

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20700275

研究課題名（和文） 動的パターンの遍歴による単細胞生物の脳機能発現メカニズム

研究課題名（英文） Emergence of brain function by itinerancy of dynamic pattern in an unicellular organism

研究代表者

高木 清二（TAKAGI SEIJI）

北海道大学・電子科学研究所・助教

研究者番号：80372259

研究成果の概要（和文）：

巨大アメーバ様の単細胞生物である真性粘菌の変形体の特徴を生かし、情報中枢をもたない単細胞生物における脳的機能の発現原理の解明を目的とした。粘菌は心臓のような周期的な収縮運動により原形質を輸送し、移動し、環境に応じて細胞の形を自由自在に変形させて適応する。本研究の成果により、細胞運動を駆動する代謝反応レベルから、細胞移動の制御に関わる物理化学的機構、細胞形状の設計原理という様々な階層で環境変化にたいする情報処理機構を動力的観点から明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

The plasmodium of the true slime mould, *Physarum polycephalum*, is a large amoeboid unicellular organism, which does not have any special organ for information processing, can behave properly in response to environmental changes and adapt successfully to the environment. The purpose of this project is to reveal the mechanism of the emergence of brain function in this organism by studying the dynamics of cell behaviors. Our results make clear how the plasmodium makes decision to environmental changes from the level of metabolic reaction driving the cell motility, to the control mechanism of the cell migration, and to the design principle of the cell morphology.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生態生命情報学

キーワード：生体情報、非線形科学、真正粘菌、自己組織化、自律分散システム、回転ラセン波

1. 研究開始当初の背景

巨大アメーバ様の単細胞生物である真性粘菌の変形体は、様々な環境情報を受容し、統合、判断し、より良い環境を求めて適切な行動をす

る能力を持つ。つまり粘菌は一つの細胞に感覚器官、脳や運動の機能全てを持ち合わせた自律分散システムである。

また、変形体は細胞のいたる部分がアクト

ミオシン系による収縮弛緩運動を行い、振動パターンの自己組織化により、巨大細胞を制御し、秩序だった細胞行動を実現している。非平衡解放系におけるパターン形成が著明に現れる生物である。

真正粘菌は巨大細胞という特徴をいかして、巨視的な細胞ダイナミクスの研究に有利である一方、NIH ヒューマンゲノムプロジェクトに取り入れられ、近年全ゲノムが解明される予定である。粘菌の示す高度な情報処理の研究は物質系からの研究にも発展すると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、粘菌を非平衡解放系で時間発展するシステムとしてとらえ、細胞がいかにか高度な情報処理能力を持つか、そしてその発現機構を調べ広い階層から包括的に理解することを目的とする。つまり、

「環境情報の受容→情報統合→振動パターンダイナミクス→細胞行動、空間情報処理」という細胞における一連の情報処理機構を調べ、以下のテーマを研究することで細胞のもつ高度な脳的機能の発現原理を解明する。

- (1) 多様な振動パターンの出現原理の解明
- (2) 外部刺激によるパターン遷移の制御
- (3) 葛藤状況における行動判断
- (4) 変化する環境への適応能力とネットワーク形成。

3. 研究の方法

それぞれの現象に適した観察装置、蛍光顕微鏡、偏光顕微鏡、実体顕微鏡、および接写レンズを搭載した CCD カメラにより、粘菌の流動、細胞骨格、原形質の厚み変化、細胞の移動運動を観察する。この結果を動画画像解析方法を開発しながら解析することで、粘菌の示すダイナミクスをしらべる。この結果を元に反応拡散方程式などの微分方程式を基礎とした数理モデルをたてて、現象の理解を進める。

4. 研究成果

(1) 回転ラセン波の外部刺激による生成消滅。粘菌を局所的に光パルスで刺激を与えることにより、回転ラセン波の生成、消滅の誘導に成功

した。振動媒体に刺激を与え、その応答を調べることはその媒体の性質を明らかにし、ひいてはパターンダイナミクスの制御を可能にする。

巨大な変形体から抽出した原形質ドロップは収縮弛緩運動の多様なパターンを示し、その中でも回転ラセン波は周期的な安定したパターンである。その状態の粘菌を忌避刺激である青色光のパルスで局所的に刺激した。その結果、刺激が最大収縮時付近に与えられた場合、パターンの変化が起きることが分った。その際、刺激領域と回転波の位置関係で主に2つの応答が見られた。その応答は、1) 回転波の消滅、2) 互いに反対に回転する一対の回転波の生成、である(図1 a, b)。刺激に対する、収縮弛緩タイミングのずれから、最大収縮付近で外部刺激により不連続に位相が 2π 変化する Type0 の位相リセットが起きることが明らかになった。空間的に位相の勾配があるとき、局所刺激に対する位相応答が Type 0 リセットをしめすと刺激領域外部と位相が 2π ずれることで回転波が発生する。

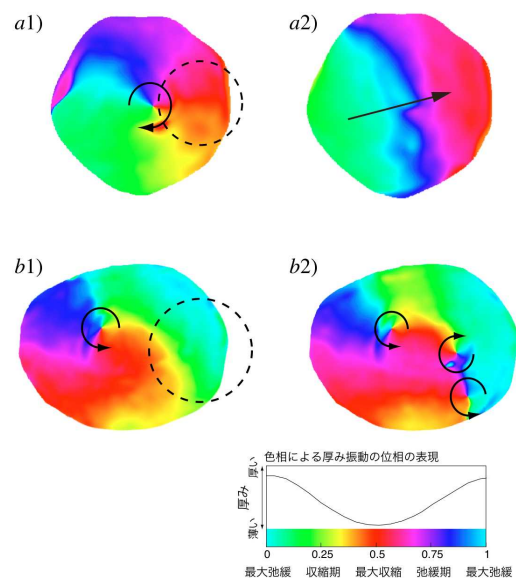


図1：局所刺激による回転波の消滅と生成。忌避刺激である青色光を点線で囲まれた領域に5秒間照射した結果、刺激領域が回転波にほぼ接している場合は、最大収縮期のタイミングで刺激した際に(a1)、回転波が消滅し伝播波へと遷移した(a2)。また刺激領域が回転の中心から離れている場合(b1)は、刺激領域の境界と最大収縮期との交点付近に互いに反対回転する一対の回転波が発生した(b2)。

このメカニズムは心筋等の興奮系における受攻期と同様のものである。

(2) 葛藤場における逡巡行動のメカニズムの解明。

単細胞アメーバの粘菌を一次元状のレーン内を一方方向に移動させた時の刺激応答は高等動物の示す逡巡に似た行動を示すことを発見した。寒天ゲルで作った逃げ場の無いレーンの途中で忌避物質を置き、忌避物質に粘菌が到達すると数時間そこに留まったまま動かず、その後、通過、反射、分裂の3つの応答を示した(図2上)。この現象の現実的なモデル構築のために、変形体の移動メカニズムを探るため粘菌の移動運動中に収縮弛緩する部分(粘菌の後方部分)を切断し、粘菌先端部の運動の変化を確かめたところ、先端部は切断後しばらく切断前とほぼ同じ速度で伸展を続けることが観察された。この結果から、収縮弛緩運動が先端部の伸展運動に直接寄与しているのではなく、間接的に影響していると予想することができる。この結果をふまえて収縮弛緩運動による原形質(ゾル)の輸送と先

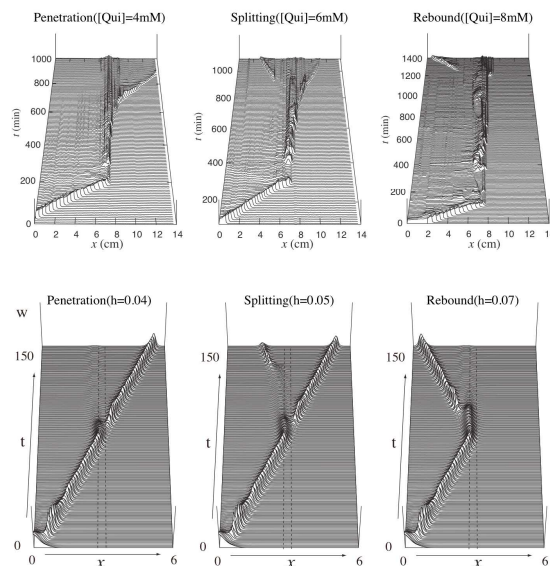


図2：一次元レーン内で変形体が忌避刺激に遭遇した際に示す3つの行動。(上図)粘菌の示す行動。縦軸：粘菌の厚み、横軸：空間、奥行き：時間。忌避物質であるキニーネが中央に存在する。濃度を4、6、8mMと上昇させるに従い、通過、分裂、反射の行動を示した。(下図)数理モデルにより再現された細胞行動。中央に先端のゾル化を抑制する領域を設定した。その強さを強くするに従い、通過、分裂、反射という行動を再現する。

端におけるゾル-ゲル変換にともなう自己触媒的な偽足形成反応を相互作用させた数理モデルを構築した。これにより粘菌のしめす長時間忌避領域でとどまる、いわば逡巡のような振舞いとその後に見れる行動を再現することに成功した(図2下)。その結果、進行端における不応状態と活性状態の間を遷移するオンオフ的な生化学反応が粘菌の逡巡行動において重要な役割を担っていることが分った。

(3) 粘菌による鉄道網の設計原理

巨大な粘菌の変形体は細胞内に原形質の流路である管構造を形成し、その管ネットワークを張り巡らせながら移動し環境探索をする。這って移動すると何時間もかかる距離でも管を通じて移動すると数十分で移動できる。そのため、管を張り巡らせて移動・探索する形態は巨大単細胞生物の生き残りに有利である。その管ネットワークの効率を調べ

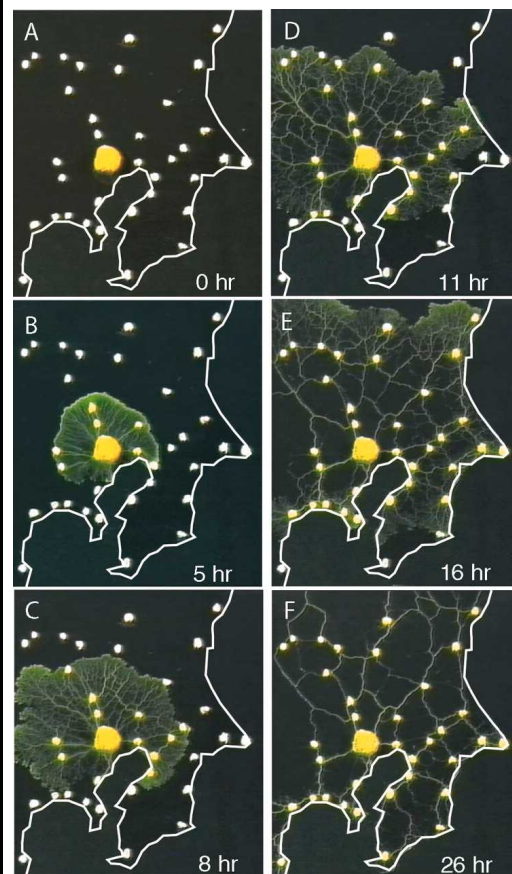


図3：35点のえさ場を結ぶ管ネットワークの形成過程。東京の中心部に相当する場所に餌で十分に培養した粘菌を置いた。横幅17cm。

るため、ヒトが設計した物流ネットワークを粘菌に自己組織的に設計させ、実際の鉄道網と比較した。無栄養寒天ゲル上に、関東の35の主要な駅をピックアップし、それらに相当する場所に餌をおき、東京の位置に変形体を移植し放置した。粘菌は周囲に広がり、餌を覆いながら管を張り巡らせた。餌間をつなぐ重複する管のほとんどは消滅し、数本の管のみが残った。ネットワークの効率を計る尺度として、“建設コスト”と“移動効率”および“断線補償性”を評価したところ、実際の鉄道網と非常に似通った性質のネットワークを形成することが明らかになった。つまり、粘菌は全ての餌（駅に相当）を管でつなぎ、離れた餌の間の高い移動効率とアクシデントに対してネットワークが分断され難いという輸送ネットワークとしての高い性質を保った上で、管の全長はできるだけ少なくすることが分かった。これは建設コストをできるだけ抑え、輸送効率をあげようとする鉄道ネットワークに共通する設計方針である。有限量の原形質の流れを通じた管間の局所的な相互作用によってこのような設計原理が創発することが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- (1) Kei-Ichi Ueda, Seiji Takagi, Yasumasa Nishiura, and Toshiyuki Nakagaki "Mathematical model for contemplative amoeboid locomotion" *Phys. Rev. E*, 査読有り, Vol.83, 2011, pp.021916-1-021916-9.
- (2) Seiji Takagi, Tetsuo Ueda "Annihilation and creation of rotating waves by a local light pulse in a protoplasmic droplet of the *Physarum plasmodium*" *Physica D*, 査読有り, Vol. 239, 2010, pp.873-878.
- (3) Atsushi Tero, Seiji Takagi, Tetsu Saigusa, Kentaro Ito, Dan P. Bebbler, Mark D. Fricker, Kenji Yumiki, Ryo Kobayashi, Toshiyuki Nakagaki "Rules for Biologically Inspired

Adaptive Network Design" *Science*, 査読有り, Vol. 327, 5964, 2010, pp.439-442.

(4) Takashi Yamamoto, Mitsuru Sugawara, Takashi Kikukawa, Seiji Miyauchi, Masahiro Yamaguchi, Atsushi Tero, Seiji Takagi and Toshiyuki Nakagaki "Kinetic study of anti-viral ribavirin uptake mediated by hCNT3 and hENT1 in *Xenopus laevis* oocytes" *Biophys. Chem.*, 査読有り, Vol. 147, 2010, pp. 59-65.

(5) Marcel Hörning, Seiji Takagi, and Kenichi Yoshikawa "Wave emission on interacting heterogeneities in cardiac tissue" *Phys. Rev. E*, 査読有り, Vol. 82, 2010, pp.021926-1-021926-7.

[学会発表] (計3件)

(1) Seiji Takagi "Dynamic patterns in rhythmic contraction of protoplasm of true slime mould" 9th iCeMS International Symposium, Kyoto University, Kyoto, 3 Dec. 2010.

(2) 高木 清二 "振動ダイナミクスによる真正粘菌の行動決定" 第20回日本数理生物学会年会, 北海道大学, 9月16日, 2010年.

(3) 高木 清二 "真正粘菌に発生した回転波の除去" 日本生物物理学会第46回年会, 福岡国際会議場, 12月4日, 2008年.

[その他]

ホームページ等

<http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/cell/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 清二 (TAKAGI SEIJI)

北海道大学・電子科学研究所・助教

研究者番号: 80372259

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし