

粘菌の知覚行動：非線形非平衡系の化学ダイナミクスとして

Self-Organization of Intelligence in Cell Behavior by the Slime Mold

上田 哲男

名古屋大学大学院人間情報学研究科

1. 化学反応のダイミクスに基づくインテリジェンスの可能性

アメーバ細胞は、定まった運動器官を持たない。すなわち、目的に応じて自在に運動器官（細胞骨格）を組織化したり、不要なものを崩壊している。例えば、アクチンやミオシンなどの機械的力を発生する分子の細胞内分布を見ると、細胞が球状のときは等方的な分布であったのが、進行中の細胞では、方向性のある分布へと変化する。対称性の破れはどういう仕組みで起こるのか、まだわかっていない。

細胞は、かなりインテリジェントな行動をする。これを、アメーバの捕食を例にとって考えてみよう。繊毛虫がやってくる。これは偶然の出会いではなく、アメーバの出す誘引物質でおびきよせられたらしい。何秒も経たない内に、アメーバは繊毛虫を捕らえようとする。どうして餌だとわかったのだろうか？ 繊毛を打つ振動音の周波数を聴き分けたり、繊毛虫の分泌物を嗅ぎわけて、あるいは触れた感じで識別するらしい。餌とびつりの大きさの偽足を伸ばしている。大きさも判別できるのだ。

このように、細胞は環境を受容し、その情報を判断し、適切な行動をとる。これは正に高等動物でいう知覚行動に他ならない。われわれは、視覚、嗅覚、味覚、触覚、聴覚という5つの感覚で情報を受容し、脳で情報判断し、手や足、口などの運動系へ指令を出す。これに対し、アメーバ細胞は定まった感覚や運動の器官、ましてや脳を持たないコロイド状の原形質の塊である。知覚機能を神経や脳なしで実現することができる原形質とは何だろう？ このような疑問に、代謝反応のダイナミクスに基づいて答えてみたい。

2. 粘菌と細胞骨格

粘菌変形体は巨大な裸の原形質の塊である。アメーバ様の運動により移動している様子を図1に示す。進行の先端部では原形質はシート状に広がり、後方にいくにつれて血管のような原形質の管が網目状に発達している。管内ではゾル状の原形質が、数分周期で規則的に往復流動（収縮リズム）をしている。この結果、原形質の塊はちょうど心臓のように鼓動している。ゾル状の原形質の流動自体は原形質内の静水圧差に従って起こること、したがって周期的な運動は、駆動力（張力）の周期的変動に起因することがわかっている。

粘菌ではアクチン・ミオシン系よりなる細胞骨格が力の発生場である。蛍光抗体

法によるアクチン繊維の配向状態を図2に示す。左端が移動の先端である。膜からフィラメントが形成され、込み入ったネットワークをつくっている。後方では、繊維がまとまって管を作っている。このような構造がいつも存在するのではなく、収縮弛緩リズムにともなって生成・消滅のサイクルを繰り返している。

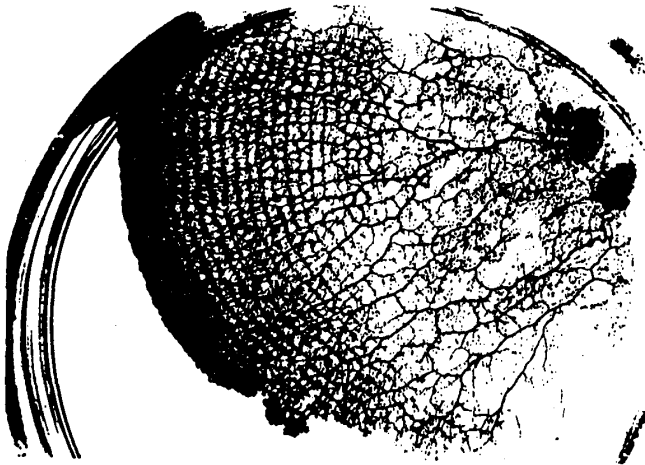


図1：シャーレ（直径15cm）の中を移動する粘菌変形体。



図2：変形体内におけるF-アクチン繊維配向の模式図。

3. 自励振動する細胞原形質

細胞内の化学成分は、収縮リズムに伴って変動する。細胞内の情報伝達として重要なcAMP(cyclic adenosin 3',5'-monophosphate)と酸化還元の補酵素であるNADH(nicotin amido adenin dinucleotide)濃度の変動を図3に示す。どちらも収縮リズムと同じ周期で振動するが、位相関係が異なる。cAMP振動の位相は約1/3進み、NADHでは約1/3遅れている。この他に、細胞内で直接のエネルギー源となるATP(adenosin 5'-triphosphate)や Ca^{2+} 、 H^+ も収縮リズムに伴って振動する。細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質の組成も振動している。このように原形質は、決して時間的に変動しないホメオスタシスの状態にあるのではなく、ダイナミックな状態にある。

このことは多くのアメーバ様細胞にあてはまる。運動に伴う細胞形状の変化を調べると、細長い形状で速く移動する時期と、丸っぽい形状をとって休止する時期が交互に数分毎に周期的に現れる。この運動リズムが、生体の防衛細胞である白血球やマクロファージ、あるいは原生生物のアメーバや細胞性粘菌などで見られた。この変形リズムは、粘菌で明かになったように細胞内化学振動の反映であると考えられる。

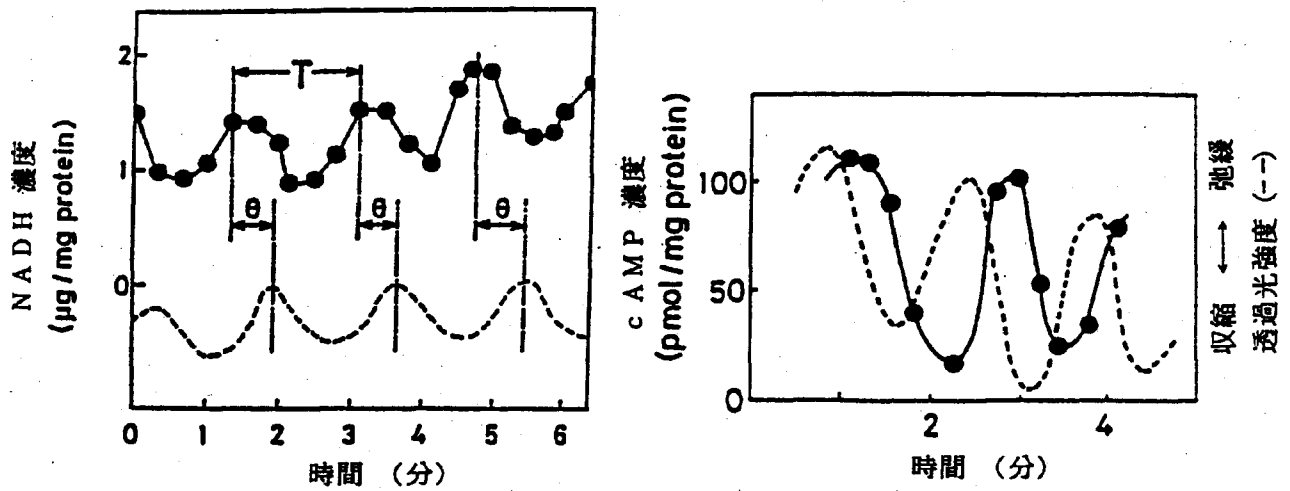


図3：移動中の粘菌の進行端における細胞内NADH濃度（左）とサイクリックAMP濃度（右）の振動。波線は、原形質の厚み振動を示す。

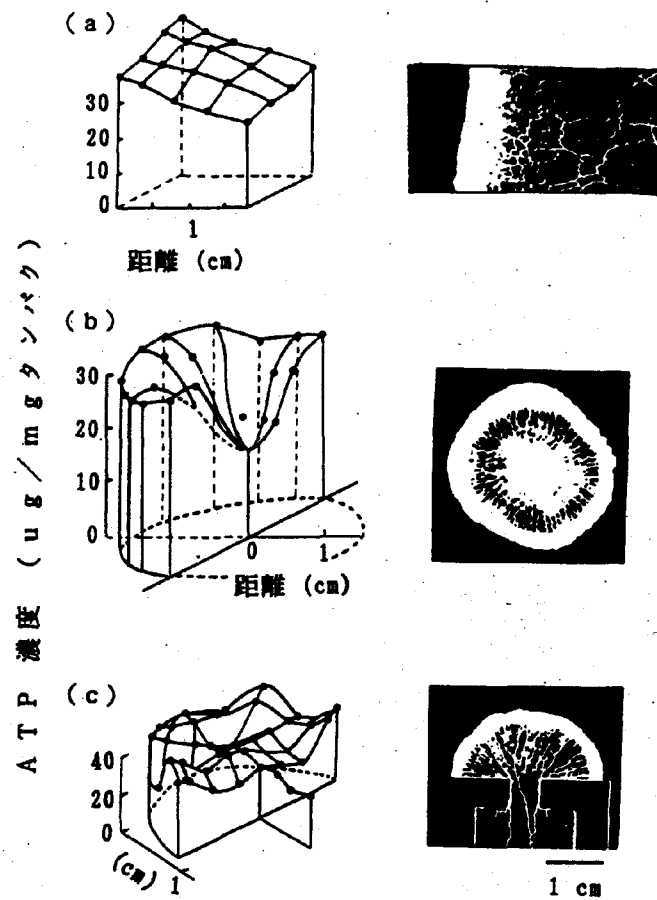


図4：さまざまな細胞形状をとる粘菌における細胞内ATP濃度分布。

4. 細胞行動に伴う細胞内化学パターンの形成

細胞内の化学成分は、均一に分布するのではなく、細胞行動に伴ってさまざまな空間分布をとる。ATP濃度の空間分布と細胞行動の比較を図4に示す。一定方向へ移動中という細胞極性のある粘菌では、化学パターンも前で高く後で低いという極性分布をとる(a)。同心円状にひろがっている粘菌では、周辺近くが高いおわんのような分布パターンになる(b)。扇状に広がっている粘菌では、これにうねりが加わりカキ貝のような分布パターンをとる(c)。

また化学パターンは刺激に应答して変化する。一方向に移動している粘菌の先端部分に忌避的な青色光を照射すると、極性パターンが、最初刺激部位で乱れる。この変動が時間の経過とともに細胞全体に広がって、極性の無いうねった分布へと変遷していった。この時、細胞はもはや進行できない。このように、細胞内で自律的に形成される化学パターンは細胞行動に対応していることがわかる。

5. 細胞骨格と化学パターンのダイナミクス

粘菌を偏光顕微鏡で見ると、配向して複屈折性をもつ繊維構造が観測される(図5)。この繊維は収縮力の発生源であり、アクチン・ミオシンおよび調節タンパクからなる細胞骨格であることが明かにされている。粘菌は自由な状況ではランダムな運動をしているが、直流電場を加えると陰極方向に移動していく。この走電性に伴う細胞骨格繊維とATP分布の変動を図6に示す。繊維は刺激後直ちに陽極側のすぐ内側で多く形成され、その後うねりを伴いながら陰極側へ減少していった。一方、ATP濃度は刺激後直ちに陽極側のすぐ内側で減少し、その後うねりを伴いながら陰極側へ増大していった。このように、複屈折繊維はATP濃度が低い場所で多く形成されることがわかる。



図5：粘菌の複屈折繊維の分布。

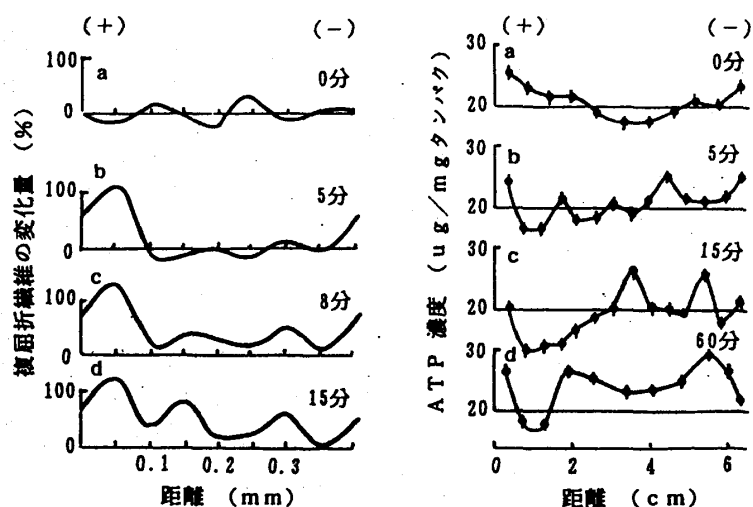


図6：走電性発現にともなう複屈折繊維とATP濃度分布の変化。

6. 細胞行動の全体的制御を説明する新しい考え

細胞はなぜ協調して統一のとれた行動ができるのだろうか？ なぜ、原形質はバラバラになって分かれてしまわないのだろうか？ このような細胞の全体的な統一性は、従来理解できないことであった。上に述べた実験結果から、われわれは「細胞行動は、自己組織化される化学パターンに従って細胞骨格が再配列されることにより引き起こされる」ことを知った。この化学的自己組織化説によれば、細胞行動の全体性が自然に理解される。

一般的な散逸構造理論によると、化学パターンは自励振動子が空間的に結合して生成される。拡散による結合では、体系は次の偏微分方程式で記述される。

ここで 関数 $F(A)$ は化学反応項である。化学パターンは化学反応定数や境界条件で決まる。したがって、これは体系の全体的な振舞いに他ならない。細胞骨格の形成や崩壊が化学パターンに従うのだから、細胞行動は自ずと全体的統合性を示すことになる。

7. 振動子の集団ダイナミクスによる情報判断

刺激応答に伴う細胞振動の全体的な挙動を、図7に示す。粘菌の一部を誘引刺激である暖かい温度で刺激した。一周期以内に振動位相が逆転し、これが位相波として周辺へ伝播していく。これに反して、低温、青色光、紫外線、塩などの忌避刺激の場合は、逆に刺激部位へ向かって位相波が伝播した。このように、位相波の伝播方向は好き・嫌いの判断と対応していることがわかった。

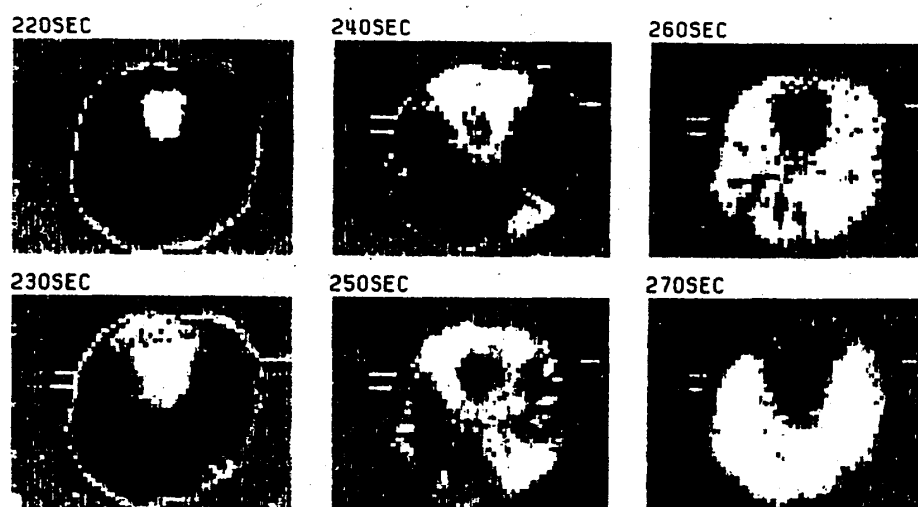


図7：局所的な刺激による位相波の伝播。

厚み振動の振幅を濃淡レベルであらわしてある。同心円状に広がる粘菌の上半部の中央を23度で局所的に刺激した。周辺温度は18度。

逆に、位相ベクトルの配向を人工的に変更することにより、誘引・忌避行動をコントロールすることができる。例えば、低温刺激でも振動させると、粘菌の固有振動はこれに引き込まれ、位相ベクトルを刺激部位から外向きに配向させることができる。すると、刺激部位へ原形質が集まって来る。つまり誘引行動が見られる。もともと低温は忌避刺激であるから、行動（判断）が逆転したことになる。これらの結果から、「判断は位相波のレベルで行われている」ことがわかる。

8. 解糖系の自励振動

このように、細胞は細胞内における化学パターンの形成や、波動の伝播、引き込み、カオスなど豊富なダイナミクスを活用して、行動発現に必要な情報の生成、伝達や判断を行っていることがわかった。このような細胞の情報機能を創り出すことを目標にして、細胞内でグルコースからATPを嫌氣的につくる一連の反応系である解糖系のパターンダイナミクスを調べた。

酵母の抽出液にトレハロースを添加すると、代謝系にグルコースが徐々に供給されて、NADH濃度の自励振動が見られる（図8）。スパイク状の変動がノイズのように持続したり（a），周期が約1時間から10分と大きく異なる自励振動が現れた（b, c, d）。つまり、解糖系は時間スケールの異なる変動を内在していることがわかる。この条件で自励振動は、8時間以上も持続する（e）。

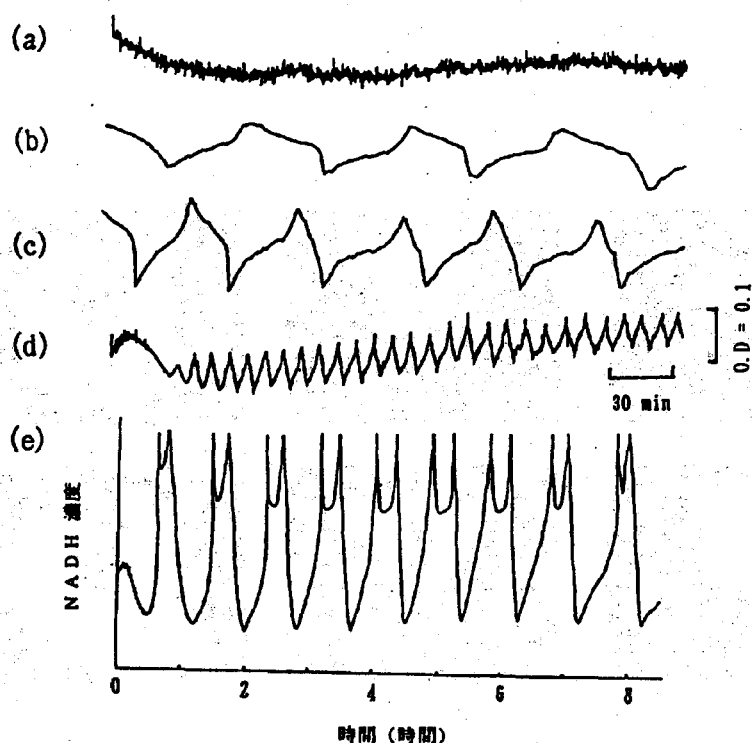


図8：酵母抽出液における自励振動。振動は250 mM トレハロースを添加して誘導した。縦軸は、340 nm の吸光度で、NADH濃度に対応する。

9. 解糖系のパターンダイナミクス

酵母抽出液の空間パターンの一例を図9に示す。図の上方向に約1 mm／分の速度で伝播する波動が見れる（a－c）。NADH濃度の分布をみると、決して均一ではなく、ところどころに斑点のような構造がある。紫外線を照射すると（d－f）、NADH濃度の薄い領域に、濃い領域が複雑に入り組んだ構造が顕著になる。波動の進行速度も約1／2に減少した。このように、ドメイン構造の上に、コヒーレントなグローバルな波動が形成されることがわかる。

溶液中での反応では、炭酸ガスの発生や反応熱、あるいは表面張力の変化を伴うため、対流が発生しやすい。したがって従来は、図9のようなパターン形成は、流体力学的不安定性との関連で議論されてきた。

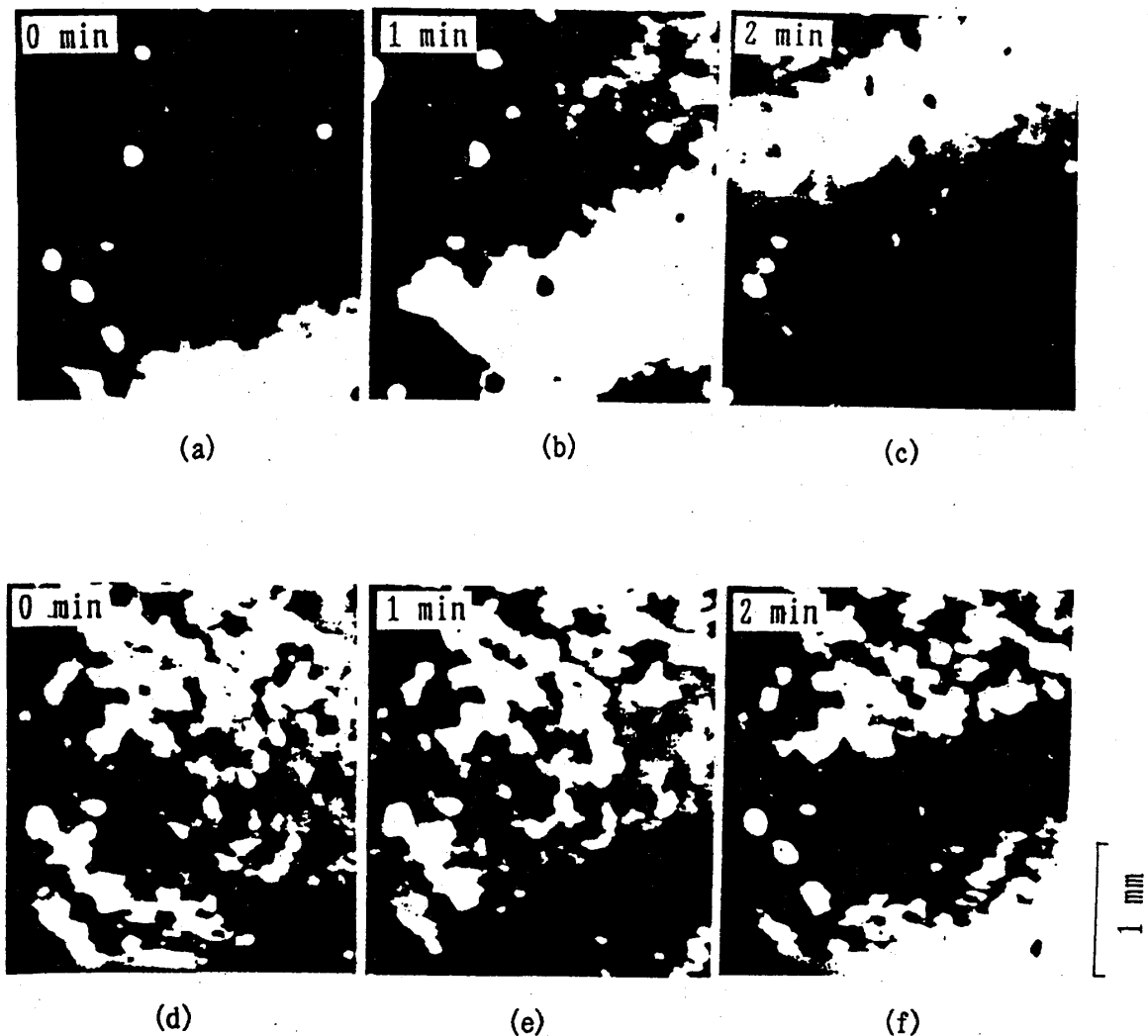


図9：酵母抽出液で見られる化学波動の伝播。

明暗は透過光強度で、暗い所がNADH濃度が高い。

10. ゲル中における解糖系のパターンダイナミクス

反応溶液をアガロースでゲル化して、空間パターンの変動をみた(図10)。ゲルの一点をADP濃度の濃いゲルに接してある。この点から、波動が発生し、桶の全体に伝播する(a)。2つの波動が衝突すると、互いに消滅する(b)。拡大すると、小さな複雑に入り組んだパターンが認められる(c)。このように、小さなドメイン構造に重畳して、グローバルなパターンが形成されている。小さなドメインは秒のオーダーで速く、かつ複雑に変動している。

解糖系において、時間的にも空間的にもオーダーの異なるダイナミクスが反応-拡散カップリングを基にして共存することがわかった。この階層的ダイナミクスをもとにして、生物系でみられるインテリジェンスといった高度な情報機能を、代謝反応系で実現させたい。

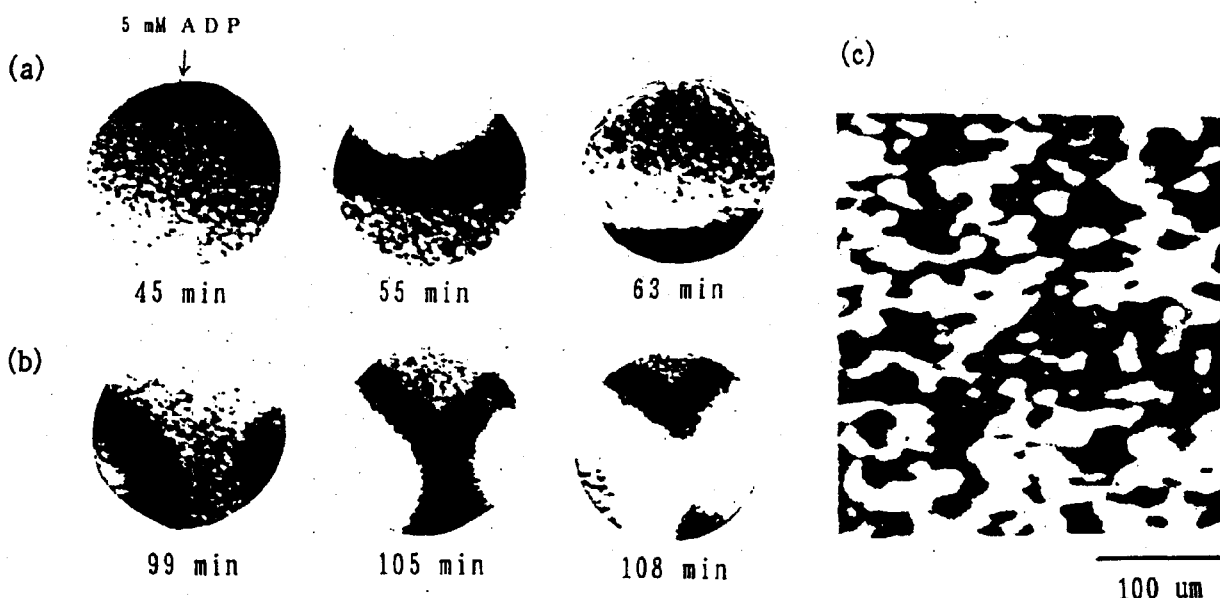


図10：ゲル中における解糖系のパターン形成。

(a) ADPによる波動の誘導。(b) 波動の衝突。(c) 拡大図。

9. 文献

- Ueda, T. (1993). Intracellular oscillations and pattern formation in cell behavior of *Physarum*. In "Oscillations and Morphogenesis" ed. by L. Rensing, pp.167-182. Marcel Dekker, Inc. New York.
- 上田哲男(1993). 細胞の知覚と行動を制御する。日経サイエンス, 23, 32-39.
- Ueda, T., Shinjo, T. and Sahara, T. (1993). Self-organization of intelligence by non-linear chemical dynamics. In "New Functionality Materials", Vol. B, pp.117-124., ed. Tsuruta, T., Doyama, M., Seno, M., Imanishi, Y. Elsevier Sci. Pub.