

ゾウリムシの行動：自発性と変化する環境への適応

大沢 文夫

愛知工業大学

キーワード：ゾウリムシ、自発性、適応、タイトカップリング、ルースカップリング、イオンチャネル、ゆらぎ、状態

はじめに

私は、20年近く前にイタリアの「電磁波の生物への影響」に関する国際会議“Interactions Between Electromagnetic Fields and Cells”に招かれて出席したことがあります。イタリアの会議はなかなか気が利いてまして、世界じゅうにいろいろ、ヨーロッパもアメリカもイタリアも、生物に電磁波が影響するというデータをいろいろ出している人がいますね。で、それを否定する、「いや、そういう影響はないんだ」というデータを出している人も、世界じゅうにまたいろいろいるわけです。だもんだから、出席者140人、もうちょっとか、出席者の3分の1はポジティブデータを出している人。3分の1は、断固それに反対している人、ネガティブデータを出している人。で、あと3分の1が仲を取り持つ人たち。さすがイタリアは非常に上手。日本でもそういうふうにやれるといいと思ったのですけど。

ポジティブデータは、例えば、確か脳の切片に電磁波を当てるとカルシウムリリースがぴっと上がる。横軸に電磁波の周波数を書いて、確か、カルシウムが出るという話なんです。リリースが大きくなる。そういうのを書くわけです。で、ぴゅっとある周波数、メガヘルツか何かの所にぴゅっとこうピークを描く。それを得意げに、発表すると、ぱっと手を挙げる人がいて、「ここにピーク描いたけど、ピークを描くためには少なくとも三つの点がないといかん。1点だけちょこっと上がっていく。その両側にちょっと下がっているデータがないと、そういうようなのはピークとは言えない」と。

それで、普通の学校の学生のレベルみたいな話をした。また、そういうのを説明するのにサイクロトロン共鳴か何かで理論を出した。「その周波数に限り何とかかんとか」と理論を出す人がまたちゃんというわけです。そうすると、またぱっと手が挙がって、「カルシウムイ

オンの振動のように理論をやってるけど、ここには水があってカリウムイオンとナトリウムイオンとがあるんだよ」と。それが面白かった。

要するに、ごくまじめなんです。まじめに、そこが1点か3点かというのを。日本の学会でそんなのは聞いたことがないですよ。それを国際会議でちゃんと言うのですから、やはり偉いです。ちゃんと手を挙げて、「ピークを描くためには、山と、山のそばにちょっと低くなっている所、くぼみがないとそういうのは描けない」と。そういう雰囲気にはやはり感心致しました。

いろんな話がありました。DNA。単なるDNAソリューションでマイクロウェーブレゾナンスになった所に超高周波で吸収がある。びゅっと吸収がある。それはシュツットガルトの物理の先生なんです。そしたらちゃんとロンドンの物理学の先生がぱっと手を挙げて、「同じ実験したけどピークはない」と。そしたら、またエジプトの女性の研究者がいて、いかにも超然とした感じで、ヨーロッパ人は馬鹿にしている。それは、横の話（笑い）。それはえらい感心した。賛否両論なんです。ちゃんと同じ場所に呼んでおいてのポジティブ意見と、ネガティブ意見を聞くわけです。

それからカリフォルニアの、これはかなり有名な先生ですけど、生物の先生で、大きな池を大学に造ってもらって海水か何かにサメを泳がした。それに対する電場の影響か何かを調べているんです。それをちゃんと大掛かりの設備を大学に造ってもらっている。サメを泳がすのだから相当大きな池です。で、塩水を入れる。塩水だからイオンが入っているから、イオンを入れると電場なんてしょちゅう揺れてますよね。それで、どうやったのか知らんけど、サメがどこかどこかの間の電位かな、ナノボルトも分かるというのです、サメが。まさかと思うのですけれども。

また、淡水の熱帯魚、アマゾンに棲んでいる熱帯魚についても、これらの熱帯魚は電波を出したら向こうの出した電波が返ってくる。交流でパルスを出して、種類が違くとスペクトルが全部違うのです。それをやっている人がいて、それは情報通信としていかに利用するかという論文は、オギワラさんと言う人がUCLAで研究なされた。それが面白いことに、何回もやってみて、平均で出てくる。パルスを周期的に出しているから、これが返ってくるから。パルスの高さのマイクロボルトの差をはかる。1回ではとても測定できないけど、何回も何回もやって平均をだす。

オギワラさんというのは、非常に偉い日本人の先生で、アメリカ人でもある。私より2、3歳年上の方で、残念ながら割に早く亡くなりましたけど。普通の神経伝導はナトリウムイオンチャンネルの開閉でパルスの波がつくられる。ナトリウムイオンチャンネルの代わりにカルシウムイオンチャンネルであるという例を見つけてられて、フジツボの研究。

研究会報告

それを見つげられた非常に偉い先生です。

そのオギワラさんが淡水の熱帯魚をやる。アマゾンの熱帯魚なんですよ。アマゾンという川に取りに行くわけです。で、オギワラさんが非常に偉いから、いろんな所からお呼びが掛かるわけです。どこそこの大学がこちらへ来てくれとかいって高い月給を出して呼びに来る。居てもらうのに、カリフォルニアUCLAは彼のためにアマゾンへ行く船を造った（笑い）。

そのナノボルトというのはいかにも怪しいのですが、面白いことに、僕も大先生の名前を忘れましたけど、大学院に来て、どうも先生の何か気に入らんことがあって、別の大学院の学生になって、それがブレイクモアと言って、まもなく走磁性バクテリアを池の中から発見しました。まだ若い大学院の学生の時に。で、彼は北半球に生息するバクテリアは、北に向かい、南半球に生息するバクテリアは、例えばニュージーランドのバクテリアは、南へ向かう。そして、赤道直下、エクアドルか何かのバクテリアは、ちょうど半分が南へ、半分が北へ向かった。どうもにわかには信じがたいですが、話ししていても（笑い）。

それで、その走磁性バクテリアというのは日本にもいまして、ビデオを撮ってもらったことがある。だから、名古屋の付近の田んぼの所にも生息していると思うのです。

そのバクテリアのちょっと研究上困るのは、大量培養ができないことなのです。で、ブレイクモアがまだ若いころ、今から10年余り前に名古屋に来て、「やっという培養液を見つけたよ」と、そういう話をしていたんですが、詳しくは教えません。その後、あまり活躍しませんね。

こういう話がありました。一番古い話は、ロシアで出た大腸菌の増殖が、ある周波数の電磁場の中で、確か急激に増加する。それを採り上げた物理学者がフレリッヒという有名な固体物理学者でした。

そういう楽しい思い出がありました。もしよかったら、その本が1985年に、非常に分厚い本が出ていて、その中にすべての報告が入っております^註。このようにとにかく面白かったのは、何しろもう、ポジティブとネガティブとちゃんと寄せて、中間で取り持つのをちゃんと用意して、それでちゃんと言うのが偉いのです。それにえらい感心したのです。この本をもらったんですけど、どこか行っちゃって、今は分からないのです。

注：Chiabrera, A., Nicolini, C., and Schwan, H. P. (eds)
“Interactions Between Electromagnetic Fields and Cells”
Plenum (London), 1985.

で、今日の私の話は、最初に一般的なビヘイビアの話で、出てく

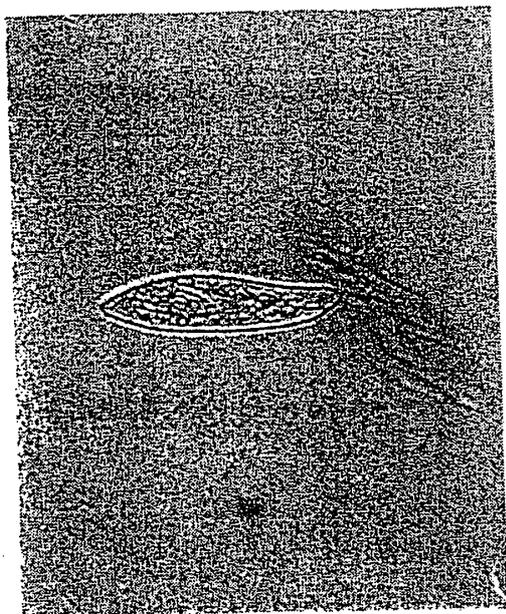
る実験はすべて中岡さんの所で、私が大阪大学にいたころからやって頂いていた中岡さんの話で、理論的に色付けしたのは私でありまして、私の関心のほうは生物的行動についてなんですけど。最近、私は愛知工業大学でいまだに働いている。いまだに学生が来るので、たまに興味のある人は実験データを出してくれる、その話を最後にちょっとだけ付けておきます。

ゾウリムシの自発性

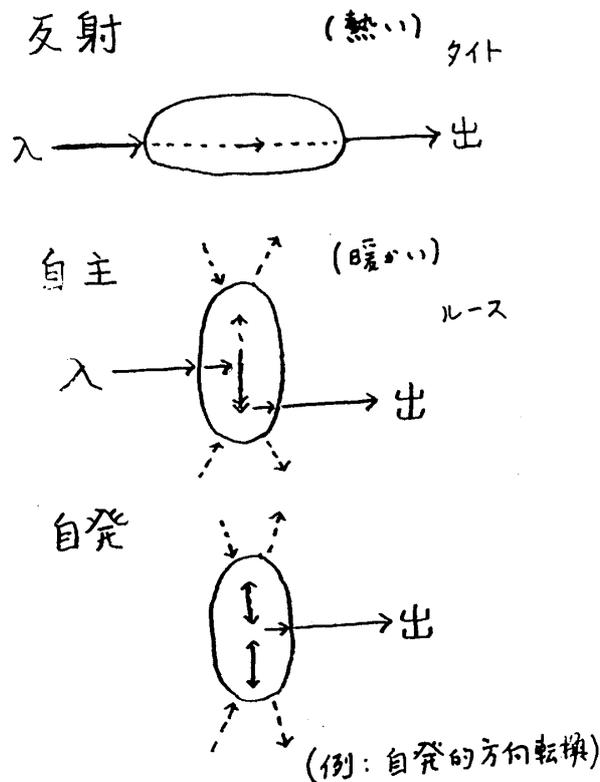
では、本論に入ります。最初に自発性の話です。いつもこういうふうに話を始めるんですけども、生き物の入力と出力というのは3種類というふうに私の感じで分けまして、1) 反射、2) 自主、3) 自発。

1) 反射

反射は、生理学の言葉で、一定の入力に対して必ずただちに一定の出力を出す、応答する。一定の刺激に対して一定の応答をする。それをだれも反射と言う。言葉はご存じでしょうけど、例えば、「あちち」というのに手を付けると、ぱっと手を引っ込める。瞬間的に手を引っ込める。それは1対1対応であって、入力から出力までがストレートに、直接的につながってる。



ゾウリムシ



研究会報告

2) 自主

その次が自主。オートノミー。これは英語で、何と言われているかどうか分からないのですが、これは、同じ入力に対して違う出力を出す。同じ刺激に対して、そのときそのとき別な応答をするという場合である。例えば、温かいお湯に手を付けて、お風呂かげんぐらいのお湯に手を付けて、今日はもうちょっと温くしてから入ろうかなとか、もうちょっと熱くしてから入ろうかな。その今の温度で入ろうかなというのは、そのときそのときで違いますので、それを自主的と私は言っております。

一定の入力にいろいろな出力がある。何でいろんな出力が出るかというのは、一般的な意味で言うと、この細胞には状態があり、その状態が違うからであるというふうに考える。何で状態が違うのかというと、場合によっては遺伝子が違う場合もありますが、同じ遺伝子でもそれまでの経験が違うからです。その直前、直前の経験、ずっと前の経験、全部含めて、今どんな入力が周りから入っているかということによっても、細胞の状態、程度が違う。状態という概念がここでは極めて有用であるというのは、私の生物学としてのかなりキーポイントな主張です。

その場合には、状態依存で出力が出ている。つまり、入力ではなくむしろこの状態が出力を出していると考えべきである。入力から出力まで、たたたと行くのではなくて、ここで入力は状態が受けて、出力を出すのも状態であると考えるのがよろしい。それは、入出力がタイトカップリングではなく、ルースカップリングしているということ。これは、分子機械の場合に、私が言い始めた言葉ですが、分子機械と同じように細胞の入出力がルースカップリングしている。

3) 自発

その極端な場合は何も入力がない。一見、何も入力がない。本当に何もないかどうかは分からない。分からないけど、一見、何も入力がないのに、あるいは何も入力もしてないつもりなのに、してないように見えるのに、出力が出てしまう。これはまた、細胞の状態が出力を出すと考えerわけです。これを私は自発と言うんです。

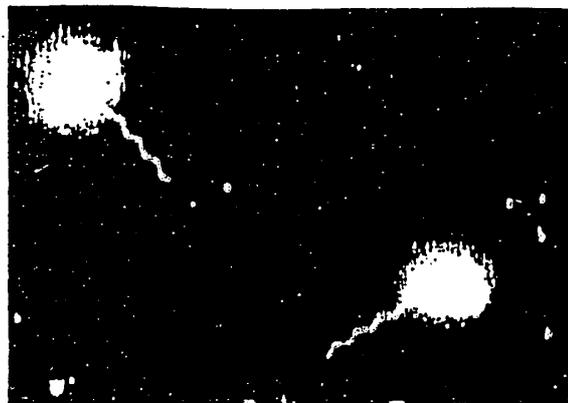
この反射・自主・自発の3種類があるのだけれど、実際の実験室では、好んで入力と出力がタイトである場合ばかりを研究するんですよ。それは繰り返し実験ができるか。ちゃんと1対1に、繰り返し実験ができるかと、最初から枠をはめての実験をすることです。それがちゃんとタイトに出てくるから、それでまあよろしいということになる。そして、そのタイトカップリングというのは、大体、遺伝子に依存しているということになるのです。遺伝子で大体決まっている。だから、実験を計画するときは、大学の学生に、「その答えがイエスかノーか

で出るような実験を計画するように」とわざわざ先生が言うんです。そんなのむちゃだと思います（笑い）。

そういうことを計画しようと思ったら、どうしても最初から格好のいいのを対象として選ぶわけです。すると、どうしても遺伝子に依存した実験が多くなるわけです。ところが、行動を見るとなると、環境への適応という問題になってコンティニアスな話になりますので、遺伝の枠が弱くなるわけです。同じ遺伝子を持っていても自発性には大差がある。それは、それまでの生活でいろいろ受けてきた環境からの影響があるからです。そしてそれぞれの細胞は状態が違うから、ある意味では当然の話なのです。

これは一般的な話です。では、自発というのは何で研究しましょうかというので、ゾウリムシの泳ぎの自発的方向変換を取り上げましょう。本当は逆なんですけどね。研究の進め方は、ゾウリムシの自発的方向変換を調べたら、こういうふうに眺めるといいなというふうに。元からこういうことを言いたくなるようになるわけです。実際の現役の人は、自発的方向転換そのものを研究するわけです。

本当はビデオでお見せできるといいのですが。自発的方向変換。バクテリアは泳ぎながら、時々、自発的にぴっぴと方向変換します。そのときには、バクテリアの根元に回転モーターがありまして、モーターを回して、らせん状べん毛を回してスクリューにして泳いでいるのですが、時々、自発的にモーターの逆回転スイッチを入れます。数秒間、逆回転スイッチを入れますと、ぴょっと止まりまして、もう1回逆回転スイッチをもとに戻しますと、今度は別の方向へ、止まる瞬間にちょっと体が回りますので、どこに進むか分からない。で、でたらめな方向に行きます。それが自発的方向変換です。この場合は原因が、モーターの一時的逆回転であるということが分かっている。

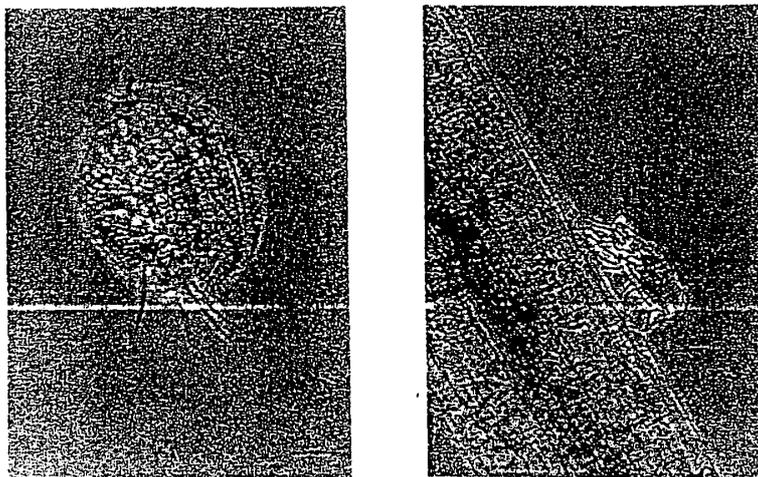


研究会報告

ゾウリムシは、ご存じの方も多いと思いますが、バクテリアの100倍の大きさに繊毛と呼ばれる短い毛をいっぱい生やしております。数千本、表面に生やしております、それをオールのようにこいで泳いでおります、時々、10秒に1回とか、20秒に1回、5秒に1回、オールを部分的に逆こぎ致しまして、方向変換を致します。

全部のオールをきれいに逆こぎ致しますと、真っ直ぐ後ろにすっとながります。頭をたたくといったひどい刺激を入れますと、ほぼ真後ろに後退しますが、それは全オールを逆こぎしたという状況です。平生はそんなにきれいに逆こぎしなくて部分的にちょっと変な拍子に逆こぎしますので、ボートの一方側だけ逆こぎしたように方向変換する。そういうオールの逆こぎを時々自発的に起こします。

この一番下の虫はちょっと変わった虫で、本当はお見せするといいたのですが、ユープロテスです。これも単細胞繊毛虫類の一種ですが、映画で見ただけで現物を見たことはないのですが、昔々、阪大にいました神谷先生が私たちに貸してくれた映画の中に入っていて、その映画の元はドイツの研究者の映画です。足でちゃかちゃかちゃかちゃかと歩くのです。水の中で木か何かの上を。ちゃちゃちゃちゃと歩いてふっと止まるのです。またちゃちゃちゃちゃと歩いてふっと止まる。ふっと止まるのは動物の自発的です、気分です。



ユープロテス。右歩いているところ、左泳いでいるところ

これでこのままいくのかと思うと、ぷいっと離れまして水の中で泳ぎ出す。あれも、どう見ても自発的に見えるのです。ちょっと泳ぎに行こうかと。またこれは、時々後ずさりして、それから友達がひゅっと来ると「おう」とか何か言ってひょいと止まる（笑い）。もう何遍見ても面白いので、ぜひ皆さん方にお見せしたいです。これは本当に感心しますよ。ゾウリムシは繊毛虫類。これも繊毛虫類。だけど、扱いやすいのはゾウリムシ。

— これも単細胞なんですね。

A はい、そうです。で、何でそうやったかというのは阪大で私たちの研究室が1968年にできまして、最初に助手になった太和田さんという人が、阪大に何も装置がない、お金もないし、「どうしよう。顕微鏡ぐらい買いましょう。ゾウリムシやりますか。ゾウリムシは大学の池にいますから」と。ゾウリムシは1906年にJennings がすべてのことを書いてあるので、その本1冊で済む。1968年でしたが、60年間、遺伝学は発達したのですが、生理学はほとんど。

それが始まりで、最初の論文は「大阪大学にいるゾウリムシ」とちゃんと書いてある。で、二つ目の論文からはちゃんと通常のはっきりしたゾウリムシになりまして、そのころ、中岡さんが阪大に来て、中岡さんのあとずっと何十年もゾウリムシの研究を続けられている。そういうわけです。

自発的方向変換をするのですが、頭をたたいたときにゾウリムシがぱっと後ずさりをする。繊毛運動も逆回転して、後ずさりするというときに、中へ毛細管電極を入れて中の電位を測ってみますと、頭をたたいたときにぴっとインパルスが出るということを筑波大学の内藤さんという人が発見されました。

なかなか気の利いた実験で、泳いでいるゾウリムシの頭をたたくのは大変だから、そのときの電位を測るのはもっと大変だから、ゾウリムシをスライドグラスに固定しておいて、水を入れて、生きていた状態で頭をハンマーでたたくわけです。ゾウリムシのほうは動かないで、ハンマーのほうを動かす。そうすると、ぴっとインパルスが出るというのを発見されて、インパルスが出るということが繊毛運動の逆転反応の基であるということが発見された。内藤さんがゾウリムシの電気生理学に役立てた。

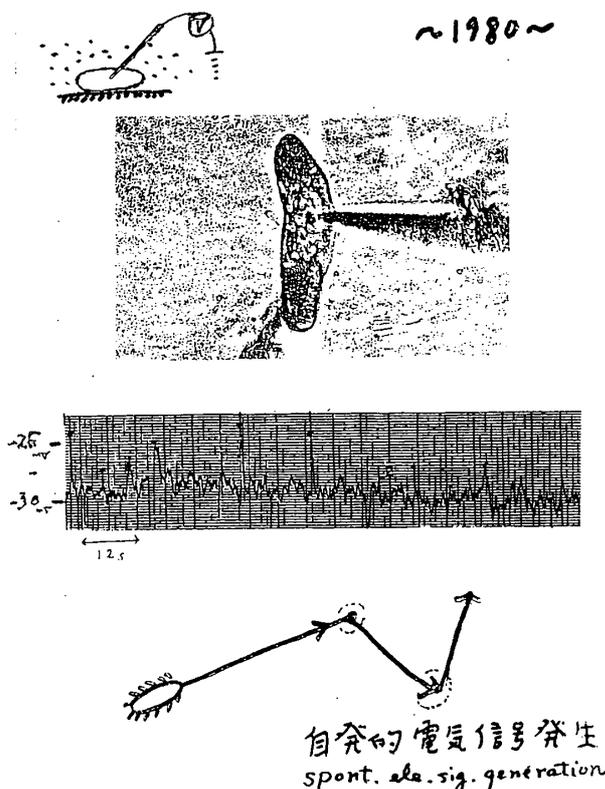
もともとは、ロサンゼルスのエッカードという人がいて、その人が電気生理の専門家で、内藤さんはエッカードの所でそういう仕事を始められた。細胞内電位がマイナス30ミリボルトぐらいで、そしてぱっとたたくとプラス数十ミリボルトまで出るということを見つけられて、それが論文に出ているわけです。

ところが、ちょうど京都大学の、この部屋だったかもしれませんが、当時、1970年ごろ生物物理学に関するシンポジウムを開きました。い

研究会報告

ろんな人を呼びました。工学の人も。その時、レギュレーションとコントロールはどこが違うかという話を始め、えらい感心したことがあります。その席に、いろんな話があって、その時になぜか阪大の大学院の、まだ学生のころ、4年生のころだと思いますが、真島さんと、それからその後大学に入ってきました佐治さんという人が自発性に大変興味を持ちまして、「きっとそれは細胞の中で電位が揺れているからに違いない、たたいたからパルスが出る。それは分かったけど、たたかなくても揺れているではないか」ということで実験を始めたのです。阪大で、真島、佐治の2人が始めた。

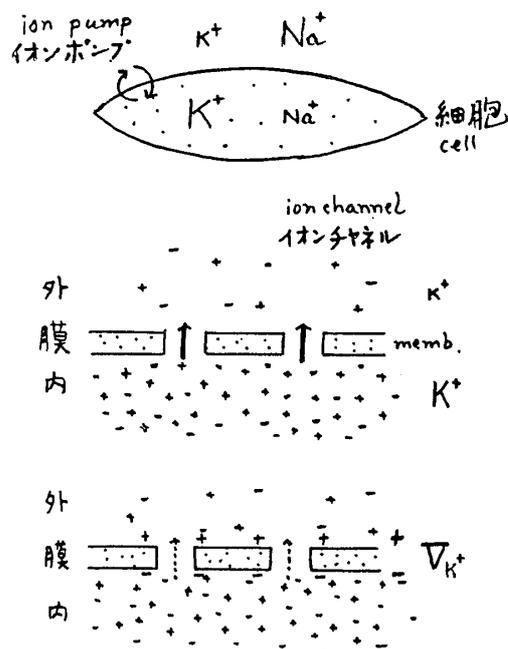
では、針を刺しまして、電位の記録をしたところが、揺れていることを見つけた。これはどなたのデータかは分かりませんが、その後の中岡さんのデータか、真島さんのデータかどうか分かりませんが、こういうふうに揺れているということを見発見しました。30ミリボルト、これは25ミリボルト。それまで内藤さんなんかは電気生理の実験をするときには、揺れは測りたくないからハイパスフィルターとかいうのを使って、ぱっとたたいて大きく変化するデータだけ採れて、それ以外はずーっと真っすぐであるというのを採れた。そのころは、そのベースにある揺れは単なるノイズだということになってました。で、真島さんたちは正直で、その揺れを測りたいと、何もそういう装置を付けずに測った。これで揺れが測れたというので、彼らは非常に喜んだのです。



最初に測れたのは70年代の前半だと思います。見当が付いたもので測っていたのです。で、パルスがちょこちょこ出ています。小さいパルスです。逆転したときはマイナス30からプラス30ごろまでぼーっと出るのですが、平生のぴよこぴよこ出ています。9ミリボルトとか数ミリボルトのパルスですが、何しろ、こういう揺らぎがある。平均の揺らぎが約3ミリボルトぐらいで、時々、5ミリボルトから10ミリボルトのパルスが出るということを見つけました。

これが論文になったのは実は1980年で、真島さんの論文が出ています。彼の言うには、これを見ているとちょうど固定された、これは固定されたゾウリムシですから泳ぐことはできませんが、繊毛が逆転しているかどうかは顕微鏡で分かるわけです。インパルスが出ているところで逆転が起こっている、これは逆転が起こっているという印だと思います。そういうことと相関しているということが、そんな正確じゃないけど、まあまあそうらしいと。だから、自然に泳いでいるゾウリムシのときは、方向変換するときには、こういうパルスが中に発生しているというのが自発行動の基である。電気的・シグナル・ジェネレーション、これがマクロな意味で細胞全体が行動する、逆行動する基の信号であるということになりました。

じゃあというので、いくらか理屈を考えましょう。それで、皆さんご存じの方も多いと思いますが、これは海の中の普通の細胞ですけども、ここにイオンポンプがあって、カルシウムとナトリウムをかい出してカリウムをかい込むというイオンポンプがあります。ATP分解のエネルギーをもちいてイオンポンプが働き、中のKイオンの濃度が高く、中のナトリウムイオンの濃度が低い、濃度差の向きが逆になっているという、こういう状況が普通の細胞ですね。淡水に棲んでいるゾウリムシはちょっと違います。



左側がBイオンチャネルだとしまして、Bイオンのほうのゲートが開いて、Aイオンが閉まると、外の濃いBイオンの中に入りまして、中がプラスになって、VBという所でカレントがゼロ。VBは中がプラス、VAは中がマイナス。両方開いていると、大体、ちょうどこの半分ぐらいの所でVAとVBの平均値ぐらいの所で平衡状態になる。平衡状態になったときにどうなっているかということ、実はAイオンは相変わらず外に流れて、等量のカレントがBイオンのプラスカレントとして中へ流れて、この二つのカレントが等しい所でちょうどバランスする。その、等しくなってバランスする条件 $(V_A + V_B) / 2$ が、平均値であるというふうに考える。

そうすると、これは、どんどんどんどんAイオンは流れっぱなし、Bイオンも流れっぱなしなんです、だから、AとBの濃度は刻々変わっていくのですが、実はAイオンの流れをBイオンの流れが補正しているというのが実情であります。そうしておいて、一つ一つしかないときに、それぞれが開いたり閉まったりしますとどうなるかということ、VAからAだけ開いた、両方開いた、Bだけ開いてAは閉まった、両方開いた、Aだけ開いた、こういうふうに電位差Vが揺らぐということが分かりますよね。

一番簡単な場合は、これだけ大きくマイナスからプラスまで揺らぐ。マイナス、ゼロ、プラス、ゼロ、マイナスに揺らぐ。だから、一般的には膜にはいっぱいチャンネルがありますので、そういうのをたくさんまとめますと、物理としては面白いと私は自己満足しております。

Vのゆらぎの発生様式はこういうふうになりまして、G0というのは、平均のコンダクタンス。I0というのは循環電流、Aを中へBを外へ、それがちょうど等しくなっている。

これが揺らぎの方程式になりまして、先程の説明でお分かりだと思いますが、循環電流が流れているときに限って、大きな揺らぎを起こします。片一方のチャンネルだけだと、平衡状態で、これが一つ開いていようが二つ開いていようが、いくらでもカレントは止まります。両方の粒子の2種のイオンチャンネルがあるときに限って、それが集まると揺らぎが大きくなります。

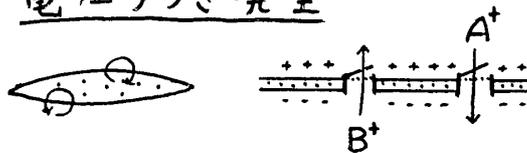
このときどうなっているかということ、2種のチャンネルを通してサーキュラーカレントが流れる。だから、ここが揺らぎを起こす力の成分、これがとんとたたいて揺らさせる力が、循環電流に比例するという。普通の熱揺らぎの中の運動のときには、水の中に何かパーティクルがあって、それを水がぼんぼんぼんぼん水分子が当たって、粒子のぴくぴくぴくぴくやっている運動を起こさせてるといふときの揺らぎの力は、2乗平均がKT、熱揺らぎのエネルギーに比例致します。これは平衡状態の揺らぎである。

こちらは平衡状態ではなくて、カレントが流れていますから、刻々

研究会報告

濃度が変わっていくので、どんどんその濃度が変わるのを元に戻さなければならぬので、しょっちゅうATPのエネルギーでポンプが働きますので、これはポンプのエネルギーを使いながら、循環電流を流しながらいろいろなことをしていることになります。このときのこの力の2乗平均が I_0 の2乗に比例します。 I_0 の2乗というのは循環電流によるエネルギー消費の量、単位時間当たりのエネルギー消費です。

この対応がなかなか面白いので、私がこれを気に入っている原因があります。というのは平衡状態の影響だけのときは揺らぎの2乗平均は kT です。ATPのエネルギーを使って揺らがせているときは、揺らがせる力の2乗平均はエネルギーの消費に比例してくる。それがこの式だけで言ってる意味です。

電位ゆらぎ発生

$$C \frac{dV}{dt} = -G_0 V - I_0 \left(\frac{\delta n_A(t)}{n_A} - \frac{\delta n_B(t)}{n_B} \right)$$

V のゆらぎにおよぼす力 $\propto I_0$: 循環電流

$\langle \text{力}^2 \rangle \propto I_0^2$: エネルギー消費

(C : 膜の容量
 G_0 : 膜(4チャネル)の電気伝導
 δn : 開いている4チャネルの数のゆらぎ)

ふつうの熱ゆらぎの中の運動

$$m \frac{dv}{dt} = -\eta v + f$$

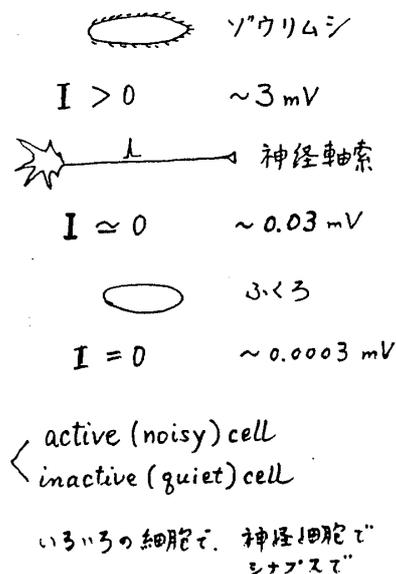
$\langle f^2 \rangle \propto kT$: 熱ゆらぎのエネルギー

そういうわけで、循環電流と揺らぎとで相関がある。ゾウリムシは自発的方向変換をしたいがために揺らぎを作っている。その揺らぎ幅は、3ミリボルトぐらい。一方、神経細胞というのは、パルスの信号を伝達しなければいけないので、どこかでノイズが出てきては困る。だから、あまり平生の揺らぎがあっては困る。伝達しているパルス信号のそこだけちょこっと興奮し、平生はベストの状態が循環電流をほとんどゼロにする。実際に、カリウムイオンのチャンネルだけが開いてきますので、ほとんどゼロになります。

これをちょうど測った人がいます。1986年に、フィッシュマンという人がアメリカで測りました。ちょうどゾウリムシと同じぐらいの表面積に当たる所で平均の揺らぎを測りまして、0.03ミリボルト。ちょうどゾウリムシの100分の1の0.03ミリボルト。フィッシュマンという人は、物理化学の人で、先程言ったイタリアの学会で、変な話なんですけど、ぱっと手を挙げて、いろいろな質問をした人です。こうして見ると、パルスだけを伝達する役目を持つ神経細胞のように、ノイズがあっては困るときにはちゃんとIはほとんどゼロにしてありますね。ノイズを使いたいゾウリムシはIをポジティブにして、そのかわり、100倍のノイズを出している。

最後に、内外のイオン濃度差がないふくろを考える。その時のノイズは、チャンネルが働いている場合の100分の1の0.0003ミリボルト。これは物理の言っていると通りの値になるらしい。

そういうわけで、細胞には2種類ありまして、ノイジーな細胞とクワイエットな細胞がありまして、ノイジーな細胞はアクティブ。自分で何かしようと自発性が見られる。一方、クワイエットな細胞はインアクティブで、与えられた信号だけで何とか応じるという役割がある。この二つを対立してやると面白いのではないかなと。



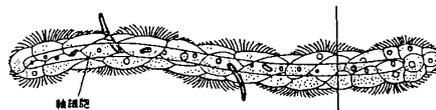
研究会報告

脳生理の人なんか盛んに宣伝するんですが、だれも乗ってきません。脳生理の生データを見てみますと、いろんなノイズでいっぱいなんです。だから、実験をする場合には、必要なものだけ選んでいるのです。だから、そんなこと言われてもちょっと困るというか、そこまで追究すると困ると思うのですが。私の想像は、脳の細胞の中にはクワイエット細胞とノイズ細胞をちゃんと区分けして、更に細かく区分けして見ると、シナプスと言うのがある。ここのシナプスはノイズシナプス、ここのシナプスはクワイエットシナプスである、というようにちゃんと区別してあるのではないかと思う。

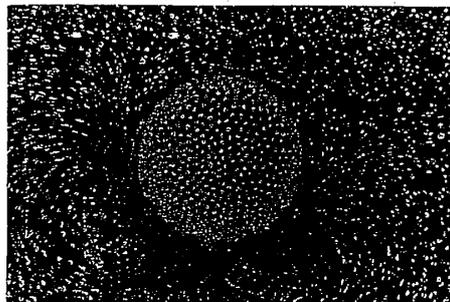
カッツという人がシナプスで、ぼこっぼこっとしたカンタムリリースを発見した。彼の使ったシナプスはノイジーシナプスだったのではないか。それは偶然だったか、彼は知っていてやったのかわかりませんが、そういうわけです。

それで、宣伝ですが、脳は大変だと言うのだったら、このくらい多細胞生物で測ったらどうでしょうかね。これは細胞の数が20個程度の中生生物です。何や、のそのそ動いておるのですが、これ、一つ一つで針を刺すと、どこかでノイジー細胞がいて、あとは全部クワイエットということになったら、おもしろい。そういうのをやってくれないかなとみんなに10年20年宣伝しているのですが、だれもやってくれない。これはタコの腎臓の寄生虫でして、もし興味があったらぜひ、タコを買ってきてタコの腎臓を開けますと、大体十中八九、必ずこの虫がいます。

これまた多細胞生物ですが、細胞がくっついただけという感じのボルボックスです。これも前と後ろがちゃんとありまして、前の細胞がありまして、後ろの細胞がありまして、それぞれノイズレベルが違うのではないかと。



中生動物・二胚虫



ボルボックス

そうこうしてたら、ちょうど中岡さんが、中岡さんの本来の意図とは違うかもしれませんが、私がえらい気に入るデータを送ってきました。ゾウリムシを半分に切りました。全部切りました。これはゾウリムシです。それをスライドガラスの上に乗せてごしごしと切ると二つに分かれる。両方とも生きて泳いでいる。それはもう20年ぐらい前の仕事で、大学院生でも器用な人はできるのです。この人は更に器用で、その前と後ろそれぞれに針を刺して電位を測ったのです。

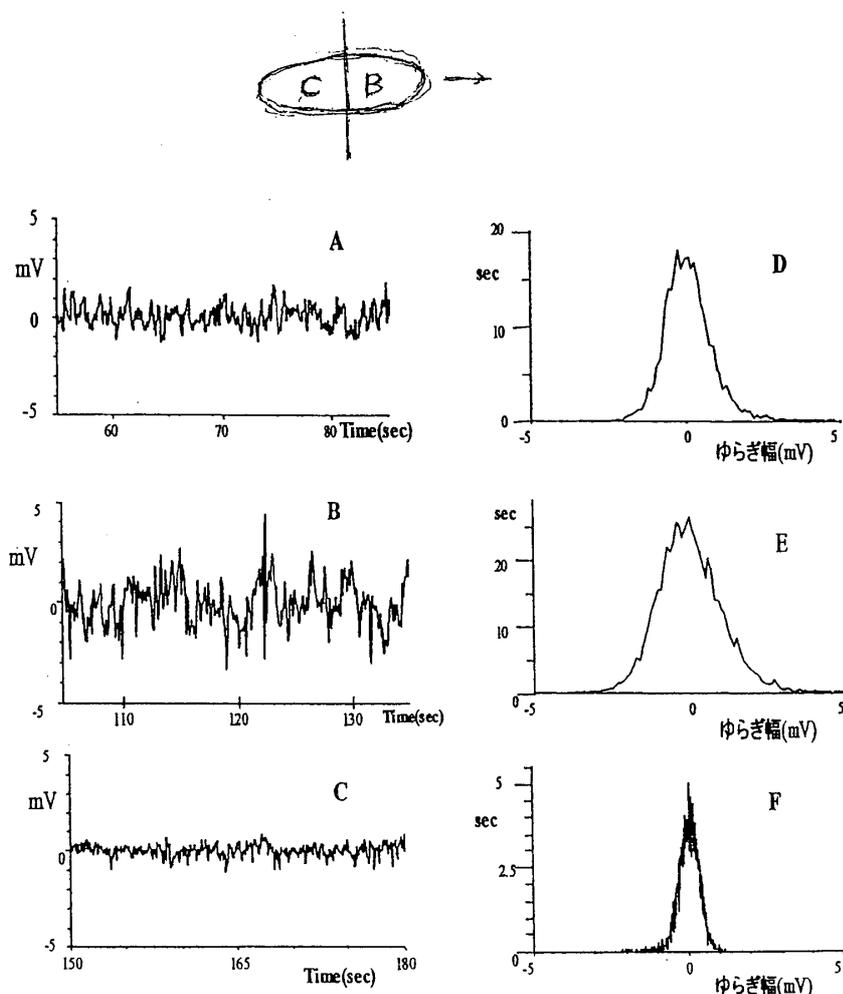


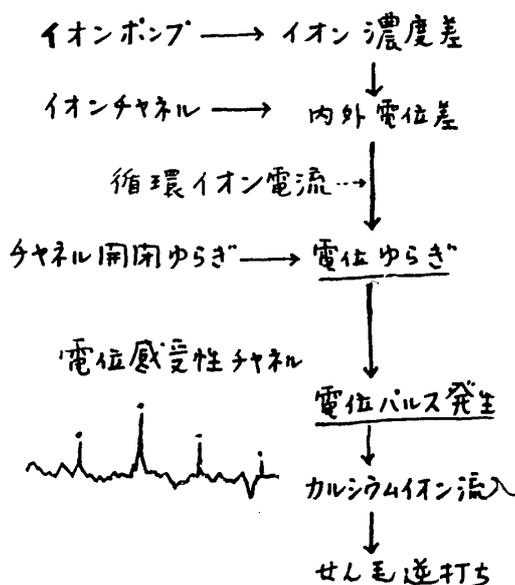
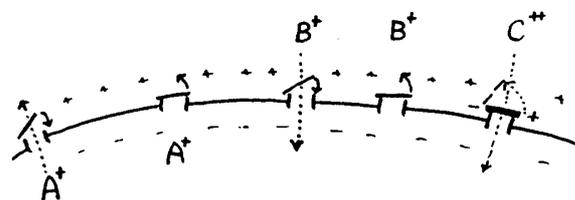
Fig.6-1 各状態での膜電位ゆらぎとそのヒストグラム

- A: 全体(平常状態)の膜電位ゆらぎ 縦軸:mv 横軸:Time(sec)
- B: 細胞前部の膜電位ゆらぎ 縦軸:mv 横軸:Time(sec)
- C: 細胞後部の膜電位ゆらぎ 縦軸:mv 横軸:Time(sec)
- D: 全体(平常状態)における膜電位ゆらぎのヒストグラム(縦軸:count 横軸:mv)
- E: 細胞前部における膜電位ゆらぎのヒストグラム(縦軸:count 横軸:mv)
- F: 細胞後部における膜電位ゆらぎのヒストグラム(縦軸:count 横軸:mv)

研究会報告

これを見ますと、これが全体のノイズ (A)。これが前半分のノイズ (B)。これが後ろ半分のノイズ (C)。前のほうが大きいと、えらく気に入ったのです。私は「そうか、前のほうが偉いのか」と (笑い)。何でかという、ゾウリムシは電場を掛けると、走電性がありましてマイナス電極のほうに集まってきます。電極のほうにずーっと寄ってくる。これを切ったらどうなるかやってよと。これを切ったら、前半分はちゃんとマイナスに行ったのです。後ろ半分はプラスに行ったのです。何となく、そうでしょうという気分になります。それを1匹にまとめられたときは、後ろが前に引っ掛かっているのですよね。しょうがない、前の言うことを聞こうと。

ところで、先程の話はまだパルスが出るところまでは行ってませんので、そこまで行きますと話が専門外の人には見えにくくなってちょっとあまり詳しいことはわからないかもしれませんが、さっき言った話をまとめますと、イオンポンプがあって、濃度差を作る。そこへチャンネルが開閉して、電位差ができる。この電位差が存在するとき、循環イオン電流があるときに限って電位揺らぎができる。つまり、開閉揺らぎは電位揺らぎになる。逆に、このイオン電流がないときには、開閉揺らぎは電位揺らぎにならない。開閉揺らぎは熱揺らぎのままではない。熱揺らぎを電位揺らぎに変えるためには、循環電流がある。そういうこと。

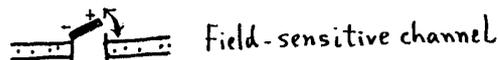


この電位揺らぎを使って、その電位揺らぎに応じて電位感受性のイオンチャンネルが開く。電位は少しプラス向きに揺れたときに、開く、オープン確率が増える。そういう電位依存性イオンチャンネルをゾウリムシは用意しておりまして、この電位揺らぎは電位パルスに変換致します。ゾウリムシでは、このパルス発生によってカルシウムイオンが流入致しまして繊毛を逆転するということが分かった。

またちょっと、これも私が気に入っているものだから、ついつい出して使いますが、そのフィールドセンシティブチャンネルというチャンネルがある。このチャンネルが揺れている電場の中にどういう開閉運動をするかというのを描きますと、 P が開状態の確率で、 K_- が閉じる速度定数、 K_+ が開く速度定数。ところが、この開閉のレートコンスタントがフィールドによって変わるというわけです。何で変わるかという、開いたときと閉まったときが恐らく電気モーメントが変わるので開いている状態と閉まっている状態のこのレイトが変わるからであると考え。

そうすると、レートコンスタントにフリーエネルギーのバリアの高さが出てきますので、そこに揺れている電位が指数関数のカタに出てきます。これはプラスとマイナスです。オープン・クローズで、こういう式が出てきます。先程の式は、揺らぎはアディティブに出てきます。足し算で出てきます。今度の式は揺らぎは指数関数のカタに乗ってますので、増幅して出てきます。揺らぎを作り出す確率微分方程式によって。

Spike-like Fluctuation



$$\frac{dP}{dt} = -k_- P + k_+ (1-P)$$

$$k_+(t) = k_{+0} e^{+\beta v(t)}$$

$$k_-(t) = k_{-0} e^{-\beta v(t)}$$

Open-Close Transition

in Fluctuating Field

ゆらぐ場の中での開閉ゆらぎ

$v(x, t)$

$P(x, t)$

パルスの大きさ、中

↓
方向転換の程度

研究会報告

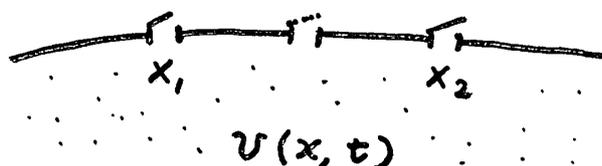
揺らぎの専門家の飛田先生がこれをもうちよつと難しい数学の式に書き直しました。この数学の式は難しすぎて訳が分からなくなりますが、しょうがない。飛田さんがこの方程式にオオサワ方程式と名前を付けてくれた。飛田さんの仲間だけでは有名になりました（笑い）。飛田さんの仲間が世界じゅうに20人ぐらいしかいないから、20人の間では有名になりました。

これは物理的には非常にいい方程式なんです。分かってもらえらると思いますが。フリーエネルギーというものをどのくらいの時間で定義できるか、時間空間で定義できるかということです。

$$\bullet \langle k_{\pm}(t) \rangle > k_{\pm 0}$$

$$\bullet \langle v(t)^2 \rangle \nearrow \langle P(t) \rangle \rightarrow 1/2$$

$$\bullet \text{time asymmetry of } P(t)$$

 $\tau_v \ll \tau_p$


$$\langle P(x_1, t) P(x_2, t) \rangle - \langle P(x_1, t) \rangle^2$$

$$\doteq \frac{k_{+0}^2 k_{-0}^2}{(k_{+0} + k_{-0})^3}$$

$$\times 4 \int e^{-(\langle k_+ \rangle + \langle k_- \rangle) \tau}$$

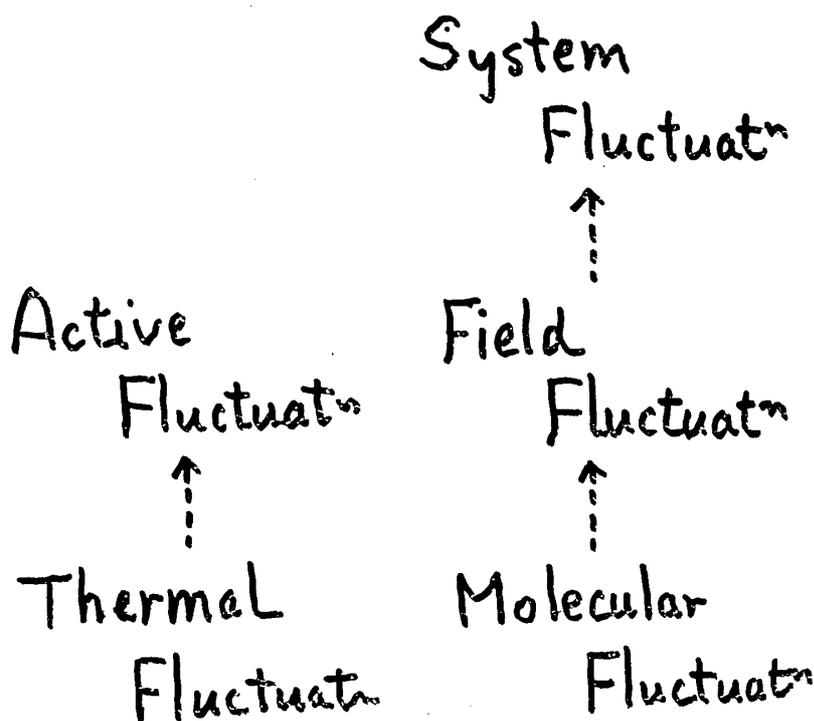
$$\cdot \sinh\left(\frac{\gamma^2}{2} \langle v(x, \tau) v(x_0) \rangle\right) d$$

corporation in fluc. field
with spatial correlation

それで、一般的に言いたいことは、今までの議論で、生物の揺らぎには階層があるということを言いたい。概念的には、左の図を見てください。一番下に、サーマルフラクチュエーション、ゲートの揺らぎはサーマルフラクチュエーション。そのゲートの揺らぎをアクティブフラクチュエーションにするために、ここにフリーエネルギー、フラックスが使われる。イオンポンプのフリーエネルギー。イオンポンプで変換された濃度差のフリーエネルギーがここに使われている。

生物システムの場合では、サーマルフラクチュエーションはチャネル分子の揺らぎを与える。これはチャネルゲートの開閉確率にあらわれる。このアクティブフラクチュエーションは、今の場合は電位揺らぎとしてあらわれる、フィールドフラクチュエーションとなる。そして、この電位の刻々の値に依存する確率でより大きな揺らぎをつくる。この二段構えのメカニズムは、熱揺らぎを増幅してランダムに信号を発生する巧妙な方法といえるんです。そういう階層性を考えるという、最近の私の主張です。

ゆらぎの階層

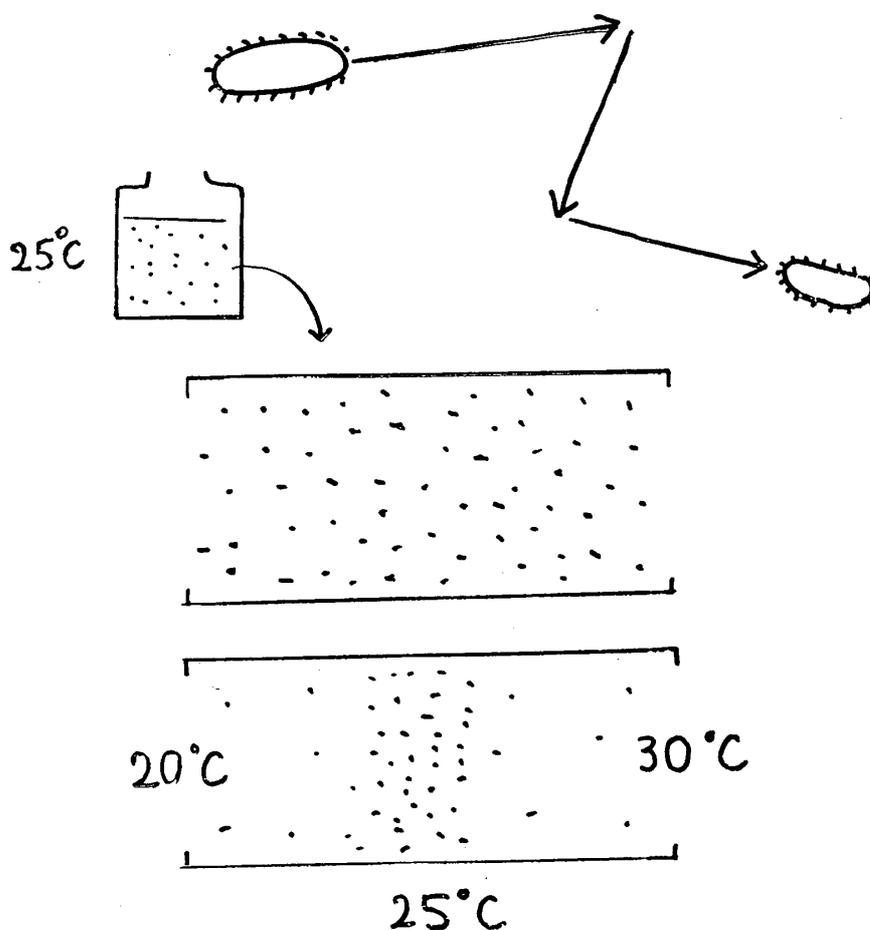


研究会報告

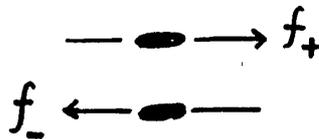
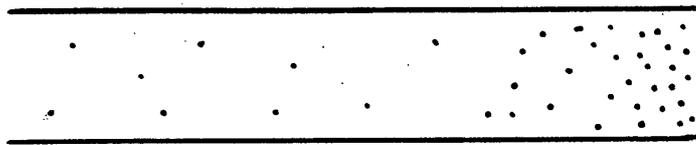
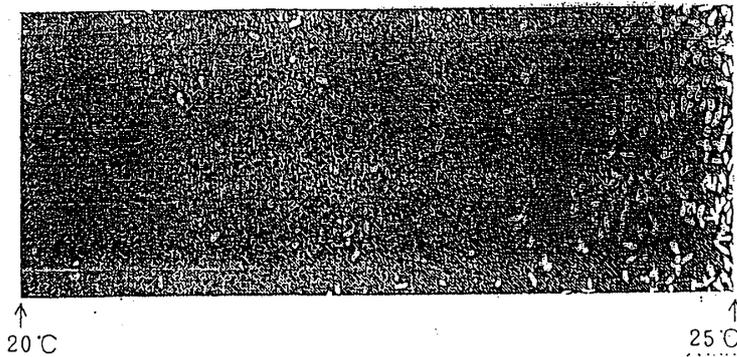
ゾウリムシの温度感受性

ゾウリムシは、変化する環境に適応するために、「自発性」を発揮している。例えば、25度で飼っていたゾウリムシは、温度勾配のある水槽の中に入れると飼われていた温度の25度に集まっている。集まり方はこの絵の通りで、こんなひゅっと集まるわけではありません。1例は、ここが25度で、こういうふうにはゾウリムシが集まっている所の写真です。ここが2、3センチです。でも、ちゃんと生物らしくて、かならずはみだしものがある。これはなかなかいい。物理の話のようすつきりにはいかんということ。

ゾウリムシの行動 (paramecium)

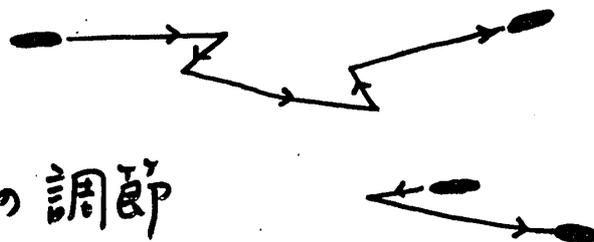


何で集まるかというのを調べてみたら、これは中岡さんの実験ですが、20度から25度に向かって泳いでいるときに、時々方向変換致しますが、この方向変換の確率をF+と書いて、25度から20度に泳いでいるときの方向変換の確率はF-。F+のほうがF-より小さい。



f : 自発的方向転換確率

$$f_+(T\uparrow) < f_-(T\downarrow)$$



自発の調節

研究会報告

それをまた少しこういう話をしてみます。一番最初のアイデアで言いますと、ゾウリムシの行動を記述するのは運動方程式。行動を示している。どれだけの速さ V で泳ぎますか、どれだけの確率 F でターンしますかという、それは内部状態によって決まっていると考える。 P 、 Q は、内部状態変数。内部状態はどうやって決まるかというと、状態方程式は内部状態は刻々変わっていく。何でかということ、場所が変わると温度が変わるから。

これを、細胞だと考えて、細胞が PQ を持っている。ある行動をしている。次の時刻には、 Y や X が変わる。場所が変わるので、例えば温度が変わる、 PQ が変わっていく。そうすると、 V や F も変わっていく。また次の時刻ではこれが変わるということ。すなわち、空間的・時間的に変化する環境の中での細胞の行動を二段階に、内部状態変数を介してとらえると考え。この理論を出したのは1974-75年ごろですが、それまでは生物学の人は、どうしても XY と V と F を直結した。タイトカップリングした。今、温度がいくらいくらだから F はいくらいくらになる。今の V はいくらいくらになる。これとこれを直結したのです。

Cells with Internal State

Variables; p, q, \dots

• Eq. of Motion

$$v = v(p, q, \dots)$$

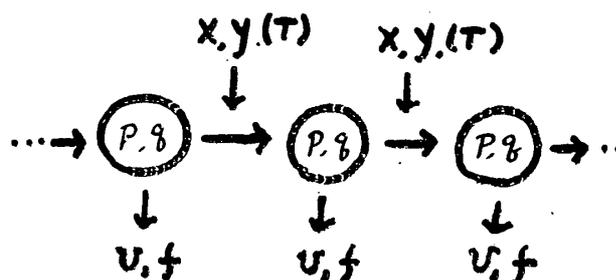
$$f = f(p, q, \dots)$$

• Eq. of State

$$\dot{p} = \dot{p}(p, q, \dots; x, y, \dots)$$

$$\dot{q} = \dot{q}(p, q, \dots; x, y, \dots)$$

.....



例えばPとQ、古典的に言うと、FをF₀とPとQを掛け算とする。そうすると、どういう意味かという、こういうサーキットのPとQが、スイッチ。そうすると、掛け算ということは、2つのスイッチが同時に閉まらないと方向変換しない。そういうイメージなんです。PとQという内部変数は環境で変わっていく。環境が変わるとどのくらい速くその環境の変化に追い付くかというレイトコンスタントはαである。Pの時間変化はこういうふうを描いて、αとβは環境の関数である。これがXYの関数。だから、XYの関数として、現在のPQの関数として、ここのPQの変化が決まっていって、こうやって決まっていってPとQによってFが決まる。そういう式です。

e.g.

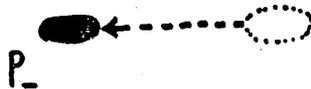
$$f = f_0 \cdot p \cdot q$$

$$\frac{dp}{dt} = -\alpha_p p + \beta_p$$

$$\frac{dq}{dt} = -\alpha_q q + \beta_q$$



$\alpha(x(t))$
 $\beta(x(t))$



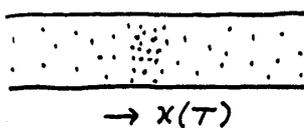
$P_+ \neq P_-$ at the same X

$f_+ \neq f_-$

研究会報告

ところで、一般論はともかくとして、さっきの20度から25度の間のある場所にゾウリムシがやってきたときに、左から来たゾウリムシと右から来たゾウリムシは同じ温度、23度なら23度の所にいるけども、Fは違うという話です。何でFが違うかということ、PとQの値が違うからである。左からきたのをP+、右からきたのをP-と書くと、同じ場所に今いるんだけれども履歴が違うから、同じXでP+とP-が違う。Qも同じこと。だから、F+とF-は違ってくる。

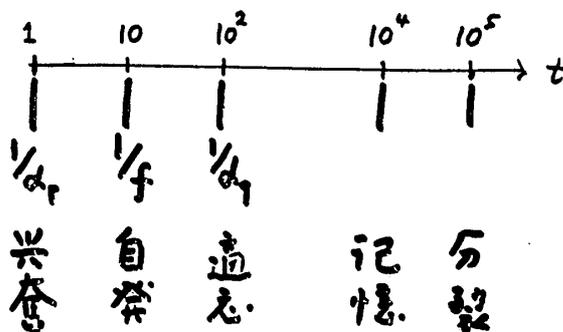
そうすると、内部変数がどのくらい違いますかというのは、履歴はどのくらい違いますか。履歴の違いがこの変数の違いにどういうふう反映されますかというのは、周りの環境にすぐ追い付く場合。αが大きいと、すぐ追い付きます。αが小さいと、なかなか追い付きません。だから、どのくらい違いますかというのは、このレートコンスタントに、環境にフォローするレートコンスタント、大きい、速くフォローできる、ゆっくりフォローできるという、これによって決まる。そういう理解。



(1) $\text{all } \alpha_s \gg f \quad \rho_n \propto \frac{1}{v}$

(2) $\text{all } \alpha_s \ll f \quad \rho_n \propto \frac{1}{D} \propto \frac{f}{v^2}$

(3) $\alpha_s > f > \alpha_s'$ ●



常に広いめに探索して.

(local best に おちこまない.)

それではこの話の場合、一応これはもっと難しい式に書けます。どうということかということ、内部変数が環境の変化にどのくらい速く応じるかというのは恐らく内部変数ごとに違うでしょう。速くフォローする場合、なかなかフォローしない場合、 α は違うでしょう。それに従って、Pが違う違い方、Qが違うでしょう。

ー 今のお話は単細胞のゾウリムシですけど、そのまま人間に対する環境への影響への評価と同じですよ。要するに、同じ場所においても履歴によって発症するかしらないかという、電磁波なら電磁波という環境因子に対する反応性。全く同じ考えが単細胞レベルで少なくとも物理科学的に言えますね。単細胞でさえもこれだけ多様なものだから、まして人間ならもっと複雑であっていい、ということですよ。

A まして人間は、いっぱい内部変数がある。まさにその通りです。私が思ったのは、先程の考えで方程式を書いて、 α の関数としてP+とP-がどのくらい違うか。Q+とQ-か、 α Qの関数、どのくらい違うか。前の履歴が違うから。ところが、前の履歴がターンしてきますので、行ったり来たりしてきますので、Fによって前の履歴が違うわけです。だから、Fにもよるし、 α にもよる。両方による。

環境の変化にフォローできる速さと、自発性を、自発性は内部状態によるが、今に対する環境の影響が両方による。履歴だけではなくて、自発性がそこへ絡んでくるというのがあります。

すべての α 、すべての内部変数のフォローできる速さが、F、つまりターンフリークエンシーより、うんと速く、もうすぐフォローできる。すべての α 、 α というのはFを決めるQの速さです、Fと関係のない α は別にして、Fに関係して、Fを決める α の、Fを決めるPQのすべての α がFに比べてじゅうぶん大きいときが、こういう場所に集まるためには、スピードダウンしなければならない。止まることによってしか集まらない。その場所へ来たらブレーキ掛けて止まらなくて。すぐフォローできるのは、あるいは逆に言うと、なかなか自発ではない人はもう止まるよりしようがない。何となく分かるでしょう（笑い）？ いい環境へ来たときに止まるという。

逆に、すべての α がFよりもうんと小さいと、何が何でもあちこちあちこち行き回らないといけない。何かせかせかせかせかしている。そういう場合は、どこに集まるかということ、見かけのディフュージョンコンスタントが小さい所へ集まる。

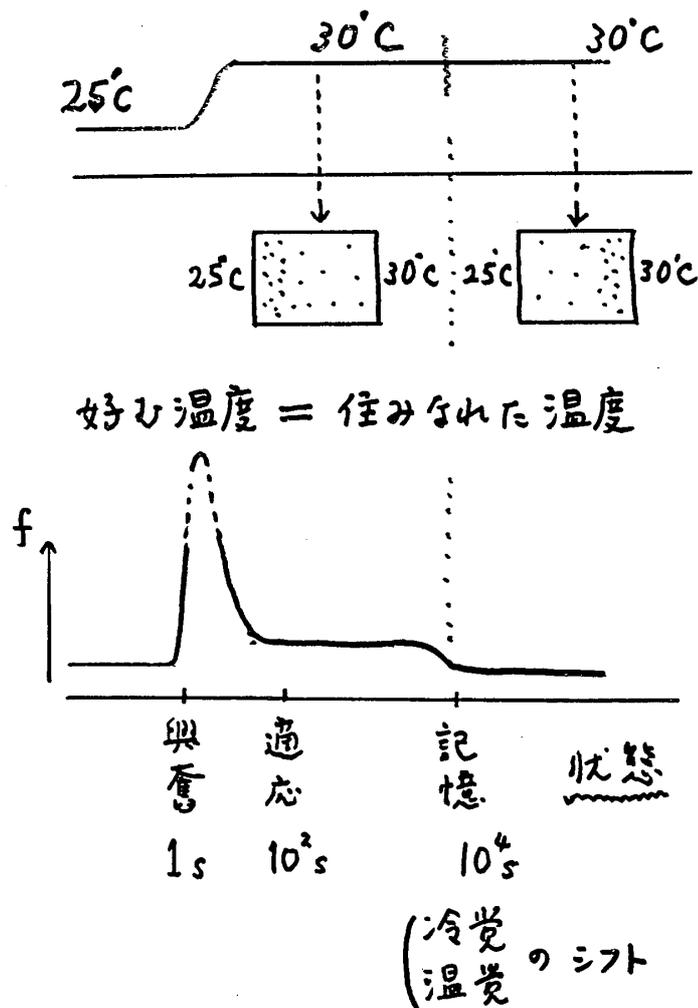
この両極端の条件では、ローカルベストに落ち込むことになる。ところが、本当のゾウリムシはこういう所ではなくて、これでもなくて、実はFの両側に歩き回る。非常に速い α を持っているPと、非常にFよりも遅い α を持っているQといった2変数を使い分けている。

そういうわけで、一番言いたかったことは、自発性というのは何と

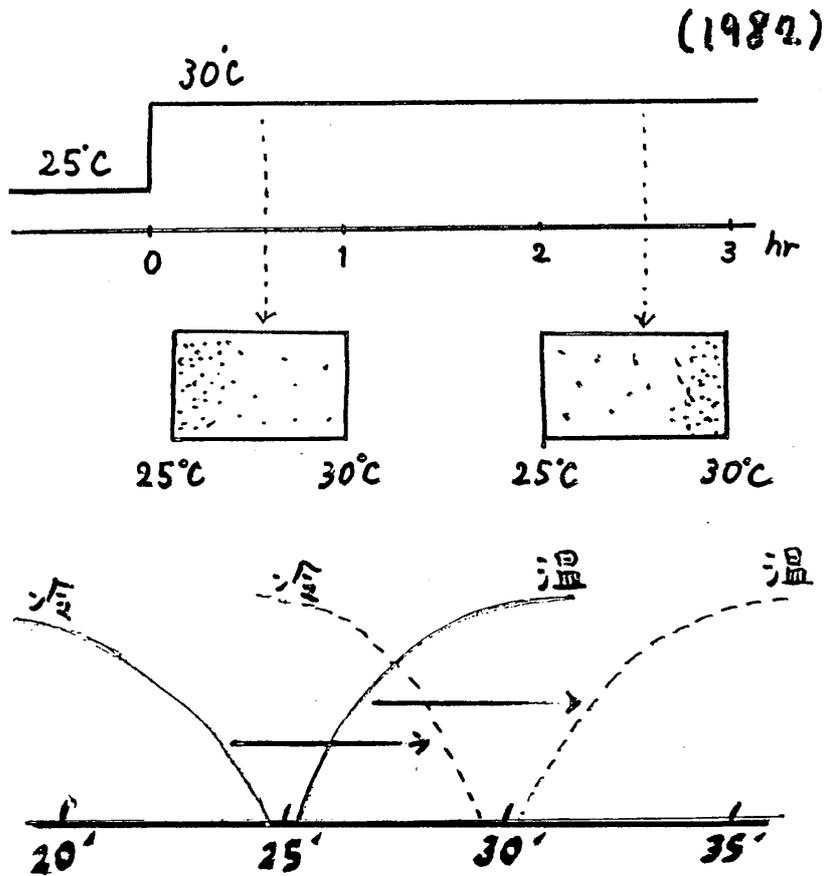
研究会報告

比べて高いとか低いとか言うかという、この話に関する限りは、自発性は自分が環境にどのくらいの速さで適応するかということ。それと関係して、自発性が高い、低い。しかも、その環境にフォローできる自分の中の状態というとき、その状態、その部分の状態、どの状態かでそれぞれ違う。そういう分布が大事である。その分布の中に自発性がぴよこっぴよこっとして入ってくる。

もう一つ、興奮、適応、そして記憶があります。さっき言いましたように、25度で飼っていたゾウリムシは、25度に来る。30度で飼っていたゾウリムシは30度に来る。そうすると、たちまち質問が出て、30度に移ってから、何時間ぐらいたつと30度を記憶しますか。それで、温度を25度から30度に移しまして、このくらいのときに実験しますと、これは大体2時間くらい。このくらいのときに実験しますと、やはり25度に来る。かなり時間を経て、このくらい、2、3時間たつてから実験すると、30度に来るのに。その大体の境目は、大体3時間くらい。



ターンプリークエンシーは、30度に移したときは、興奮してぱっと上がって、一応、時間がたって、まあまあしょうがないという感じで落ち着く。さらに時間がたつと、今度は30度で集まるようになったから、温覚と冷覚の感覚範囲がシフトする。これはぬるい、これは温かい。今度は25度は寒いのに。前は、23度から比較すればまだ温かいほうだった。だから、冷覚と温覚を同時にシフトするとかんがえる。何でこうなるのかはまだ分かっていない。



温センサー

冷センサー

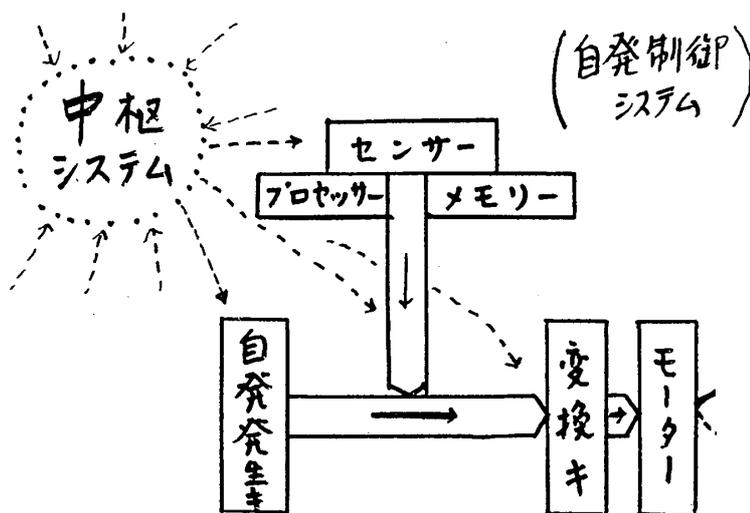
別々のイオン(Ca²⁺)チャンネル

両センサーの同時シフト

研究会報告

それで、システムとして見るとこういう話。さっきのモデルでいうと、 α というのはこちらのセンサーの特性であります。Fというのはこちらの分子キカイの特性であります。それが適当に並んでないといけない。いかにうまく調整されてないといけないので、細胞は両方の分子キカイを勝手に設計してはいけません。設計がマッチしなくちゃいけないという要求があります。

それで、これは私の想像であります。そういうことを調節する中枢システムが細胞の中にあるのではないかなと。それがうまくマッチしなきゃいけないためには、内部情報を集約して、細胞の状態を評価して、各システム、キカイの性能を調節するという役割をする中枢か、何かがあるのではないかなと。極端に言えば、われわれで言えば脳に当たるような、そういうのになるのではないかなと。



中枢：
(仮想) 内部情報を集約し
細胞の状態を評価し
各システム、機械の性能を
調節する。

- ex. 1. 新しい環境への適応
- ex. 2. 性能のアンバランスの補正

こういう話をすると、脳の研究者に。「バクテリアでも自発性があるんだそうですね。つい最近びっくりした」と（笑い）。こっちのほうがびっくりしたんです。言おうと思った一つめのことは、脳生理学の一番難しい問題は、自発性とか自由意志とかだと信じられている。それは確かに難しい。難しいんだけど、いろんな難しい問題と言えども、単細胞からもう既にこの種の特性は、基となるようなものは既に用意されている。単細胞、バクテリア、ゾウリムシから脳に至る、人間に至るまで、段階はあるけども断絶はない。

もう一つ言っておきたいことですが。生物についての多くの問いは、状態に関する事。生きてるとどうということですか、快、不快とはどうということですか。意識、集中、注意とはどうということか。その多くに自主、自発が絡んでいる。自主、自発が絡むに従って、遺伝の枠が緩くなる。だから、今の遺伝子中心の生物学の枠を超えて、状態の生物学を取り入れなくちゃいけない。それを入れると面白いよという。

例えばゾウリムシと言えども、ケミカルなインプットとそうでもないいろんなインプットがあった。今日はちょっと腹へってるから餌のほうに行きましょう、今日はおなかは十分だから温度のほうに行きましょう。どちらかに注意を集中するという事。連中のレベルでは、既にそういう事。注意とか集中とか、既にあっているわけです。今のところ、1対1で答えを出したいからこれをやるわけにいかない。タイトなインプットとアウトプットの関係の研究している。たくさんのインプット入れてというのは考えない。しかし、今のうちに何か始めてほしい。そういう意味で状態の生物学が望まれている。

状態論

生物についての多くの問いは
"状態"に関するものである。

生きてるとは？

快・不快とは？

さめているとは？

意識、集中、注意……

その多くに"自主"、"自発"が
関係している。

複雑系の複雑な運動の中で
"状態"とつながる。

分子……分子機械……細胞……個体
(脳)

状態の生物学

Spontaneous

- (外的な強制でなく)
自発的な、任意の
- (衝動など)
自然におこる、思わず知らず生じる

Voluntary

- 自由意志から出た
自発的な
- 随意的

自発性：自ら

研究会報告

携帯電話電磁波のゾウリムシへの影響

最後に、ちょっとだけゾウリムシ行動への電磁波の影響についてお話しします。僕のほうが言ったわけじゃないのに、愛知工業大学の卒業研究生にそういう実験する人がいました。その中で最高の実験、これは7、8年前、この人はちょうど携帯電話の電磁波がどういう影響を生体におよぼすのか、関心をもっていました。

実験結果（静止電位測定、ターン数）から、電磁波の影響のあるなしが明確に示されている。つまり、電磁波を受け続けたゾウリムシはイライラしているように見えるということです。

静止電位（膜電位）の測定

(1) 磁界なし、培養温度 25℃

	平均静止電位 Ver	脱分極 (回数/min)	過分極 (回数/min)
No. 1	-18 mV	5.2	5.5
No. 2	-24 mV	6.8	2.5
No. 3	-21 mV	6.8	9.3
No. 4	-22 mV	4.4	2.7
全体平均	-21.3	5.5	5.0

(2) 磁界あり (200 kHz)、培養温度 25℃

	平均静止電位 Ver	脱分極 (回数/min)	過分極 (回数/min)
No. 1	-26 mV	7.1	7.5
No. 2	-24 mV	5.9	8.5
No. 3	-19 mV	8.6	5.9
No. 4	-19 mV	7.2	11.2
全体平均	-22.0	7.2	8.3

(3) 超強力磁石（ネオジウム磁石）による培養（1日間）

	平均静止電位 Ver	脱分極 (回数/min)	過分極 (回数/min)
No. 1	-18 mV	13.6	14.8
No. 2	-21 mV	10.1	8.6
No. 3	-31 mV	9.5	6.9
No. 4	-13 mV	13.5	12.6
No. 5	-15 mV	13.3	12.0
全体平均	-19.6	12.0	10.9

ゾウリムシの1分間に行うターン数

	磁界なしの ターン数	磁界ありの ターン数
1	3	9
2	9	14
3	8	8
4	7	7
5	7	10
6	4	14
7	6	20
8	5	21
9	8	18
10	7	20
11	7	6
12	6	17
13	5	16
14	6	8
15	4	8
16	6	11
17	6	11
18	3	6
19	5	13
20	6	15
平均	5.9	12.6

注：この原稿は、ご講演テープをもとに村瀬雅俊が構成し、大沢文夫先生がご校閲したものである。