

「あるアメーバ様生物の行動生理学」

オーガナイザー：渡邊 俊

講師：中垣 俊之

「生きているとは何をさすのだろうか。」

私達はそのねずみは生きている、その石は生きていないと普段から判断するにもかかわらず、命の実態とはなにかと考えると不思議な事ばかりが思い付く。たとえば、その生きたねずみの心臓をとりだしたら、ねずみはすぐにでも死んで動かなくなるだろうが、その心臓を培養培地にいれ酵素でバラバラにして、顕微鏡上で見ると心筋細胞がそれぞれまったくバラバラに振動しているのが見える。さっきまで一つの生き物と思っていたものが多数の生き物のように見える。もっと時間を待てばそれらはそれぞれ結合し、全体が同期して鼓動を打つようになる。一つの生き物に戻ったみたいだ。

中垣先生が扱う真性粘菌変形体はこれらの同期現象をもっと顕著にみせる。真性粘菌変形体は通常数 cm の多核単細胞生物であり、合体して数 m の個体になることもあれば、切つてしまえばそれぞれが独立した個体になる。それぞれは細胞質を循環させるため振動をしているが、合体するとその振動を互いに同期させるようになる。また驚く事に本当に単純な単細胞で細胞質を輸送するための管がある以外は器官と思えるこの粘菌は、生存に最良の選択として複雑な迷路の最短距離すら解くのである。またこれらの生命現象は「結合振動子系」とか「反応拡散系」などと呼ばれる系の非線形な物理の現象によく類似しており、引き込み同期や自己組織化、自立振動という生命に特徴的な現象をも見せる。

中垣先生はこれら粘菌の性質を発見され、非線形数理が生命現象の生命らしさを記述するのに重要である事を叫ばれてきた。「生きている」と言う現象が比較的簡単な物理で扱えるのは驚きである。生物物理というからには、一度くらい「生きている」を物理で考えて見たいと思わないか。

あるアメーバ様生物の行動生理学

北大 創成科学研究機構 中垣俊之

生き物の行動を素朴に観察することは生物学の原点、だと私は信じている。この原点に立ち返ると、どうしても生物情報処理のテーマを避けて通れないような気がする。生理学では生理的意義というものを論じることが求められる。というよりは、それを論じることが生理学と物理学の違いではないかと思う。起きていることはどちらも物理現象であろうが、生物システムの中ではその純粋な物理現象が意義（または意味的な情報）という尺度で測られる。生存することにどのように貢献するかという尺度である。生物を生存機械と見た時、その機械システムの中で起こる物理現象が如何に絡み合うことによって生存するというタスクを実現するかという見方である。生存タスク実現に関わる中心課題が、生物情報処理—すなわち生物を取り巻く環境からの刺激（入力）とそれに応じて現れる生物の行動（出力）を結ぶ対応関係—である。生物情報処理の機構は、脳においては神経回路網に対するモデル方程式の振舞いとして解析されている。私は、真正粘菌変形体というアメーバ様生物の情報処理機構を研究している（と思っている）。彼らはどれほどの情報処理能力を持っているか？ またそれをどのように実現しているか？ 最近の結果を紹介したい。そのキーワードは、「自己組織化」。以下にその背景を述べたエッセイを載せる。

生物専攻課程に数理生理学を（「数学のたのしみ」30号より改変）

物の理を求めるのが物理学なら、生理学は生の理を求めるものである。私は、“自己組織化の問題は生理学の中心課題である”と思う。生物システムは形や機能を自ずと作り出している。生物システムの基本単位（全ての生物が細胞からできている）は細胞であり、細胞は物質の集まりである。物質が集まって機能発現し最小の生きたシステムになったものが細胞である。従って、細胞を研究対象にすると、おのずと物理学と生理学が重なりあう。細胞は、たった一つで、もしくは沢山集まって様々な形を為すことができるし、また様々な機能を発現することもできる。そのひとりでのにできる仕組みは何か、という問題が自己組織化の問題である。

生物システムは外界との間で物質やエネルギーの交換をしないと休止状態か死に至る。つまり、生き生きとした機能発現は熱力学的な非平衡場を必要とする。非平衡場では、パターン形成や自己組織化が非生物システムでも容易に生じる。例えば、ベルーソフ—ジャボチンスキー反応に見られるスパイラル波、ベナル対流に見られるロールパターンや六角パターンなどである。これらパターン形成の問題は、数学セミナーでも度々取り上げられてきたように、非線形数学や非線形動力学によって解析されてきた。これらの理論はむしろ自己組織現象を解析したいと言う欲求に刺激されながら発展してきた一面もある。自己組織現象のエッセンスは数学や物理の言葉で語られ始めている。従って、自己組織化の問題に取り組もうとすれば、これらの数学を無視するわけにはいかない。この意味において、自己組織化の数理は、生物学の必修科目である。私はそう思う。もう一度くり返そう。“自己組織化は生理学の中心課題である。脳や遺伝子や癌といった生物学のキーワードと同じように扱われるべきキーワードである。それを記述する数理は従って生理学の必修科目ひいては生物学の必修科目である。”と。

一般的に言って、数学と生理学は相容れない様に感じる人も多かろう。数学サイドから見ると生理学は複雑すぎる。生理学側は、数学は単純すぎるとか理想的すぎると感じる。確かに、どちらの“すぎる”も理解できる。しかしながら、歴史を振り返ってみると、生理学と数学が上手く出会うとブレイクスルーが起きることがわかる。一つの例は、ホジキン（Alan Lloyd Hodgkin）とハクスレー（Andrew Fielding Huxley）による神経興奮の研究である。1952年、彼らは一連の五つの論文を *Journal of Physiology* に発表し、この成果により1963年のノーベル賞を受賞した。彼らは、神経細胞のイオンチャネルの電気生理学的性質を実験的に調べあげ、最終的に細胞膜電位の振る舞いを四つの変数をもつ微分方程式系によって記述した。これにより、興奮現象の機構をはじめとして神経興奮の刺激閾値や刺激不応期の存在、外部からの印可電流による膜電位の自励発振、神経軸索における神経興奮の定速度伝播などが説明された。ホジキン—ハクスレーモデルが見せる興奮現象の数学的なエッセンスは、二変数系の微分方程式であるフィッツヒュー—

南雲モデルとして取り出され、多くの数学的な研究がこれに刺激されて広く展開されていった。

そもそも、生物学は、人口動態の数理モデルや実験結果を客観的に取り扱うための統計学などをはじめ、100年、200年の昔から数学と関わって来た。数学が生物学と一緒にあって生物学を拓く可能性ははかりしれない。生物学系の学生が数学に触れるチャンスをなるべく減らさないでおきたい。現況では大学前半で線形代数や解析をやった後は、それっきりとなる場合がほとんどであろう。大学後半や大学院でも、数理生物学や数理生理学といった科目に触れるチャンスが多く大学の専攻課程にあればと思う。ホジキン-ハクスレー方程式の話だけでも、必要な数学を概説しながら提供できたとしたらどうだろうか？ もし、これが無理だとすれば、せめて適当な教科書群が提供されたらと思う。数学と生物学の良い関係を知っていることは、生物学を専攻する者にとってとても有益なのだ。私の個人的な体験からも一例を引こう。

高校の生物の授業で、血中のホルモンレベルを一定値に保つ機構は、負のフィードバック機構であると説明された。なるほど、と思った。月日は流れ、大学院生の時に出席したある学会で、概日リズム（約一日周期の生物リズム）の発現機構もまたフィードバック機構であると説明されるのを聞いた。やっぱり、なるほど、と思った。どちらもシナリオとしてはもっとも思えたのだ。しかし、両者の振る舞いの違いをどう説明すればよいかという疑問が残った。この問題を深刻に受け止めて、だから生物学には不満が残るという立場もあるだろうが、私はそうは思わなかった。生物学にはこの違いを説明する言葉が無いのだろうと感じていた。ところが、ある高名な生物学者は、この疑問に答えるべく、負のフィードバックが“遅れて効く”時に振動し、そうでなければ定常値に落ち着くだろうと説明していた。私はまたしても、なるほど、と思った。生物学では、この様に目の前で起こっている現象を説明する可能な機構を言葉で述べる。もちろん、この様な作業は深い洞察があって初めてなせる技で生物学の醍醐味ではないかと思う。しかし、数学がこの問題にエレガントに答えてくれることを知ってほとほと感心した。

時間とともに変動する振る舞いを語るには数学の言葉が非常に優れている。例えば、微分方程式である。適当な非線形常微分方程式でフィードバック機構を記述すると、振動解（リミットサイクル解）の存在する条件が場合によっては示すことができる。フィードバックの項がどれほどの次数を持つのか、正なのか負なのか、係数の値はいくつかなどと具体的に議論できる。時間遅れという意味も、はっきり議論できる。私は、この数学的解析を知ってなるほどと思うより他になかった。この頼もしさと重宝さは数学ならではの。

ホジキン-ハクスレー方程式が発表された1952年には、数学と生物学のもう一つの美しい出会いがあった。アラン・チューリングが論文 *The Chemical basis of morphogenesis* の中で反応拡散系の概念を提唱し生物の形態形成に適用することを提案した。この論文は、数理生理学の中で最もよく引用される論文の一つである。チューリングパターン（定在波）をはじめとする反応拡散パターンは、前述したペルソフ-ジャボチンスキー反応などの化学反応系で精力的に研究され、自己組織化の概念形成に大きな役割を果たした。ホジキン-ハクスレー方程式も、一つの反応拡散方程式であり、1952年は、反応拡散方程式と数理生理学の記念すべき年となっている。この一致は、計算機の発達と無関係ではなかろう。非線形問題の研究に数値シミュレーションの果たした役割は大きい。2002年を迎えた今日においてもなお、数理生理学における数値解法の役割は増大するばかりである。チューリングは計算論の大家であり、上記論文では理論的解析と伴に数値シミュレーションも示されている。ホジキン-ハクスレー方程式の解のいくつかは、卓上手回し計算機で計算されたらしく、大変な労力を必要としたらしい。ホジキンの回想によれば、「伝播する活動電位は、終えるのにほぼ3週間かかり、アンドリュー（ハクスレー）の骨折り仕事であった。」とのことである。今年はこの記念すべき1952年からちょうど50年目にあたる。あと50年たったら、どの生理学のテキストにも必ず“自己組織化とそれを記述する方程式”とかなんとかいう章が設けられているだろうか？ その50年後の教科書に、50年前の先人の素晴らしい成果とならんで私の研究成果も紹介されることを夢見つつ、また明日からの仕事に精を出すとしよう。

終わり