細胞インテリジェンスの自己組織化 ~裸の原形質・粘菌に魅せられて~

Self-organization of cellular behavioral intelligence by the *Physarum* plasmodium

上田哲男

北海道大学 名誉教授 最終講義資料

2012年3月2日

Events become significant only when looked back on.

(Rick Stengel, TIME's Person of the year. 2011)

Aller Anfang ist schwer, gilt in jeder Wissenschaft.

Segui il tuo corso, e lascia dir le genti.

(Follow your own road, and let the people talk.)

(Karl Marx, Das Kapital, 1867)

内容

第一部 育まれて

第1章	研究とお伽噺
第2章	お伽噺の始まり
第3章	実験の魅力により進路を決定
第4章	教養部時代:知る由がない事ごと
第5章	理学部時代
第6章	科学とは何だろう?
第7章	卒業研究。高分子溶液論の藤田研究室
第8章	大学院修士課程
第9章	博士課程へ進学
第 10 章	プロトプラズムの興奮性と化学受容

第二部 共に研究

第1章 細胞行動の化学的基礎

- 1.1 細胞内シグナリング
- 1.2 光応答
- 1.3 化学パターンと細胞運動・行動

第2章 細胞形状とサイズのダイナミクス

- 2.1 細胞形状変化の定量化
- 2.2 粘菌形状変化の多重周期性
- 2.3 センモウヒラムシ
- 2.4 管ネットワーク
- 2.5 アロメトリ

第3章 粘菌の脳的機能

- 3.1 バイオコンピュータ
- 3.2 位相パターンと認識

第一部 育まれて

第一部では、37年間取り組むことになる研究テーマに辿り着くまでを述べる。しかし研究の 発想に関わる出来事は、自由に時間を飛び越える。

第1章 研究とお伽噺

研究って何だろう。大学院博士課程の頃、何かのおりに 指導教授の小畠先生にお聞きした。

"研究とは、一生かかって書くお伽噺だよ。"



小畠陽之助先生,1975頃

お伽噺と研究?

メルヘンの世界を、グリム兄弟のメルヘンの1つ、"名人4人兄弟"から紐解いてみよう。

Es war ein armer Mann, der hatte vier Söhne. Als die herangewachsen waren, sprach er zu ihnen: "Liebe Kinder, ihr müßt jetzt hinaus in die Welt; ich habe nichts, was ich euch geben könnte. Macht euch auf und geht in die Fremde. Lernt ein Handwerk und seht zu, wie ihr euch durchschlagt."....

(Kinder-und Hausmärchen der Brüder Grimm, Die vier Kunstreichen Brüder, 1812)

―― 昔、一人の貧しい男がいて、4人の息子がいた。彼らが成長した時、"子供たちよ、お前たちはいよいよ世の中にでなくてはならない。わたしは、お前たちに与えるものは何もない。準備をして知らぬところへ行け。手仕事を学べ、お前らがどう切り抜けるかを見届ける。"

このあとを要約しておきましょう。兄弟たちはそれぞれ、居場所を知られずに誰もとれないものをとることができる盗人に、どんなものでも見つけられる天文のぞきに、どんなものでも外さない狩人に、どんなものでも縫い合わせることができる仕立屋になりました。そのわざで、空を飛ぶ大蛇にさらわれたお姫様を救い出し、お国の半分をもらい、しあわせに暮らしました。

見知らぬ世界へ飛び出し、技を磨き、困難を切り抜けていく。なんだか、ひとの成長そのものだ。

第2章 お伽噺の始まり

―― 昔、京都から西へ延びる西国街道と、大阪から日本海へ抜ける亀岡街道の交わるあたりに、貧しい家があり、男の子がいました。



茨木市上福井の田植えを終えた棚田。

このあたりはきれいな水に恵まれ、田畑は働いた分だけの実りを恵んでくれました。そういうわけで、この界隈には古代より人が住み、丘陵地から古墳群が出土しています。男の子は、古墳に使われた石の上を飛び回る時、すっかり古代人になりきっていました。大化の改新で知られる中臣鎌足の古墳も東隣にありました。夏にはホタル狩り、クワガタ、ギンヤンマなどの昆虫狩り、虹色の婚姻色になったオイカワの捕獲。毎日暗くなるまで飽きることなく、自然を相手に遊んでいました。冬には小学校でウサギ狩りがありました。翌日はウルシに負けて赤くなった顔がほほ笑んでいました。松茸狩りもありました。

登校の折、トンボのヤゴを捕まえ教室に持って行きました。授業中に羽化が始まり、すっかり夢中になって見入ってしまいました。でも、先生は「授業に集中するように」、「トンボを捨てなさい」などとは言わず、そっと見守ってくれました。

男の子は、少し大きくなると、畑仕事を手伝うようになりました。"段取り八部"や、"ひと 段落つく"まで休めない世界でした。毎日、"ちょっと田んぼの面倒をみてくるわ"、という 親の背中を見て育っていきました。冬は、味噌作りの麹の発酵による、よい匂いに包まれ、 甘酒を楽しみました。寒天つくりの海藻を積んだトラックが亀岡街道を登っていきました。 海の香りが残っていました。どこからきてどこへ行くのだろう。山の向こうには何があるの だろう。香りは想像を広げました。自然の移ろいの中で人々は生活していました。

ケシが栽培されていました。阿片の原料だと知る中学生の頃には見かけなくなっていました。 ずうっと後になって、「日本の阿片王 二反町音蔵とその時代」で顛末を知ることになります。 男の子は、成長し茨木高校に通いました。創立 75 周年記念に当たり、卒業生である川端康成、大宅壮一の講演会がありました。康成はひょろっとした細い木枝、壮一はがっちりした太い幹という印象でした。康成は隣村の出身でした。この親近感も手伝ってよく読み、小説の世界を知りました。話がそれるので、川端と大宅の関係は、「マガジン青春譜」(猪瀬直樹、小学館、1998) にまかせましょう。

第3章 実験の魅力により進路を決定

茨木高校3年生の夏休みのこと、新任の人位昇先生が課外授業で化学実験コースを開いた。10人ほどが参加を許された。何をやったか今や正確な記録は残っていないが、暑かったので寒剤(氷と食塩の量比を変えて混ぜ、どこまで冷えるかを測る)の実験、それと正確に重さを測る振り子型の化学天秤の使い方が記憶にある。特に天秤では、自ら校正する方法に驚いた。測るだけでなく、どこまで正しいかを自らチェックできるのだ。わたしは、こんなことができる実験科学の方法に魅了された。

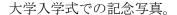
後日譚:高校の同窓会誌から人位先生の消息を知った。上の実験のことを尋ねたのだが、阪神 大震災で資料は紛失したとのこと。その後、大学で理科教育法を教えられていたこと。あの時 の試みは1回限りであったとのこと。教育への熱意による新しい試みは、事情をよく知らない 新任の先生によって、純粋に発揮されるようだ。

Jöns Jacob Berzelius (1779-1848)は、このような天秤を用いて、有機化合物や鉱物など多くの物質の重さをはかった。the law of constant proportion を見出し、物質は原子からできていることを示した。当時知られていた43すべての元素の原子量を決定したのだった。新しい元素も発見している。天秤ひとつで、重さを測るだけ。それなのに、こんなにすばらしいことができる。実験はすばらしい。1828年、原子量は整数比になっていないが、有効数字 5 桁まで決定している。当時の原子論(理論)では説明のつかないことも、実験データには含まれている。

第4章 まだ知る由がない事に満ちた教養部時代

地元の大阪大学理学部化学科に進学した。西国街道沿いに豊中の石橋までの通学だった。東北大学から赴任された新任の加藤俊一教授がクラス担任だった。先生は、物理化学講座担当で flash photolysis 法により錯体の光化学反応経路を研究されていた。感覚ではとらえられないマイクロ、ナノ、ピコ秒の世界に夢をはせた。







同窓会での加藤先生。

 $1\sim 2$ 年生(教養部)の夏休みと春休みには、加藤研究室に押しかけて、実験をやらせていただいた。2年次の春休みには、クラスメート 10余人も参加した。まず、ファラデー定数 Fの決定。原理は、一定電流を一定時間流して得た総電気量に対して、どれだけの金属が析出してくるか、つまりメッキされた銅の重さを天秤で量る。しかし、正確な値を得るには、別途注意が必要だった。電積したばかりの銅は酸化されやすいので、これを避けるためにアルコールで洗浄するなどの、注意が必要であった。F=96500クーロン/モルの値が出た。やった!!その他に錯体リガンドの配位数の決定、ガラス細工など実験三昧だった。ガラス工作では怪我もした。手のどこかにいくつかのガラス片が埋まっているはずだ。火傷もした。酸化クロムの粉末にアルコールを注いでいたところ、反応熱で発火。驚きあわてて、手にアルコールをかけてしまった。そこに引火。火を消そうとして、手を激しく振った。余計に燃え上がり少し重い火傷になったのだ。1週間通院した。このような場合、すぐに布で覆って消火するのが常識なのだが、その時は知らなかった。いや考えていなかった。

少しは、化学を学んだつもりでいた。ところが、1週間ですべてを絞り出してしまった。底の 浅さを思い知った。すべてを出し尽くすと、自惚れが消える。素直になれる。自分が見える。 もっと学ぶしかないとわかってくる。よい体験だった。

研究室の盛田先生に、ロシア語の書籍を取り扱うナウカ書店に連れて行ってもらった。いい本だよと薦められるままに、ランダウ・リフシッツの教科書、統計物理学と量子力学を購入した。内容とともにロシア語との格闘の始まりだった。

物理学の砂川教授。"授業では骨格を教える。肉をつけるのは君たちの仕事。大学院生になっても、教わっていません、というやつがいるんだよ。何もかも教えるわけにはいかないだろう。"自ら学べというメッセージは明快だった。新任の先生で、最初の試験では8割が落ちた。

化学実験はもちろんだが、生物学実験、地学実験、物理学実験などを楽しんだ。物理では標準偏差を計算するのに、タイガーの手回し計算機を使った。化学では計算尺が必需品であった。有効数字の違いが面白い。生物ではスケッチがあり、わたしは顕微鏡下で微生物を探すのが下手だった。生物学科の学生さんはみんな上手で、どんどんと原生生物、プランクトンを見つけていた。すでに得手不得手に応じて専門化しているようだった。

生物の清水晃先生のテーマはアメーバだった。アメーバは遠心すると、お餅のように伸びる。 その変形の仕方から細胞の硬さを測るというものだ。時間の関係で、実習ではやらない、興味 の有るものは申し出よ。ひとり申し出て、時間外に研究室でやらせていただいた。遠心し直ち にギサンで固定。伸びた細胞の縦横の長さを測り、変形度を測った。

このとき、先生から生物物理学会若手夏の学校のテキスト"The Origin of Life & Excitable Membrane"を薦められるがままに購入した。

清水先生は、神谷研究室の出身で、その後、奈良女子大に移られた。十数年後、アメーバをいただきに、奈良女を訪れたとき、"友人です"と紹介され、うれしく驚いた。わたしは、女子大であることを意識して、お菓子でなくお花をプレゼントし、先生を驚かせた。花は初めてだとのこと。

うつそみの人にあるわれや 明日よりは二上山を 弟世とわが見む



大阪側、当麻寺から見た二上山。1966年頃。

幼いころからの関心から、歴史研究会主催の飛鳥の古墳めぐりに参加した。石上光雄部長は、生物学科の学生であった。この9年後、粘菌のことで大変お世話になった。当時、飛鳥の古墳は放置され、荒れ放題だった。人影もなかった。文学の犬養孝先生の万葉の旅に参加し、大和の二上山、山の辺の道、三輪山、夏休みには九州の名護屋まで行った。飛鳥は現在、賑わっている。山の辺の細道では、団体さんが通ると身動きがとれなくなる。

講義では、量子化学がわからなかった。量子軌道に電子を入れていくのに、まずスピンがパラレルに、次に対になるように埋めていく。・・・これは**則です。使い方は説明されたが、なぜそうなるのかの説明がなかった。ついていけなかった。

わたしは、一カ月でこの講義を放棄した。(テストは受けて単位は取った。)その代りに図書館で本を漁った。L.Paulingの "Introduction to quantum mechanics" を見つけ、読んだ。初め

て納得できた。図書館通いと言えば、もうひとつ。"拡散"がわからない。教科書の脚注にある文献を手掛かりに、くだんの雑誌をようように理学部の書庫で探しあてた。1905 年 Ann. Phys. の Einstein の論文だ。まず雑誌の件のページが手あかにまみれていた。これに感激した。論文を写し取るために、一カ月以上は通い詰めた。当時はまだコピー機は普及していなかった。肝心の中身は、写経状態だった。つまり理解できなかった。その上ドイツ語。ちなみに現在では、古典論文は、インターネットから PDF として直ちに入手できる。わたしも重宝しているが、便利さはその一方で、感激を奪うものらしい。

第5章 理学部時代

神谷宣朗先生の生物学講義(3年次)では、生物(藻類や原生生物)の運動の16ミリ映画があり、気楽に楽しんだ。まさか自分が生物の、それも神谷先生の専門分野である粘菌や車軸藻の世界に入ろうとは、知る由もなかった。わたしは、化学科の学生であることを自負しており、量子化学、統計物理学、分析化学、X線構造解析・・・を学ぶのに忙しかった。当時、専門しか知らないものを"専門バカ"と呼び、揶揄することが流行していた。これに反発してか、当時使っていた教科書に、"専門も知らぬバカになるな"と大きな書きこみがある。でも、バカって一体何でしょうね。

3年の化学実習は、門限の7時になって実習室を追い出されるまで居残った。試薬があって、 実験器具がある。実習室は恰好の遊び場だった。

3年の春休みは、池田重良先生への個人的なレポート書きに費やした。先生の分析化学の講義は、あまりに最近の話題に偏っている、もっと基礎からやるべきである。わたしは、この考えに沿うべく授業案を作成したが無謀であることが、途中で判明。知恵が枯渇し、最初の勢いはしぼみ、挫折。それでも、レポートを提出した。次の日、廊下でお会いした時、"お説ごもっとも"と励ましてくださった。



池田重良先生

4年生のとき、教育実習生として、母校で再び人位先生の指導を受けた。わたしは、当時、高校の先生になることをめざしていた。大学紛争で、機動隊が導入されたりしていた時期で、

高校生を刺激しないようにと注意された。(当時の大学は、企業から寄付金を受け取ったり、 企業と共同して研究するなどということは、大学としてあるまじきこととして、批判の対象 であった。自己批判せよ!ですね。)

教育実習生(教生)として、3週間、3年生に化学を教えた。50分授業の5分刻みの授業計画を毎日作った。宿題の採点に徹夜もした。学科には対応できたと思っている。しかし、もっと大切なことに気づかされた。彼ら、彼女らにとって一番大切なことは、将来どのような方向に向かっていけばいいのか、生きるとはどういうことか、なのだ。彼らは真剣に向かいあっていた。これらに応じるには、わたしは未熟過ぎた。わたしには、とてもできない相談だ、と思った。かくて教える道は挫折。自ら学ぶ道へと進むことになる。

第6章 科学とは何だろう?

当時、大学は紛争の最中であった。クラス閉鎖決議があり、大学封鎖があった。機動隊の導入、火炎瓶と角棒に対する催涙弾、それを取り巻く学生たち。封鎖解除翌日も、催涙ガスが目に沁みた。わたしは科学者の伝記が好きで、この頃、パスツールの伝記を読んだ。街はパリ市民革命のさなかにあったが、彼は研究室で独り黙々と、顕微鏡の下に見える形の異なる酒石酸の結晶をピンセットで選りわけていた。光学異性体の発見だ(1849)。立体化学への道を拓き、その後、細菌学の分野で活躍した。科学者のひとつのあり方であると思った。

科学の方法として、デカルト(René Descartes, 1596-1650)の "方法序説" (discours de la méthod pour bien conduire sa raison, et chercher la vérité dans les sciences, 1637)、ポアンカレ(Henri Poincaré, 1854-1912)の "科学と仮説"、"科学の価値"、"科学と方法 "などを読んだ。帰納的方法、演繹的方法に関するいつかの哲学書も読んだ。医学に限らず実験に関する本として、クロード・ベルナール (Claude Bernard, 1813-1878) の "実験医学序説"を有機化学の中川先生が紹介された。これにも夢中になった。ベルナールは、体内環境の恒常性を唱えた人だ。後にわたしは、細胞内の環境は振動するとの結果を得て、恒常性に対することになる。ここには次のようなことが書かれている。

実験は客観と主観のあいだの唯一の仲介者である。

実験家は精神の自由を保持しなければならない。

偉大な科学者とは新しい思想をもたらす者のことである。

われわれは疑念をおこすべきなのであって、懐疑的であってはならない。

科学と科学者はコスモポリタンである。

理論物理学者ファインマンは、真偽を決める唯一のものは、実験である、と述べている。 ますます、"実験こそ科学"の意を深める。

第7章 卒業研究。高分子溶液論の藤田研究室



藤田博先生とわたし。



寺本明夫先生。賢島への講座旅行。

藤田博先生の統計力学の講義によって、ミクロな世界とマクロな世界をつなぐ学問があることを知った。その魅力にひかれて、4年生の講座配属では、学科の壁を越えて化学科から高分子学科の藤田研究室に入った。藤田博 教授、小畠陽之助 助教授、河原講師、寺本明夫 助手がスタッフだった。写真は、志摩の賢島への講座旅行、1970年M1の時である。テンマ船で宿舎の向かいの合歓の里まで漕いだなあ。

分子間の相互作用により、物質の性質として相転移、協働現象が現れることが不思議だった。それで卒論では、ポリリジンのヘリックス・コイル転移にともなう回転運動の解明を 蛍光偏光解消度測定により行った。ポリリジンのアミノ基にプローブとなる蛍光団フルオレッセインを共有結合させる。セファデックスカラムを通し、結合していない低分子を除く。測定は偏光により蛍光分子を励起する。蛍光の励起光に平行な成分 I_{\parallel} と垂直な成分 I_{\perp} を測定する。遷移状態にいる時間(~マイクロ秒)のうちに、分子が回転するので、蛍光の偏光の解消した程度 $P=(I_{\parallel}-I_{\perp})$ / $(I_{\parallel}+I_{\perp})$ を測ることにより、分子の回転運動を、次の Perrin の式により解析するというものだった。

 $1/P = 1/P_0 + (1/P_0 - 1/3) \cdot (RT/vM) \cdot (\tau/\eta)$

ところが、なぜこうなるのか、わからない。文献をたどると、ペラン(F. Perrin)の論文 Polarization de la Lumiere de Fluorescence vie Moyenne de Molecules dans L'etat Excite. J Phys.Radium 7,390 (1926)。に行きついた。ここが始まりだとわかり嬉しかった。 でもフランス語だ。まず語学 4 週間を仕入れ、取り組んだ。一月のつもりが、秋まで続いてしまった。ついに、研究指導の寺本明夫先生から"実験しながら勉強したら"との指導を受けた。それにしても、4 月から半年あまり、よく忍耐強く我慢してくださったと思う。後に、粘菌の化学受容にともなう膜の構造変化の解析の折に、この方法を使うことになる。

藤田博先生は、奥様手作りの愛妻弁当を持参されていた。わたしも弁当だった。この御縁

から、足かけ 2 年間にわたり、昼食をご一緒した。教授と学生の 2 人だけの昼食だった。いろいろなことを聞きました。アメリカから貨物船で伊勢湾に入った時は、汚いことに驚いたこと。オランダでは運河が凍り、スケート遠足があったこと。友人は就職となると競争相手であること。大学教授は、教育、研究、運営のうち、2 つができれば上出来だとのこと。高分子の粘度測定から溶液中での分子のひろがりを研究されていた。

夏になって 30℃で実験出来ず、35℃でのデータを補間して投稿した。Reviewer が許して くれたのはありがたかった。先生は、粘度測定から高分子の溶液中でのコンフォメーショ ンを明らかにされた業績で、教授になられたと聞いた。また、教育とは研究と違って見返 りのない仕事だよ、とのこと。

科学ってなんですか、と訊ねた。科学は結局"理解する"ことを追求している。英語では understand in terms of・・・と、必ず in terms of がくるんだよ。先生は英語が堪能だった。論文の文章も音読してリズムがよくなければ、別の言い回しをするということだった。これは、後に先生の著書 Theory of ultracentrifugation を読んで、納得した。大学院の入試に受かったときにいただいた言葉がある。"これからは、毎日が試験だよ。"大学の卒業式の当日も、実験していた。先生から、卒業式だろうと声をかけられた。でも、まだここにいるのですから、と答えると、そうだな、との返事。行けとはおっしゃらなかった。

第8章 大学院修士課程

小畠グループは、人工膜現象の解明に取り組んでいた。非平衡系という未知の世界、わからないことが魅力だった。それで大学院修士課程では、荷電膜における輸送現象に取り組むこととなった。

M1のとき小畠先生が、北大薬学部の教授として移られるのにくっついて、札幌に来た。 札幌へ旅立つとき、寺本先生から餞別の言葉をいただいた。

"労を惜しむな"

怠けそうになった時、この教えを励みにして、踏ん張れました。

1971年3月に夜行列車で札幌に入った。最初の一週間ほど、小畠教授、加茂さん、石田くんと、宮部会館に宿泊した。石炭とダルマストーブに、北国を感じた。昼間でも0℃以下の気温に気付き、薬学部の玄関前に水をまいた。文字通り氷点下だと、奇妙にも納得していた。事務から「すべって危ないので、やめるように」との厳重注意を受けた。

北大薬学部前は、銀杏並木だった。41 年経つと、枝がトンネルとなり、北大の名所となっている。お隣は応用電気研究所(のちの電子科学研究所)だった。



北 12条のイチョウ並木。1971年。

肝心の実験は、進捗ゼロ。M2の秋になっても信頼できるデータは得らなかった。この調子じゃ延長、という空気が漂い始めていた。あるとき突然きちんとしたデータが出始めた。同じようにしているはずなのに。実験者の意識に上らない立ち居振る舞い、気配りが決め手なのです。このことに気づくのは、もう少し後になる。

8.1 荷電膜における輸送現象、線形領域の熱力学

実験試料の調製

ポリスチレンを 100%硫酸と反応させて、ポリスチレンスルフォン酸を合成。硫酸+発煙硫酸、融点を測り、最高の 10^{\circ}Cくらいになったところで、反応させる。 どのくらいスルフォン化されたか。 92%、 80%、 70%くらいであった。 コロジオンと混ぜ、溶媒を飛ばし膜に封じ込む。

分子電解質水溶液中における低分子イオンの非理想性。

ポリスチレンスルフォン酸ナトリウム塩は、水溶液中で負に荷電した高分子と正荷電の陽イオンに解離している。陽イオンは強く負電荷に引きつけられ自由に振る舞えない。 この尺度が、活量 $\mathbf{a}_i = \gamma_i \mathbf{C}_i$, γ_i は活量係数。塩を加えた条件での γ_i を決定する、すなわち有効荷電量 θ を実験的に決定するのが仕事だ。

$$(\gamma_{+}'C_{+})(\gamma_{-}'C_{-}) = \gamma_{\pm}^{2}C^{2} = a^{2}$$

$$\gamma_{+}' = \gamma_{\pm}\frac{C_{-} + \theta}{C_{-} + X}, \quad \gamma_{-}' = \gamma_{\pm}$$

$$u_{+}' = u_{+}\frac{C_{-} + \theta}{C_{-} + X}, \quad u_{-}' = u_{-}$$

低分子イオンの活量係数と易動度。

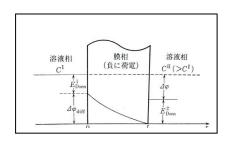
Cl イオンの活量は、塩化銀電極一カロメル電極間の電位差から求めた。白金線に銀メッキ、そしてクロル化。 カロメル電極も、市販品は安定しないというので、自作だ。水銀を表面の曇りがなくなるまで、硝酸で洗浄。カロメル Hg_2Cl_2 をメノウの乳鉢で練り込み、白金一銅線とつないだ。電気化学は MacInnes の "Principles of Electrochemistry" で学んだ。

一方、濃度の異なる2つの溶液をイオン交換樹脂膜で隔てると、膜を介して、物質の輸送がおきる。膜内で拡散が、溶液間に膜電位が発生する。

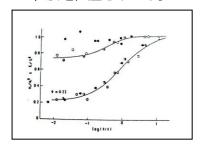
すなわち、Nernst-Planck equation

$$J_i = -u_i' \cdot C_i \cdot \frac{d\tilde{\mu}_i}{dx}$$

を、定常状態で膜を介する溶液間にわたり積分して、膜電位差を求める。



膜系の模式図



易動度と活量係数の塩濃度依存性。 有効荷電密度Xとの相対値

膜内は高分子溶液と見なせるから、上の低分子イオンの非理想性を考慮すると、膜電位測定から、膜の有効な荷電密度を求めることができる。高分子イオンと同じ符号のイオン(共イオン)は、あまり影響されないが、対イオンは影響され、1/10程度にまで下がる。一桁も違ってくる。

移動度は、放射性同位元素 C1、Na23, Kは半減期が短いのでRbを使った。

ラジオアイソトープ (放射性同位元素) の半減期は

2 2 Na, 半減期 2.6 年、

36Cl, 3x105y

87Rb, 4.9 x 1 0 1 0 y

実験は、薬学部附属のアイソトープセンターで行った。泊まり込んだ。2時間おきのサンプリングが、データを見ると一か所欠けている。寝過したのだ。わたしの睡眠時間は、2時間、4時間のリズムがあることに気付いた。センター事務のお嬢さんから、朝食のおにぎりの差し入れをいただいた。

後日談:10 年後に、実験結果の数値を送れというリクエストが届いた。修士論文を紐解き データを送った。結果というのは、すぐに応答があるのではなく、10 年位してやってくる ものだ。研究者のつながりとデータの重要さを知る、嬉しい驚きだった。

8.2 散逸構造理論との出会い

修論のテーマに関係して非平衡熱力学を学んでいた。熱力学は、20世紀初頭には完成された学問だ。線形非平衡熱力学は、Onsagerの相反定理を経て1950年代に完成された。わたしは、この学問領域は、すでに完成されたもので、さらなる進展はないだろうとなんとなく思い込んでいた。このようなときに、Prigogineの仕事、非平衡系における秩序形成に関する熱力学的理論に出会った。驚きだった。進歩がないと考えたのは、わたしの浅はかさにすぎない。突破口を拓く発想がなかっただけだ。ゆめゆめ軽々しい批判はすまい。

生命は秩序をつくっている。物理化学の法則があるはずだ。このような考えから出発し、 プリゴジンは、20年かけて、理論を造り上げていった。以下の本に夢中になった。

Prigogine I. (1961). Thermodynamics of Irreversible Processes (Second ed.).

Glansdorff, Paul; Prigogine, I. (1971). *Thermodynamics Theory of Structure, Stability and Fluctuations*. London: Wiley-Interscience.

Prigogine, Ilya; Nicolis, G. (1977). Self-Organization in Non-Equilibrium Systems. Wiley. "散逸構造"(岩波)

平衡系の熱力学をまとめておこう。エントロピー関数Sが存在し、断熱変化ではエントロピーが決して減少しない。孤立系のエントロピーは不可逆変化によって常に増大する (エントロピー増大の原理 principle of recrease of entropy)

$$dU = T dS - p d V + \mu d n$$

非平衡熱力学では、局所的に平衡が成り立っている、つまり上の関係式が成り立つと仮定する。すると、一般発展規準なるものが導かれる。Gransdorf-Prigogineにより示された。つまり、系のエントロピーの変化は外部からの流入と、内部での生成したものの和で与えられる。生成量は決して負にはならないというのが、平衡熱力学が教えるところである。

$$dS = deS + diS \qquad d_iS \geqslant 0.$$

エントロピー生成密度は、熱力学的流れ J と熱力学的力 X の積で表わされる。これは保存 則から導かれる。

$$\sigma = \sum J_i X_i \geqslant 0.$$

系全体のエントロピー生成は、次式で与えられる。

$$P = \frac{\mathrm{d}_i S}{\mathrm{d}t} = \int \sigma \mathrm{d}V \geqslant 0$$

このとき、Pを、力で変分したとき、次の不等式が成り立つ。

$\mathrm{d}P \leqslant 0$

これが自己秩序化に関する熱力学的要請である。

第9章 博士課程へ進学

9.1 教育指導

研究テーマを自分で決めよと、小畠教授から指導を受けた。BZ反応をやりたいと申しでた。化学反応経路を実験的に明らかにして、自己組織化の機構を物理化学的に解明することをめざした。半年ほど準備を進めた時、同じ方向の論文が出た。ジャボチンスキーの論文だった。ロシア語かどうかは、今はっきりしない。してやられたと思った。この方向性を断念した。その後のBZ反応系研究の大いなる発展を、傍らで眺めることになった。後に私の研究にも関連してくるので、BZ反応系を少し見ておこう。

反応下に示す組成の溶液を調製する。

臭素酸ナトリウム NaBrO $_3$ 0.15 M 硫酸 H_2SO_4 0.30 M マロン酸 $CH_2(COOH)_2$ 0.10 M 臭化カリウム KBr 0.03 M フェロイン $[Fe(phen)_3]^{2+}$ 5.0 mM

ペトリ皿に2mm程度になるように広げる。



BZ反応によるターゲットパターン

最初一様に橙色であったところから、青い領域が現れて周辺へ広がって行く。これが次々に現れて、同心円状に広がるパターンとなる。違う場所で出来た化学波動はぶつかると、消失する。鉄イオンの酸化状態、2価と3価を指示薬のフェロインにより観察している。

よく撹拌された溶液中では反応が振動的に起こるのだが、撹拌していない反応槽では、上述のように空間的な濃度パターンが現れる。この時空パターンは、反応拡散カップリングにより起こる。すなわち、時刻 t、位置 x における i 成分の濃度 ci の変化は、化学反応による変化 fi と拡散による寄与の和として表わされる。物質の保存則だ。

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \mathbf{f}_i (c_1, c_2, \dots, c_N) + D_i \nabla^2 c_i$$

これが、反応-拡散カップリングだ。後に、細胞運動がこれに基づくことを明らかにしていくこととなる。

オレゴン大学の Noyes らは、後年オレゴネーターと呼ばれる単純化したモデルを発表した。

アメリカを訪れたおり、Eugen のオレゴン大学へ Noyes さんを訪ねた。どのようにして単純化する方法を思いついたかをどうしても知りたかったからだ。熱力学的考察だ、との答え。



ザボチンスキー教授



ノイエス教授と

dX/dt=k 1 AY-k 2 XY+k 3 AX-2k 4 X 2 (1) dY/dt=-k 1 AY-k 2 XY+1/2k c fBZ (2) dZ/dt=2k 3 AX-k c BZ (3)

これらは、Tyson らによってスケール化された。彼とは筑波での研究会で会った。"At last" と出会いを喜んでくれた。粘菌の同調した細胞周期の研究を経て、卵からの発生の数理理論研究を進めていた。発生は新しい蛋白合成がなく形態形成が進行するので、モデル材料としていま取り組んでいるのだと、話がはずんだ。分野的に近いところにいたのに、出会ったことがなかったからだ。

Eqs. (1)–(3) are typically scaled (Tyson, 1985; Scott, 1994) as Eqs. (4)–(6).

 ϵ (dx/d τ)=qy-xy+x(1-x) (4) ϵ ' (dy/d τ)=-qy-xy+fz (5) dz/d τ =x-z

これらにより、BZ反応系におけるリミットサイクル振動やパターン形成が、化学動力学的に理解されるようになった。

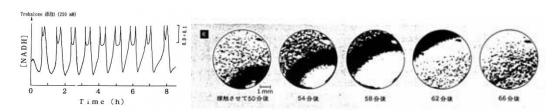
Zhabotinskiとは岡崎の分子科学研究所の研究会で出会った。講演は、がん細胞への投薬を周期的に行い、効果的にガン細胞をやっつけるという内容だった。振動する化学反応系の解明という基礎研究を進めている本人が、投薬という臨床研究をやっていた。代謝リズムを共通概念としているとはいえ、驚きだった。研究者は、自ら明らかにしたことのあらゆる可能性を追求するものなのだ。

解糖系

時間的には90年代と大分先になるが、解糖系のパターン形成の研究をした。Hess が引退したのを聞いたからだ。代謝反応系による細胞機能の再構成をめざしたのだが、諸事情により、いや自らの力不足により、進めることができなかった。化学反応系ということで、ここで述べておく。

解糖系が振動することは50年代後半に知られ、B. Chance や B. Hess らにより研究されてきた。Goldbetter らにより振動する酵素反応系の数理モデルも提唱されていた。わたしたちは、ゲル中で、解糖系が振動しパターン形成(travelling wave)することを示した。

Shinjyo, T., Nakagawa, Y. and Ueda, T. (1995) Hierarchic spatio-temporal dynamics in glycolysis. Physica D 84, 212-219.



解糖系における振動と化学波動。NADH濃度。

第10章 プロトプラズムの興奮性と化学受容

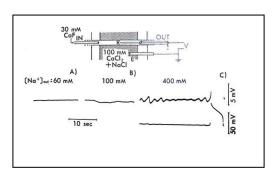
化学反応系の自己組織化現象の研究は断念した。さて、何をやるか。生体膜には生命維持のために重要な役割があると考え、生体膜研究をやりたい、と申し出た。かくて博士課程の研究テーマは、神経興奮ということになった。助手の井上勲さんについた。夏は車軸藻を、冬はイカを材料としていた。

10.1 イカ巨大神経軸索

ヤリイカを求めて、井上さんにくっついて、1月のお正月明けから京都府伊根町へ。ここは舟屋で有名なところだ。漁協の物置場を借り、ちゃぶ台が実験台であった。東京医科歯科大学の生理の山岸俊一助教授・久木田文夫D1東大学生のグループも来ていた。帰路、海が時化てフェリーが出ず、2日ほど同部屋で過ごさせていただき、いつとも知れぬ出航を待った。

後日譚。生理研に移られた山岸先生らのご尽力により、1986年に生理研の伊根実験室ができた。

イカ巨大神経軸索を Tasaki の方法で内部還流した。



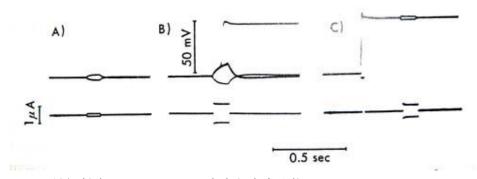
イカ巨大神経軸索の内部還流の模式図



実験中のわたし。京都府伊根町にて。

先を竹やりのように尖らせた2つの径の異なるガラスの管を神経の両側から刺し込み、神経が膨らまないように、細胞内液を少しずつ吸い出しながら、管を進めて2つの管を交わらせる。ローラで絞りだすHodgikinの方法に比べて繊細な方法だ。CaF溶液を流す。内部還流液の組成により、神経興奮の長持ちする時間が異なる。チオシアン酸イオンだとあっと言う間にだめになるが、フッ素イオンだと長持ちする。陰イオン種の長持ち効果は、蛋白質の凝集効果で知られているlyotropic seriesと関係あることを、Tasaki は見つけていた(Nerve Excitation)。

課題は、神経興奮は2つの定常状態間の遷移であることを実験的に示すことにあった。



神経軸索における2つの安定な定常状態。

2つの状態は、それぞれ小さな電流ではオーミックに変化するだけであるが、閾値を超えると、別の電位状態(興奮状態)へと飛ぶ。この状態も小さな電流では安定であるが、電気抵抗は静止状態に比して小さい。

井上さんは、わたしがD2のとき、アメリカNIHの田崎教授のところへ留学した。つまり、わたしには指導者がいなくなった。自分でやっていたつもりだったが、"甘え"にも気づかされた。井上さんは2年後に帰国した。その後3年間にわたって、田崎教授がアメリカのNIHから北大薬学部にイカの実験をしに来られた。当時から年配であった彼に、ジンギスカンをつつきながらいろいろなことを教わった。以下に田崎語録をいくつか記す。

生理学の分野に入って不安がるわたしの問いに、生理学と地球物理は似ている。地震波で地球内部の構造を知るでしょう。生理学も生体の応答で内部を知るのですよ。

実験台を整理整頓しないと、すぐ Socrates beard になってしまう

発表できるほどに十分に調べたから、論文になっているでしょう。

収入について。最初、秘書の給料より低かった。 10年ほど倍々で増えた。アメリカは 面白い国だと思った。アメリカの市民権をとっておられた。

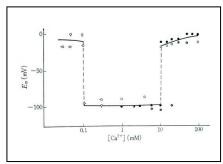
医者は変な人種で、オッシロスコープも組み立てたのです。

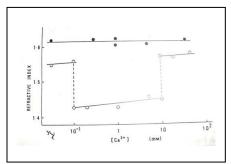
Hodgikin に呼ばれてイギリスにいった。跳躍伝道の発見者と紹介してくれて気持ちがよかった。反復興奮の結果に対して、Tasaki のイカは元気がよすぎると言ったので、 お前は死にかけのを使っているのか、と言ってやった・・・・・

10.2 ニテラ原形質ドロップの興奮性

もう一つの実験材料は、車軸藻 Nitella だった。淡水で生息する車軸藻類は、長さが 5~c~m、太さ 1~mm と言う巨大な細胞で、細胞壁のすぐ内側には、葉緑体がきれいに並び、そのすぐ内側を原形質が周回流動をしている。アクチン繊維が一つの方向性をもって並び、原形質内のミオシン分子とすべり運動することで、一様な流動が起こることが、現在では明らかにされている。

神谷教授は、この細胞を上手に切開すると、原形質流動にともなって、原形質を外へ取り出せることを示した。この原形質液滴を適当な環境に置くと、興奮性膜が形成されることが示されたところだった。興奮性膜の形成過程、原形質膜が表面に露呈していることから膜の構造変化(if any)を示せる系として、井上助手らは注目した。D1 のわたしは、この井上勲助手の興奮性膜グループに参加した。





ニテラ液滴における膜電位(左図)と屈折率(右図)のカルシウム濃度依存性。 表面膜が直接外液と接しているので、光の反射を利用して、屈折率を測定できる。 ブリュースター角 Brewster's angle 反射光が、両界面での屈折率を n₁, n₂ とすると、

反射角 θ は、 $hilde{ heta_B} = \arctan\left(rac{n_2}{n_1}
ight)$ で、偏光になる。

He/Ne レーザー(赤色)を偏光光源として用いた。

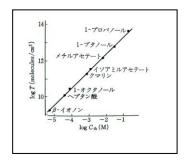
浸透圧調整のためのマンニトールは、市販のものをエタノールから再結晶しないと、 使えなかった。検出器は私の目。ゴニオメーターをまわして反射光が消える角度が見つけた。 やった!図に示すように、カルシウムイオンでは、濃度の中間領域でのみ、興奮性が維持された。実験しながら、Born & Wolf の"Principle of Optics"で光学を勉強した。 卒論でよく指導されたおかげですね。 当時は、海賊が横行していたので助かりました。

後日譚:この時、脂質が豊かな状態と、蛋白質が入った状態という2つの状態があり、電流によりどちらかの状態をとることになると思い描いた。約10年後に、このような電気的な相互作用による散逸構造であるとのモデルが九大の都甲潔さんらにより提唱された。彼の博士論文だ。

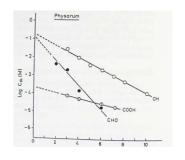
10.3 匂物質に対する応答

化学受容を研究されている栗原堅三先生が助教授として東京工業大学から赴任してこられた。嗅覚細胞は、神経細胞の変化したものである。興奮性が匂い受容と関係しているものならば、興奮性のニテラ原形質ドロップも、匂い物質に応答するかもしれない。早速実験すると、エステルや高級アルコールなどに濃度依存的に電位応答を示した。それぞれの閾値は、ヒトの嗅覚のそれと良い対応関係を示した。

栗原先生は勉強家で、おそらく毎日一報という速度で、わたしに関連する論文が届けられた。ほとんど意地で読んだので、ずいぶん沢山の論文を読んだことになる。



ヒト嗅覚と車軸藻匂い応答の感度比較。



粘菌応答の疎水性化合物 アルキル鎖長依存性

植物細胞、節間細胞でも、匂い応答がある。繊毛虫のテトラヒメナ、粘菌も匂い物質に応答した。アルキル鎖の長さをnとすると、応答閾値はnが大きいほど小さくなる。

 $\log C_{th} = -A n + B$

この実験式の意味を、疎水性物質の水溶液―生体膜間の分配平衡から、考える。ノーマルアルコールのような化合物は、メテン基1個当たりの化学ポテンシャルのn倍になるから、分配平衡の関係から次式が導かれる。

$$\ln C_i^s = -(\mu_{CH_2}^{0s} - \mu_{CH_2}^{0m}) n/RT + \ln C_i^m.$$

実験式と比較すると、

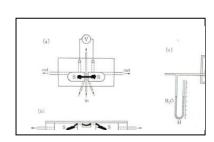
$$A = (\mu_{CH_2}^{0s} - \mu_{CH_2}^{0m})/2.3 RT$$

- (CH₂) -は、疎水性化合物だから、上式は膜部分の疎水性度を表わしている。官能基により値が違うから、受容膜は異なる疎水性ドメインがパッチ状になっていると思い描かれる。

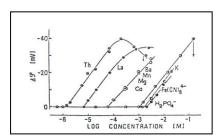
神経細胞でも嗅覚があるのではないか?わたしは東京医科歯科大学の渡辺研究室へザリガニの神経の取り扱い技術の習得に1カ月派遣された。通勤ラッシュを体験。結果は、むしろ麻酔的に作用し興奮性でなくなることから、この発想はボツとなった。

10.4 粘菌の化学受容、走化性

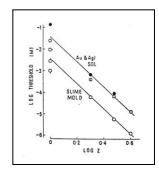
寺山君が、粘菌の走化性の研究に取り組んでいた。一年間ほど行動実験で苦労していた。わたしは、神谷教授の講義で知っていた複室法を応用すれば行動を定量化できる、と提案した。 粘菌の複室法を教わりに阪大理学部生物の神谷研究室へ派遣された。



粘菌 複室法



膜電位応答の多価カチオン依存性



コロイド不安定性

D3の秋も深い頃だった。わたしは化学科であったので、同じ建物で階違いという些細な物理的要因が、生物学科を遠い存在としていた。9年前に飛鳥路をいっしょに巡った石上先輩がおられた。学生実習に参加した。なかなか実験できるようにセットできなかった。他の学生たちは、4時ごろには測定を終えて帰っていった。担当の黒田先生が、ドアからまだ終わらないのかしらと伺っている。"何時になろうが、うまくいくまでは帰らないぞ!"と大きな聞こえよがしの独りごとを言う。結局、7時すぎになってようやく測定できるようになった。安堵。





岡崎基礎生物学研究所における Physarum meeting.

粘菌の電位変化は、外部誘導法により測定した。いろいろな電解質で調べると、陽イオンの価数の増加にしたがって、ほぼ一桁づつ低濃度で応答がみられた。電解質溶液に関する理論と言えば、Debye-Hükelの電解質溶液理論(1925年頃)だ。イオン強度では、整理できなかった。実験事実に合わなかった。なぜ? 実験結果を疑うひとも出た。

こんな状況のある夜、わたしは下宿で寝転びながら、研究とは直接関係のない、すこし周辺のコロイド化学の本を読んでいた。金コロイドのような疎水性コロイドに急速な凝集を引き起こす電解質濃度(安定性)に関して、対イオン電荷の-6乗則になること(Schulze-Hardy 則)が実験的に知られており、Derjagin-Landau の理論があることを知った。さっそく裏覚えであったが、粘菌の閾値と価数を両対数プロットすると、直線になる、傾きも-6くらいだ! もう寝てなぞ居られない。夜中に研究室にもどり、実験ノートの正確なデータを、プロットした。間違いない。Log C_{th} 対 $\log z$ のプロットは直線になり、傾きは-6.0。粘菌の化学受容は、シュルツ・ハーデイ則に従う!

そのまま朝一番に、教授と議論した。コロイド化学と関連することがわかると、後は簡単だった。陰イオンに関しても、lyotropic number で定量的に受容感度を整理できることをすぐに示せた。わたしの粘菌の最初の論文で、3カ月後に J.Gen.Physiol.に掲載された。

このような興奮性、化学受容、走化性に関する論文 10 報ほどをまとめて、学位論文としてまとめた。教授会では一つ白票があったとかで、小畠教授は怒っておられた。今考えるに学位審査って何でしょうね。「非専門家による専門性の審査」だと、おかしいですね。「当該部局にふさわしいかどうかを審査している」ように見えますね。本人の学位論文作成への取り組みと内容を審査しているようです。ちなみにイギリスでは、外部の専門家による専門性の審査だけでした。

とまれ、ニテラ原形質ドロップ、粘菌の複室法も神谷宣朗先生が考案されたものだ。偉大な先達のおかげで、学位を順調に取得することができた。次なるは、進路の決定だ。

10.5 進路の決定 Protoplasm の世界へ

神谷先生は、みずからの進路の決定について、次のように書かれている。これは後で知ったことだが、お話ししているときに、おのずと伝わってきたものです。

one should select one's profession not according to the convenience and profit but in response to an awareness of one's calling. Getting a good job is of secondary importance. (Noburo Kamiya "MY EARLY CAREER AND THE INVOLVEMENT OF WORLD WAR II" Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Bio 1 . 1989. 40:1-18。

神谷先生からは、研究者としての心構えを教えていただいた。「生物 A で面白い仕事だと思っても、それが生物 B での まねごとだとは、勉強不足でなかなかわかりませんよね。」オリジナリティに関しての警句です。 「Review を書くとき、なかなか全部を自分で確認するのは難しいですね。」データの信頼性について、たとえ review であっても、筆者の責任でチェックされていたのです。他人の成果をそのまま吹聴するようなことは、言語道断ということです。 先生は、自分への反省として、お話しになりました。その後も、岡崎での粘菌研究会を始め神谷先生から励まし続けられました。「いつでも粘菌を止めようと思いながら、もう 40 年も続けてしまいました」。粘菌に魅せられた大先輩です。

1975年、博士の学位を取得。PhDを取得すると 独自の道を拓く研究者。オリジナリテイを求められる。わたしには、2つの選択肢がありました。神経科学(脳科学)あるいは下等生物の世界です。実際、D3のとき神経科学分野から助手として就職の話しがありました。実験が忙しいのでパスしたら、その後、就職の話は全くこなくなりました。

粘菌の仕事をしたいと提案したとき、小畠陽之助教授からは、"後追い仕事はだめだ。神谷や秦野のまねごとでは、ここで研究することを認めない。 違いをはっきりさせよ。"と釘をさされました。自らの研究を位置づけ、特徴づけ、方向づけなければなりません。 粘菌研究を自己組織化の視点からやりたいと考えた。運動そのものではなく、行動をやる。 生物情報をやるのだ。この方向性は大丈夫か、その妥当性を研究の歴史を辿って検討した。

粘菌研究の歴史を行動との関係で概観した。

紀元前 200 年頃、中国で粘菌の記述がある。

粘菌は、1800年頃には、粘を持つ木の子(myxomycetes)、1900年頃には木の子のような動物(mycetozoa)と呼ばれていた。

1900年頃には、下等生物の行動研究が活発に行われた(J.Loeb)

1930年代に、Seifriz が原形質のリズムに注目し、生命はリズムだと言っている。

1950 年代に、原形質の往復流動の生理学的研究が Kamiya らにより展開。

1960 年代には、細胞運動の生化学、形態学が、秦野、Wohlfarth-Bottermann らにより発

展し、さらに発生分化の分子生物学 (Rusch, Dove)や遺伝学 (Dee, Carlile) が興り、粘菌研究は現代生物学となった。

一方、他分野に目をやると、

1960 年代には、BZ 反応 (Zhabotinski)、解糖系 (Hess) など振動する化学反応系の研究が始まった。

1970 年代に、cell cycle の理論生物学(Tyson, Kauffman)が粘菌で行われた。

1960 年から **1970** 年代になると、 複雑系の動的挙動としてカオス研究、散逸構造理論 (Prigogine) ,シナジェテイクス (Haken) などが興る。

このような研究の動向を見て、1975年、わたしは、運動ではなく、information processing をめざして粘菌行動、細胞インテリジェンスの研究を、新しい自己組織化に関する学問の立場から研究すると決意した。振り返るとこの方向性は、結局いままで興味を持って、あれこれ取り組んだことが基になっています。

起源を訪ねるのは性分だ。粘菌の走化性の文献を求めて、孫引きを重ねて辿りついたのが 1884 年の植物学界誌の Stahl の粘菌の生物学という論文。理学部の書庫で探し当てた。粘菌の行動を追求していた百年以上も前の研究者と対話しているようで、心が躍った。同時に、私が今だからこそできる新しいことは何か、を問い続けることになる。

後に、学部の学生さんを励ますために、標語をつくったことがある。

研究は次の順で価値がある。

ひとのできないことをやれ。 ひとのやらないことをやれ。 ひとよりはよやれ。

最近、ドレスデンのマックスプランク研究所での国際研究集会(2011年9月)で、ドイツ 語論文の英訳を披露した。認識とは、真実(Wahr)を掴む(Nehmung)という意味です よ。歴史的には、ビスマルクが鉄血宰相(Durch Eisen und Blut)として腕をふるっていた時 代ですよ。解説を加えて。それもドイツで!

Perception, that is, the plasmodia of the myxomycetes are influenced by external factors in their direction of movement, is almost just as old as the knowing of the location-movement itself, because soon after movement -phenomena themselves were conquered to a right analysis through the works by de Bary Cienkowski etc. , facts also became known which concluded on the influence of the movement direction through external factors.

Effects of light on the direction of the movement....



北大理学部図書館書架で見つけた論文

上は原文です。現在は、この論文も、PDFファイルとして直ちにダウンロードできます。

10.6 ポスドク時代の概観

ポスドク時代の最初の 2 年は日本学術振興会の奨励研究員としてすごしました。当時、一年毎の契約で最長で 2 年。2 年までやったのは北大で最初のようでした。採択通知は 2 月頃でした。ダメなら次の手を打てる時間的余裕はありません。6 月頃には、次の応募がありました。2 カ月で新しい結果を出すことを求められた。無体な要求にも応じなければなりません。

すでに、粘菌の好き・嫌いというような生物学的な行動が、静水圧の差という力学的な量で表わせることを示した。これは、張力の収縮・弛緩と対応しているはずだ。そこで張力計を作った。基本は電流計で、太陽電池を位置センサーとした。電流計は、ジャンク屋で600円。予想どおり、収縮・弛緩がそれぞれ忌避・誘引に対応することを示せた。最初、長さを一定に保っての等尺張力を測定していた。次に長さを変化させて張力を一定に保つ等張力を測った。装置は、廃棄処分になったペン書レコーダのサーボ機構を利用した。振動の振幅が張力の1/3乗に比例して大きくなることを示した。

学振の期限が終りに近づくと、次のポスドクを外国に求めるべく、いくつか手紙を書いた。 2年目の秋、メキシコの国際菌類学会に招待された小畠教授から、ドイツのボッターマン教 授が関心をもっており、フンボルト財団に応募したらどうかと話しがあった。形態学に接 することができる。こうしてフンボルト財団の研究員としてボン大学に行くこととなった。 まずはイザローンのゲーテ institute で2カ月間ドイツ語を学んだ。





ボン大学の Mikromorphologie 研究所と大学本部のあるポッペルスドルフ城

研究所にもどり、さっそく細胞内微小注入法により収縮弛緩因子を決定する研究にとりかかった。イカ巨大神経での手法を基に、練るに練った方法がうまくいかなかった。お先真っ暗になった。どう克服したか、これは第2部で述べましょう。

1年経って帰国前に、イギリスを訪問した。ケンブリッジ大学で粘菌の原形質流動をレーザードップラー法で測定していた Satir 博士と、インペリアルカレッジのカーライル博士を訪ねた。Dr Carlile からアルビノの変形体を入手した。蛍光ブローブに使えると考えたのだ。この時、出国は羽田空港で帰国は成田空港だった。あらかじめ生物の持ちこみ手続きをしていなかったので、ここで粘菌チェックのため検疫で 2~3時間も待たされた。

この粘菌は、色ばかりでなく化学受容の感受性が一桁も違っていた。この遺伝的背景を知りたい。さらに、わたしは微生物学の基礎を習得したかった。とりわけ生活環を自在に扱えるようになりたい。Dr Carlile と連絡をとった。そこでブリテイッシュカウンシルの試験を受け、研究員として、ロンドンのインペリアルカレッジで 3 番目のポスドクをすることになる。

東京で面接を受けた。ポイントは、実験装置を自作して研究を進めた点にあったようだ。 外国人がイギリスで最先端機器を使って研究成果を挙げても、母国に帰ってから何もできない。外国での生活の思い出話だけだ。これを反省点として、受け入れることによりその人が自国でキャリアを伸ばせるかどうか、ここに評価の力点があったようだ。この点、受け入れ先との連絡も十分だった。足りないのは、語学力。おそらく採択者のなかで、最下 位だっただろう。結局、ロンドンで語学学校に入学し、一カ月間勉強した。滞在中は、珍しかった骨付きステーキを美味しく食べた。まさかBSEが発症し、ちょうど潜伏期に 1年間滞在したことから、自分が輸血禁止となることなど、もちろん知る由もなかった。

ポスドクとして、日本学術振興会、フンボルト、ブリティッシュカウンシルの3か所で過ごしたことになる。職がないという状況がさせたものだ。しかし、結果として、世界を見る経験を積むことができた。何が幸いするかわからない。もっとも幸いかどうかもわからないけれど。

研究者はなぜ、慣れ親しんだところを離れて、よその、それも外国でポスドクとして過ごすことが奨励されるのだろう。この疑問が氷解したのは、西洋の中世以来の Meister 親方制度が関係していることを知った時だった。職人が親方になるためには、徒弟として修業したのち、親方の下を離れ (外国で) 腕をみがき、そこで認められるようにならなければ、自分の店を持てる親方にはなれない。これは、中世以来の伝統だ。研究者とて同じ。異なる環境・文化のなかでやりくりすることで一人前になり、自立していく。ヨーロッパ社会の伝統だった。人類は多くの文化をつくってきた。歴史的にはこの相違は、争いのもとでもあった。異なる文化を相互に理解し、尊重する。このような素地を育成する努力は、いまも続いている。

この伝統、冒頭のグリム童話に似ていませんか?

第二部 研究三昧

Study: ラテン語 *studere* に由来。
(nach etwas) streben, sich (um etwas) bemühen
或るものを得ようと切望する。或るものを得ようとして努力する。

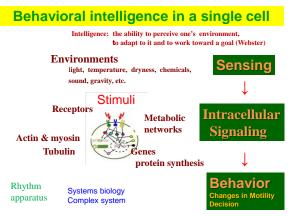
第1章 細胞行動の化学的基礎

粘菌変形体の大きさと、変形体の収縮弛緩リズムが同調していることを利用して、他の生物では困難、あるいは不可能な実験系を構築して、細胞内の情報伝達機構、細胞インテリジェンスの解明に取り組んだ。

1.1 細胞内シグナリング、化学ネットワーク

生物は、絶えず変わる環境において、光、温度、湿度、化学物質、音、重力、電場などを環境情報として受容する。単細胞生物もしかり。細胞は環境情報を刺激として感覚する。シグナルは細胞内に伝達され、統合・判断され、運動系を伝えられ、最終的に行動として現れる。このように細胞行動は、sensing—decision-making—behaviorという、一連の過程からなる。細胞運動は外界情報を取り入れることにより、生存に適するように時々刻々と変更される。

Webster の辞書で、intelligence を引いてみる。The ability to perceive one's environment, to adapt to it and to work toward a goal. そう、細胞行動は、インテリジェンスの原始的なものに他ならない。この総体を明らかにしていく。



細胞行動における環境情報の受容、細胞内シグナリングの模式図

環境情報を刺激として受け取るのが受容体(receptor)だ。受容蛋白質だったり、複合体の受容膜だったりする。受容体は受容情報を変換して、細胞内へシグナルを伝達する。これらは統合され、運動系や遺伝子発現系へ伝わり、新たな行動発現や新しい蛋白が合成される。

1.1.2 細胞内インジェクション法による収縮因子の探索

細胞内で代謝反応は複雑なネットワークを形成している。代謝反応経路はほぼわかってきたが、刺激に応じて受容情報をどのように判断し運動系へ伝えるか、シグナル伝達の仕組みを知りたい。

誘引および忌避の行動と、力の発生における弛緩および収縮とがそれぞれ対応していることを知った。収縮系を調節するものは何だろう? 細胞内にこれと思しき調節因子を注入して張力へ及ぼす効果を測定すると、直接的な因子を知ることができる。細胞内注入法は、神経の細胞内還流で経験済みだった。

細胞内の組成と同じ人工液の組成は、この液の注入により、何も変化がないということをよりどころに決めることができよう。粘菌の細胞内塩組成は、直接測定で、Na, K などがわかっていた。粘菌へのインジェクションの論文は1つあった。空気を入れて、風船のように膨らませたり縮ませたりできるというもの。細胞内の化学組成の研究は、Chambers がやっていた。細胞微小注入の大家だ。

後日譚: モントリオールの国際細胞生物学会のおり、Chambers 教授と出会った。嬉しくて彼のポスター発表まで行った。これこれのことができるのではないか、と意気込んで質問したところ、「わたしはまだ若くて、まだそんなに上手ではない」と和やかに答えられた。「あなたならできるでしょう」と付け加えて。励ますのが上手な、白髪のすてきな紳士でした。

このテーマは、フンボルト研究員としてボン大学の Bottermann 教授のもとで実施することになった。

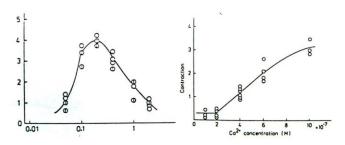
粘菌の管をガラスのフックで引っ掛けて長さ方向の張力を測る。あるいは、ガラス棒を管に表面張力でくっつけて厚み方向の張力を測る。横からガラス管を差し込み、いろいろな組成の溶液を注入する。楽勝のはずだった。しかし、液が少しも入らない。いくら注意深く丁寧にやっても、入口から外へ漏れるだけであった。一週間が過ぎた。このアイデイアはだめだ。



変形体糸の内質を人工液で置換し、張力発生を調べる。左図は張力測定の模式図。 右図は、内質の置換前後の顕微鏡写真。

投げ出す前に、空気を入れてみた。すんなりと入った。なぜ空気は入り、溶液ではだめなのか。よく見ていると、空気を入れるときは、ガラス管の先が詰まっているため、注射器で圧力をかけても最初は入らない。ある程度圧力が高くなったときに、一瞬のうちに空気が入る。あまりの急なことで、ゲル化する前に入ってしまうのだと見てとった。溶液でも、そっと(でも、原形質は感じ取ってしまう)するのをやめて、瞬間的にいれることにした。この作戦はうまくいった。困ったら先人の研究の追試をしよう。うまくいったのを真似るのではなく、その土台に立って先を見渡すために。

細胞内の ATP 濃度は、 $0.2\,\mathrm{mM}$ で最大の収縮を起こした。濃い ATP 濃度では、ゲルが溶けることがわかった。先端部での ATP 濃度は $2\mathrm{mM}$ 程度と高くゾル状である。 EGTA を用いたカルシウムイオン緩衝液で Ca イオン濃度を変えると、 O . $2\,\mu\,\mathrm{M}$ から収縮することがわかった。 $2\,\mathrm{O}$ とも生化学的研究でミオシンの ATPase 活性の調節濃度と一致することがわかり、驚いた。



細胞注入 ATP およびカルシウムの収縮性に及ぼす効果。 ATP では、 $0.2~\mathrm{mM}$ にピークが、カルシウムでは、 $0.2~\mathrm{\mu}$ M 以上で収縮する。

筋肉にあっては、ATP 濃度が一定に保たれているため、Ca イオンのみで収縮性が調製されるように見えるが、普通の細胞系では、そうではないようだ。筋収縮のカルシウム説を示

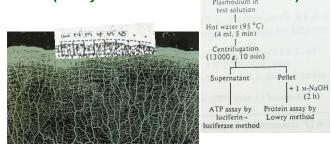
した江橋節郎先生は、遠藤とともに、アクチン・ミオシン系におよぼす化学物質の効果を 300 以上も調べている。そのなかにもちろん ATP も含まれている。

1.1.3 振動する細胞内化学成分

粘菌は同調した振動を示す。当時よく知られていた事実だ。一部を切り取っても、この同調性は持続する。このことを利用すると、全体を刺激した後に、一部を順次切り取り、この小片の細胞内濃度を測定すると、刺激後の時間経過を知ることができる。微小定量が可能な細胞内成分を片っ端から定量した。

Variation of intracellular chemical components with time

use of synchrony (not by the continuous measurements)



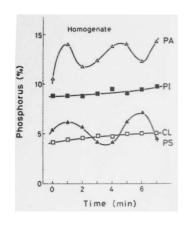
変形体の同調を利用した、細胞内化学成分の時間変動の測定。 右図は、ATP を例とした、成分の抽出と蛋白定量の流れ図。

刺激にともなう、細胞内の化学成分、アクチン・ミオシン系の modulator であるカルシウム、ATP, pH, 代謝反応系の調節因子である NADH, cAMP, cGMP、膜透過 膜電位など、いろいろと定量した。ホタルの発光機構であるルシフェリン・ルシフェラーゼの発光を利用して ATP 濃度を、サイクリック AMP とサイクリック GMP は、ラジオイミュノアセイ法で、NADH は、定色反応を利用し 360nm の吸光度、pH は粘菌の固有の黄色色素の蛍光変化から、スーパーオキシドは、スピントラップ法による ESR 測定から、カルシウムは fura2-AM 色素による比蛍光法により、カルシウムはまたエコーリンの発光法により、リン脂質は、シリカゲル展開で分離しリンの比色定量から求めた。

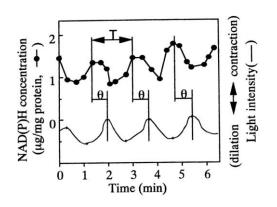
平均としては、それらの因子濃度の増減は、誘引、忌避に対応していた。 L か L 多くの最分が一定ではなく 収縮砂線によれない L ずん的に振動し

しかし、多くの成分が一定ではなく、収縮弛緩にともないリズム的に振動している。何か 間違っているんじゃない?とのニュアンスで、「細胞内は恒常性が保たれているはずだ」と の声も聞かれた。クロードベルナールの唱えた恒常性ホメオスタシスだ。しかし、彼は"実験医学序説"で述べている。実験こそ・・・。

代謝の調節因子であるNAD(P)Hの変動を見ると、収縮弛緩リズムと同じ周期で、しかし 1/3 周期先んじて振動している。細胞ホモジェネイトのリン脂質の割合を測ると、フォスファチジン酸 (PA) とフォスファチジルセリン (PS) が逆位相で振動しており、PSが分解されて、PAが生成していることが窺える。



細胞ホモジェネートにおける リン脂質組成の変動



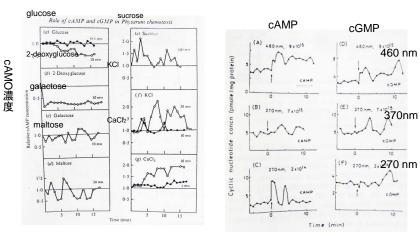
収縮弛緩にともないNADH濃度の振動。 約1/3の位相差がある。

刺激に伴う c AMP と cGMP 濃度の変動を見る。

c AMPは、収縮弛緩と同じ周期で振動し、位相は1/3周期遅れる。c GMP濃度は一定レベルに留まっている。 刺激すると、振動的な変動が誘発される。塩化マグネシウムでは、両者は同位相で振動する。マルトースでは両者の位相はずれて、c GMPが1/4周期早く振動する。光刺激の場合、波長によって両者の変動はまちまちである。青色光では刺激直後に両者ともに増加する。UVBでは、刺激後数分して増加し始める。UVCでは、c AMPは直ちに振動的に増加するが、c GMPは数分後に増加し始める。これらのことから、それぞれの波長に対する光受容体は異なることがわかる。

細胞内の2成分を同時に測定すると、両者の関係から、多様な動的状態が見えてきた。 もっと多くの成分の、できればすべての成分の時間変動がわかると、すばらしいことだろ う。現在では、質量分析法により、可能になるかもしれない。複数のプローブにより時間・ 空間的変動を計測することが可能になるかもしれない。

Variations of cyclic AMP and cGMP concentration (1)

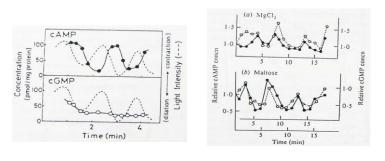


平均的に濃度が上昇、減少

振動が開始

様々な刺激に伴う細胞内 c AMP および c GM P 濃度の変動。 左図は、糖および塩類の場合。右図は、青色光、UVAおよびUVCの場合。

Variations of cyclic AMP and cGMP concentration (2)



Phase shift

収縮弛緩に伴う c AMP 濃度の振動と、c GMP はほぼ一定レベルに保たれる。 刺激による同位相振動($MgCl_2$ の場合)と、約1/4位相差のある振動(マルトースの場合)。

細胞内伝達物質としての条件

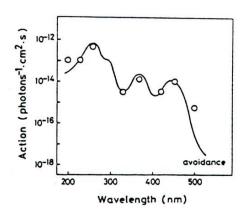
ESRのスピントラップ法を用いて、光刺激にともなうスーパーオキシドの増加を照射光の波長を変え測定した。スーパーオキシドの増加に対する作用スペクトルは、負の走光性のそれと一致することを見出した。それも、絶対値での一致だ。

このことから、スーパーオキシドは、細胞内シグナル伝達として機能している、と考えた。 これには反論が出た。「過酸化物は生体に有害である。こんなものが、シグナル物質である はずがない」と。学生さんの博士の学位がかかっていた場でのこともあって、すんなりと は引き下がれない。

論理をコッホの原則(コッホが感染症の病原菌を特定するのに用いた指針)を参考に組み立てたのが、シグナル伝達物質の条件だ。(1)刺激により誘導される。(2)これが誘導されなければ、効果がみられない(3)酸素がない条件では、過酸化物が生成されず、行動も起きない。

実験で示すことができた。

無事、学位が授与されました。今日では、過酸化物の多様な生理機能が明らかになってきています。

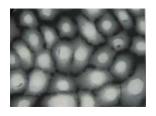


スーパーオキシド生成と負の光走性の作用スペクトル

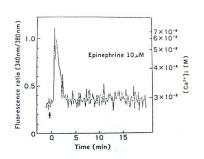
1.1.4 角化細胞のカルシウム変動



ヒト皮膚角化細胞



ヒト皮膚角化細胞の初代培養



ヒト角化細胞のエピネフリン刺激 による細胞内カルシウム応答

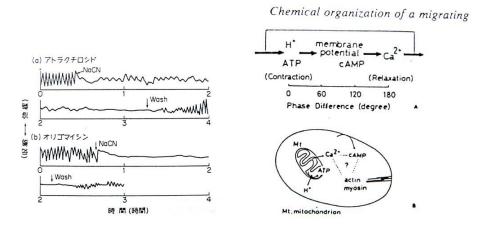
R.Y.Tien らが開発した Fura-2AM を用いて、細胞内カルシウムの変動を比蛍光法により決めることに取り掛かった。2 波長での蛍光強度の比をとるのだが、最初、フィルターを手で切り替えていた。あまりの単純作業に学生さんがいやだというので、フィルターの切り替えは、普通の蛍光顕微鏡をソレノイドに切り替えることにした。ストロークの大きなソレノイドを、出張の折に秋葉原の電気屋街で入手した。この時、たまたま東大薬学部の清水宏研究室の人と出会い、研究室まで遊びにいくことになった。世の中は狭いですね。戻りのバネは最初、金属製のバネを注文したのだが、強すぎてだめだった。結局、輪ゴムを繋いで、ちょうどよいバネ定数のを調整した。北海道ニコンさんには世話になりました。でも、カルシウム濃度測定の原理をちゃんと教えてあげましたから、よしとしましょう。

このようなとき闖入者があった。小田医師だ。光をフィブロブラストや粘菌に照射する。 そんなの意味がない。光照射で意味があるのは皮膚だ。皮膚科の先生を紹介してやるよ。 共同研究が始まった。

最初、培養細胞系であった。vorskin 由来の細胞を一週間培養したものを使うのだが、数カ月間、シグナルがとれなかった。結果が出ずに百万円ほど使ってしまった。もうやめろという声が出たと後で聞いた。お互いに自分の方から、見込みがないと言いだすのが嫌で、頑張れた。或る時、急に測れるようになった。最初はUV刺激、その後はβアドレナリンなどホルモン刺激でカルシウムが変動すること、刺激の種類によりレセプターが区別できることなどを明らかにできた。さらに形成外科の皮膚移植手術で余った皮膚をいただき、組織が動かないようにする工夫のもとで、皮膚基底膜でのホルモン応答も明らかにできた。約2年にわたる皮膚科との共同研究の間に、6報の論文を出した。この間、半年は全く見込みがなかった期間です。このとき止めておれば、成果ゼロでした。意地のおかげでしょうか。

最近、粘菌でもカルシウム波動が報告されました。わたしたちの工夫とガンバリ、意地が 足りなかったようです。

1.1.5 振動子の実体としてのミトコンドリア



解糖系と呼吸系、呼吸と輸送系の同時阻害による振動の可逆的阻害 ミトコンドリア振動子の模式図

細胞が自ら振動する。心筋細胞の協調的な収縮弛緩は、心臓ポンプとなり、血液を身体に送り出す。脳神経細胞の自励振動は、脳における高次情報処理の基礎となる。生体リズムは生命機能に重要だ。

解糖系を阻害しても、呼吸系を阻害しても、粘菌の往復原形質流動やリズム的な張力発生は持続する。この事実から、これらは収縮リズムに関与していないと考えられてきた。佐藤君は、これに異議を唱えた。薬学部の学生さんは阻害剤の取り扱いに秀でている。ミトコンドリアは、呼吸だけでなくイオン輸送など多機能である。呼吸鎖を止めた上で、輸送を阻害すればどうなるだろう、と2重の阻害を行った。

すると、可逆的にリズムを止めることができた。このとき、細胞質のカルシウム濃度が上昇することから、粘菌のミトコンドリアは、カルシウム貯蔵として機能しており、細胞ゾルのカルシウム濃度を調節していると推測した。

1.2 光応答

岡崎基礎生物学研究所の大型スペクトルグラフ共同実験にかかわった 10 年間を含め、光と 生物との相互作用との重要性から、一章をもうけてまとめることとした。

1.2.1 光走性と光形態形成の作用スペクトル

粘菌変形体は、通常光を避けて暗所で生活するが、子実体への形態形成には光照射が不可欠である。光に対する応答があるはずだ。羽藤さんが光走性を、複室法により明らかにしてくれた。青色から強く逃げる。遠赤色部にも応答が認められた。これはきっとフィトクロームだと議論した。1977年のことだ。証明するために、粘菌からフィトクロームの抽出も試みた。ホウレンソウでは、赤色照射、遠赤色照射での差吸収スペクトルがとれたが、

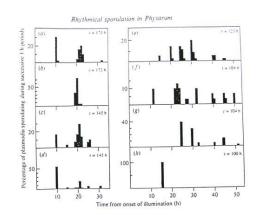
粘菌ではさっぱりであった。

さらに、当時、フィトクロームは葉緑体をもつ植物のみに知られており、下等なカビである粘菌にフィトクロームがあると主張するのは、非常識なことだった。「常識がないですね」との声が聞こえた。しかし、実験結果は何かあることを示していると思われた。しかし、これを明らかにするには、走光性ではなくて、別の光応答を利用することになる。

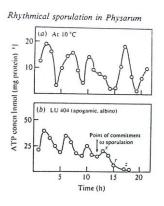
1.2.2 振動する光形態形成

粘菌の子実体形成には、まず、3~4日以上の十分な飢餓状態に置き、その後に光照射が必要です。粘菌は、不可逆点を経て、10時間後に子実体を形成する。新たなmRNAや蛋白合成などの時間変動が研究されていた。要するに、分化は決定論的に定まっている、というのが通常の考えであった。

飢餓状態に置いた大きな変形体を 100 個ほどに切り分け、別々のペトリ皿に置く。光照射において 胞子が形成されたものを、30 分毎に数える。すると、予想に反して、いつ分化が起きるのかわからない。良く見ると、間隔が 5 時間だったり、10 時間だったり、あるいは一斉に起きたりした。 何か、5 時間周期の現象が潜んでいるように見える。サイクリックヌクレオチド濃度を測ると、5 時間周期で振動していることがわかった。



間歇的な子実体形成。 5時間または10時間周期。



子実体形成に伴う 細胞内ATP濃度の振動。周期5時間。

卒論生には、研究テーマを 2 つ提示し各自選ぶようにした。だいたい今までの蓄積があって、真面目にやれば結果が読めているものと、面白そうだが全くわからないもの、さらに実験がきついのとそうでないのと。30 分毎のサンプリングで、50 時間にわたる実験。独りで出来るものではない。逢坂君は、先が読めずきつい実験を選んだ。2 交代制。若いから夜を担当しますと。そう言われると、わたしも朝早く来ることになる。朝食のおにぎりを持って。午後の後半になるともう出てきて、交代しますと。こんなことが数カ月間続いた。この卒論の成果は、J. Gen.Microbiol. に受理された。卒論生の仕事を論文にした最初だ。彼は、故郷に帰り、何年かしてニセコ町長になり、その後、国会議員となった。大学はそ

の道の専門家だけを養成する場に限られたものではなく、その後の人生を切り拓いていく ための力をつける場でもあることを教えられました。

1.2.3 光作用スペクトル

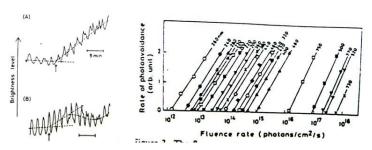
生物の光応答に関して、作用スペクトルの決定は基本的である。これにより、光レセプターの吸収スペクトルがわかるからである。(原理の説明) 岡崎の基礎生物学研究所には大型スペクトログラフがあり、光生物学の共同研究を募集していた。ボスが応募することを薦めた。世間を見てこいとのことらしい。

わたしは、胞子形成の作用スペクトルを決めることにした。予備実験も十分にした。粘菌を培養し、3日間飢餓状態に置き、光照射。このセットアップは、暗黒の中、赤外光を頼りの作業だ。膝が擦りむけた。無事、光照射。次の日に、胞子形成率を見た。どれひとつとして、胞子が出来ていない。4月の上旬のことだ。岡崎の乙川岸は、桜が満開だった。しかし、わたしは、打ちひしがれていた。サンプル数を増やすために容器を小さくしたのが、原因らしい。乾燥が進み、粘菌は胞子形成どころではなくなったのだ。

共同研究は成果が求められる。あの大きな装置に適合した測定方法を考える必要があった。 走光性の作用スペクトルを決めることにした。ペトリ皿に粘菌を広げ、1/4程度を照射する。この部分から原形質が逃げると薄くなり、明るくなる。これを測定した。全波長 800nm ~ 280 n m。後に、薬学部の隣の研究室、植物化学講座の光照射装置を借りて、200nm までの作用スペクトルを決定した。

9時の光照射に間に合わせるため、最初の粘菌の調製は、一番星が出る頃にした。2時間ほどの間隔で、次々と粘菌を準備した。夜中までの実験。3週間もすると、体が重く動かなくなった。

機材を自動車に積み込み、フェリーで仙台、名古屋経由で岡崎へ。帰りは、敦賀からフェリーで小樽へ。帰りは暇だった。暇を持て余していると、細胞全体にわたる化学成分の空間分布を測ろうとのアイデアが出てきた。普通なら数点の測定、時間変動だと 10 点の測定、空間分布となると、10x10 点の測定となる。誰がこんなしんどいことをやるのか。勝算がなければ、とてもできない。時間経過の測定で ATP 濃度が変動することを知っていた。空間的にも何かはでるだろう。急に楽天的になる。



負の走光性の波長依存性。

UVC 領域に大きなピーク、250nm は、殺菌効果のあるところなのに、粘菌はこれから逃げようとする。もっとも少し光強度が高いとゲル化してしまう。後は、UVA と青色光領域。遠赤外部に弱いが逃げる効果が認められる。形態形成では、この遠赤外光に強く応答する。赤色光は、これを阻害する。

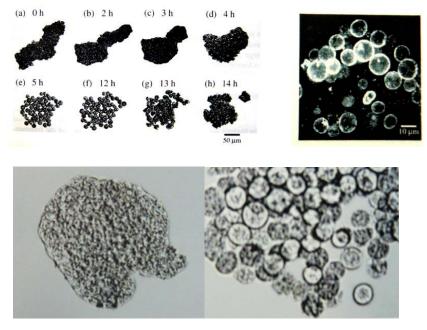
大型スペクトル共同利用の研究会があった。これは一味ちがった。なにせ、質問者が納得しないと終わらない。夜半まで議論が続いた。無制限一本勝負だった。わたしは、10年間にわたりお世話になりました。

1.2.4 フラグメント化

朝、研究室に行くと、垣内君が珍しいものがある、見てくださいという。顕微鏡下に、約 10ミクロンと粒のそろった球状の粒、動物の産卵した卵のようだ。

粘菌をホールスライドガラスに入れて、放っておいたら、独りでになったという。見たことがない、調べてみよう! しかし、その後この現象を見ることは、なかった。 半年後、粘菌の変形リズムにいくつもの周期成分があることがわかった。そこで、それぞれの温度変化を調べることにした。狙いは温度補償性のあるリズムをみつけることだ。 15℃以下にすると、件の現象が現れた。すぐに、光照射によっても同様の現象が誘導されることがわかった。

これは新しい現象だから名前をつけねば、と考えていた時、基礎生物学研究所の渡辺さんから電話があった。アメリカの Prof. J. W. Hastings (Gonyaulax 発光のサーカデイアンリズムを研究)が来ているのだが、ちょっと相手をしてほしいとのこと。さっそく、この現象のことを話すと(発見から、1 週間ほどしか経っていない)、興味をもってくれた。一言で言い表せないかと聞くと、残念だが英語にはない。 To break into pieces, to fragment into spherical pieces, etc. など。フラグメント化 fragmentation と名付けることにした。

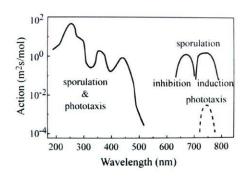


低温もしくは光照射で誘導される細胞質のフラグメント化。 刺激後 5 時間で、粒のそろった球に分かれる。

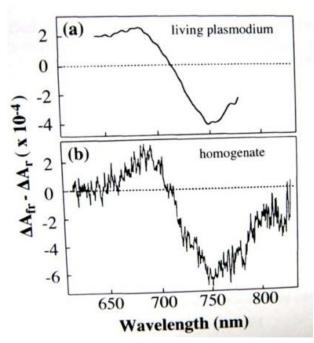
なぜ 5 時間も必要なのだろう。それも直前までは変化が認められず、急に分かれる。時間が経つと、動き出し細胞融合して、元に戻ってしまう。フラグメントは約 8 個の核が入っている。少し押しつぶす位に狭い空間にいれると、4 個の核を持つフラグメントに分かれる。この不連続性は何だろう。核分裂は同調しているため、核の数は 2 の倍数で増える。この現象はその逆である。細胞の大きさは、核の数が 1, 2, 4, 8、・・のとき、安定なように見える。

1.2.5 フィトクロームの関与

どのような波長の光が有効なのだろう。光作用スペクトルを決めると、UVA 350nm, 青色 光 450nm と遠赤色光 750nm 光が有効であった。短波長領域の効果は、光忌避応答のそれと一致する。遠赤色光の効果は、赤色光で阻害された。遠赤色光、赤色光の効果は可逆的で、フィトクロームの作用に似ている。細胞そのもの、細胞抽出物で、吸光度の光照射による可逆的な変化がみつかった。粘菌にフィトクローム類似の色素がある。

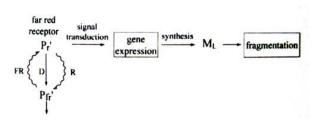


走光性と光形態形成の作用スペクトル



赤色、遠赤色部における差差吸収スペクトル

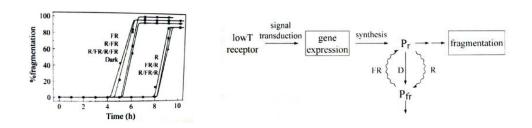
吸光度の測定では、当時北陸先端大の高橋さんにお世話になりました。この論文が掲載された Photobiology and Photochemistry の同じ号には、Marwan 教授らの同様の趣旨の論文が出ています。後に、彼と共同研究をすることになろうとは、知る由もありません。



光受容体の赤色、遠赤色照射可逆性の模式図

昔、光走性の実験結果から、赤色部にも効果があることから、粘菌にフィトクロームがあると議論したことがあった。20年を経て、フィトクローム(類似光レセプター)を証明できた。

低温誘導のフラグメント化は、赤色光で阻害され、この阻害効果は遠赤色光で打ち消されることがわかりました。フィトクロームの作用が、遺伝子発現の下流で働いていること、フラグメント化に効くということで、形態形成因子 morphogen の可能性がある。このmorphogen が、光可逆的に活性型と不活性型を行き来することを示した。つまり、morphogen はフィトクロームなのだ。



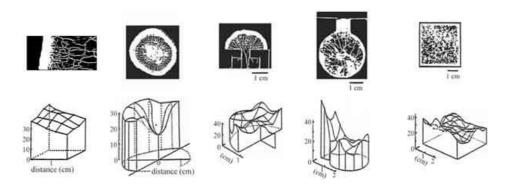
低温刺激誘導フラグメント化に対する赤色、遠赤色光のパルス照射の効果。 最後に照射した光が有効となる。

モルフォゲンがフィトクローム用作用があるとするモデル。

1.3 化学パターンと細胞運動、細胞行動

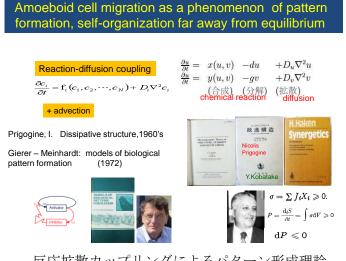
1.3.1 細胞内化学パターンと細胞運動

1975 年頃、細胞骨格の可視化が、アクチンやミオシンの蛍光抗体法を用いて、可能になった。細胞形状に対応する美しい細胞骨格が、細胞生物学の雑誌を飾った。しかしこの方法論は、なぜそうなるのか、なにがそれを可能にするのかという問いには、答えない。わたしには、化学反応系の自己組織化が関与していると思われた。巨大な変形体を利用して、細胞内化学成分の空間分布を決めようと思った。細胞を液体窒素温度で瞬間凍結し、10 x 10 個の碁盤の目状に切り分け、小片から化学成分を抽出し、成分を化学定量する。さらに蛋白を定量し、濃度を決める。毎日 500 本ほどの試験管を使った。洗うだけでも半日はかかった。ひたすら体力仕事だ。



様々な粘菌の形状とそれぞれに対応する細胞内ATP濃度の空間分布

散逸構造の形成が、行動の基礎である。当時、ヒドラの触手形成のような細胞分化現象で は、Morphogen の空間分布、とりわけ Meinhardt-Gierer の activator-inhibitor モデルが 知られておりました。わたしたちの結果は、細胞運動にもこれらの考えが有効であること を意味していました。



反応拡散カップリングによるパターン形成理論

細胞性粘菌を研究されていた福井さんを阪大理学部生物学教室に訪ねた。当時、細胞内の アクチンやミオシンを染色する手法が開発され、細胞機能にともなう分布が綺麗な写真で 示されていた。これでは、どういう仕組みで構造ができるかわかりませんよね。福井さん はどう考えていますか。誘われたレストランでの質問だった。確かに、答えになっていな いが、しばらくは、細胞骨格系の博物学が続くでしょう、とのこと。3日後に、カナダへ旅 立つのだという。日本では縁がなく、昔ポスドク時代にすごした大自然のなかで、研究を 続けるという。その後、偏光顕微鏡を用い細胞骨格の動態を観察されていました。

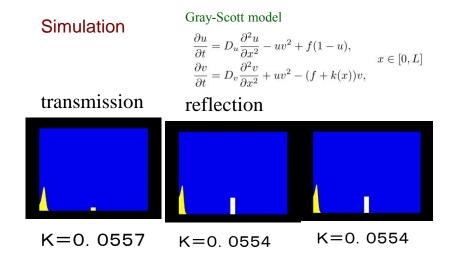


ノーベル賞フォーラムの新聞報道

1989 年、ノーベル賞受賞者日本フォーラムが札幌で開かれました。プリゴジン教授も福井 謙一教授もこられました。丁度小畠先生が亡くなられて 1 年。わたしも、何やらコメント しました。プリゴジン教授からは、丁寧な返事の手紙をいただきました。

1.3.2 化学波動としての細胞運動

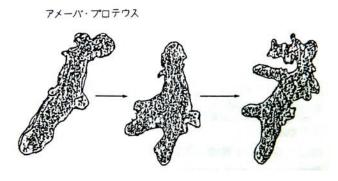
研究室に数名づつ配属され1月間ほで研究生活を送るという、医学部の特別実習があった。このとき、進行してくる粘菌の前方に忌避物質であるキニーネを含ませた寒天ブロックを置いた時の応答をテーマとした。濃度が低いと乗り越えて行く。濃いと向きを変えてもどっていく。うまく中間の濃度を選ぶと、一部は前進し、一部は戻って行くことがわかった。まるで、波だ。これは、情報数理との共同研究で、シミュレーションに成功した。細胞運動は化学波動だ。



第2章 細胞形状とサイズのダイナミクス

2.1 細胞形状の定量化

2.1.1 アメーバ様細胞の形状変化の定量化

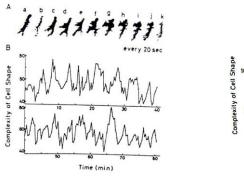


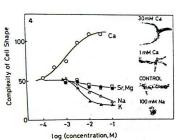
アメーバ細胞の形状変化

絶えず変形し、定まった形をもたないアメーバ細胞。変形を伴う細胞の運動は、当時、写真を重ねて表示されてきた。なんとか細胞形状を定量化したい。グラフに描けないと、わかったような気になれなかった。物理化学魂でしょうか。ちょうどうまい具合に、大量のデータを処理できるパソコンが登場してきた。何とか使えないか。

処理速度が遅いので、直接機械語のサブルーチンを作らなければならず、とても人間にや さしいとは言えませんが、夢中になってステッピングモータの制御や画像処理、FFT のプ ログラムを作りました。BASIC、FORTRAN、機械語も目を通しました。

1979年に8ビットコンピュータのPC8001、1982年に16ビットコンピュータのPC9800という時代です。計算速度も、メモリーもそんなにありません。 メモリーは、64kBですから、一枚の写真で満杯。PC9800でも、2MB。 今のように、全自動の画像処理をさせるわけには行きません。半分以上は、力仕事でした。

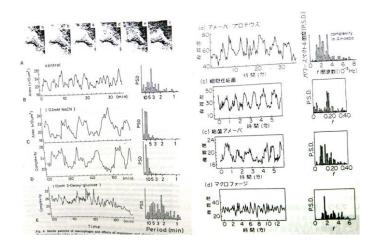




形状パラメータ Complexity Cの移動に伴う経時変化と 塩溶液内における形状の濃度依存性

まず、実体顕微鏡下で写真を 20 秒置きに撮る。これは、カメラを交換するのに必要な時間間隔です。パトローネの交換には時間がかかるので、カメラを 2 台用意して、待ち時間の内に、36 枚撮りのフィルムが入ったパトローネをカメラに入れ換えます。フィルムを現像し、焼き付けします。そのあと、フィルムを enlarger にかけ、拡大された像を紙にトレースする。パッドより周辺をクリックして、形状を PC に入力しました。DPE という看板を見かけなくなって久しくなりました。

当時、薬学にいました。学生さんは、医学に関連することに興味を持っていますので、白血球やマクロファージも使いました。アメーバプロテウスや細胞性粘菌、真性粘菌とも合わせ、どれもが周期性をもって運動することを明らかにできました。アーバークロンビーがフィブロブラストの運動が周期的だという報告がありました。形状を表わすのに、周辺長を二乗したものを面積で割った、パラメータ complexity 複雑度なる量を導入しました。これは、円のとき最小をとり、形が複雑になると大きな値をとります。さらに無次元にしたのは大きさの異なる細胞を比較したかったのです。



様々なアメーバ様細胞、マクロファージ、アメーバ、細胞性粘菌、粘菌アメーバの形状変化の比較

最近になって(2005年頃)、アメリカの免疫学研究者から、メールが届きました。 M_ϕ や白血球の形状に対する薬物の効果を見ている。もっと詳しく教えろとのこと。結果の解析を手伝いました。20年以上も経ってのことです。或る程度解析が進むと、さらにどうしたらよいか、とデータを送ってくるので、なぜ、アメリカでの研究にわたしが助勢しなければいけないのかと疑問におもいながらも、いろいろ助言しました。地球上の距離に関係なく、情報が行き来できるインターネット時代を感じました。

細胞型が異なるが故に機能が異なる。ところが調べてみると、粘菌アメーバから変形体への分化では、リズム性はあまり変化がない。むしろ、変形体が大きくなると、リズムがより秩序だってくる。分類学者は、このような現象を成熟に伴う変化だと考えていました。なるほど、赤ちゃんが成人になるには、何年もかかります。この間、大きくなるとともに、

性質も変わって行きます。しかし一応の説明ができたからといって、実験で示せない限り、 本当とは言えません。

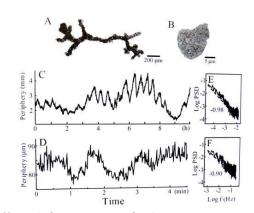
Rhythmicity in myxoamoeba and plasmodia P. polycephalum (Myxamoeba) P. p

図: 粘菌アメーバ・変形体への細胞型遷移に伴う変形リズム性の変化

2.2 粘菌の形状変化の多重周期性

アメーバ細胞でやったことを、粘菌でやりました。今度は、1秒置きに、10 時間。ビデオカメラがあるので、現像する必要はありません。モニターに映った像を、OHP シートになぞりました。偽足の形成時に、透明な部分が現れ、コントラストがつかず、自動化できなかったからです。

実験はやるものですね。形の変化には、多くのリズムが含まれていることがわかりました。 速い方から、周期が 3.3 秒、23 秒、1.2 分、10.4 分、28.7 分、3.8 時間、9.4 時間の 7 つの 周期が分離できました。



粘菌変形体の長時間にわたる変形。いくつもの周波数成分が現れる。

一番長い周期は細胞周期に、 $4\sim5$ 時間周期は胞子形成周期に、30 分周期はアルコール投与下で見出したものに一致しています。

さらに、それぞれの周期の比をとると、

Ti+1/Ti = 3Ti+2/Ti+1 = 7 i=1, 3, 5

となります。なぜこのようになるのかは、まだわかりません。複雑な中にも規則が隠れているんですね。

2.3 センモウヒラムシの変形ダイナミクス

センモウヒラムシ、この奇妙な生物に出会ったのは、名古屋大学大学院人間情報学研究科の教授になったのがきっかけだった。教養部の生物学を教えることになった。勉強のため分類学の西川先生に、お聞きして、"Invertebrate"と言う本を紹介していただいた。このなかに、毛の生えたアメーバみたいな奇妙な生物が描かれていた。板形動物 Tricoplax adhaerense だった。これは、われわれの発生の初期、嚢胞期の状態に止まったような生き物で、すべての動物の起源と目されている。ぜひ実物をみたい!!

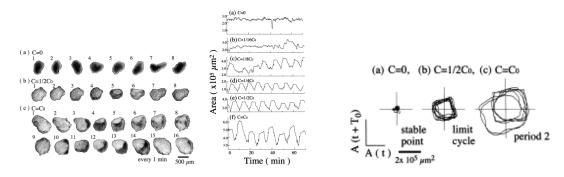
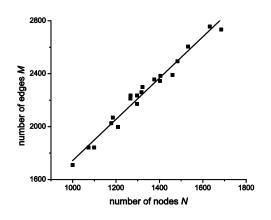


図: 板形動物の変形ダイナミクス。餌の濃度により、定常点、リミットサイクル、 周期2~の遷移が起こる。

「京都大学動物教室の丸山さんが、瀬戸臨海で採集して、研究しているよ。」紹介していただき、共同研究をやることになった。餌があると、初めてリズムが現れる。濃度が高くなると、周期2という大きな振幅と小さな振幅が交互にあらわれるダイナミクスを示した。計算機モデルでは知られていたが、まさか現実の生物でみられるとは驚きであった。1999年のこと。

2.4 粘菌の管ネットワークの特徴

Regular graph



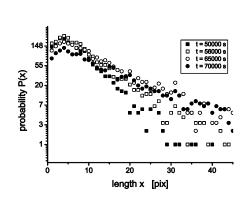


図: 管ネットワークの統計的性質

Magdeburg 大学との共同研究。ヴェルナー君は、粘菌の管ネットワークを物理解析した。 分岐点には3つの管がつながっていることを統計的に示した。つまり粘菌管ネットワーク は正則グラフであることがわかった。管の長さ、太さ、面積などの統計分布が log normal になることもわかった。きちっと解析すると、見えなかったものが見えてくる。

2.5 アロメトリ

変形体の巨大な細胞体制は、どのように維持されるのだろう。大きくなるに伴って、新たな機能を創発していく様子を見る。

2.5.1 移動速度のサイズ依存性

粘菌は、生活環で単細胞の粘菌アメーバから変形体へと、その細胞型を変える。しかし、 小さな変形体では往復原形質流動が見られないことを、生物学者は古くから知っていた。 それ故、往復原形質流動は、多くの生物に見られるように、成長・成熟により初めて現れ る機能だと考えた。

フラグメント化した変形体の数を変えて細胞融合するのを待つと、同じ時刻に大きさの異なる変形体を調整することができる。成熟とサイズ効果を分離できる。往復原形質流動は、20個のフラグメント、それぞれ約8個の核を持つから、約160個の核を持つ大きさになって激しくなることがわかる。またこれに対応して、変形体は細長くなって行くこともわかる。原形質がゾルとして流れる部分と、管として流す部分の機能的な分離が起こってくる。

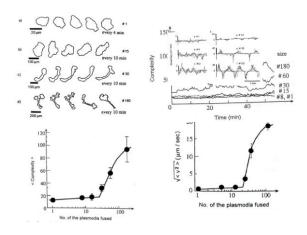
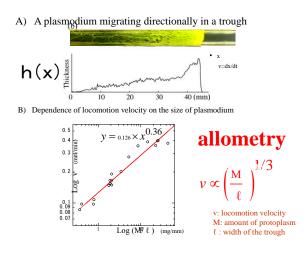


図: 変形体の変形具合と原形質流動速度のサイズ依存性

移動中の粘菌変形体の分布は、どうのようにして決まるか。横への広がりと前後の分布。 粘菌を狭い桶(幅0 c m、長さは十分に長い)に置くと、幅一杯に広がりながら、同じよう な形状を保ちながら、一方向に移動していく。暑さの分布を見ると、先端に近い部分で厚 く、後方へ向かって順次薄くなっている。

最初に置いた粘菌の量をMグラムとすると、粘菌の移動速度 v は、幅密度M $/ \ell$ の 1 / 3 乗に比例して増大する。

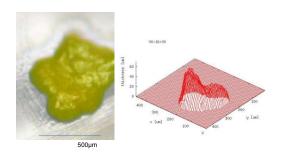
$$_{
m V}$$
 \propto $({
m M}/{
m \ell})$ 1/3

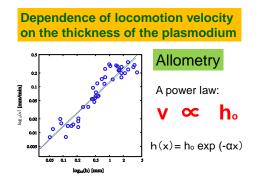


一方、比較的小さな粘菌を自由に這いまわさせる。粘菌の厚みは、先端に近い部分で厚く、 後方へ向かって薄くなる。この時の移動速度vは、厚みの最大値 h_0 に比例して増大する。

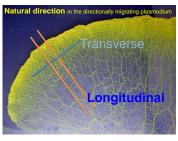
$$v = h_0$$

3D distribution of protoplasm during locomotion





大きな変形体がシート状に広がりながら伸展している場合を考える。一方向に移動する変形体には、自ずと2つの方向がある。縦と横だ。この方向に変形体を切り取り、その役割分担を明らかにしよう。



Only the limited part close to the advancing front governs the Icocomotion activity.

204, 1840.

Transversal dissection

図:移動する粘菌の機能解剖

進行方向に切り取っても、粘菌は影響をさほど受けることなく移動する。丁度細い桶の中を 移動しているのと同様と考えられる。一方横方向に関しては、ごく先端に近い部分までは切 り離しても移動速度に影響はない。移動速度は先端に近いところで決まっている。 さて、

$$M/\ell = \int h(x) dx$$

h(x) は、厚みの位置 x 依存性で、積分は粘菌のいるところ全体にわたる。以上が実験結果である。

仮定

粘菌は呼吸によりエネルギーを生成しているとしよう。呼吸は酸素の取り込み、したがって 表面積に比例すると考えられる。エネルギーの消費は体積に比例する。

$$dE/dt = \ell \int h(x) dx - \alpha \ell \int h(x) d\sigma$$

問い。

エネルギーバランスを保ちながら、移動速度を最大にするような原形質の分布は如何なるものか?上に得られた実験式から不足しているとすれば、いかなる実験をすればよいか。

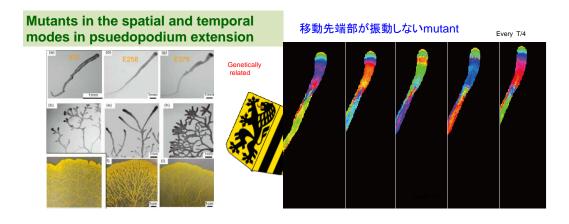
2.5.2 ダイナミクス研究と遺伝学・分子生物学の融合へ向けて: 動的システム生物学

自律して生命活動を営む細胞は、基本単位と言えども極めて複雑だ。突然変異体は、1つの遺伝子への変異、1つの蛋白質の変化の形質への変化をみる。一方、パターンダイナミクスは体系としての振る舞いであるから、1つの遺伝子の変化、1つの酵素活性の変化が、ダイナミクスにどう反映してくるかは、予測がつかない。リズム突然変異、周期突然変異・・・など考えることはできても、時空間ダイナミクスに関する突然変異体の分離には誰も成功していない。

いや、単に報告されていないだけかも。粘菌の光誘導形態形成を分子生物学的に研究するため、形態に変異が認められる6種類の変異株を Marwan 教授から譲り受けた。とりあえず調べてみましょう。

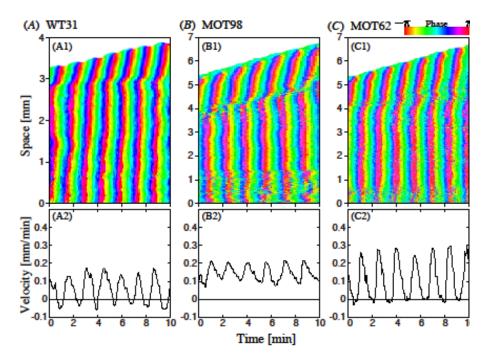
フンボルト財団 3 カ月、院生の派遣 6 カ月、院生の招聘 3 カ月(研究所でのアライアンス共同研究)など、共同研究を進めた。

粘菌の大きさによって形状は異なるが、変化が大きく見えるサイズを選びましょう。分岐を 少しする程度の変形体では、沢山分岐するもの、ほとんどしないもの、2つに分岐するもの (野生型)があった。分岐せず進行する変異体では、先端部分が振動せず一定位相であった。 後者の結果から、後ろから静水圧差で流されてきた原形質によって、押し出さることにより 移動するという、従来の考えは変更されねばならない。



移動を見ると、行きつ戻りつ型、一定(常に)進行型、進行一停止型の3型が見つかった。 変異株2つを細胞融合させると、野生型に戻る。このことから、これらの表現型は、互い に相補的な遺伝子への変異に基づくことがわかる。

すべての変異体で、行きつ戻りつ型、定常型への遷移がみられた。このことから、変異は パターンの型を決めるのではなく、それぞれの型の存在確率を決めていると考えられる。



3つの突然変異株の変形体が、枝分かれすることなく進行している時の、 時空プロットと移動速度。

移動タイプにも、行きつ戻りつ、止まらず進行、止まり進行の3つの型がある。

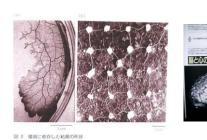
第3章 粘菌の脳的機能

3.1 バイオコンピューテイング事始め

1989年、アメリカのシリコンヴァレイで Molecular Electronics の国際集会が開催された。Conrad が、バイオコンピューティングに関心があり、招待してくれた。彼からバイオコンピューティングの動向を知った。彼は生物学を大学で学び、数学へ転向し、大学では情報科学を教えており、その興味の広さに驚いた。北大に来たとき、粘菌に論理演算、特にXORを示すことができないかと、あれこれ議論した。また「お前は、どうしていっぱい実験するのだ」と訊ねられた。「実験は、自然と対話する唯一の言語である」と答えた。電子研に移ってしばらく経った頃、彼から電話があった。「いまも自然と対話しているか」。声が弱々しかった。学術誌 Systemsbiology の editor をしており、わたしの経歴と研究分野に関する確認だった。数カ月後に亡くなった。

1996年頃、細胞に心はあるか、という趣旨での原稿執筆依頼を受けた。脳と心のバイオフィジックス。微生物の走性研究は、誘引物質、忌避物質の同定に重きが置かれていた。下等生物はおもちゃのような機械仕掛けで、刺激により決まった一連の応答を引き起こすと考えられていたので、最初の鍵刺激を明らかにすることが重要であった。ところが粘菌では、このような考え方よりも、むしろ外部刺激だけでは行動は決まらず、粘菌は好き嫌いの判断をしていると、主張してきた。粘菌は認識していると。ひとの脳的機能との類推まであと一歩まで来ていたと思われる。むしろ周囲からみるとじれったかったのかもしれない。

細胞形状と Biocomputing



上田哲男、中垣俊之(1997) 細胞に心はあるか一細胞行動の心理生理学の試み一、 「脳と心のバイロフィジクス」(松本修文編著)共立出版、pp.53-67.

Biocomputing





Michael and Debo Conrad

M.Conrad

(Wayne State Univ, 1941-2000, editor of **Systems Biology**)
Invited me to an international conference held at Silicon Valley

"Why do you do experiments so diligently and intelligently?"
"Experiment is the only language to dialogue with nature."

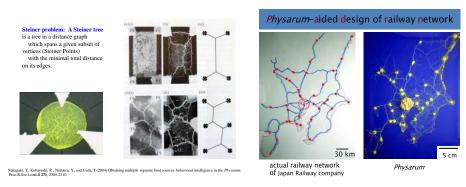
生物の形は種特異的に決まっており、遺伝子でほぼ決められる。多くの遺伝子で、微に入り細に入り最初から決めている生物を高等と位置付けられ、自らの形すら定めることができないアメーバのような生物は下等と見なされてきた。粘菌は大きさすら決められない。 果たしてそうだろうか。

例を示す。

粘菌は餌を探して這いまわる時、先端がシート状に広がり、後部で管のネットワークが形成される。餌のオートフレークの小片を多数播くと、多くの原形質は餌に群がりそれぞれの間を一本の管が、ときに枝分かれして繋がっている。

一定の原形質が与えられた時、その空間分布すなわち細胞形状は、状況によって変わる。 生物が状況を読んで、より多くの餌を取り、より大きくなるという自らの目的達成のため に、より合理的に形を決めている、と考えることができる。とたんに、下等と思い込んで いたこの生物に、かなりのインテリジェンスがあることに気づく。下等生物はおらず、進 化的に初期に現れた生物でその後の生物とは異なる生き方をしているだけである。

管ネットワークを、餌の間をほぼ最短距離で結ぶ、都合が悪いとこれを考慮したように変更する、人社会の輸送ネットワークと同じようなトレランスのある輸送網を形成する。



餌場の分布に対応した管ネットワークの形成

3.2 粘菌行動を結合振動子系の位相パターンとして捉える:事始め

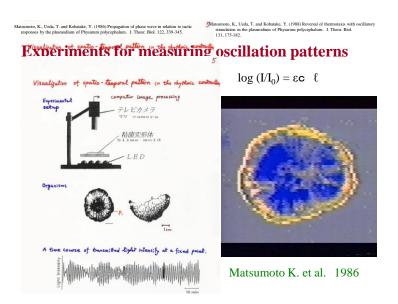
まず、粘菌を結合振動子系の動的な振動パターンとして実験的に捉えることになった経緯から始めよう。

事の起こりは、無茶な注文からだ。1985年頃の夏休み。京大物理の富田先生から、小畠先生へ電話があった。理論の D3 の学生が、「夏休みを利用して現場をみたい」とのこと。ついては、「せっかく来るんだから、何か面白いことをやらしてよ。」これがわたしへの課題であった。

理論物理屋ができる生物実験とは?これを考え始めた。1つの論文を知っていた。粘菌の動きをフィルムにとり、スクリーンに映す。管のある位置に光センサー(光ダイオード)を置き、管の太さの変化を明るさの変動としてモニターしたもので、フィルムをまきもどしてあちらこちらでの変動を比較した報告だ。粘菌はSynchronyとの結論だった。

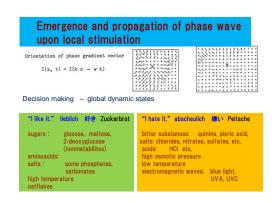
粘菌の厚みの変動も、明るさの変化として測定できるはずだ。最初、太陽電池でチェック。 10%も変化している。これなら、ビデオの画素でも変化があり、画像全体にわたり測定できるはず。このあたりで1カ月が経過。ビデオコンバーターボード、出たばかりの PC9800 を駆使して、画像処理を構築していった。すでに3カ月が過ぎていた。京都から電話があった。「楽しくやっているようで結構だけれど、学位論文もあるのでとりあえずこちらを仕上げたら」、とのこと。松本君はもどり、無事学位を取り、再び粘菌研究に参加してくれた。

寒天ゲル上に粘菌を這わせる。下から LED 光源で光散乱体を介して、一様に照明する。各点で、厚み振動が記録できた。粘菌が振動子の集団運動としてとらえることができるようになった。 LEDは、安定した直流光源として利用した。 1500個のLEDを20cm x 30cm基盤に半田付けした。 ところどころ半田が浮いて暗く抜けた。最初は、黄色LEDを使ったが、後ではさらに安全な赤外LEDを観測光源とした。



局所的に粘菌を刺激すると、位相の反転が興る。次いで、位相波が、誘引刺激では刺激部位から遠ざかる方向へ、忌避刺激では刺激部位へ向かって、伝播することがわかった。このことは、糖、電解質、苦味物質、青色光、紫外線、温度など調べたすべての刺激に対して成り立つ。好き・嫌いの判断が、位相波の伝播という結合振動子系における集団運動と関係している。

粘菌固有の振動を振動する外部刺激に引き込ませることができる。すると、嫌いなものでも早く振動させると、刺激部位から外へ位相波を伝播させることができる。このとき誘引行動をとる。逆に、好きなものでも、遅く振動させると位相波が刺激部位へ向かって伝播し、忌避行動がみられる。位相波の伝播が、好き嫌いの認識と対応することがわかった。



3.3 複数の刺激情報を統合する仕組み:粘菌に脳はあるか?

わたしは、粘菌を化学刺激するとき、一種類の化学物質を蒸留水に溶かして調製した。ドイツに行った時、ボッターマン教授とシトッケム教授がわたしのいる実験室にあわただしくやってきて、開口一番、「お前はなぜ緩衝溶液とか、リンガー溶液を使わずに、蒸留水を

使ったのだ」と訊ねた。本当のところかなりの部分は、一番簡単に準備できるからなのだが、それではただの横着者になってしまう。しばし考えて、さらにゲーテでの2カ月間の学習成果を披露すべく、

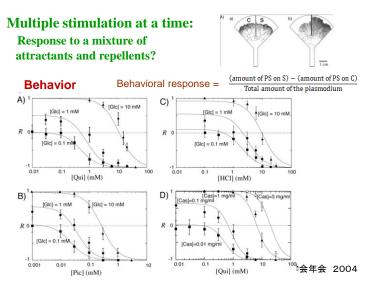
「Wenn es regnete」 (雨が降ったら・・・)

と片言のドイツ語で答えた。ただちに、2人は大笑いしながら戻って行った。

実のところ、化学受容でのコロイド化学的振る舞いは、蒸留水を使ったから、かつ粘菌がそれに耐えてくれたからこその賜物であった。緩衝液を使おうものなら、ややこしくなって、先の法則性を見出すのは難しいことを知っていた。Purist への贈り物だ。

しかし、生物は自然の中では複数の刺激に曝されている。むしろ同時情報を処理する仕組 みにこそ、生物らしさが潜んでいるかもしれない。

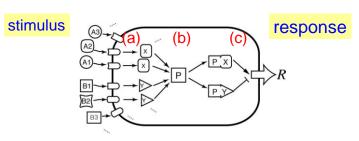
まず2種類の混合物から始めよう。誘引物質、忌避物質同士での混合では、単にそれぞれの濃度を足し合わせた効果となった。ところが、誘引物質を忌避物質に加えて行くと、忌避応答が高濃度側にシフトしていき、2桁ほどもずれる。細胞内で両シグナルが、競合していることがわかる。



誘引忌避の同時刺激に対する粘菌の行動。

これは、誘引シグナルXと忌逃シグナルYが1つのタンパクPに競合的に結合すること、 行動がPX-PYに比例して決まる、というモデルで定量的に説明される。図の実線は、 このモデルに基づいた刺激応答曲線である。

A possible signaling pathway



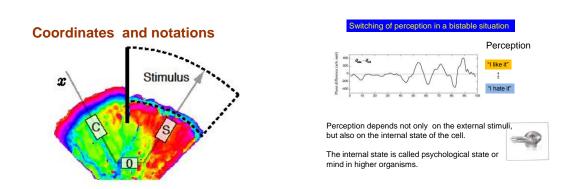
 $R = \frac{K_{XA}(C_{A}) - K_{YB}(C_{B})}{1 + K_{XA}(C_{A}) + K_{YB}(C_{B})}$

- (a) Signal transduction to intracellular chemicals:
- (b) Signal integration:

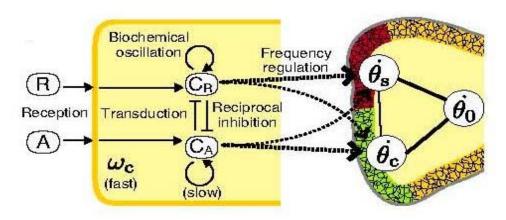
 Both< X > and < Y > bind competitively
- with the same substance P.
 (c) Link to the control of behavior: R = < PX > < PY >(minus sign is due to negative taxis).

今、全体の応答がバランスしてゼロになるように誘引、忌避物質を混ぜて位相応答を見る。 すると応答は定常的ではなく、数分周期の振動よりも遅い約20分周期で、振動している ことがわかった。われわれは、位相差が好き・嫌いの判断と関係していることを知ってい る。つまり、外部刺激は一定であるにもかかわらず、粘菌は、好きだ、嫌いだという認識 (判断)を交互に切り替えていることになる。

われわれの脳も、2つの認識が可能なあいまい図形をみるとき、外部刺激は同じなのに、 どちから一方を認識する。認識は、内部状態にも依存している。これが心理と呼ばれるも のである。実験結果は、粘菌は脳と同じような認識機構を持っていることを、示している。



粘菌変形体は、振動子が結合した体系をなしています。周期が秒から数時間におよぶ幾つ もの周期性があります。運動・行動に関係あるものとして、主に数分周期の収縮弛緩リズ ムを細胞全体にわたって見てきました。誘引、忌避刺激のいずれでも、周期30分程度の遅いリズムが、伸展が抑制される伸展部で見られました。細胞内部で周期の長い化学振動があり、周期の早い振動を変調していることを意味します。同時刺激により、それぞれの長周期の振動系は独立ではなく、交互にそれぞれが現れるように相互作用していることがわかります。脳で使われている認識の切り替え(スイッチング)のモデルを用いると、粘菌の位相変化を説明することができます。



誘引忌避の認識切り替えを説明するモデル

まとめ

粘菌という裸のプロトプラズムが示す情報の伝達・統合・行動という細胞インテリジェンスの解明に、動的な自己組織化という視点から取り組んできました。この研究は、プロトプラズムは脳的な情報機能の源である、という地点までたどり着いたようです。研究者としての出発点で、原生生物か神経系かいずれの道を選ぶか、とあたかも二者択一かのように考えたことが、なつかしく思い起こされます。

現象をまるごとに解明することに重きをおいて研究をやってきたので、自分がどのような研究分野にいるのかをあまり意識しませんでした。それでも依頼された著書を見ると、自分のいた分野を知ることができます。一章に貢献した著書を挙げておきましょう。

今までの仕事を振り返ってみて、新しい意義をみいだしています。これらを一冊の本にま とめる仕事が待っています。裸の原形質の魅力を、あとに伝えたい。



著書の表紙。

質問等の連絡先 ueda@es.hokudai.ac.jp

(このメールアドレスは、私が生きている限り有効。

最後に、講義で使った最初と最期のスライドを挙げておきます。



	66年 ▶入学	201 退f		
ろ	あ	だ	Ŋ	あ
ま	な	U	IJ	す
ん	た	が	し	を
お	٢	<	<	4
う	٢	ょ	あ	て
V	ŧ		ゅ	
び	に		む	

貴方と共に 浪漫追う日々明日を見て凛々しく歩む大学よ

二千十二年三月二日 最終講義の折にユーム・・ ノーノを与可可

上田哲男