

生物の自発性の源について
- ゾウリムシの場合 -

The Origin of the Spontaneous Activity of Living cells
— In the Case of Paramecium —

大沢 文夫

Fumio Oosawa

Abstract Single cell organisms such as Paramecium swim in water by beating of a large number of cilia on the cell membrane. They change the swimming direction spontaneously by partial and transient reversal of cilia beating. The signal for the reversal is an electric pulse across the membrane. Its origin is simple thermal fluctuation of protein molecules of ion channels in the membrane, which produces the electric field fluctuation. It is amplified via the circular ionic current across the membrane. Then, the electric-pulse is generated by field-sensitive channels. The whole process is not deterministic but stochastic. The average time interval of the direction change depends on the population density of swimming cells, although its mechanism is not yet made clear. Finally discussions are made on the meaning of "spontaneous" and a possible relationship is suggested between the spontaneous activity of single cell organisms and our "free will."

1. 序

生物個体あるいは1ヶの生物細胞が環境の変化やまわりからの刺激に対して応答する場合、3つのタイプがある。(1) 反射、(2) 自主、(3) 自発、である。反射の場合は一定の刺激に対して、直ちに一定の応答をする。刺激と応答には決定的で1対1の関係がある。例えば熱いものに手をふれると必ず直ちに手をひっこめる。自主の場合は同じ刺激に対して必ずしも決まった応答をしない。例えば風呂に入るとき、湯が同じ温度であったとしても、あるときはそのままの温度で、あるときは少し温度を上げてから入る。そのときどきの体の状態あるいは気分によって応答が異なる。すなわち刺激と応答とは直接的につながってなくてその間に体の状態が入る。応答を決める主役は体の状態である。(第1図)

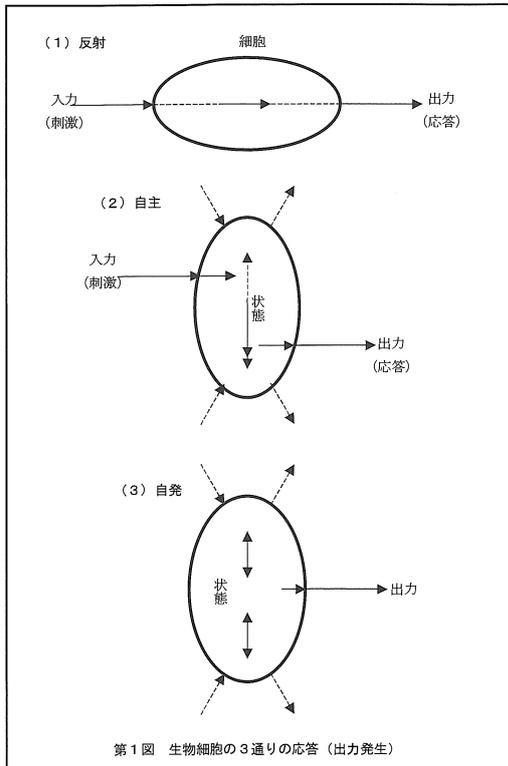
反射では入力と出力とがタイトカップリング (tight coupling) で、自主では入力と出力とがルースカップリング (loose coupling) である。

第3の自発は何も特別な刺激が入ったためではなくて、自発的に何らかの動作をおこす、入力なしで出力を出す場合で自主の極端な場合といってもよい。このときの主役はもちろん生物のあるいは細胞の状態である。

反射の場合はいかなる刺激に対していかなる応答をするかは遺伝的に決まっているといってもよい。いいかえれば遺伝の場合のきつい枠がはまっている。自主そして自発の場合になると遺伝の枠はゆるくなり、同じ遺伝子をもっている、同じ刺激に対して応答の仕方が異なる。特に自発の現われ方には著しい差異があることがバクテリアなどで証明されている。自主は自発の環境の変化に応じたの制御とみなすことができる場合が多い。

以下では主として自発について議論する。

(1, 2, 3, 4)



2. 自発の例：その生物学的意義

自発の例として単細胞生物、たとえばゾウリムシの泳ぎに現われる“自発的方向変換”をあげる。池に住むゾウリムシは長さ約 200 μm、径約 100 μm の楕円体状で、細胞表面に多数の短いせん毛を生やし、それを打って泳ぐ。

ボートのオール漕ぎのように、あるいは平泳ぎで水をかくようにといってもよい。そしてまっすぐ泳ぎながら、突然、泳ぐ方向を変える。このとき細胞表面の一部でせん毛が一時的に逆打ちする。ちょうどボート漕ぎで、漕ぎ手の一部がオールの逆漕ぎをするとボートの進む方向が変わるように、である。ただしボートでは慣性があるので急に方向は変わらないが、ゾウリムシは小さく水中で慣性がほとんど働かないので方向変換は急激に不連続的におこる。

ゾウリムシは一様な環境の中を泳いでいるとき、

この方向変換を自発的に行なう。泳ぐ速さは1秒に1~2mm程度で、平均して5秒に1回とか10秒に1回方向変換する。故に泳ぎの軌跡はジグザグになる。(5, 6)

ゾウリムシの住む池の中の自然環境は時々刻々と変化する。その中で常により住み良い環境の場所を探し求めて“あちこち”泳ぐ。今良い環境の場所がずっと良いわけではない。そのために泳ぎの自発的方向変換が重要になる。今ここが良い環境であるからといってそこに止まっているわけにはいかない。ローカルベスト (local best) に落ちこむと、どこかにより良い環境の場所ができても気がつかない。彼らは常にまわりを広いめに探索している。(5, 6)

3. 自発的行動のための信号発生のメカニズム

上述のゾウリムシの泳ぎの自発的方向変換の信号はその細胞自身が自分で作っている。1980年ごろわれわれの研究によって細胞内外の電位差のパルス状変化がその信号の実体であることが明らかになった。(7, 8)

一般に生物細胞の内と外との間、すなわち細胞膜の両側には電位差がある。多くの細胞で細胞外はナトリウム (Na) イオンの濃度が細胞内より高く、外のカリウム (K) イオンの濃度は内よりも低い。この濃度差は細胞膜に存在するイオンポンプによって作られる。このポンプは内のNaイオンを外へ汲み出し、外のKイオンを内へ汲み入れる。ポンプは特定のタンパク質分子でできていてそのポンプ作用はATPの加水分解で放出される自由エネルギーを使って行なわれる。ポンプとは別に細胞膜にはそれぞれ特定のイオンだけを通すチャネルが存在する。このチャネルもタンパク質分子でできている。Naイオン用のチャネル、Kイオン用のチャネルなどがある。

チャネルにはゲート構造があり、環境に応じて

それらのゲートは開いたり閉じたりする。

例えばKイオンチャネルのゲートだけが開いていると、細胞内外に電位差ができる。+電荷のKイオンの濃度は細胞内の方が外より高いので内から外へ少しだけ出て細胞内が外に対してマイナス(-)の電位となったところで平衡になる。Naイオンチャネルのゲートだけが開いていると電位差は逆、すなわち内か+となる。両イオンチャネルが開いたり閉じたりすると電位差がゆらぐ。両チャネルともに開いていると電位差は上記の+、-の中間すなわちゼロに近くなる。このとき、定常状態でNa⁺イオンは外から内へ流れ、Kイオンは内から外へ流れ互いに逆向きの両イオンの電流が等しいところで定常状態になる。

このそれぞれのチャネルのゲートがランダムに熱運動で開閉していると電位差はそれに伴ってゆらぐ。細胞1ヶの膜には数千ヶの各種イオンチャネルが存在する。ただ一種類のイオンチャネルのゲートしか開かないときは開いているチャネルの数が変わっても細胞内外の電位差は変わらない。少なくとも2種類のイオンチャネルがあって、それらを通じて細胞内外をイオンの“循環電流”が流れていることが電位差の大きなゆらぎを作り出す条件である。(3, 4)

ゴウリムシでは主役はKイオンチャネルとCaイオンチャネルで、定常状態でKイオンは外から内へ、Caイオンは内から外へ流れ、循環電流を形成している。その状況でKイオンチャネルのゲートが熱運動で開閉していると電位差の大きなゆらぎを生じる。このゆらぎをおこす力は循環電流の大きさに比例することが著者によって理論的に導かれた。実験によればゴウリムシの細胞内の電位は外の電位をゼロとすると、平均して約-30mVで電位のゆらぎ巾は平均して約2~3mVである。ゲートの開閉運動はランダムにおこるので電位ゆらぎも+-両方向にランダムである。

循環電流は各イオンの内外の濃度差を減少させるので、それを一定に保つためには前述のイオン

ポンプが常に働いていなければならない。結局、ATP分解の自由エネルギーを消費しながら、電位のゆらぎが作られるのである。

この電位のゆらぎから電位パルス信号を発生させるプロセスにはゲートが電位感受性をもつ第三のイオンチャネルが関与する。このゲートの開状態と閉状態との自由エネルギー差はゲートにかかる電位差すなわち電場の関数である。閉から開へ移る遷移確率が電場の指数関数に比例し、電場のゆらぎに応じて敏感に変わる。このアイデアによるゆらぎの増幅のプロセスを表現する理論は著者によってつくられた。(8)

詳細は省略するが、循環電流を介して生じた電位差のゆらぎ、電場のゆらぎはある程度の長さの空間時間相関をもつので、膜のある面積にわたって、電場依存性イオンチャネルのゲートが見かけ上協同的に開き、細胞内外の電位差のパルスが発生するのである。パルスの高さは5~10mVである。パルスの高さも時間間隔もランダムである。

このパルスがゴウリムシの細胞表面のある範囲にわたってのせん毛の逆打ちをおこす信号となる。このとき開いたチャネルを通してある量のCaイオンが外から内へ流れ、それが逆打ちをおこすのであるが、そのメカニズムの詳細はわかっていない。

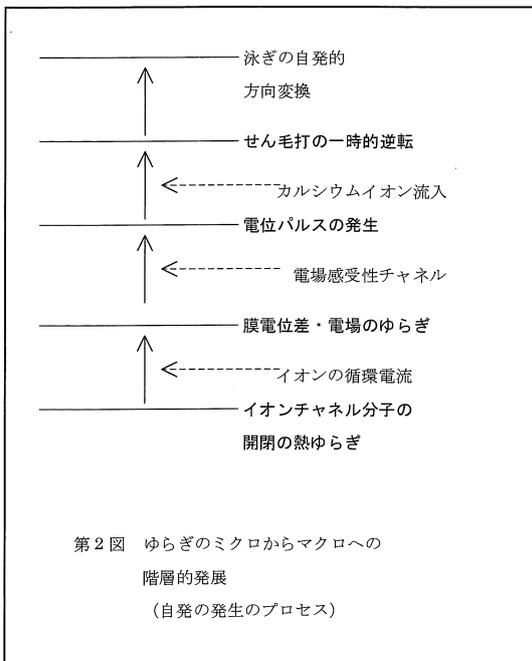
以上をまとめると、イオンチャネル分子のゲートの単純な熱ゆらぎから循環電流の存在を介して大きな電位差あるいは電場のゆらぎを生じ、それが電場感受性チャネルによって電位パルス信号に変換され、それがさらにゴウリムシ細胞のせん毛打逆転を生み、泳ぎの自発的方向変換をおこす。生物における“ゆらぎ”のマイクロからマクロへの階層的発展のよい例である。(第2図)(4)

ゴウリムシは泳ぎの自発的方向変換という生きていく上で必須の役割を果たす行動を生むために、わざわざ自由エネルギーを消費しながら、ゆらぎを増幅していることを強調したい。

すべての生物細胞が電位差の大きなゆらぎを作

っているわけではない。例えば情報伝達の役割を果たす神経細胞軸索は与えられたパルス信号だけを伝達しなければならない。ゆらぎは禁物である。確かに軸索における電位ゆらぎの中はゾウリムシの約1/100である。軸索の膜はNaイオンチャンネルとKイオンチャンネルをもっているが平生はKイオンチャンネルだけが開いてNaチャンネルは閉じている。循環電流がないのでゆらぎは小さく保たれているのである。

一般に細胞には循環電流のあるなしによって2種類、ActiveでNoisyな(電位ゆらぎの大きい)細胞とPassiveでquiet(静か)な細胞があるのではないか。例えば脳の神経細胞もゆらぎの観点からこれら2種類に大別されるのではないかと思われる。



4. 自発と個体数密度との関係

自発は環境からの刺激がなくても、すなわち環境からの特別の入力なしに、生物細胞が自分で何らかの行動の変化を示すことである、とした。しかし環境にも必ずゆらぎがあり、細かい変化が常におこっているであろう。

ゾウリムシの場合の自発の例として泳ぎの自発

的方向変換についてのべた。実験では小さな容器に多くのゾウリムシを含む培養液を入れて泳ぎを観察し各ゾウリムシの泳ぎの軌跡を記録し、例えば自発的方向変換の頻度を測定する。

この実験を行ったとき、方向変換の頻度が液中のゾウリムシの数密度(1ccに何びきいるか)によって変わること、数密度を極端に小さくすると方向変換がなかなかおこらないことがみつかった。以下の実験結果は愛工大での学生が行なった卒研でえられたものである。

もっとも典型的できれいな実験結果は情報通信工学科の1期生の2人(富田、伊藤)による卒研でえられた。非常に多くの回数の多数のゾウリムシでの観察によれば、個体数密度が1ccに約100びきるとき自発的方向変換の時間間隔の平均は約7秒であったが密度が、1ccに約3びきるとき、それは20秒以上となった。(1, 4, 9)

生物個体を対象とする実験で再現性のある結果をえることは一般的に難しい。実験のたびごとにゾウリムシの履歴、住んできた環境を完全に同じにはできなくて多少の違いがあるからである。ところが上の個体数密度を小さくすると自発的方向変換の頻度が小さくなる、時間間隔が長くなるという結果はその後の卒研で何度もえられた。故にこれは定性的には事実であるといえる。“自発的”とはいうけれども、そこで泳いでいるゾウリムシ細胞はお互いに影響し合っている。何らかの情報交換をしていると考えられる。

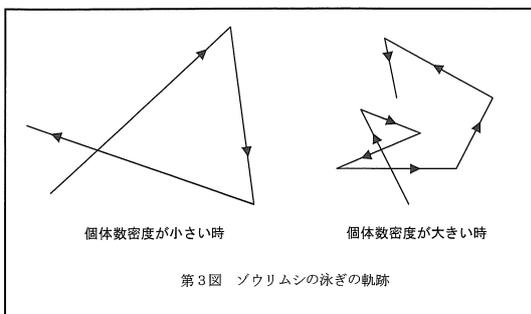
その情報の内容は何か?いくつかの可能性が考えられる。(1)ゾウリムシが分泌している何か特定の物質、(2)せん毛を打ちながら泳いでいるゾウリムシがおこす水の小さな振動(水中の一種の音波)、(3)ゾウリムシがそのまわりに作るゆらぐ小さな電場、などである。

それ故これらの可能性をしらべる実験が何度か卒研で行われた。(1)についてゾウリムシの増殖の過程での個体数密度の増加の影響をしらべる場合と密度が十分高くなったのを培養液でうすめて

しらべる場合とを比較すること、(2)については小さな音波を培養液に与えて影響をしらべる。

(3)については小さな交流電場を与えての実験などがある。どの場合についても、何年かにわたって実験をくりかえしたが一定の結果、再現性のある結果はえられなかった。いまのところ自発性に対する個体数密度の影響が何によるかはわかっていない。極めて重要な研究課題として残っている。とくに交流電場のゾウリムシの泳ぎに対する影響については個体数密度の影響とは別に興味深い結果がえられているが、それについては次の機会に報告したい。

多数のゾウリムシが泳いでいる培養液の温度を急に上昇あるいは降下させると、ゾウリムシの自発的方向変換の頻度はたちまち非常に増加し、温度をそのままに保つと、頻度は次第に減少し、温度変化の前の値に近いところまで下る。この頻度変化のし方は変化前の培養温度にどのくらい長い時間いたか、すなわち温度履歴に依存する。前にのべたように、環境変化に伴う自主的応答が自発の制御として現われる典型的な例である。(5, 6)



5. “自発”の意味

われわれが“自発的に”何かの行動をしたとき、自発の中に自らの意志によってという意味が含まれている。ところが上述のゾウリムシの自発的方向変換は分子の熱ゆらぎを源としてそれを増幅した結果おこる確率的現象であった。そこにはゾウリムシの意志など考える必要はない。ヒトの“自

由意志”にもとづく自発とは無縁であるように思われる。

ここで使ってきた“自発”は英語では“Spontaneous”である。そこで Spontaneous を英英辞典でしらべると2通りの意味がある。第1は“not planned but done because you suddenly wanted to do it”で、第2に“happening naturally”である。前者では明らかに意志が入っている。後者には入っていない。物理学でときどき使うのは第2の意味である。例えば Spontaneous symmetry break down が対称性の自発的破れであるように。Spontaneous という同じ言葉が上の2つの場合に使われるのは、昔は意志のあるなしはあまり気にしなかったためであろう。同じ“自ら”がみずからとおのずからと両方に使われることに似ている。自由意志が重要と考え、それを主張するようになったのは近代以後のことではなからうか。(4, 10, 11, 12)

ゾウリムシの“自発”とヒトの“自由意志”の間には断絶はないと考えたい。

実際ヒトは自発的行動が体内の状態のゆらぎにもとづく確率的過程を介して偶然起こった場合でも、自分の意志によると後づけして納得していることがあるのではないか。

バクテリアやゾウリムシのような下等生物の自発から、多くの段階を経て、ヒトの自発に至るまでのプロセスを研究することが生きものの生きものらしさの本質を理解することにつながると考えたい。

参考文献

- 1) 大沢 文夫；自主自発と個体差；複雑系のバイオフィジックス(共立出版)第12章155-192(2001)
- 2) 大沢 文夫；生物物理学は何をめざすか；生物物理とは何か(共立出版)第1章1-21(2003)
- 3) F.Oosawa；Spontaneous signal generation in living cells; Bull.Math.Biol. 63(2001)643-654
- 4) F.Oosawa；The Spontaneous Activity of living cells; Biosystems, (2008)Jan.issue.p1

- 5) Y.Nakaoka & F.Oosawa; Temperature sensitive behaviors of *Paramecium candidum*, *J.Protozool.*, (1977) 24,575-580
- 6) F.Oosawa & Y.Nakaoka; Behavior of micro organisms as particles with internal state variables, *J.Theor. Biol.*, (1977)66,747-761
- 7) T.Majima; Membrane potential fluctuation in *paramecium*; *Biophys.Chem.*, (1980) 11,101-108
- 8) F.Oosawa; Effect of field fluctuation on a macromolecular system, *J.Theor. Biol.*(1975)52,175-186
- 9) F.Oosawa ; Field fluctuation and signal generation in living cells; *Quantum Information*,(World Sci. Pub) pp,173(2001)
- 10) 大沢 文夫 ; 生物と物理 ; タンパク質核酸酵素 (共立出版) 51,1675-1677(2006)
- 11) 大沢 文夫 ; 生物物理学事始, 学問の系譜 (京大基研) 155-171(2005)
- 12) 大沢 文夫 ; 飄々楽学 (白日社) (2005)