だけでなく線量率に依存するかどうかを確かめることだった。1遺伝子座あたり、およそ10万分の1で発生する突然変異だったので、700万匹にも及ぶデータが必要だった。この実験はメガマウス実験と呼ばれ、最終的なレビュー論文が出るまでにおよそ30年かかった。ラッセルに刺激されて、ショウジョウバエでも線量率効果があるかもしれないと、より低い線量率で実験したのはパードムだった。ハエの寿命は短いため、彼らは幼虫期から成虫になるまで射を続け(総線量8Gy)、一方これと比較するために、別の実験群をグループ分けし、グループ毎に幼虫から成虫までの異なる時期に同じ総線量を一度に照射するという手法をとった [5]。詳細は別にして、グループ分けした実験結果を照射後の時間経緯のグラフとしたのが図1である。横軸が照射後の経過時間(一目盛は約1日)であり、縦軸は突然変異発生率である。上段は成虫になってすぐにメイティングした結果で、下段は同じ実験群で成虫になってから約20日後にメイティングした結果である。上段からは、照射後に時間が経つと変異率が減少すること、下段からは十分時間が経つと変異率がほぼ一定値となること

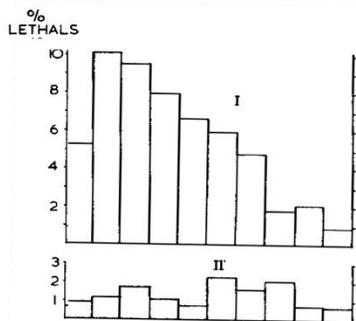


図1

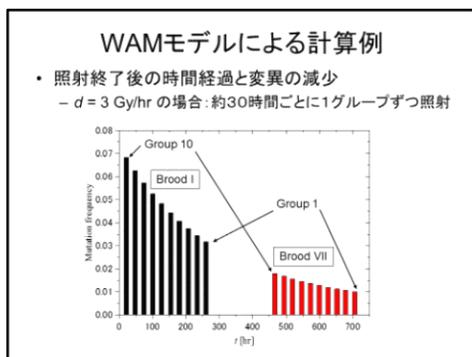


図2

が見取れる。時間経過と共に変異率が減少するのは、細胞死などにより発生した変異細胞が除去されたものと考えられる。すなわち、われわれが提唱してきたWAMモデルによって時間変化を考慮すればデータを説明でき(図2)、線量率効果があると考えられるのが自然であると示すことができる。しかし当時は、グループ毎の違いを無視して単に平均を取った上で、線量率効果はないという結論が導かれた。これもLNTのインパクト

の強さを示す例であり、それにより今日までショウジョウバエでの突然変異発生率は総線量だけで決まると信じられてきたといえよう。

ところで、人工的照射がない場合の突然変異は自然突然変異 (spontaneous mutation) と呼ばれている。これが、これまで生物進化に寄与していた駆動力であるから、マラーやラッセルの実験データでのコントロール群と比較して、その突然変異率と進化速度とがどのように関連しているかをこの自然突然変異に焦点を当てて見ることにしよう。

2. 突然変異とWAMモデル

われわれは物理サイドから、数量的な考察をしたいのだが、生物の論文は多様性を重んじるのでなかなか読み解きにくいことも多々ある。また分野が広がりすぎたためか統一的な数値(同じ基準での変異率)でまとめられたレビュー論文もない。そこで、横断的な目で、数値比較をするために、われわれが提唱したWAMモデルを使うことにする [6] [7] [8] [9]。我々の数理モデルはまだまだ序の口ではあるが、他に統一的に見ようとする数理モデルがないのも事実である。

今あるシステム、器官や臓器、あるいは、単細胞生物の場合はその集団を考える。生物の場合、平均細胞密度は 1×10^{12} 個/kgだということだ。システムは正常細胞が N_n 個、変異細胞が N_m 個で構成されていると考える。システムには、その質量に従って、 N_{max} 個の細胞が詰まっている。ここで人工的な刺激がなくても、生体が生命活動を続けている限り、変異細胞は常に一定程度存在していることにご留意いただきたい。それぞれの細胞数は、増殖・変異細胞の修復・細胞死など、さまざまな機構が働くので、時間の関数であり。一般に次のような微分方程式に従うと言える。

$$\begin{array}{c} \text{A} \rightarrow \text{N}_m \rightarrow \text{B} \\ \frac{dN_n}{dt} = RN_n + PN_m, \\ \frac{dN_m}{dt} = AN_n - BN_m, \end{array} \quad (2.1)$$

係数は各々の反応率 (Reaction Rate) で、今 $N_n \sim N_m, N_m \ll N_n$ という場合、すなわち変異細胞はごく少数でシステムはほぼ正常細胞で占められているという場合^Aを考えて、変異率 $F \equiv N_m / N_n = N_m / N_{max}$ は、

$$\frac{dF(t)}{dt} = A - BF(t) \rightarrow F(t) = \frac{A}{B}(1 - e^{-Bt}) + F(0)e^{-Bt}, \quad (2.2)$$

となり、簡単に解ける。ここで反応率は外部刺激(放射線照射)に比例する線形応答反応項を含んでいる。放射線の場合、線量率効果があると考えられるので以下のように仮定する。

$$A = a_0 + a_1 d, \quad (2.3)$$

$$B = b_0 + b_1 d.$$

^Aこの条件を満たさない場合は元に戻って正常細胞と

の coupled equation を説く必要があることに注意。

a_0 は、照射線量がゼロでも起こる変異である。生物は自然放射線も一部に含むが大部分は放射線と関係のない刺激により DNA の鎖や塩基が常に破壊され、常に修復されている。その際の複製等で生じるミスなどで誘起される spontaneous mutation である。ただ、重要なのは、この係数はすでに放射線によって損傷した細胞のうちほとんどは修復され、最後まで修復しきれず残った変異細胞への変換率なので単なる物理過程によるそれではない点である。つまりそれ自身、すでに種や臓器など細胞の環境にかなり依存して決まる係数であると推測される。さらに突然変異細胞は、係数 $B = b_0 + b_1 d$ で減少する。変異細胞 (mutated cell) の定義ははっきりとしないのが困り物であるが、ここでは「修復しきれずに変異が定着した細胞」と定義する^B。ただ、修復はないとしてもアポトーシスなどの細胞死は放射線照射の場合はもちろん、照射しない場合も存在するので、この減少率をここでは b_0 としている。これは自然突然変異と同様に体内の生理的な反応などで起こるはずである。さらに細胞は増殖機能も持っている所以その割合も係数には組み入れている。

このモデルを用いて、データと付き合わせると、線量率や総線量が増加した場合の時間変化を追うことができるのである。こうして、第 1 節で紹介したパードムのショウジョウバエのデータでの時間変化は、照射後の現象であるから、 b_0 の割合で減少している様子が予言できたということである。

さて、このモデルを用いて、ショウジョウバエ、マウス、さらには植物（トウモロコシ、キク、ムラサキツユクサ）のデータを含めて統一的に記述できることはすでに前回報告した [10]。そこで、この結果導出したパラメータの値を調べることによって、自然突然変異率は定量的にはどの程度か、そしてどこまで、この結果が生物の進化速度から導出された突然変異と比較できるかを検討し、さらに突然変異を誘起するメカニズムを突き止めることができるかを検討する。

3. マラーとラッセル

まずマラーとその後のショウジョウバエの実験を検討してみよう。当時の実験では、人為的に突然変異を誘発したかどうかは、突然変異が子孫に継承され、その表現形を観察するという手法をとっている。ショウジョウバエの場合劣勢致死とそれに付随する白目の変化という突然変異に着目している。その変異率はほぼ 1% のオーダーである [3] [2]。これとマウスとの比較については後ほど述べる。

マラーは、そもそも遺伝学的興味から人工的に突然変異が起こるかどうかに注目していた。実際、1927 年にサイエンスに掲載された論文には、まだまだ不定性

は多いがともかくはつきりと人工的に X 線を照射したショウジョウバエの精子に突然変異が起こることが示されたことを報告するとともに、ショウジョウバエで見つかったこの現象は、品種改良が人工的に可能なことを示唆し、社会に恩恵をもたらすと述べている [3]。尤も、実は同じころ、植物に X 線を照射して突然変異が起こることをスタッドラーが確かめていた。それは 1928 年のことであった [11]。植物の世代交代には 1 年を要するが、ショウジョウバエでは数週間である。この差が決定的だったのかもしれない。ただ、いえることは、品種改良では人工的突然変異を起こす意味が非常に明確だったことである。

ここで、自然突然変異に戻って考察を続けてみよう。マラーは、自然放射線が誘起するおよそ 1000 倍もの自然突然変異がバックグラウンドとして観測されることに当初から驚いていた。そしてそれをさまざまな考察を交えて疑いがないことを確認したのであった。そして、放射線による突然変異との比較において、spontaneous mutation があまりにも大きいことは、自然突然変異が自然放射線による影響とは考えられないことを指摘している [12]。この疑問はマラーがずっともち続けたことは疑いない。というのも、彼は、当時、倍加線量という概念を提唱しているが、これは、自然突然変異を誘起するに必要な放射線量である。言い換えれば、変異率がちょうど自然突然変異率の倍の値になる総線量である。この概念自身は実は線量率効果を考慮していないので矛盾があるのだが、それでも、そのオーダーがほぼ 1~10 Gy 程度であるということは、ショウジョウバエの実験結果だけではなく、後にラッセルのマウスの実験でも確かめられている。ラッセルは、この結果を援用して、さらにヒトの放射線による影響の推定ができることを示唆している [4]。こうして、放射線の遺伝的影響の評価に際して、照射実験のできないヒトに対する影響の推定には、自然突然変異率の値を使って推定する「倍加線量法」が使われてきたのである。ヒトの放射線影響に関するデータでもほぼ同じオーダーであることが、Neel たちによっても比較検討されている [13]。このことは、種によらないである種の同じ振る舞いがいつでも観測されることを示唆していた。

4. スケーリング則

WAM モデルは植物についても適用できるはずである。酵母から、植物、そして動物も、各々が個性をもち多様であるが、一方、すべて細胞からできていて共通した構造をもつ。われわれは、この観点からマウス、ショウジョウバエに加えて、植物からもトウモロコシ、キク、ムラサキツユクサの放射線起因突然変異のデータを WAM モデルで解析した。生体内では、適応して自ら代

確には記述がない。

^B 英語の Wikipedia にはこのように定義されているが日本語でも英語の解説でもほとんどはこれについて明

謝と増殖し、外部環境に対応する修復機能とのバランスを保ち自己の生命を維持するのが特徴で、その機能は種や臓器の多様性を反映する。表1は、それぞれの種のデータを最もよく再現できるように χ^2 フィットで決定したパラメータをまとめたものである。なお、統計解析ではないので、それぞれのパラメータの信頼区間はここでは重要ではない。これらのパラメータは種によってオーダーの違いがあることがわかる。一方、これらの突然変異率は、同じ基準ではなく、劣勢致死率だったり [2]、遺伝子座あたり（マウス）だったり [4]と異なる定義であることに注意が必要である。

	Drosophila	Mouse	Maize	Chrysanthemum	Tradescantia
a_0 [1/hour]	3.5E-05	3.2E-08	N.D.	N.D.	2.9E-02
a_1 [1/Gy]	2.0E-03	3.0E-05	2.0E-03	6.5E-03	1.6E-01
b_0 [1/hour]	1.4E-02	3.0E-03	1.8E-01	4.5E-03	6.9E-01
b_1 [1/Gy]	1.0E-04	1.4E-01	N.D.	N.D.	1.6E-01

表 1 パラメータセット

ここでは、まずはメカニズムに注目して、この突然変異率の絶対値をもとにスケール関数 Φ と無次元時間 τ の導入によってあらわされた $\Phi(\tau)$ で表すと、同じメカニズムで種を超えた突然変異の振る舞いの統一描像が描ける。まず、これについて今一度説明しよう。まず、5種のデータを、横軸を総線量 D 、縦軸を $F(D)$ として、全データを概観してみる。ムラサキツユクサは広範囲な線量領域で測定されているが、1 Gy あたりの変異発生頻度が突出して

高い [14] [15]。次に、トウモロコシ・ハエ・キクはかなりの高線量を照射しないと検出できない [16] [3] [2] [17] [18]。マラーの実験が高線量領域であることがわかる。尤もその後はかなり低線量まで測定が進み広範囲にデータが取られているが、低線量になると、数千匹に1回の頻度となるので、母集団は1万から10万匹は必要である。最後に、マウスの実験は、かなり低い線量まで、しかも線量率を変化させてのデータが取られていることはすでに述べた。数万匹に1匹の変異発生頻度を検出するには、100万のオーダーの母集団が必要だったのである。5種の解析に留まっているのは、線量率に着目した実験データが他に見つけれなかったからである。

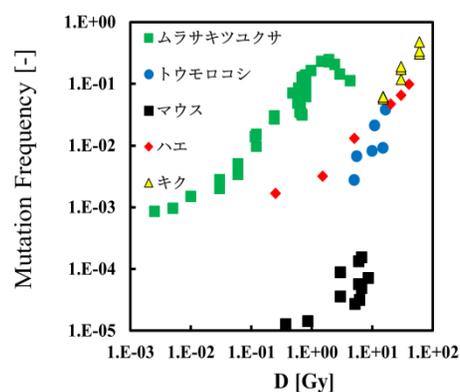


図3 5種の放射線誘発突然変異発生実験

^c ついでながらメンデルの発見が当時、ほとんど無視された理由が書かれていたので紹介する。ちなみに、再発見されると即座に注目を集め、これに関する多くの研究が続いて行われたという。

他の種でも実験が得られれば、さまざまな分類ができて興味深い。より多くの種と部位のデータが欲しいところである。

ここで、「無次元化した時間」 $\tau = (b_0 + b_1 d)t$ を定義すると、 $\tau = 1$ あたりで、直線からずれ、回復の兆候がみえる。さらに、変異発生頻度からスケール関数

$$\Phi(\tau) \equiv \frac{F(t) - F(0)}{\left[\frac{b_0 + b_1 d}{a_0 + a_1 d} - F(0) \right]} = 1 - e^{-\tau}, \tau \equiv (b_0 + b_1 d)t, \quad (4.1)$$

を定義する。表1のパラメータを用いて全データを、 $\Phi(\tau)$ で書き直すと、図4のように、1つの曲線にのり、種を横断して見通しがよい。

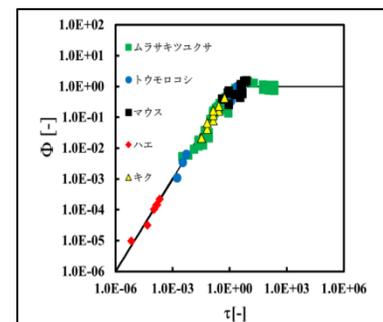


図4 スケール関数と5種のデータ

5. 進化と突然変異

進化の駆動力が突然変異であると唱えたのは、ド・フリースであると先に述べた。ド・フリースは、5万本以上のオオマツヨイグサの栽培実験をしたという。そしてメンデルの法則を独自に発見し、後にメンデルの存在を知ったらしい^c。ところで、メンデルの研究が当時ほとんど無視された理由は、「研究方法が先進的すぎた」とあるのが面白い^d。引用すると「彼の個々の遺伝形質に注目して、それを数百個というような大きな数で扱い、統計的に扱うやり方は、当時の生物学者にはなじまなかった。また、彼の粒子論的な説明も、遺伝という複雑な生物現象の説明としては単純に感じられたであろう。彼はそれを逆なでするかのよう、数式による説明までその著作の中で行っている」「物理学・数学が得意で、生物学は苦手だったことにも関係するかも知れない」と書いてある。使用された数学は今なら中学校で学ぶ $(A + a)^2 = AA + 2Aa + aa$ である。物理分野の人間にとっては数式で示した方が一見してわかるはずであるが、生物分野には受け入れられなかったようだ。今も昔も数式は、生物分野に嫌われている。身につまされる。

さて、ド・フリースによって、進化の駆動力は突然変異(自然突然変異:spontaneous mutation)だと提唱されたが、突然変異が人工的に誘導されるかどうかは当時の大きななぞだった。これが、人工放射線によって誘起されることを実験で示したのがマラーである。この発見は、世界の科学者に衝撃を与えた。しかし、表

^d<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%A1%E3%83%B3%E3%83%87%E3%83%AB%E3%81%AE%E6%B3%95%E5%89%87>

現型変化を通して遺伝的変化を推定する進化論の範囲では、突然変異率との数量的比較は不可能だった。突然変異発生率と進化速度を直接比較できるようになったのは分子生物学が発展した 1960 年以後である。たとえば、脊椎動物の系統樹を地質年代で推定し、一方で分化した生物(たとえばヒトとウマ)の血液ヘモグロビンの

アミノ酸配列の相違(図 5)を比較して DNA 塩基配列の置換数を推定し、それを縦軸に、分化してから後の年数を横軸にとりて図示すると、DNA 塩基置換速度を計算できる。例えば系統分化による進化距離[縦軸]と分化後の年数を横軸にとると、図 6 のようにほぼ直線となり、変異速度がほぼ一定であることがわかる。

ポーリングらは、これから少なくとも、アミノ酸配列の突然変異では変異が一定速度であることを指摘し、これを「分子時計」と名づけた [19]。分子時計速度はほぼ、 $10^{-9} / y / bp$ である。注意すべきは、ヘモグロビンでは機能的に重要な座位の数が少なく、淘汰の影響を受けにくいことため進化速度が速いと考えられることである。進化の速度と分子時計の速度のギャップを鋭く指摘し、「分子進化中立説」を提唱したのが木村資生である [20] [21]。これにより新しい幕開けの時代が始まった。というのは、ここではじめて分子レベルの構造とマクロな生物進化がつながったからである。星の進化をミクロな素過程で説明するのに成功した林忠四郎とともに、新しい地平線を開いた日本の先駆者の名にふさわしい。いまや、分子レベルでのミクロな構造が、種の分化を説明するという主の分類の系統的な根拠が与えられ、分子系統樹が生物の進化の基礎を形成した。それに続いて、根井正利・太田朋子・宮田隆など優れた先駆者が出現したのも、天体核物理の歴史に似ている。

6. WAM 模型と進化速度

WAM 模型は、刺激応答反応をモデル化したものである。(2.3)式で、人工的な刺激を除いたときのパラメータ、 a_0, b_0 は自然突然変異をあらわしている。これと分子時計を比較してみよう。ここでは、ハエとマウスに着目すると、図 7 からわかるようにオーダーが異なる変異率を示しておりおよそ 1000 倍異なる。 a_0 で表すと、マウスは $a_0 \sim 3 \times 10^{-8} / h$ 、ハエは $a_0 \sim 3 \times 10^{-5} / h$ である。しかし、よく考えると、マウスは SLT、つまり 7 つの遺

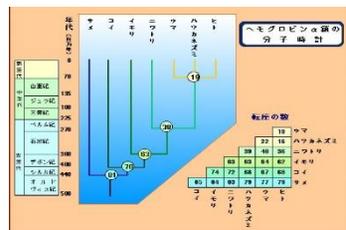


図 5 脊椎動物の系統分化とアミノ酸配列の差異 [28]より引用

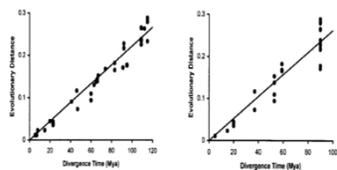


図 6 系統分化の年数(100 万年単位:横軸)と変異率(縦軸) 左: molecular data based 右: fossil data based [27]より引用

伝子座に特化して「1 遺伝子座あたり」の変異率、ハエは「劣性致死遺伝子」の変異率である。そもそもハエの第 2 染色体に劣性致死遺伝子座数を考慮して 1 遺伝子座あたりの数に直すべきである。その数は 500~1000 だと木村資生の本に書いている [21]。それを考慮するとハエもマウスもおおよそ $a_0 \sim 10^{-5} / h / locus$ となる。ところで、これを分子時計と比較するには、さらに、1bp あたりに直す必要がある。遺伝子座はほぼ 1 たんぱく質ぐらいのことだから(図 8)、平均 1000bp と大雑把に考え、さらに遺伝子として有効な座位はゲノムの 1% 程度と見積もってオーダー計算をすると

$$a_0 \sim 10^{-8} / h / locus \sim 10^{-4} / y / locus \sim 10^{-9} / y / bp, \quad (5.1)$$

となり、分子時計の典型的な速度と一致することが分かる。短期間の放射線照射による突然変異のデータから得られた自然突然変異率が、生命の歴史のスケールから得られる分子進化速度とオーダーがほぼ一致したことは、驚くべきことで、背景に何らかの深いつながりがあると感じさせる。

しかし、分子進化速度は、一般に系統ごとに突然変異率や機能的制約が変動することがあり得ることがわかってきている [21] [22]。例えば、RNA ウィルスの進化速度は DNA の進化速度の 100 万倍と言われている。進化の長い時間スケールで「平均的な」速度と、ごく短期間で得られた変異速度がほぼ同じオーダーになったのは偶然だったのか、もっと深いところにつながっているのか。そもそも突然変異の要因はどこまで解明されているのか、これから明らかにする必要がある。

8. おわりに

大沢文雄は「生理現象とともに遺伝現象もわが国の物理研究者の対象に入ってきた」と述べた [23]。当時は分子生物学の描くストーリーの明解さが物理研究者を魅了したという。多彩な生命現象といえども、そこには、共通のメカニズムが働き、種を横断する法則があるのではないかと。それは、さまざまな動物実験や植物観察から得られた情報から、ヒトの放射線の影響を推測でき、定量的に比較できることを示唆する。そうなれば、物理屋がこの分野にもっと積極的にかかわるべきだということになると思う。放射線生物でのパイオニアである Lea は、原子核理論の専門家だったということである。

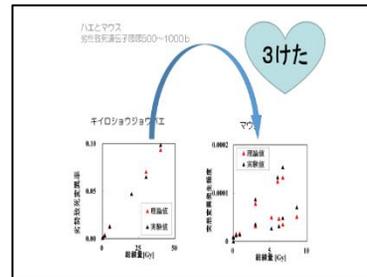


図 7

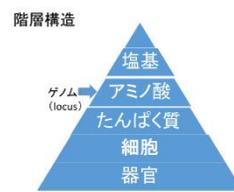


図 8

Lea 当時の新しい学問分野、放射線生物を志した若手たちは、彼の本をバイブルとしてきた。私たちも、古びた彼の本を内海博司先生からお借りして読ませていただいた [24] [25]。その後の Chadwick と Leenhouts の本とともに、物理屋のセンスで放射線生物分野の開拓者になった方々の意気込みを知り、感銘を受けた [26]。放射線生物学の次の発展には、生物屋と物理屋の分野交流が必要だ。2015年11月に、ヨーロッパの MELODI ワークショップ "Next Generation Radiation Protection Research" に出席して、さらに分野に関心の深い研究者と交流することができた。

我々の研究は手探りの研究であり、当初は発表の場所に困った。この「経済物理学とその周辺」という形で、このような講演の機会を与えていただいたことで、どれだけ勇気をいただいたか知れない。この研究会を長期に亘ってお世話いただいた田中美栄子鳥取大教授と田村義保統数研教授には長い間のご尽力を心から感謝したい。基礎物理学研究所が天体核物理を、国立遺伝学研究所が分子進化生物学を、そして、統計数理研究所がさらにマクロな社会とミクロをつなぐ挑戦に果たした役割は日本の誇りである。今後、さらに発展していくことを願っている。

超ミクロと超マクロをつなぐ論理



参考文献

1. de Vries Marie Hugo . The Mutation Theory. 1901.
2. *Further studies on the nature and causes of gene mutations.* Muller, Hermann Joseph. 1, 1932, Int. Congr. Genet. , Vol. 6, pp. 213-255.
3. *ARTIFICIAL TRANSMUTATION OF THE GENE.* Muller, Herman Joseph. 1699, 7 1927, Science, Vol. 66, pp. 84-87. DOI: 10.1126/science.66.1699.84.
4. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. E. MKelly. , Russell William. 2, USA : 1982 年 1 月, Proceedings of the National Academy of Sciences, 第 79 卷 , ページ : 542-544. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC345780/>.
5. Dose-rate and the induction of mutation in

Drosophila. Purdom EC. 3, 1963 年, Int. J. Rad. Biol., 第 7 卷. DOI:10.1080/09553006314551181.

6. A Mathematical Model for Estimating Biological Damage Caused by Radiation. Yuichiro Manabe, Ichikawa Kento , Bando Masako. 10, 2012 年, Journal of the Physical Society of Japan, 第 81 卷, ページ: 104004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1143/JPSJ.81.104004>.
7. Comparison of Data on Mutation Frequencies of Mice. Manabe Yuichiro , Bando Masako. 2013 年, Journal of the Physical Society of Japan, 第 82 卷, ページ : 094004. DOI: <http://dx.doi.org/10.7566/JPSJ.82.094004>.
8. Reaction Rate Theory of Radiation Exposure and Scaling Hypothesis in Mutation Frequency. Manabe Yuichiro, Nakamura Issei , Bando Masako. 11, 2014 年 11 月, J. Phys. Soc. Jpn., 第 83 卷, ページ: 114003. DOI: <http://dx.doi.org/10.7566/JPSJ.83.114003>.
9. Whack-A-Mole Model: Towards unified description of biological effect caused by radiation-exposure. Manabe Y, Wada T, Tsunoyama Y, Nakajima H, Nakamura I, Bando M. 4, 2015 年, J. Phys. Soc. Jpn., 第 84 卷 . ページ 044002. DOI: <http://dx.doi.org/10.7566/JPSJ.84.044002>.
10. 統計数理研究所共同研究レポート. 坂東昌子 , 真鍋勇一郎. 経済物理学とその周辺(11), 第 32 卷, ページ: 80-89.
11. Mutation in Berley Induced by X-Rays and Radium. Stadler JL. 1756, 1928 年, Science, 第 68 卷, ページ: 186-187. DOI: 10.1126/science.68.1756.186.
12. Evidence that Natural Radioactivity is inadequate to explain the Frequency of "Natural" Mutations. Muller Joseph Herman , Mott-Smith MLewis. 4, 1930 年, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第 16 卷, ページ: 277-285. PMC526630.
13. Changing perspectives on the genetic doubling dose of ionizing radiation for humans, mice, and Drosophila. Neel V James. 4, 1999 年, TERATOLOGY, 第 59 卷, ページ: 216-221.
14. *Mutations Induced in Tradescantia by Small Doses of X-rays and Neutrons: Analysis of Dose-Response Curves.* SPARROW, A. H., UNDERBRINK, A. G. and Rossi, H. H. 4037, May 1972, Science, Vol. 176, pp. 916-918. PMID:5033633.
15. *Influence of Radiation Dose Rate on Somatic Mutation Induction in Tradescantia Stamen Hairs.* Nauman, C. H., Underbrink, A. G. and Sparrow, A. H. 1, 4 1975, RADIATION RESEARCH, Vol. 62, pp. 79-96. DOI: 10.2307/3574186.

16. *DOSE RATE DEPENDENCE OF MUTATION RATES FROM γ -IRRADIATED POLLEN GRAINS OF MAIZE*. **MABUCHI, TOMOO and MATSUMURA, SEIJI**. 1964, The Japanese journal of genetics, Vol. 39, pp. 131-135.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/ggs1921/39/2-3/39_2-3_131/_pdf. ISSN:0021-504X.
17. Experiments to Test the Validity of the Linear R-Dose/Mutation Frequency Relation in Drosophila at Low Dosage. **SpencerPWarren , SternCurt**. 1, 1948年1月, Genetics, 第33巻, ページ: 43-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1209397/>.
18. *Effects of dose and dose rate of gamma ray irradiation on mutation induction and nuclear DNA content in chrysanthemum*. **Yamaguchi, Hiroyasu, et al.** 3, 2008, Breeding Science, Vol. 58, pp. 331-335.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsbbs/58/3/58_3_331_article.
19. **ZuckerkanlEmile , PaulingCarlLinus**. Molecular disease, evolution, and genic heterogeneity. (編) KashaMichael , PullmanBernard. Horizons in Biochemistry: Academic Press, 1962, ページ: 189-225.
20. Evolutionary Rate at the Molecular Level. **KimuraMotoo**. 1968年2月, Nature, 第217巻, ページ: 624 - 626.
21. **木村資生**. 生物進化を考える: 岩波書店, 1988.
22. **宮田 隆**. 分子からみた生物進化 DNA が明かす生物の歴史: 講談社, 2014.
23. 生物物理始まりのころ. **大沢文夫**. 10: 一般社団法人日本物理学会, 1996年, 日本物理學會誌, 第51巻, ページ: 723-726. <http://ci.nii.ac.jp/naid/110002068891>.
24. **DouglasEdwardLea**. ACTIONS OF RADIATIONS ON LIVING CELLS : Cambridge University Press, 1954.
25. **西脇安 (翻訳) , LeaEdward(著)Douglas**. 放射線生物物理学—放射線の生細胞への作用: 岩波書店, 1957.
26. A molecular theory of cell survival. **ChadwickH.K. , LeenhoutsP .H.** 1, 1973年, Physics in Medicine and Biology, 第18巻.
27. Mutation rates in mammalian genomes. **KumarSudhir , SubramanianSankar** . 2, 2002年, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第99巻, ページ: 803-808. PMID:117386.
28. 分子進化と分子時計. 年代学いろいろ. (オンライン) (引用日: 2016年1月11日.)
http://ksgeo.kj.yamagata-u.ac.jp/~kazsan/class/chronology/biomolecular_clock.

html.