

代謝ダイナミクスと細胞インテリジェンス

名大人間情報 上田 哲男 (Tetsuo Ueda)

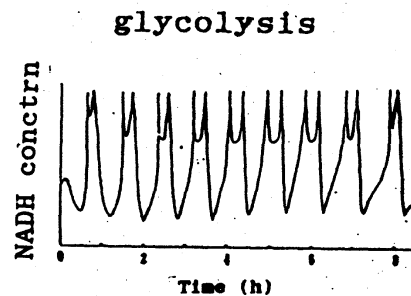
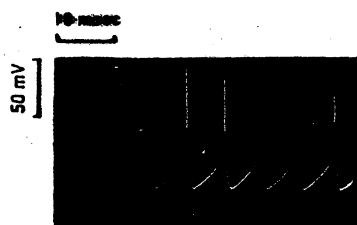
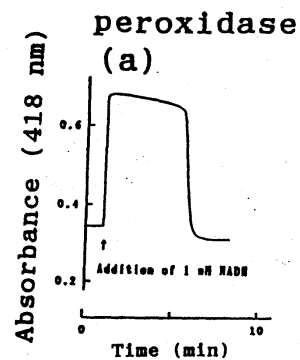
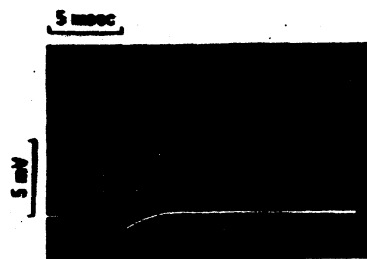
1. 化学反応に基づくインテリジェンスは可能だろうか？

インテリジェンスは神経系の働きで実現されている。このことは、神経系以外でインテリジェンスと言った高度な情報機能が不可能であることを意味しない。神経細胞は、一過的な興奮や反復興奮を示し、ネットワークを形成して機能する。同様の現象は酵素反応でも実現することができる(図1)。以上のことから酵素反応でインテリジェンスが可能であることが暗示される。

原始的な細胞を見てみよう。アメーバ細胞は定まった運動器官を持たず、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。それでいて細胞は、かなりインテリジェントな行動をする。例えば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。餌とぴったりの大きさの偽足を伸ばしている。大きさも判別できる。

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。脳を持たないコロイド状の原形質の塊が、知覚機能を実現することができる仕組みを、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

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2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。これが代謝振動により引き起こされ、細胞はリズムを利用して情報判断することを明かにする。

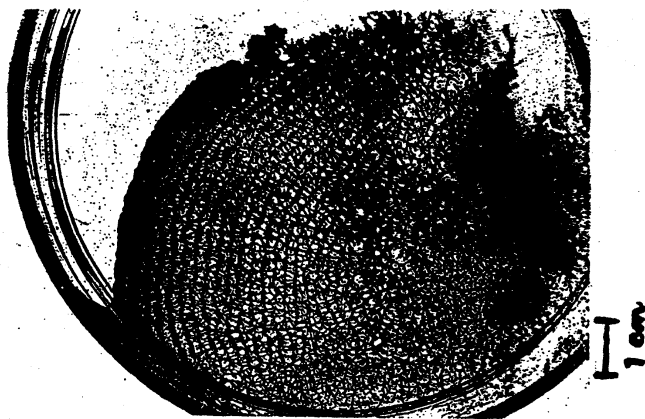


図2：シャーレ（直径15cm）の中を移動する粘菌変形体。

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。

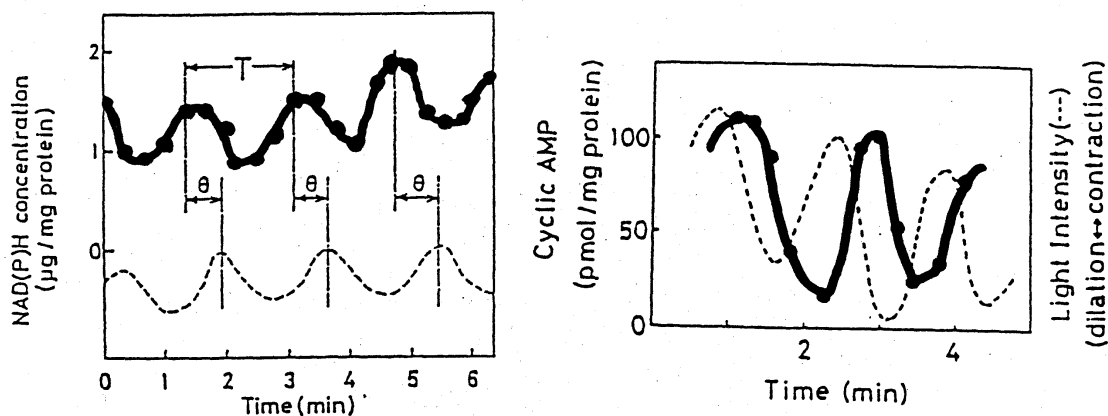


図 3 : 移動中の粘菌の進行端における細胞内 NADH 濃度 (左) とサイクリック AMP 濃度 (右) の振動。
波線は、原形質の厚み振動を示す。

このことは生体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多くのアメーバ様細胞にあてはまる。

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応答して変化する。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。

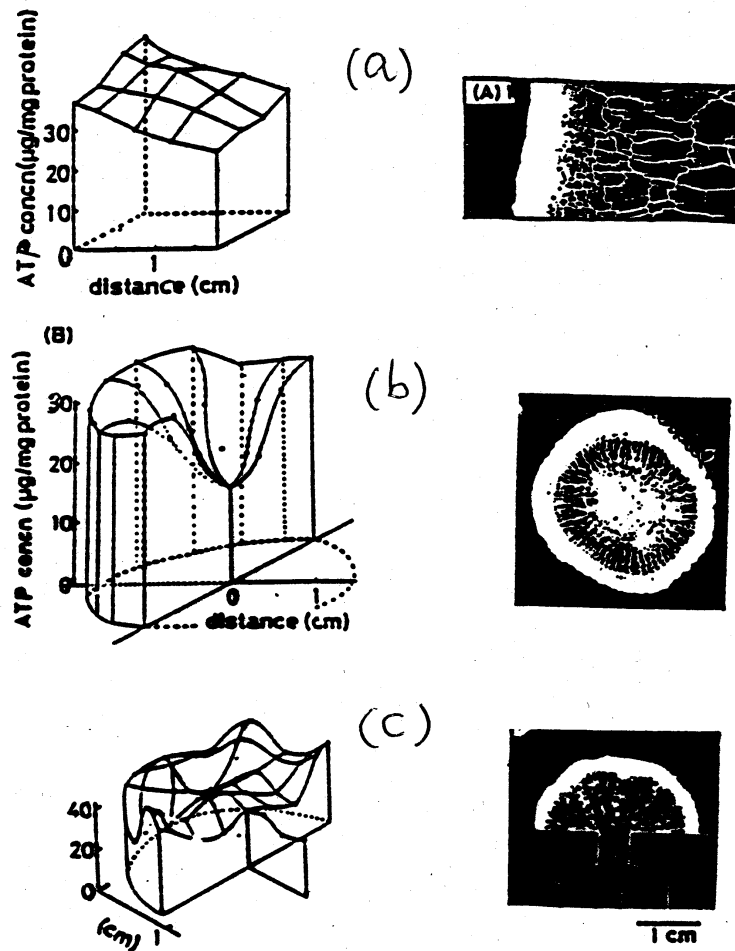


図 4 : さまざまな細胞形状をとる粘菌における細胞内 ATP 濃度分布。

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
 ろう？ 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

「細胞は、自己組織化される化学パターンに従って行動する」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。

$$\frac{\partial A}{\partial t} = F(A) + D \nabla^2 A$$

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5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。

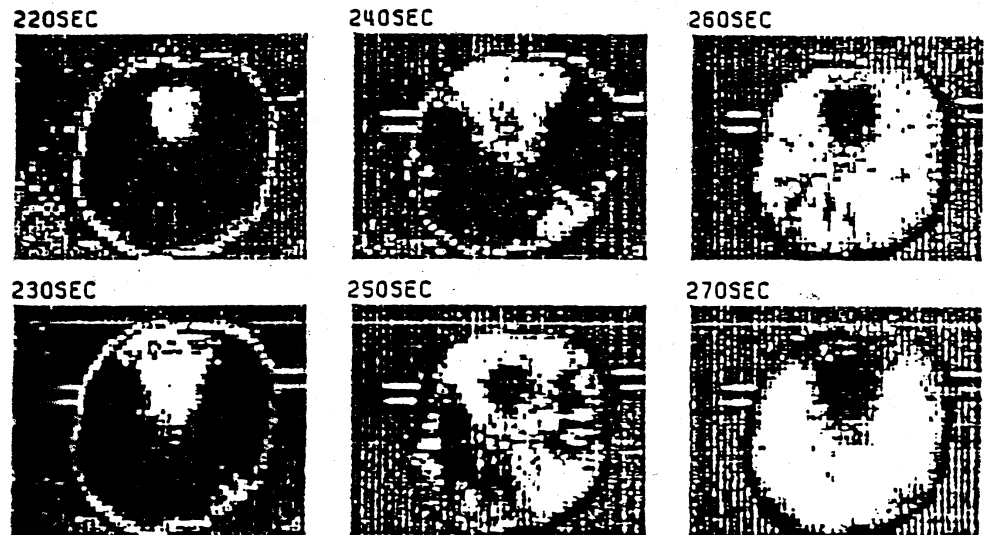


図 7 : 局所的な刺激による位相波の伝播。

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

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6）。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）。

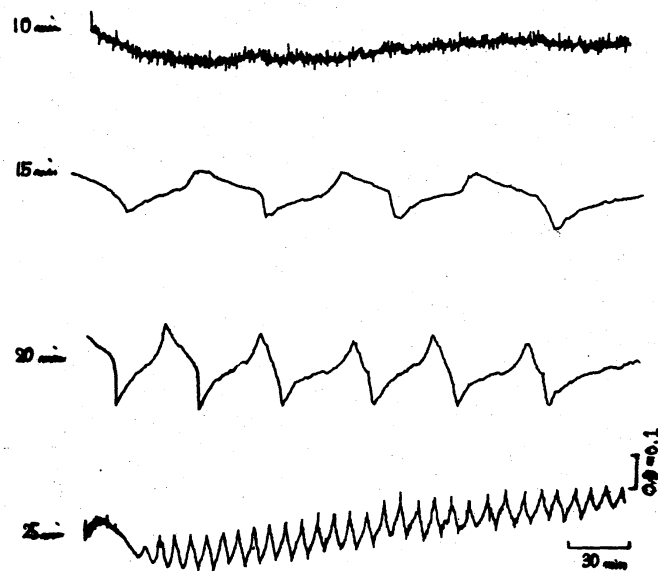


図6：酵母抽出液における自励振動。

9. 解糖系における階層的な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7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 / 3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。

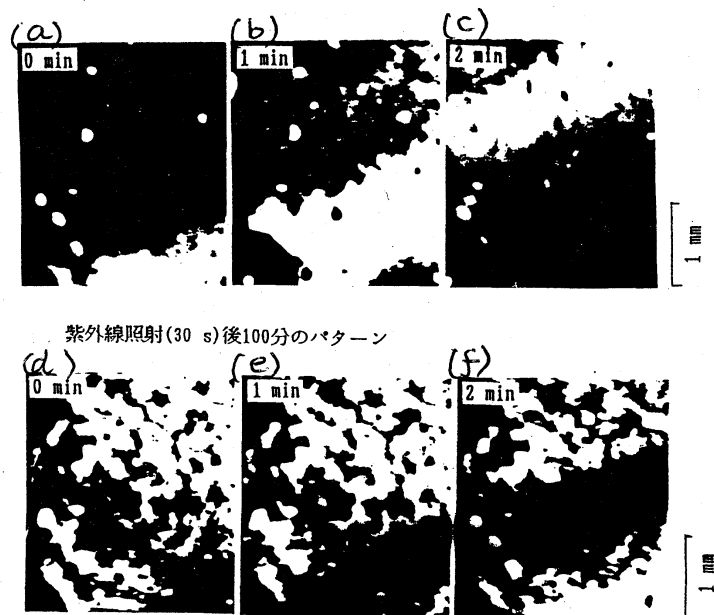


図7：酵母抽出液で見られる化学波動の伝播。

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

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。そこで従来は、図7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。対流の効果をなくすために、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8)。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。

以上のことから、解糖系における時間的にも空間的にもオーダーの異なるダイナミクスは、反応-拡散カップリングによって起こることが明かになった。どの様な反応動力学に基づくのか、さらにはこのような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どのように構築していけばよいか、将来の課題は多い。

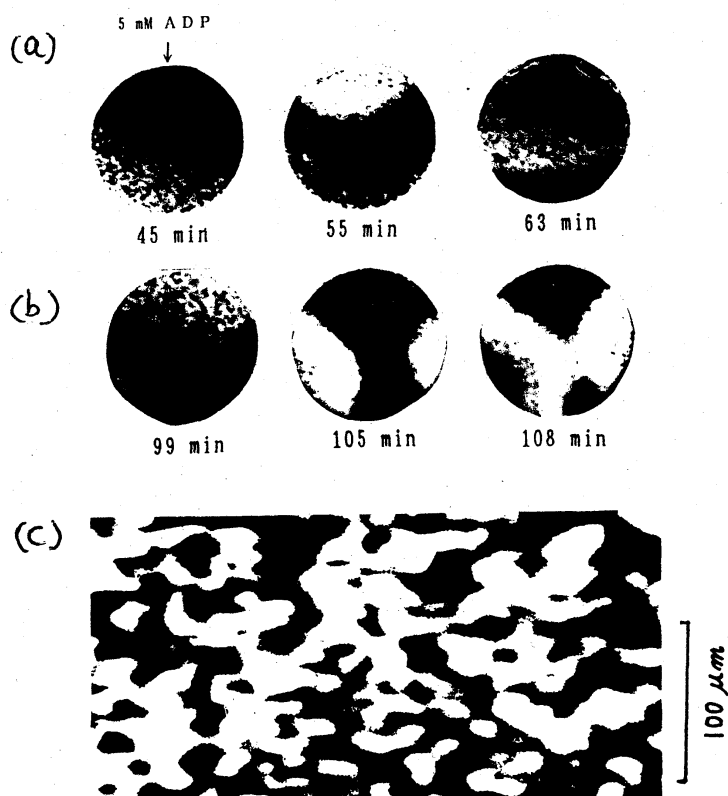


図 8. ゲル中における解糖系のパターンダイナミクス

9. 文献

- (1) Ueda, T. (1993). "Oscillations and Morphogenesis" ed. by L. Rensing, pp. 167-182. Marcel Dekker, New York.
- (2) 上田哲男 (1993). 日経サイエンス, 23, 32-39.
- (3) Ueda, T, et. al. (1993). "New Functionality Materials", Vol. B, pp. 117-124., ed. Tsuruta, T., Doyama, M., Seno, M., Imanishi, Y. Elsevier Sci. Pub.