

細胞集団における全体的応答過程の統合機構についての 発見法的モデル*

ノートルダム清心女子大・情報理学研究所 治 部 眞 里

(1990年1月19日受理)

(神経)細胞群における全体的集団応答の可能性を与える一つの機構モデルについてお話したいと思います。

神経ホログラフィー理論で有名なスタンフォード大学のカール・H・プリブラムは、神経細胞集団における樹状突起網が持つ情報制御機構を研究しており、その立場から細胞群における全体的集団応答のからくりに興味を持っています。

我々はプリブラムとの共同研究の中で細胞間のギャップ結合と波動サイバネティックスの理論的枠組みによって神経細胞群における全体的集団応答のメカニズムを与えるモデルを考えましたのでご紹介致します。

このギャップ結合については、最近の分子生物学からの研究がございますので、御承知の方も多いのではないのでしょうか。またこの波動サイバネティックスというあまり聞き慣れない概念は我々が仮にそのように呼んでいる一つの新しいサイバネティックスのからくりです。これは北大の小島先生によるアメーバーの知覚運動をモデル化し一般化したものです。これについては後ほどお話致します。

まず樹状突起網とはどのような系なのかを簡単な図によってお話致します。(図1参照)

これは樹状突起網を模式的に示したものです。脳の神経回路網の一部であり大脳皮質上層部に多くみられる神経系ですが、プリブラムによれば次のような特徴を持つことが実験

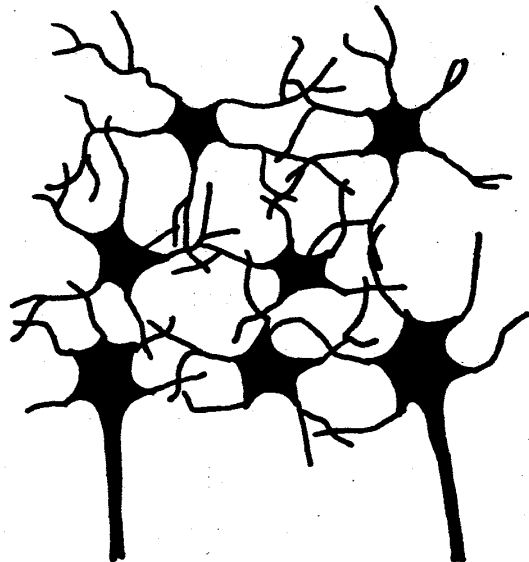


図 1

*) 1989年12月9日, 日本医科大学 Sendagi Forum of Life における講演内容

的に知られています¹⁾。

1. 複数のニューロンの集団であって軸索を持たないものが多い。
2. 各ニューロンの樹状突起は互いに結接点を持つが、シナプスを形成するものと形成しないものがある。
3. 結接点 (node) を介して各ニューロンは全・無的でないアナログ的な電位の交換をする。プリブラムは各種の脳生理学的実験や神経心理学的実験によって樹状突起網の作用ないしは機能の特徴が次のような点にあると考えています¹⁾。

1. 局所的な入力信号に対しても全体で即時的な応答を示す。
2. 複数の異なった局所入力信号に対する全体の応答反応は、個々の場合についての応答反応の単純な合成ではなく、何等かの干渉効果が存在する。
3. 軸索を持つニューロンは全体の応答反応の状態に応じて発火するため、樹状突起網の応答反応を集約した信号としてのインパルスを外部に送り出す。

大脳皮質における高度な情報処理機能の実現において樹状突起網が本質的な役割を果たしているのではないかということは、脳生理学の分野では日本医科大学の品川先生により指摘されておりました²⁾。それによりますと脳波は大脳皮質表層部の樹状突起網の作用が関与している可能性が大きくなります。ではプリブラムという樹状突起網での全体的即時的応答の作用が品川先生のおっしゃられる脳波と樹状突起網の作用との間の関係の中に見いだされるのでしょうか。

そこでセーヤーズにより見いだされた脳波についての興味深い事実に着目してみましょう。

セーヤーズ効果というのは脳の情報処理作用による脳波の位相相関の変化を示したものです³⁾。まず感覚刺激の無いときに脳波の位相相関を測定します。そのため脳波の同一周波数成分をいくつか、同時に測定します。そうしますとそれらの間に位相はランダムにばらつくだけになります。次に感覚刺激の直後、同じことをやりますとそれらの間の位相はそろう傾向があります。すなわち位相相関が生じています。

これがセーヤーズ効果といわれているものです。つまり何等かの脳の情報処理がなされているときには広範囲にわたって脳波の位相に相関が生まれてくるということです。ではこれを先ほどの品川先生の考えに基づいて見直してみましょう。

品川先生のお考えでは、脳波はこの樹状突起網が生成する、逆に言えば、樹状突起網の全体的作用の結果の大まかな電位変化の表れが脳波と考えられます。

では脳波において広範囲の位相相関すなわちコヒーレンスがあるということは何を意味するのでしょうか。例えば樹状突起網の集団応答のメカニズムが存在していると考えられるのではないのでしょうか。

ではこのような樹状突起網における全体的集団応答のメカニズムとはどんなもののでしょうか。あるいはもっと一般的に言って神経細胞群における全体的即時的な反応制御メカニズムは存在するのでしょうか。我々はこれについての可能性を与える機構モデルについて考えてみました。

必ずしも神経細胞とは限らない非常に一般化したモデルを考えます。ここでは細胞は単純な立方体に近い広がりを持っていて、互いに細胞膜で仕切られ、集団を形作っているとします。

(図2参照)

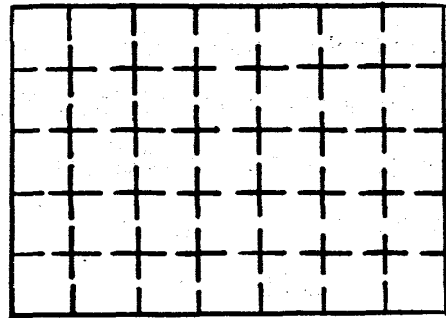


図 2

もちろん実際の樹状突起網などにおいては細胞の形状も複雑ですが、このモデルで我々が考えようとしている全体的で即時的な応答のメカニズムはそのような細胞の形状にはあまり関係しないと考えられます。さてこの細胞集団の中の細胞は図2のようにギャップ結合とか gap junction と呼ばれる構造で統合していると仮定します。このギャップ結合は竹輪のようなトンネル状のチャンネルが隣合う細胞の膜を貫通しているものです。竹輪の穴に相当する部分の大きさは 1.5 nm です。非常に小さな分子やイオンを通過させることが出来ます⁴⁾

このギャップ結合は複数の細胞が互いに共役して一体となった生体反応を生むために利用されていると考えられます。このことは例えばギャップ結合が動物細胞のみに見いだされていて、細胞から細胞へと遅れなしに活動電位を伝播させるためにつかわれていることなどから解っています。例えば心筋細胞の収縮・弛緩のサイクルはギャップ結合による電氣的共役により同調しています⁴⁾

一般の細胞だけでなく、特に神経細胞間には電氣的共役が存在することがプリブラムらによって昔から言われていました。この電氣的共役を担う構造として、神経細胞は樹状突起に電氣的シナプスと呼ばれているものを持っていることが示唆されています¹⁾ 現在では電氣的シナプスがギャップ結合に他ならないことが解りつつあります。通常のシナプス、それは化学的シナプスと呼ばれますが、そこでの活動電位の伝播には遅れが生じます。一方この電氣的シナプス、すなわちギャップ結合を介する活動電位の伝播には遅れは存在しません。

結局ギャップ結合は神経細胞集団の全体的共同的な応答反応においてスピードと信頼性が重要な場合に有利となる機能を持っていることになります。このようなスピードと信頼性は知覚という生体反応において特に重要なものです。

ギャップ結合の役割としては特に細胞集団に対して電氣的及び代謝的に各細胞の活性と応答

治部 眞里

を統合している点が重要視されつつあります。言い換えれば細胞集団の自己組織化に最も本質的な役割を持っていると思われます。

またこのギャップ結合は竹輪のように常に穴があいているといった静的な構造ではありません。むしろ動的・可逆的に変化するダイナミックな構造を持っています。その結果、イオンや小分子の透過性は動的・可逆的に変化します。このとき、その透過性は細胞内のカルシウムイオン濃度や pH によって制御される可能性が生まれます。

カルシウムイオンや水素イオンなどはギャップ結合を通過できますのでここでギャップ結合の透過性が逆に細胞内のカルシウムイオン濃度や pH に影響を与えます。これはフィードバック機構を与える働きをしていると考えられます。

我々のモデルを考えるにあたって、単細胞生物においても見られる全体的、即時的応答のメカニズムを参考にしました。ご承知のようにアメーバ様細胞などでは pH もカルシウムイオン濃度、膜電位なども周期的に振動していることが知られています。何故単細胞生物からのアナロジーを考えるのが奇妙に思われるかもしれませんが、次のように考えれば自然ではないでしょうか。

生体というのは互いに共役し、統合して機能している細胞集団と考えられます。

この細胞集団の共役には細胞内でも共役し、統合する機能がありますし、細胞間にも共役し、統合する機能があるはずです。そこで細胞内にも細胞間にも、生体に普遍的な情報処理、制御メカニズムが存在すると考えられます。従って細胞内について解っているモデルがあれば、それを一般化して細胞間の場合のモデルを考えることも出来るのが生体系の特徴ではないでしょうか。

単細胞内における情報処理、制御メカニズムですが、北大の小畠先生の実験などによりアメーバ様細胞における局所的な外部刺激に対する全体的、即時的応答反応は細胞内の周期振動の位相分布が原形質流動の大きさと方向を制御するものであることが解りつつあります。

ここで北大の小畠先生の実験をご紹介します^{5,6)} アメーバ様細胞の一部に局所的な外部刺激を与えるとします。この場合アメーバは局所的な刺激に対しても遅れなしに全体として統合的な応答を示すことが報告されています。

この小畠先生の実験を分析してみますとこのアメーバ様細胞の任意の点（実際は上下にも厚みがありますが、今は平面状の移動運動について見ているので、2次元の座標だけとていれば十分だと思います）を x とします。またその点での原形質濃度の時間変動を関数 $p = p(x, t)$ で表します。この時間変動は周期振動となり、一般に振幅 a と位相 θ によって $ae^{i\theta}$ の形で表すことが出来ます。小畠先生が発見された事実は任意の点での原形質流動の流速がそ

の場所での位相勾配 $\nabla \theta$ に比例しているということです。

原形質流動の流れ $\propto$ 位相勾配

ここでアメーバ様細胞における全体的、即時的応答反応のメカニズムをまとめてみましょう。

1. 細胞の各点は周期的に振動する自由度を持つ。
2. そこに局所的な外部刺激が与えられたならば、刺激部位の近くの振動の位相が乱される。
3. 刺激部位で発生した位相の乱れは全体に波状に伝播する。これは位相波の伝播であり、ほとんどエネルギー交換を必要とせず、従って非常に速く伝播する。
4. 伝播した位相波の勾配に比例した流速で原形質が移流する。

このように何等かの振動自由度分布系における位相波の伝播により制御情報が全体的に統合されるメカニズム、これを波動サイバネティックスと名付けました。我々はこれが生体系に普遍的な情報処理制御メカニズムに対する一つのモデルとなっていると考えています。

以上が単細胞の場合についての話ですが、互いに共役し、統合して機能している細胞集団における細胞間の大域的な情報処理、制御メカニズムとしてもこの波動サイバネティックスの枠組みを使うことにより神経細胞集団の全体的、協同的な即時応答反応のモデルを作り上げることが考えられます。

そこで我々が考えました神経細胞集団の単純化された機能モデルをご説明致します。

先ほど考えたこの細胞集団では、まず各細胞間にギャップ結合が存在します。また各細胞内では pH やカルシウムイオン濃度、電位が周期振動していることが知られています。従ってこの細胞集団は振動自由度分布系と考えられます。また pH やカルシウムイオン濃度、電位はギャップ結合の透過性を変えるものです。これにより細胞集団におけるイオンや小分子の分布が変わることになります。

ではこのような神経細胞集団の単純化モデルにおける局所的刺激に対する全体的、即時的応答反応のメカニズムとしては、どのようなものが考えられるのでしょうか。

単細胞からのアナロジーからでもうおわかりでしょうが、次のようになると考えられるのではないのでしょうか。

1. まず各細胞の pH, カルシウムイオン濃度, 電位などは周期的に変動している。
2. 次に外部刺激が一つの細胞に入力される。すると刺激を受けた細胞の振動の位相が乱される。
3. その一つの細胞で発生した位相の乱れは全体系に位相波として、非常に速く伝播する。
4. 伝播した位相波は各ギャップ結合の透過性を変え、結果として位相波の勾配に比例した細胞間のイオンや小分子の移流が生じる。この細胞間のイオンや小分子の移流も非常に

速いプロセスとなっている。

これが細胞集団において可能な局所的刺激に対する全体的、即時的応答反応のメカニズムを与えるシナリオではないかと考えております。

このメカニズムの特徴として、プリブラムが樹状突起網が持つ機能における重要な性質の一つと考えている局所的刺激の干渉効果をも定性的に説明することが出来ます。

例えばこの細胞集団において複数の局所的刺激が与えられるとします。するとおのおのの刺激により発生した位相波が干渉することになり、細胞集団における位相の分布は複雑なものになります。その結果、系の応答は個々の場合の応答の単純な和にはなりません。

このような我々のモデルというのは、単一細胞内における局所刺激に対する全体的、即時的応答をモデル化した波動サイバネティックスを応用して得られたものであり、細胞集団における局所的刺激に対する全体的、即時的応答機構を理論的にモデル化していると考えております。もちろんここではできるだけ数式や方程式を使わないで我々の理論的モデルの本質的な考え方をご紹介しましたので、それが一つの理論体系としてうまくまとまるのか疑問に思われるかもしれません。基本的な部分はプリブラムの近刊著書の巻末ないしは論文⁷⁾に発表してありますが、まだ研究途中の段階ですので御批判いただければ幸いです。

我々の立場からは、プリブラムや品川先生が注目しておられる樹状突起網という系は、ギャップ結合を通して全体的、即時的、協同的な応答をするように自己組織化された脳神経細胞集団に他ならないと考えられます。先ほどのモデルで簡単に示しましたようにその動作メカニズムは波動サイバネティックスではないかと考えられます。

参考文献

- 1) K.H.Pribram, *Brain and Perception*, The MacEachran Lectures, in press.
- 2) 品川嘉也, 私信.
- 3) B.McA.Sayers and H.A.Beagley, *Nature* **260** (1976) 461.
- 4) B.Alberts, D.Bray, J.Lewis, M.Raff, K.Roberts, and J.D.Watson, *Molecular Biology of the Cell*, (Gartland Publishing, New York, 1983).
- 5) 小島陽之助, 数理科学 **277** (1986) 23.
- 6) 小島陽之助, 科学 **58** (1988) 177.
- 7) K.Yasue, *Phys. Rev. A* **38** (1988) 2671.