

「モデル生物：細胞性粘菌」に見る生体系における非線形波動の意義

NEC 基礎研究所 長野正道 (Seido Nagano)
Fundamental Research Labs., NEC Corporation

1. モデル生物としての細胞性粘菌

最近 Nature Neuroscience 誌が生物研究ではモデルが多い割に理論が少ないとして特集号[1]を組んでいる。バイオ、IT(information technology)などと大変注目されている生物研究なのにこれは意外に思われるかもしれない。どこにその原因があるのであろう？それは材料・デバイス研究などに比べ細胞レベルでは同じ実験条件を準備すること自体が難しく再現性の良い定量データがなかなか得られにくいところにあると思われる。再現性の悪さは理論を構築する上で致命的な欠点となる。工学応用の面から見て最も成功している例の一つは神経系の研究であろう。しかし神経だけからなる生物はこの世に存在しないシステムとしての神経ネットワークの理解も実験面の難しさがネックとなってまだまだ十分とは言えない。個々の生物現象を解明しその応用を考えることも可能である。しかし生物系を一つの閉じたシステムとして考えそれを工学的な応用に発展させようとする、まず複雑な中でもできるだけ単純で定量化も容易なモデル生物を選び、それを総合的に研究することが最短の道であろう。そのような代表例が単細胞アメーバの一種で *Dictyostelium discoideum* という学名で知られる細胞性粘菌[2]である。米国の代表的な生物研究センターの一つであると共に米国内の研究を財政的にも支援する National Institutes of Health (NIH) は 8 種類のモデル生物を指定し[3]研究を重点的に支援している。そして *Dictyostelium discoideum* はその中の一つでもある。ただ残念ながらこれは日本の粘菌研究者として著名な南方熊楠が扱った粘菌（真性粘菌）[4]とは異なる種類の粘菌である。2 種類の粘菌の顕著な違いは細胞性粘菌が凝集して一つになっても細胞の独立性を維持しているのに対し真性粘菌は完全に融合し 1 つになってしまうことである。このような細胞性粘菌は生体系における多体問題の良い例であり豊富な内部自由度を持つ新シリコン系のようでもある。

細胞性粘菌の生物学的研究は他の生物と同様に長い歴史があり国際会議も毎年開催されている[5]。1950 年代の初頭、プリンストン高等学術研究所にいた Einstein も細胞性粘菌に強い興味を覚え粘菌の映画を作った Bonner (粘菌研究のパイオニアの一人) に興奮した声で電話をかけてきた、という逸話も残っている。残念ながら Einstein が興味を持ったころはまだ細胞性粘菌の生物学的知見が少なかった。1997 年には cDNA 計画が日本、特に筑波大学を中心に開始、1998 年からはゲノム計画も海外グループを中心に始まり分子生物

学的知見も着実に蓄積されつつある。国内でも細胞性粘菌研究会[6]が 1998 年に開始され活発な活動が続いている。2000 年には最新の研究成果を紹介する日本語の専門書[7]も刊行された。

2. ユニークな細胞性粘菌の生存戦略

細胞性粘菌のどこがそれほどユニークなのであろうか？細胞性粘菌は基本的には単細胞アメーバであり餌がある限りは2分割を繰り返して増殖を続ける。しかし一般のアメーバと異なり飢餓状態になると分割を停止し、図1に示すように千個から十万個程度のアメーバが凝集しナメクジ状の移動体(slug)と呼ばれる形状となり動物のように移動を開始する。その後、移動体は背に光を浴びると植物のように上方に伸びてその先端部分の細胞が胞子となる。この胞子が飛び散り適当な湿り気があると発芽し再び粘菌アメーバとなる。又、細胞性粘菌の最適気温が 24 度 C、飢餓状態下の凝集から胞子形成までに要する時間が 24 時間と大変短い。

動物の特徴は長期の飢餓状態には弱いが機動性が高いこと、逆に植物の特徴は機動性が低いが種子の形態になると長期の乾燥状態、飢餓状態に強いことであろう。通常ほとんどの生物は動物か植物に分類され両方になることは無い。しかし細胞性粘菌はこの例外に当たり単細胞生物なのに子孫を残すために凝集して疑似多細胞動物や疑似多細胞植物になりそれぞれの形態の強みを十分に活用して子孫を残す。更に凝集するアメーバを全て遺伝的に同一なクローン集団にするとか特定の遺伝子だけを壊したアメーバを混ぜ合わせることは容易で細胞集団の振る舞いを定量的かつ系統的に研究することができる。又、移動体は2つに分割されると2つの独立な移動体へと自動的に再構成されるという特徴がある。移動体の先端部分を他の移動体の後ろに移植すると移動体が2つに分割することから先端部分は司令塔となる動物の頭に似ている。一般の動物と異なるのは司令塔部分が固定組織ではなく変化に応じて再選別されるダイナミックなシステムとなっていることである。

1983 年には Newell[8]によりこの粘菌アメーバの凝集の様子が化学反応の非線形現象として有名な Belousov-Zhabotinskii パターン[9] (図2) そのものであることが発見された。それ以来細胞性粘菌は非線形物理の対象としても脚光を浴びている。

3. 生物センサー（レセプター）を介した相互同期

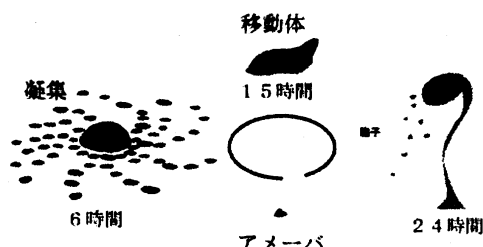
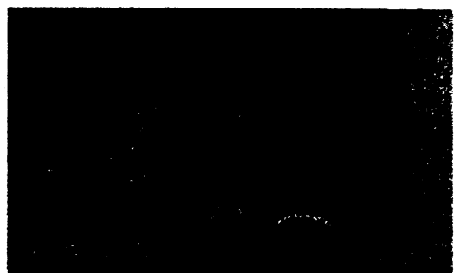


図1 細胞性粘菌のライフサイクル。
単細胞アメーバは餌が枯渇すると約 6 時間後には凝集しナメクジ状の移動体となり 24 時間後には植物のように上方に伸びて先端部分が胞子を作る。この胞子は落下し適当な湿り気があると発芽し再び粘菌アメーバとなる。上の写真は Texas Tech University の Dr. Richard Blanton 作。

細胞同士はどのようにコミュニケーションしているのでしょうか？これには細胞内外でイオンを移動させる方法と化学物質を合成し細胞外へ拡散させる方法の2つがある。イオンの場合の相手は細胞膜に空いた穴状の構造体でありイオンチャンネルと呼ばれる、化学物質の相手はその吸着先となる受容体（レセプター）と呼ばれるタンパク質である。両者をまとめてレセプターと呼ぶことも多い。生体系の研究が進展するにつれ重要な役割を果たす化学物質がどんどん見つかってきていると同時に対応するレセプターも発見されている。つまり細胞間コミュニケーションではレセプターが極めて重要な役割を果たしていることがわかる。イオンチャンネルを含めたレセプターはその構造の違い、対応する化学物質も多種多様である。それにもかかわらず観測されるレセプターの反応特性のほとんどが大変良く似ている。これには次のようなレセプター系の持つ共通の特性が起因している。（1）レセプターが感知する物質はその起源を問わない、（2）レセプターが感知できる量には上限が存在する、（3）レセプター系の感知から応答には時間的な遅れがある、といったところである。レセプター系の特徴を数学的にもう少し厳密に言えばいかなる揺籃に対しても安定した振動モードに戻るというリミットサイクルシステムを構成していると思えるのである。

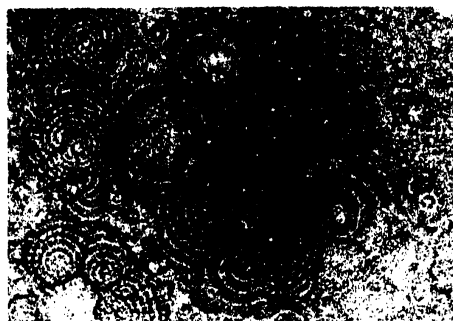


図 2 細胞性粘菌の Belousov-Zhabotinskii パターン。屈折率の違いで動いているアメーバは明るく、止まっているアメーバは暗く見えることを利用して得た写真。サイズは 6cm x 8cm で細胞数密度は $10^6/\text{cm}^2 \sim 10^8/\text{cm}^2$ と思われる。University of Oxford の Dr. Peter C. Newell の作。

次に細胞性粘菌の凝集を例に細胞間コミュニケーションをもう少し具体的に見てみよう（図3）。細胞性粘菌は飢餓状態に入ると生体系の燃料にあたるアデノシン三リン酸（ATP）からサイクリック AMP（cAMP）という化学物質を作り細胞外に分泌する。この際 cAMP の細胞外への分泌量が時間的に規則正しく変動することが知られている。この変動は cAMP レセプターが上に述べた3つの条件を満たしていることに起因する。cAMP を産生する生化学反応はレセプターが感知できる上限にまで cAMP が増えると停止する。しかし感知から生化学反応の実際の停止までに時間的な遅れがあるため作りすぎる、一方、一定値以下になると産生の生化学反応を再び開始する。しかし産生までに時間がかかり、その間に更に cAMP が減り続けることになる。つまりレセプターは細胞外の cAMP 密度を一定量の範囲に収めるように働いているのに実際には絶えず作りすぎ、減りすぎが起こり規則的な振動状態が発生することになる。更に cAMP レセプターが（1）の条件を満たすことで現れるのが各粘菌細胞間の cAMP 産出リズムの相互同期である（図4参照）。cAMP レセプターは感知する cAMP がどの細胞から分泌されたのかを問わないということは相手の細胞が近くに寄るとレセプターは自分が作る分だけでなく相手を作る cAMP も感知してしまいお互い

に分泌する量を否応なく調整し合うことになる。このレセプターの単純な調整機構が細胞

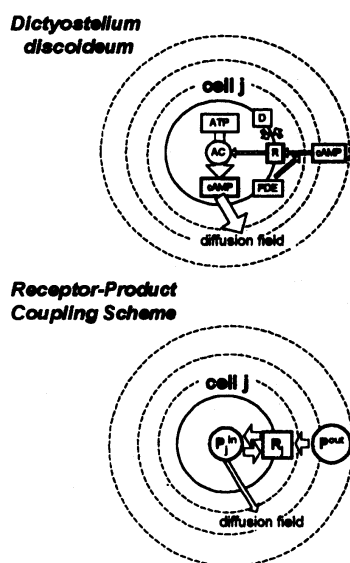


図 3 上の図は細胞性粘菌アメーバ 1 個の細胞内外のやり取りを、下の図は簡素化したモデルを示す。ATP から cAMP を作り細胞外へ分泌する。この際レセプター R は細胞外の cAMP 濃度を感知し濃度が低ければ細胞内 cAMP の産生を促し、濃度が高ければ産生を止める。下の図では産生される化学物質全般を一般化し P_j と書いている。j は細胞の番号。

になる。ここで注目すべきことはレセプターの単純な繰り返しだけで高等な機能であるロバストさが保証されているという事実である。

4. レセプターを介した同期の数学的一般化

これまで細胞性粘菌の単純ではあるがたくみな生存戦略の一端を見てきた。これを工学的応用にまで発展させるにはアルゴリズムの一般化が必要である[12]。そこでまず細胞性粘菌のレセプターを介した cAMP 産生リズムの同期化のメカニズムを次のように単純化する。

- (a) レセプターと拡散性の生産物の相互作用が細胞内でリミットサイクル振動子を成す、
- (b) 生産物は一定のレート(k_d)で細胞外へリーク、(c) リークした生産物は細胞外へ拡散、(d) レセプターは (細胞内生産物の濃度) + (細胞内生産物の細胞外濃度) * (レセ

間の cAMP 産出リズムの相互同期を実現しているということが見出された[10]。工学的な同期ではマスタークロックとスレーブ間を同期させる強制同期がよく利用される[11]。しかしここで話題にしている同期は相互同期であり強制同期のようにマスタークロックを必要としない。

レセプターを介した粘菌の同期現象には更に次のような面白い特徴がある。2つの粘菌細胞が近づくとつれレセプターが感知する相手の分泌する cAMP 量が増加する。ところがレセプター系は規定の上限以下に抑えようと自分自身の産生量を減少させる。これは言い換えれば細胞内 cAMP の産生量の変化を通して相手の位置を感知する聴覚のような機能が実現していることを意味する。又、グループ内の細胞のどれかが壊れると残った細胞の cAMP レセプターが感知する cAMP 濃度が当然減少する。しかし cAMP レセプターは感知する cAMP を上限まで増やす性質があるので残った細胞は自動的に cAMP 量を

増産しグループ全体の産出量が以前と同レベルに回復されることになる。つまりシステム全体が相互同期を介してロバストに

できていること

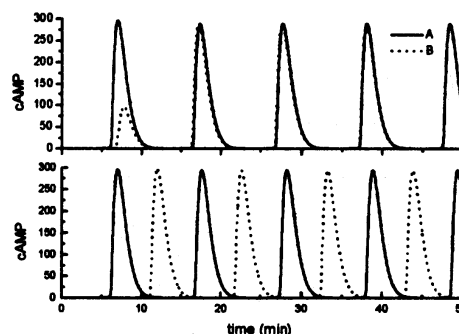


図 4 2つの粘菌細胞内 cAMP 産生の同期。上はレセプターが機能している場合、下は機能しない場合。それぞれの細胞内で生化学反応の開始を5分ずらしてある。

ブターの感度 (γ) を感知する、と。この単純化は次のように数式として書き下すことができる。条件(a)から j 番目の細胞では生産物 (P_j) とレセプター (R_j) が次の方程式

$$\frac{dP_j}{dt} = F_j(P_j, R_j), \quad (1a)$$

$$\frac{dR_j}{dt} = G_j(P_j, R_j) \quad (1b)$$

に従いリミットサイクルを成すとする。次に式(1)を条件(b),(d)に従い次のように書き換える。

$$\frac{dP_j^{in}}{dt} = F_j(P_j^{in}, R_j) - k_t P_j^{in}, \quad (2a)$$

$$\frac{dR_j}{dt} = G_j(P_j^{in} + \gamma P_j^{out}, R_j). \quad (2b)$$

ここで細胞外にリークした生産物 $P_j^{out} \equiv P(\bar{r}_j, t)$ は次の反応拡散方程式

$$\frac{\partial P^{out}(\bar{r}, t)}{\partial t} = \sum_j k_t P_j^{in}(t) w_\sigma(\bar{r} - \bar{r}_j) - k_d P^{out}(\bar{r}, t) + D \nabla^2 P^{out}(\bar{r}, t) \quad (2c)$$

で求まる。式(2)の中で k_t は細胞内生産物の細胞外へのリークレート、 k_d は生産物の分解酵素などの効果に対応する減衰率、 D は生産物の拡散係数、 w_σ という関数は生産物がリークする場所を細胞内に限定するための関数で、細胞外では急速に減衰することになるガウス関数などで近似する。式(2c)の右辺第1項は直径 σ の細胞内の生産物がリークレート k_t で細胞外へ分泌し、これがマクロな拡散方程式の中の湧き出し項となるということを意味する。式(2)は反応拡散型と呼ばれる方程式の一種である。これまでのアプローチとの違いは個々のシグナルソースを連続体モデルとしてではなく1個1個、個別に扱っている点である。この為式(2)

で $k_t = 0$ とすると $P^{out} = 0$ となりこの系は空間に分布

した相互作用のない振動子系に戻る。図5にレセプターモデルに従って同期する100個の van der Pol 振動子系[13]の例を示す。

5. 生物の形づくりと結晶成長

細胞性粘菌の凝集を含め生物の形づくりは必ずしも理想的とは限らない環境下で行われる。したがって形づくりにもロバストさが要求されることになる。このロバストさを保証しているのがまたレセプターの特性である。cAMP を分泌する細胞性粘菌が集まるのは cAMP の濃度の高い方に集まる走化性という特徴である。

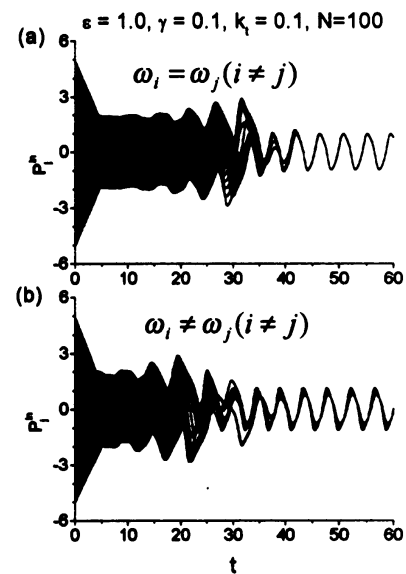


図5 100個の van der Pol 振動子間の相互同期。(a)全ての基本振動数が等しい場合、(b)全ての基本振動数が±10%の範囲内で異なる場合。

一般に高い方に集まるのを正の走化性、高い方から逃げるのを負の走化性と呼ぶ。cAMPの走化性の強さは cAMP の濃度勾配の大きさに比例していると見られる。凝集と共に走化

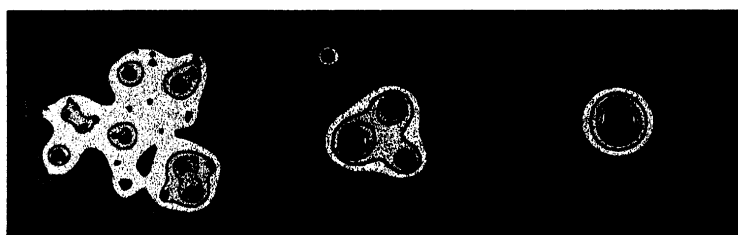


図 6 細胞性粘菌の凝集シミュレーションの1例。黒丸は一個のアメーバ、等高線は cAMP の濃度分布を示す。明るい色ほど密度が高い。

性の強さを減少させ凝集を成功させることになる。粘菌アメーバの集団が小さいと cAMP 産生の増減が激しくそれに伴う走化性の激しい変化で集団は壊れてしまう。数学的には小集団に分離して安定化した状態は局所平衡状態に対応するが上記の理由で局所平衡状態が自動的に解除され大集団の形成へと向かうことになる(図6)。

細胞性粘菌の場合、細胞間の長距離力の大きさを調整しているのは自らが分泌する拡散性の物質である。同じような特性が非生物系でもありうるのであろうか?そこで図7のような2艘の船が平行して動いている場合を考えてみる。もし船が動かなければお互いに接触しない限り力が生じない。しかし船が動き出しそれに伴う水面の波が十分大きくなると船同士が互いに接触しなく

性が弱まらなると集まってきた粘菌アメーバは凝集中心を通り過ぎるか跳ね返ってしまう。ところがレセプターを介した cAMP 産生の相互同期は粘菌アメーバ同士が近寄ると cAMP の産生を下げさせる。このことが走化



図 7 2艘の船が動くとき海面に波が立ち海面を介して長距離力が生まれる様子を示す。

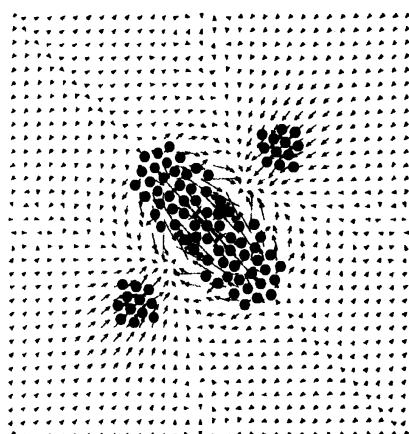


図 8 水分子(黒丸)が空気中に波を生じその波が水分子のクラスター化に寄与する様子。矢印の方向と大きさは空気の流れベクトルの方向と大きさを示す。

とも間接的に力を及ぼし合うことが可能になる。細胞性粘菌の凝集と

この船の例は周囲の媒体を介して長距離力を発生させているという意味で物理的に同等である。違いは相互作用の源がスカラー量である化学物質の濃度かベクトル量である周囲の媒体速度かということだけである。具体的な応用に繋ぐため空気中の水分子について考えてみる。水分子が動くとき有名なストークスの法則で空気から摩擦を受ける。作用・反作用の法則に従えば空気は逆に水分子から力を受け空気の波が発生することになる。水分子の密度が低ければ、この波が減衰する以前に他の水分子にまで到達する可能性は低い。しかし水分子の密度が十分高ければ波の重ね合

わせで大きな波が発生し水分子の動きを止めないまでも方向を変えられることになる（図8）。更に空気中の波が到達できる範囲で全体の対象性が良ければ全速度ベクトルはゼロになり出来上がった水分子のクラスターは安定化する[14]。このような原理に基づく結晶成長の1例としては多種多様な6角対称の形になる雪の結晶などが考えられる。

6. 生物型システム設計の可能性

生物の最大の特徴は全ての指示プログラムが用意されていなくても一定の範囲で新規の課題を解決できる柔軟性であろう。これに対し人間はどちらかと言うと全ての課題を予想しその解決方法をあらかじめ組み込んだシステムを設計する傾向がある。このようなアプローチでは必然的にシステムは大規模かつ複雑化し柔軟性に欠ける。これまでの細胞性粘菌の研究が強く示唆していることは複雑そうに見える生物の基本アルゴリズムも実際には比較的単純なロジックの組み合わせらしいということである。生物が複雑そうに見える主な原因は構造体の構築及びエネルギー産出システムがタンパク質をベースとして自分自身で実現しているからである。したがって我々が必要なエネルギーを外部から与えとか構造体を用意する場合、比較的近い将来、生物型システムを実現できる可能性が高いと言える。

参考文献

- [1] Nature Neurosci. **3**, Special Supplement (2000).
- [2] S. Nagano: Develop. Growth. Differ. **42**, 541(2000) (Review).
- [3] <http://www.nih.gov/science/models/>
- [4] 前田みね子・前田靖男、「粘菌の生物学」、(東京大学出版会、1978)。
- [5] <http://dicty.cmb.nwu.edu/dicty/dicty.html> (細胞性粘菌の国際ホームページ)
- [6] <http://www.csm.biol.tsukuba.ac.jp/ken9kai/> (細胞性粘菌の国内研究会ホームページ)。
- [7] 前田靖男編、「モデル生物：細胞性粘菌」(アイピーシー出版、2000)。
- [8] P. C. Newell: In Fungal Differentiation: A Contemporary Synthesis (Ed. J.E. Smith). Mycology Series **43**, pp. 43-71. (Marcel Dekker, New York, 1983).
- [9] 例えば 三池秀敏・森 義仁・山口智彦、「非平衡系の科学 III」(講談社サイエンティフィック、1997)。
- [10] S. Nagano: Phys. Rev. Lett. **80**, 4826(1998).
- [11] 田中久陽、大石進一、同期技術と同期現象、日本物理学会誌、**53**、200 (1998)。
- [12] S. Nagano: Prog. Theor. Phys. **103**, 229(2000).
- [13] 例えば、戸田盛和、渡辺慎介、「非線形力学」(共立出版、1991)。
- [14] S. Nagano: J. Phys.: Condens. Matter, **10**, 11577(1998).