

村瀬雅俊

〈京都大学基礎物理学研究所 606-01 京都市左京区北白川追分町〉

生命現象は、物質・エネルギー・情報の流れを伴った開放系における、一種の散逸構造として理解される。しかし同時に忘れてはならないことは、現存する生物システムが生命の誕生以来数十億年におよぶ進化過程を経た歴史的産物である、という事実である。どんなに些細に見える生命現象であっても、その生物学的意味を十分に吟味することが必要である。この点が、これまでの物理学・化学・工学等において行なわれてきた無生物システムにおける散逸構造の研究との大きな違いである。本稿の目的は、機械的に屈曲運動する真核生物の鞭毛・繊毛を、「機械」としてではなく「生き物」として捉えてモデル化することである。そのために特定の現象にだけ着目して、それを定量的に再現するモデルを模索することは行なわない。むしろ、様々な現象に秘められた真理をモデルの構築を通して追求し、その生物学的意味づけを行なうことが狙いである。

1. はじめに

オランダ人 Leeuwenhock は、原生動物が多数の細胞器官を使って泳ぎ回っているのを、顕微鏡下ではじめて観察した。今から 300 年以上前の、1675年のことである。¹⁾ この細胞器官が繊毛 (cilia) と呼ばれたのは、それから 100 年余り後のことである。さらに 100 年程経て、同じ細胞器官に対して鞭毛 (flagella) という用語も使われるようになった。現在では、細胞当たり存在する細胞器官の数とその運動機能の違いをもとに、二つの用語が区別して使われている。すなわち、多数の細胞器官が非対称的な屈曲運動をする場合には繊毛と呼ばれ、少数の細胞器官が対称的な屈曲運動をする場合には鞭毛と呼ばれている。ただ、このような区別はあくまで便宜的なものである。重要な点は、基本的には同じ構造を持ちながら、種によって多様な機能が見られるとともに、同一種が環境の変化に応じて多様な機能を示すことである。(大腸菌やサルモネラ菌などの細菌にも鞭毛がある。²⁾ これら原核生物の鞭毛は、その根本にある回転モーターによって回転しているだけで、本稿で扱う真核生物の鞭毛・繊毛に見られるような屈曲運動は起こらない。もちろん構造においても、両者は全く異なる。)

ところで、魚やヤツメウナギのような多細胞生物においても、屈曲運動が見られる。この場合には、二つの自律系すなわち神経系(様々な神経細胞の集団)と運動系(異なる筋肉の組み合わせ)が、外部環境(運動系が働きかける場である流体の状態)の拘束のもとで相互に制御しあいながら、全体として統合された運動状態を示している。これに対して、鞭毛・繊毛には神経も筋肉も存在しない。その

かわりに、細胞器官そのものが自律的な運動機能を持っており、この細胞器官が環境と相互作用することによって、運動状態が出現するのである。このように多細胞生物と鞭毛・繊毛とでは、環境と相互作用する自律系が二つであるか一つであるかといった違いはある。しかし、どちらの場合も、トップダウン的な指令系によって運動が発現しているのではなく、ボトムアップ的に運動状態が自己組織化しているという共通な特徴がある。ここで、トップダウンとは、全体としての運動状態が念頭にあって、局所的な運動則を規定していくことを意味しており、逆にボトムアップとは、局所的な運動則だけを規定しておき、全体としての運動状態は環境との相互作用を通して自己組織化していくことを意味している。

このような視点は、モデルの設計に際して特に重要な意味を持つ。つまり、モデル設計者はモデルの局所的な運動則のみを与えるだけで、全体的に運動の自由度を制限するような制御機構を導入しないように心掛ける必要がある。そのように心掛けることにより、モデルにはいくつもの内部状態が可能となる。この多重な内部状態の存在を通して、私達は、同一環境下でも異なる振舞をする生物種の違い、あるいは、同一種が異なる環境に応じて示す運動機能の多様性を解釈することができる。そのために、個別な現象をばらばらに取り扱うのではなく、むしろ、多様性そのものに隠された基本原理を追求することが、鞭毛・繊毛という生物システムの理解につながると考えられる。本稿では、このような視点に立って、筆者らが行ってきた鞭毛・繊毛運動に関する理論的研究の成果を解説する。

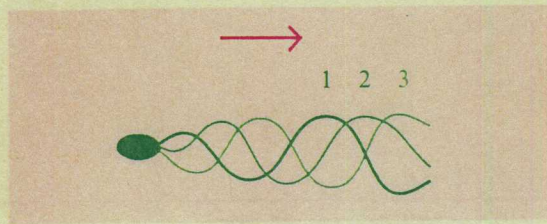


図1 鞭毛運動. 鞭毛では平面的な屈曲運動が時間と共に鞭毛の根本から先端に向かって伝播する(1→3).

2. 典型的な鞭毛運動とその形成・伝播機構

鞭毛は、動物の精子、植物の遊走子、単細胞藻類、原生動物の鞭毛虫類などに見られる細胞器官である。いずれの場合も、溶液中における細胞体の移動が目的である。多くの鞭毛は、図1に示したように、2次元平面的な屈曲を根本から先端に向かって伝播する。³⁾ この屈曲の形成・伝播がどのようにして起きているかを、図2に2本の棒で模式的に示す(詳細な構造と運動機能は4, 5節で述べる)。2本の棒は、一定の間隔を保つように平行に置かれている(a)。それぞれの棒は伸び縮みしないが、滑り運動によって互いの位置をシフトできる。また、棒自体は弾性的に屈曲できる。もちろん、滑り運動が棒全体に起こっても、屈曲は形成されない(b)。しかし、仮に棒の中央付近でのみ滑り運動が起き、それ以外の場所では滑り運動が起きないとすると、屈曲は滑っている領域の両側で生じる(c)。さらに、この滑っている領域が、棒に沿って伝播すると、屈曲も伝播することになる(d)。この屈曲運動の形成・伝播機構は、実は次節で述べる多様な運動機能すべてに共通なのである。

3. 鞭毛・繊毛の多様な運動機能

多様な運動機能は、さまざまな鞭毛・繊毛において見られる。例えばハワイ産ウニ精子の鞭毛では、運動が定常的に起こるのではなく間欠的に起こる。⁴⁾ これによって、精子の進行方向が微妙に調節される。鞭毛虫 *Crithidia* では、屈曲の伝播方向が自律的に逆転する。⁵⁾ その結果、細胞体の進行方向が反転する。この鞭毛をレーザービームで細胞体から切断すると、切断された鞭毛においても屈曲の形成・伝播が起きる。そればかりでなく、屈曲の伝播方向が自律的に逆転する。⁶⁾ さらに、二つの屈曲波が互いに逆方向に伝播し、衝突することがある。⁷⁾ 衝突後は、二つの屈曲波が消滅するのではなく、最終的にはどちらか一方の屈曲波が伝播をつづける。昆虫の精子は、標準的な精子(例えばウニ精子)に比べて20倍以上も長い鞭毛を持つ。このような長い鞭毛では、鞭毛全体が統制の取れた運動をするのではなく、数箇所ですべて異なる振動数、波長、振幅が見られる。⁸⁾

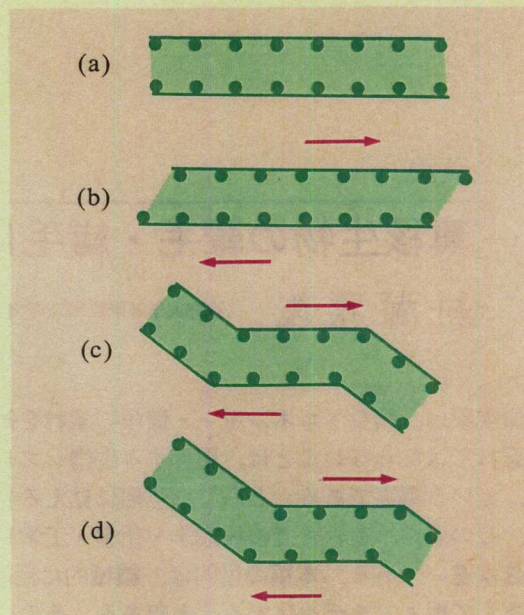


図2 2本の棒の滑り運動と屈曲運動。(a)2本の棒が平行に置かれている。(b)滑り運動が棒に沿って均一に生じてても、屈曲は形成されない。(c)滑り運動が局所的(例えば、棒の中央付近)に生じると、その両側で屈曲が形成される。(d)滑っている領域が右にシフトすると、屈曲も右にシフトする(M. Murase: *The Dynamics of Cellular Motility* (Wiley, Chichester, 1992)より)。

繊毛は、原生動物の繊毛虫類、多細胞生物の初期胚、貝類の鰓、哺乳類の気管や卵管などに見られる。溶液中における細胞体の移動のほか、異物の排除や卵の輸送が目的である。多くの繊毛は、ボートのオールのように全体がまっすぐなままで、その根本だけが角度を変える有効打(effective stroke)と、根本に生じた屈曲が先端に向かって伝播しながらもとの状態に戻る回復打(recovery stroke)とを交互に繰り返す³⁾(図3)。この有効打と回復打が同一平面で起こる場合と、それぞれ異なる面で起こる場合がある。ゾウリムシの繊毛は、このいわゆる振動型繊毛の例である。⁹⁾ それ以外にも、様々な運動様式が知られている。繊毛虫 *Euplotes* では、休止期をはさんでバーストと呼ばれる頻打現象が見られる。¹⁰⁾ また、哺乳類の気管にある繊毛では、有効打が終わった後に回復打がすぐにはじまらずに、運動がいったん休止する。この休止状態にある繊毛に、微小なガラスピペットを用いて機械的刺激を加えると、繊毛運動が開始する。ただし、繊毛によっては、ある特定方向(例えば、回復打方向)の刺激に対して選択的に応答することも報告されている。¹¹⁾ このいわゆる興奮型繊毛は、異物が存在しているときにのみ運動することができ、異物排除機構として極めて効率的に機能することができる。

このように、鞭毛・繊毛は、生物種間で非常に多様な運動機能を示す。また、同一種の運動機能が、環境に応じて多様に変化する。

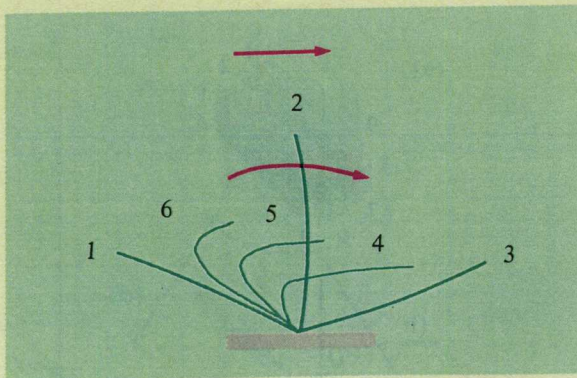


図3 繊毛運動。繊毛では有効打(1→3)と回復打(4→6)からなる非対称的な屈曲運動が起きる。

ところで、繊毛は細胞表面に2次元格子を形成するように多数はえている。この繊毛集団の運動は、すべてが位相差0で同期しているのではなく、ある特定の繊毛列上では確かに位相差0の同期現象を示しているが、別の方向の繊毛列上では、一定の位相差を保った同期現象を示している。このため、繊毛集団においても波動現象が見られ、これをメタクロナル波と呼んでいる(図14参照)。もちろん、このメタクロナル波においても多様なパターンが多数報告されている。³⁾

4. 基本構造

鞭毛・繊毛は、共通の内部構造を持っている。図4は、細胞器官の横断面(右)と縦断面(左)をそれぞれの位置とともに示してある。先端部の横断面を見ると、9本のシングルレット微小管(周辺小管)が円筒を形づくるように配列し、その中心に2本のシングルレット微小管(中心小管)が位置している(a)。次の領域では中心小管の構成は変わらないが、各周辺小管がダブルレット微小管に取って代わっている(b)。9本の周辺小管は、便宜的に時計回りに1番から9番まで番号付けされている。各周辺小管から、二つの腕が時計回りに突き出ている。この腕は、ATPの高エネルギーリン酸結合を加水分解しながら力を出す運動タンパク質であることから、ダイニン(dynein: dyneは力の単位, inはタンパク質の意)と呼ばれている。¹²⁾ ダイニンは、各周辺小管にそって空間的に周期性を保って配列している。このダイニンの存在する能動領域は、鞭毛・繊毛構造の大部分を構成している。周辺小管同士は、ネクシン(nexin)によって連絡している。また、スポーク(spoke)によって周辺小管と中心小管が相互作用している。これらネクシンやスポークは、周辺小管同士に生じた滑りに対して抵抗になっていると考えられている。さらに根本側の領域では、基板(basal plate)と呼ばれる構造が周辺小管と連結している(c)。この構造によって、根本側では周辺小管同士の

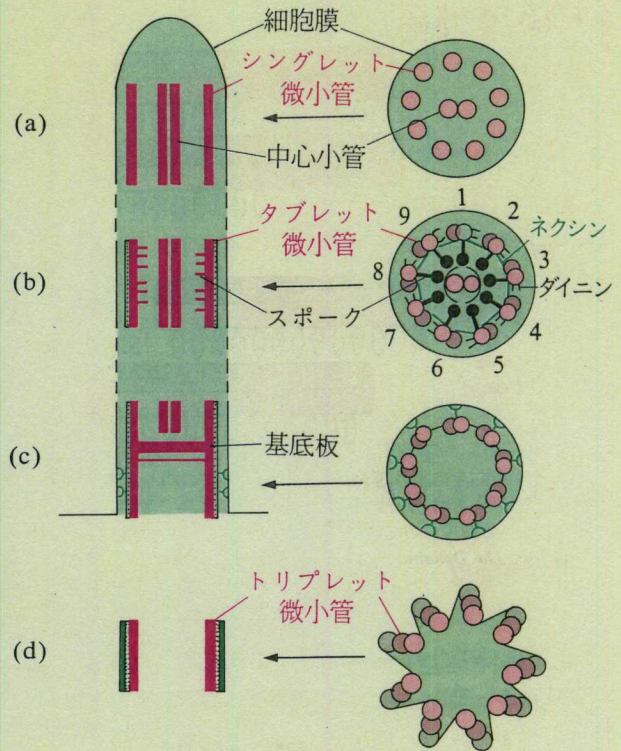


図4 鞭毛・繊毛の基本構造。細胞器官の先端から根本にかけて(a)→(d)、それぞれ縦断面(左側)と横断面(右側)の構造が示されている(M. Murase: *The Dynamics of Cellular Motility* (Wiley, Chichester, 1992)より)。

滑り運動は制限されている。細胞表面下では、各周辺小管は、トリプレット微小管からなる基底体(basal body)に連なっている(d)。

5. 滑り運動と屈曲運動

多様な屈曲運動機能は、周辺小管同士の滑り運動という共通な機構によって実現されていることは、2節で簡単に触れた。この滑り運動は、筋肉において調べられている運動機構と基本的に同じである。つまり、ダイニンがATPのエネルギーを使って力を出すと、隣合う周辺小管同士の間に滑り運動が生じる。この能動的な滑り運動は、常に1方向である¹³⁾(図5)。その結果、 N 番目の周辺小管が $N+1$ 番目の周辺小管を根本側から先端部に向けて滑らせる。界面活性剤を用いて除膜した細胞器官に、さらにタンパク質分解酵素のトリプシンで処理すると、ネクシンやスポークが分解され、周辺小管同士の結合が弱くなる。ここで、ATPを加えると細胞器官から微小管が同一方向へ滑り出すのである¹⁴⁾(図6(b))。これは、どのダイニンも同等に滑り力を発生していることを示している。

実際には、鞭毛は図6(a)に点線で示した平面上で屈曲運動をする。¹⁵⁾この平面の右側にある1—5番の周辺小管上のダイニンの向きは、左側にある6—9番の周辺小管上の

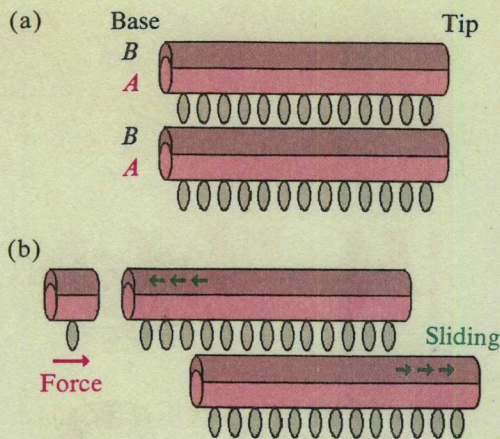


図5 周辺小管同士の滑り運動. 2本の周辺小管の滑り運動は, 常に相手の周辺小管を押し出す方向に動く(a→b). 各周辺小管から出ている突起は, ダイニンを表している. 左側が, 細胞器の根本側に対応している(M. Murase: *The Dynamics of Cellular Motility* (Wiley, 1992) より).

ダイニンの向きと逆になる. その結果, 両者のダイニンは互いに拮抗する運動機能を示すことになる. (図6(c), (d)). つまり, 一方のダイニンによる滑り運動は, 他方のダイニンによる滑り運動によって解消される. 逆に言えば, 両者のダイニンが共に同時に活性化したのでは, 効果的な滑り運動は生じない. 一方が活性化しているときは, 他方が不活性化しているように, 時間的制御機構が働かなければならない. また, 屈曲運動が平面的に起こるために, 9本の周辺小管をそれぞれ独立に取り扱う必要はなく, 図2で模式的に示したように, 2本の棒によって細胞器を単純化することが可能となる. 図6(c), (d)では, 8-3番の周辺小管(上半分)と4-7番の周辺小管(下半分)が, それぞれ一体となって前後に滑り運動をしていることに対応する.

ところで, 先に図2(b)や5(b)で示したように, 一方向の滑り運動が均一に起こっても屈曲は形成されない. つまり, 屈曲が形成されるためには, 滑り運動が周辺小管に沿って不均一に起こるように, 空間的制御機構が働かなければならない(図2(c), (d)および図7参照).

6. 基礎方程式

基礎方程式の導出にあたっては, 次のような仮定をする. (1) 鞭毛・繊毛の内部構造として, 図7に拡大したような2本の繊維からなるシステムを考える. (2) それぞれの繊維間隔は一定に保たれ, かつ伸び縮みしない. このため, 周辺小管の滑り量 x は屈曲角度 θ に比例する. (3) Reynolds 数が非常に小さいために, 慣性項は無視できる. (4) 屈曲は2次元平面上で起きる. これらの仮定をもとに, 1本の鞭毛・繊毛に対してモーメントの釣り合いが, 次のような4階の偏微分方程式で与えられる.¹⁶⁾

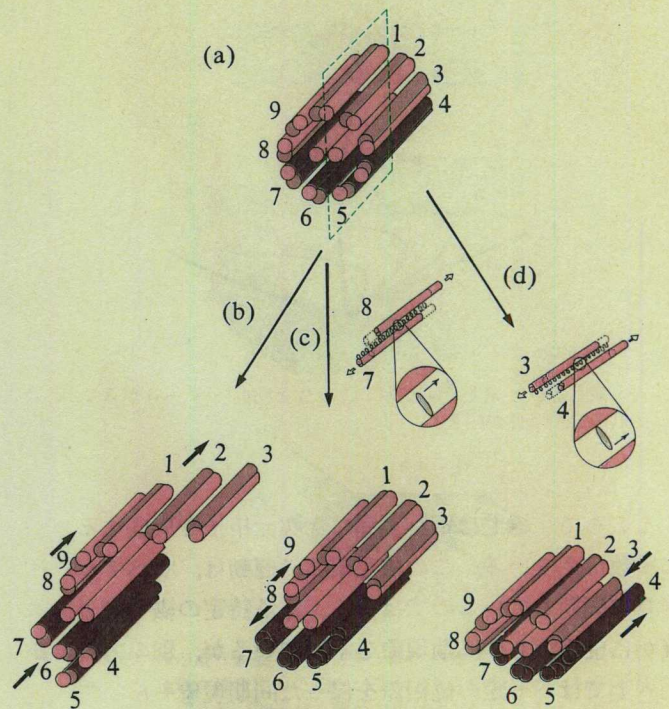


図6 (a) 細胞器の基本構造(9本の周辺小管には時計回りに番号が付けられている)と屈曲面(緑線で示してある). (b) トリプシン処理によって, 各周辺小管同士の結合が弱くなると, 滑り運動がどの周辺小管でも起きるために, 細胞器が伸張するようになる. (c) 細胞器の構造が保たれ, さらに平面的な屈曲が起きる場合に, 7-8番の周辺小管の間で能動的に滑り運動が生じると, 8-3番(上側半分)の周辺小管の組と4-7番(下側半分)の周辺小管の組が相互に逆方向に移動する. (d) 逆に, 3-4番の周辺小管の間で能動的に滑り運動が生じると, 周辺小管の位置関係が逆転する.

$$C \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial^2 F}{\partial s^2} + E \frac{\partial^4 x}{\partial s^4} = 0. \quad (1)$$

ここで, x は鞭毛内部に生じた滑り量, F は唯一の非線形関数で滑り力(能動的な力と受動的な力の和), s は鞭毛に沿った空間座標, C は溶液の粘性抵抗, E は細胞器の弾性係数をそれぞれ表す. 式(1)の物理的意味は, 第1項が法線方向に働く粘性抵抗, 第2項が隣接する領域との関係において決まる正味の滑り力, 第3項が曲がりに対する復元力である. 内部で発生する滑り力が鞭毛に沿って不均一であるために曲がりが生じ, それが粘性抵抗と屈曲に対する復元力と釣り合うのである.

式(1)は, 見方を変えると x の時間発展が, 近接的(第2項)および大域的(第3項)空間相互作用によって支配されると捉えられる. この2種類の相互作用に関して, 前者が能動的な力発生機構を含むためにシステムを不安定化しているのに対して, 後者は受動的な復元力によってシステムを安定化させている. このため, システムは常に内在的なフラストレーションにさらされることになる. この状況は, 時空カオスを生じる蔵本-Sivashinsky 方程式と似ている.^{17, 18)} この方程式は, 1次元的に結合した振動子の位

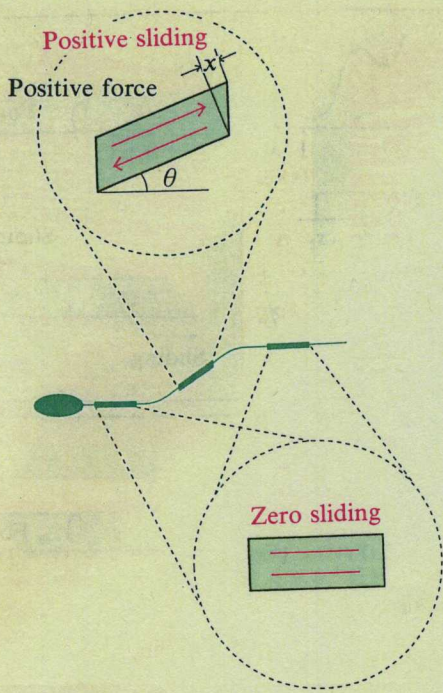


図7 滑り運動と屈曲運動。滑り運動が細胞器官に沿って不均一に起こることによって屈曲が生じる。

相不安定性や2次元的に伝播する興奮波動の波面不安定性に関連して導出されたほか、様々な物理現象との関連が明らかになっている。

式(1)のもう一つの特徴は、空間反転($s \rightarrow -s$)に対して対称性が保たれることである。これによって、屈曲は空間座標の正方向にも負方向にも伝播する可能性がある。

7. 従来のモデル

モデルを構築する場合、式(1)の非線形項 F にどのような形を与えるかが重要なポイントとなる。Machin は、 F に x の一般的な関数を与えて、運動機能が発現するためには、有限長の鞭毛の両端がどのような力学特性を満たすべきかについて解析を行なった。¹⁹⁾ もちろん、この時代においては今では常識となっている微小管の滑り運動説が確立しておらず、そのために変数や境界条件に対して若干の修正が必要である。しかし、そのような修正は Machin の行なった解析結果の本質を左右するものではない。

Brokaw は、滑り運動説に基づいて F に次のような関数を与えた。²⁰⁾

$$F = -m\kappa(t-\tau) - kx^3. \quad (2)$$

ここで、 m 、 k 、 τ は定数、 κ は曲率 ($=\partial x/\partial s$) である。以下、この種のモデルを曲率制御モデルと呼ぶ。右辺第1項は、時間遅れを伴った能動的な滑り力の発生機構であり、現在の力発生量が τ 時間過去の鞭毛の形によって制御されることを示している。第2項は、振幅を安定化させる目的で経験的に導入された非線形項であり、滑り運動に対する

復元力に相当する。もちろん、能動的な滑り力が曲率に比例するのではなく、ある値に飽和するように非線形性を導入すれば、滑り運動に対する復元力は線形でよい。いずれにしても、このような時間遅れを伴う制御システムは、時間遅れ τ に支配される周期を伴った振動現象を示す。また、屈曲の伝播方向は、右辺第1項の符号によって一意的に決まる。その物理的意味は、曲率 κ は滑り量 x の勾配 ($=\partial x/\partial s$) であるため、式(2)は空間座標 s の反転 ($s \rightarrow -s$) に対して非対称となり、屈曲の伝播方向が規定されてしまうのである。

このように、曲率制御モデルは、屈曲波を一定方向に伝播する制御機構をトップダウン的に式(2)によって与えたことになる。その結果、システム全体の運動の自由度が対称性に関して制限されてしまう。実際、鞭毛によっては屈曲波の伝播方向が自律的に逆転したり、お互いに逆向きの屈曲波が衝突する。このような現象に対して、この曲率制御モデルは何の説明も与えてくれない。さらに、このモデルでは、環境の変化(例えば、溶液の粘性の変化や流体の流れ)に対する応答性が極めて悪い。生物の進化過程において、このような融通のきかないトップダウン的な制御機構を選択してきたとは、とても考えられない。そこで、次節ではボトムアップ的なモデルの構築を試みる。

8. 興奮性素子モデル

本節では、1本の鞭毛・繊毛を1次元の非線形素子集団として捉えた上で、1個の素子に対して具体的に運動則を与える。つまり、先に指摘した時間的制御機構や空間的制御機構の実体を、局所的な運動則として与える。

まず、素子としては、互いに逆に向き合う1組のダイニンと線形の復元力を持つ弾性要素(線形バネ)からなる複合素子を考える。ここで、1組の逆向きダイニンは、互いに拮抗する滑り力を出す。ダイニンには活性化状態と不活性化状態がある。これを0と1を取る2値関数 n で表現する(図8の2値関数 n を参照。添字 I と II は互いに逆向きのダイニンを示す)。滑り量 x は便宜的に0と1の範囲に規格化する。

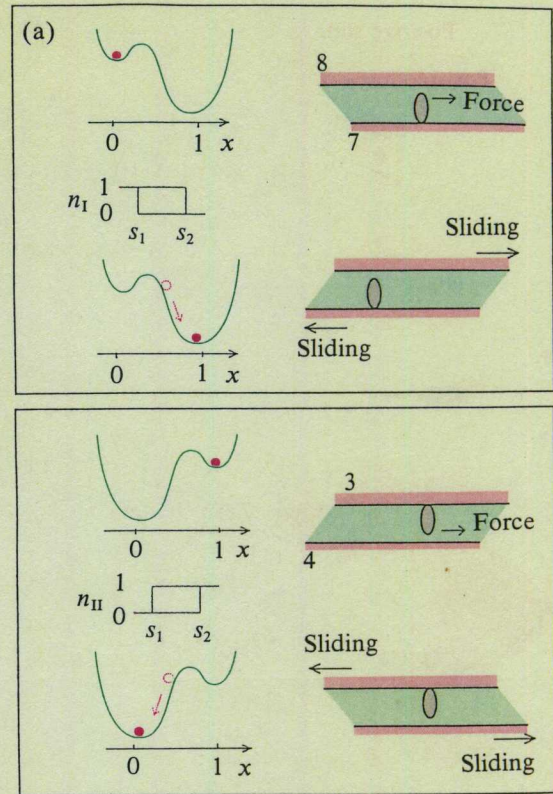
次に、この素子の構成要素であるダイニンに局所的な運動則として、ヒステリシススイッチ機構と興奮性を仮定する。ヒステリシススイッチ機構は、次のような状況に基づいている。ダイニンには極性があり、1方向にのみ能動的な滑り力を出す。これによって、2本の周辺小管同士に滑り運動がある程度生じると、ダイニンが不活性化状態にス

図8 興奮性素子モデル. 各図の左側には, 二つの拮抗する運動タンパク質(ダイニン)が, 4次型力学ポテンシャル関数上の粒子の運動として示してある. 各図の右側には, 対応する周辺小管同士の滑り運動を示してある. ダイニンの向きは突起で示してある. 滑り量 x は0と1の間に規格化してある. また, ダイニンは活性化状態1と不活性化状態0をヒステリシスのスイッチする. S_1 と S_2 はダイニンの状態がスイッチする位置を示す.

イッチする.²²⁾ いったん不活性化状態になったダイニンは, 周辺小管がもとの位置にリセットされないかぎり, 活性化状態にはなれない. つまり, ダイニンの状態変化は空間座標 x と履歴による.²³⁾ これによって, 時間的制御機構を表現できる. 図8の S はダイニンの状態がスイッチする位置を示す. 添字1と2は活性化と不活性化のスイッチが異なる位置で起きることを示す(以下のシミュレーションでは $S_1=0.2, S_2=0.8$ を採用する).

一方, ダイニンの興奮性は, 周辺小管同士の滑り運動が不均一に生じるために重要である. つまり, 1箇所で生じた滑り運動は, その運動方向と同じ極性を持ったダイニンを活性化状態にスイッチする. しかし, この興奮性によって, 同一極性を持ったすべてのダイニンが一斉に力を出すのではなく, ある限られた領域のダイニンのみが力を出す.²²⁾ これによって不均一な滑り運動が形成され, 結果的に屈曲運動が起きる. そのために, 活性化状態のダイニンには, 準安定状態と安定状態を仮定する. これを4次型力学ポテンシャル関数によって表現する.^{23,26)} これによって空間的制御機構が表現される.

ここで, 逆向きの興奮性ダイニンからなる非線形素子の特性を, 4次型力学ポテンシャル上の粒子の運動によって考察してみよう. まず, 弾性要素のバネ定数が小さい場合を考える. 図8(a)にあるヒステリシス特性と4次型力学ポテンシャルは, 正方向のダイニンの特性を表す. 一方, 図8(b)にあるヒステリシス特性と4次型力学ポテンシャルは, 負方向のダイニンの特性を表す. 対応する周辺小管の滑り運動は, 各図の右に示してある. 黒丸は力を出しているダイニンの位置を示す. 初期状態として図8(a)の上の場合を考えてみる. この場合, 正方向のダイニンが力を出せる状態になっているのであるが, ダイニンが力学ポテンシャル上の準安定点の近傍にあるために, 外力が正方向に働かないかぎり, 滑り運動は開始しない. しかし, 正方向の外力によってダイニンが力学ポテンシャルの障壁を越えると(図8(a)の下), 滑り運動が能動的にはじまる. 滑り運動が終了すると, そのダイニンがヒステリシス特性に従って, 不活性化状態に遷移する. 入れ替わって, 負方向のダイニンが力を出しうる状態に遷移する(図8(b)の上). この時, ダイニンが力学ポテンシャル上の準安定点の近傍にあるために, この状態にとどまる. しかし, 負方向の外力が働くと, 逆方向の滑り運動を開始する(図8(a)の下).



つまり, この素子は, 初期に与えられた微小な滑り量を, その向きに拡大する特性をもつ. また, 素子としては二つの安定状態をとる(双安定).

一方, この非線形素子において, 弾性要素のバネ定数が大きくなると, 二つの安定状態が常に不安定化するようになり, 自励振動が起こる. もちろん, 力学ポテンシャル関数を非対称的にとることもできる(10節参照). このように, このモデルの特徴は, 少ないパラメータで様々な非線形特性が表現できる点である.

9. 鞭毛モデル

鞭毛モデルとして, 前節で構築した非線形素子(ここでは双安定素子)を1次元的に紐状に配列する.^{23,25)} 具体的には, 基礎方程式(1)の非線形項 F を次のように与える.

$$F = D_I n_I + D_{II} n_{II} - k(x - x_0). \quad (3)$$

k はバネ定数, x_0 はその平衡位置, D はダイニンの能動的力(力学ポテンシャル関数の滑り座標 x による微分によって与えられる), n はダイニンの活性度を示す(n が1の時は活性化状態, 0の時は不活性化状態). 添字 I と II は互いに逆向きのダイニンを示す. このモデルの両側は, 自由端の境界条件とする. 初期条件は左端に若干の歪みを入れ, それ以外の領域はまっすぐな鞭毛とする.

図9に, x の時間・空間プロットを示す($x > 0.5$ の領域を黒く表示してある). 黒と白の領域が, それぞれ左から

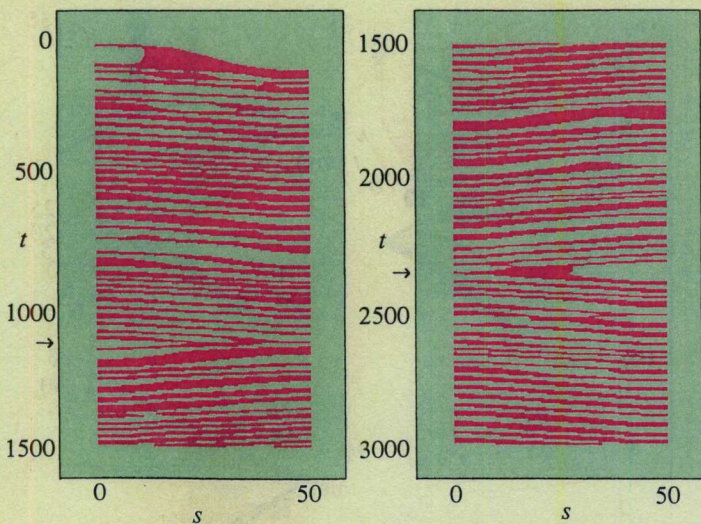


図9 鞭毛モデルのシミュレーション例。xの時間・空間変化を示すために、 $x > 0.5$ の領域を黒く塗りつぶしてある。横軸が空間 $s(\mu\text{m})$ で、縦軸が時間 $t(\text{ms})$ である。二つの矢印はそれぞれ屈曲波の伝播方向が逆転しているのを示している。

右に移動している。これは、初期に鞭毛の左端に与えた歪みが右端に伝播し、この動的な変化が呼び水となって、屈曲の形成と伝播が起こっていることを示している。このモデルは一様な双安定素子集団であるため、運動状態が持続することは不思議に思われるかも知れない。初期条件としてまっすぐな鞭毛を仮定すれば、いつまでも鞭毛運動は開始しないからである。ところが、いったん運動状態が開始されると、その運動状態は継続する。その理由は、基礎方程式(1)が2種類の空間相互作用を含んでいることによる。つまり、システムの安定化と不安定化が、空間相互作用を介して共存するために、ある運動状態が別の運動状態をつぎつぎに起動しているのである。

このように内在的なフラストレーションが、システムを駆動しているため、持続している運動状態は厳密には定常ではない。その影響として、屈曲の伝播速度が鞭毛にそって必ずしも一定ではない。さらに、矢印で示したように、屈曲の伝播方向が自律的に逆転する。二つの逆向きの波がぶつかり合う時、大きい波が選択されているようである。そこで、二つの同等な波を逆向きに伝播させたところ、ソリトンのように透過した(図10)。衝突後の屈曲波の伝播速度が、衝突前に比べて速くなっているのは、衝突時に多くの素子においてダイニンの活性化がトリガーされたからである。

ところで、多くの鞭毛に見られるように、一方向的な屈曲波の伝播現象を再現するには、どのようにモデルを改良すればよいだろうか。鞭毛には細胞器官にそって際だった構造の異方性がある(図4参照)。頭部には基板と呼ばれる弾性体があり、先端にはダイニンの存在しない終末部がある。そこで、鞭毛モデルの頭部に、基板に相当するバ

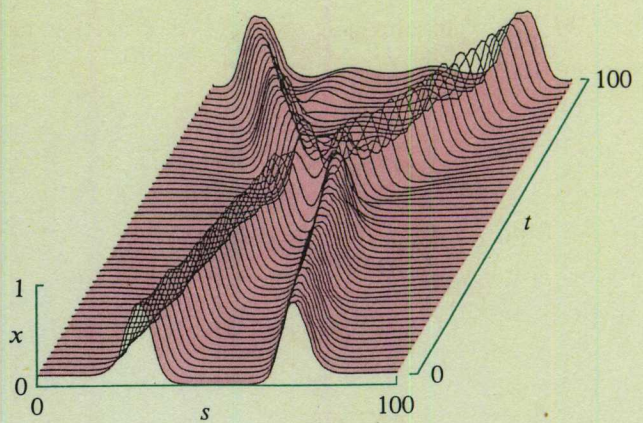


図10 屈曲波のソリトンの挙動。二つの互いに逆向きの屈曲波が衝突し、透過する。滑り量 x を時間・空間に対してプロットしてある (M. Murase: *The Dynamics of Cellular Motility* (Wiley, 1992) より)。

ネを挿入してみた。ところが、これだけでは屈曲波の逆転を押さえることはできなかった。そこで、2割程度のダイニンのない領域を挿入したところ、一方向的な屈曲波の伝播現象が再現された。実際、鞭毛の長さの1割から2割程度の終末部が、一方向的な屈曲伝播波をしているウニ精子の鞭毛に存在している。²¹⁾

ここで、一つの問題が残されていた。それは、レーザービームで鞭毛の終末部を切除すると、運動状態は乱れるが屈曲の伝播はなお同一方向に見られるということであった。²⁸⁾ そこで筆者らは、構造の異方性とは別に、ダイニンの機能自体が場所によって異なっている可能性を予測していた。この予測を裏付ける実験事実が最近報告された。²⁹⁾

10. 繊毛モデル

繊毛運動を再現するモデルとして、図11(a)にあるように、二つの互いに逆向きのダイニンに非対称性を導入する。²⁵⁾ これによって、各素子の運動が、時間的な非対称性を示すようになる。(図の左は、根本の強いバネによる復元力とダイニンの能動力をもとに合成した力学ポテンシャルである。図の右は、繊毛の能動領域におけるダイニンの力学ポテンシャルである。ここで、IとIIは二つの相反するダイニンを、また、1と2は根本側ではダイニンIIに対して、また能動領域ではダイニンIに対して、それぞれパラメータを変えて得られる二つのオプションを示す。) また、繊毛軸にそった構造上の異方性を、鞭毛の場合と同様に考慮する(図11(b))。もちろん、この構造上の異方性をダイニンの機能上の異方性に置き換えてもよいし、両者が混在していても構わない。いずれにしても、これによって屈曲波の伝播方向が逆転することを防ぐことができる。ヒステリシススイッチ関数は、鞭毛モデルと同様のものを採用する(図8参照)。初期条件として、まっすぐな繊毛を選ぶ。

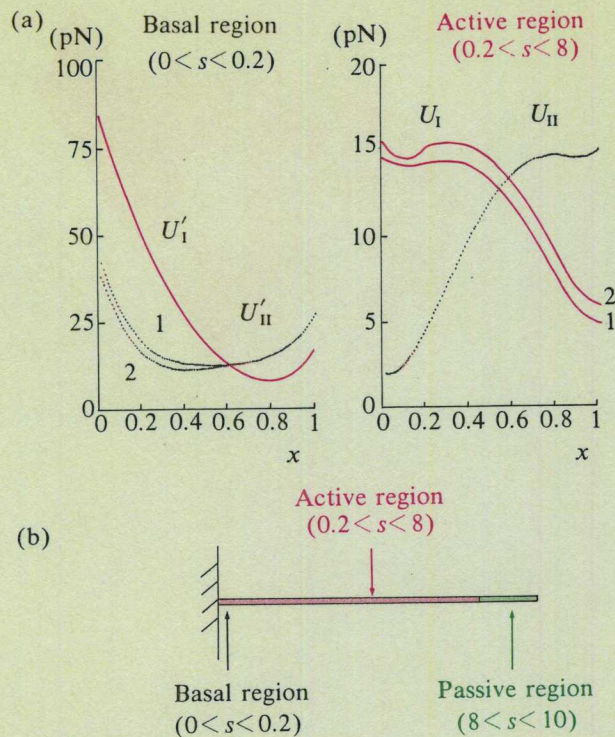


図11 繊毛モデル. (a) 二つの非対称的な力学ポテンシャル関数. 左側は根本側の力学ポテンシャル関数を, また右側は能動領域の力学ポテンシャル関数をそれぞれ示してある. 2つの拮抗するポテンシャル関数を, 実線(ダイニンI)と点線(ダイニンII)で示してある. 番号1と2はモデルのオプションとして使い分けしている(以下に示すシミュレーションを参照). (b) 繊毛モデルの構成 (M. Murase: J. Theor. Biol. 146 (1990) 209 より).

境界条件として, 根本側を固定端, 先端側を自由端とした. これは, 実際の繊毛が細胞表面に固定されている状況に相当している.

図12に, シミュレーションの結果を示す. まっすぐな繊毛が, 回復打(a)と有効打(b)を交互に繰り返している(図11(a)左ではダイニンIIに対して2, 右ではダイニンIに対して1のポテンシャルをそれぞれ選ぶ). 図12(a), (b)において, 左側は滑り量 x の時間・空間パターンを, また右側は繊毛波形のスナップショットを示している. このとき, 根本のポテンシャルエネルギーの形を若干変更すると(図11(a)左では1, 右では1のポテンシャルをそれぞれ選ぶ), 回復打を開始する直前で繊毛が運動を停止し, そのまま休止状態を保つようになる.

この休止状態の繊毛が, 外力に対してどのような応答性を示すかを調べてみよう. 外力として, 具体的に定常的な溶液の流れを想定する. そのために, 式(1)を次のように変形する必要がある.

$$C \left(\frac{\partial x}{\partial t} - \frac{\partial V}{\partial s} \right) + \frac{\partial^2 F}{\partial s^2} + E \frac{\partial^4 x}{\partial s^4} = 0. \quad (4)$$

ここで, V は繊毛の法線方向に働く流速成分である. 休止状態の繊毛に有効打の向きにあるしきい値以上の定常流を

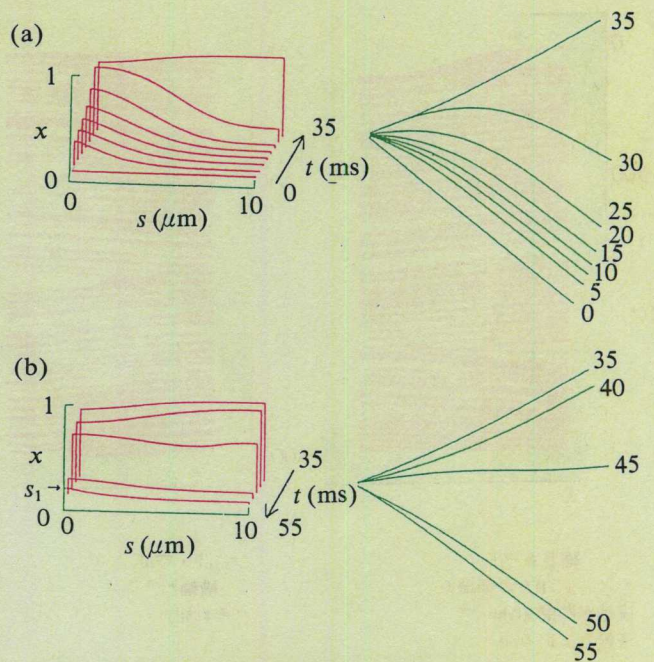


図12 繊毛モデルのシミュレーション例. このシミュレーションは, 図11(a)の左側の2番と右側の1番のポテンシャル関数を採用している. (a) 回復打における x の時間・空間変化(左側)と繊毛の形の変化(右側). (b) 有効打における x の時間・空間変化(左側)と繊毛の形の変化(右側) (M. Murase: J. Theor. Biol. 146 (1990) 209 より).

与えると, この繊毛があたかも振動型繊毛であるかのように, 回復打と有効打を交互に繰り返すようになった(図13(a)). しかし, 定常流を回復打の向きに与えても, 流速の大きさによらず繊毛の運動は開始しなかった. つまり, この繊毛モデルが, 刺激に対する方向選択的な応答性を示しているのである. このような特性を持った繊毛が集団を構成すれば, 繊毛運動が特定の繊毛列上をトリガーし, 繊毛集団上にメタクロナル波が発生すると考えられる²⁷⁾(図14).

一方, 力学ポテンシャルの組み合わせを少し変えて(図11(a)左では2, 右では2のポテンシャルをそれぞれ選ぶ), 前と同じように回復打の直前で運動を休止するようにモデルを構築することができる. しかし, この場合は回復打の方向にあるしきい値以上の定常流を与えることによってのみ, 運動を開始することができる(図13(b)). つまり, この繊毛モデルの刺激感受性は, 図13(a)の場合と全く逆なのである.

興奮性素子をもとに, 1本の繊毛モデルを構築したところ, このモデルが再び興奮性を示した. おもしろいことに, その繊毛モデルの刺激に対する方向選択的な応答性は, 素子の持つ応答性を単に拡大しているばかりではなく, 素子の多様な組み合わせによって, 運動機能がさらに多様になっているのである.

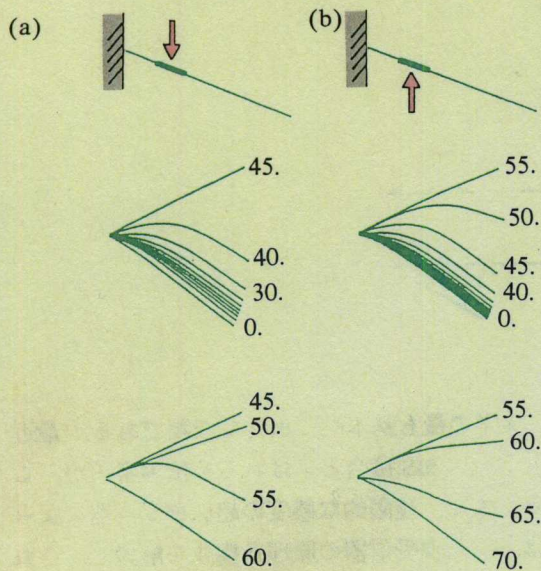


図13 休止状態の繊毛の定常流に対する影響。(a) 有効打方向(矢印の向き)の定常流に対して、振動的な応答を示す。図11(a)の左側の1番と右側の1番のポテンシャル関数を採用している。根本側のポテンシャル関数を2番から1番に変更すると、根本側のダイニンのスイッチが完全にもとの状態にリセットされないために、運動は持続せずに休止してしまう。矢印の向きの定常流は、この不完全なスイッチ状態をリセットする効果がある。(b) 図11(a)の左側の2番と右側の2番のポテンシャル関数を採用している。回復打方向(矢印の向き)の定常流に対して、振動的な応答を示す。能動領域のポテンシャル障壁を高くすることによって、運動の開始が阻害されてしまう。矢印の向きの定常流は、実質的にポテンシャル障壁を低くする効果がある。どちらの場合も、定常流が部分的に与えられているが(上の図で黒く示してあるところ)、重要なのは定常流を与える向きである。また、定常流の流速を速くすると、(a)の場合は振動数が遅くなり、(b)の場合は振動数が速くなる(M. Murase: J. Theor. Biol. 146 (1990) 209より)。

11. おわりに

生物は、環境と様々にかかわりながら常に進化している。この進化過程において、自然界はボトムアップ的なシステムデザインによって、限られた構成要素を多様に組み合わせ、生物機能の多様性を増大してきたのである。鞭毛・繊毛といった特殊な生物システムを理解する場合においても、多様な運動機能に着目しながらボトムアップ的なモデルの構築をおこなうことが重要である。具体的なモデルの構築を通して予想したように、運動性タンパク質であるダイニンの機能が場所に応じて異なっていることが、実験的に証明された。これこそまさに、モデル設計者の意図を越えた「非線形現象」である。

文献

- 1) M. A. Sleight: *The Biology of Cilia and Flagella* (Pergamon Press, Oxford, 1962).
- 2) 神谷 律, 丸山工作: 細胞の運動(培風館, 1992).
- 3) 馬場昭次: 細胞運動, 日本動物学会編(学会出版センター, 1974) p.

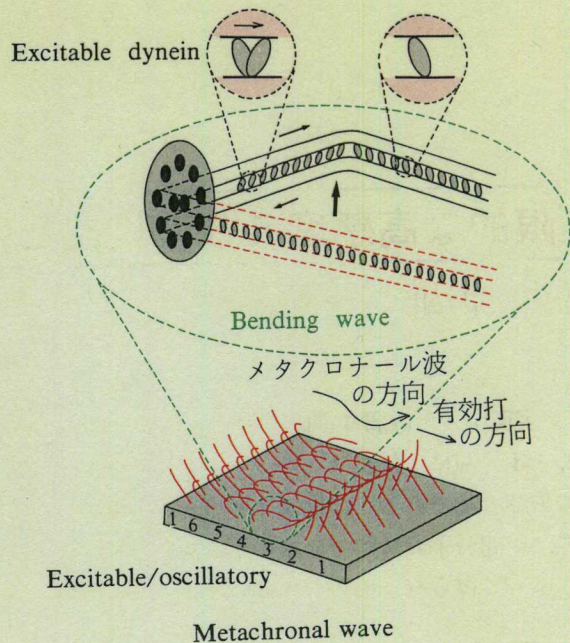


図14 繊毛のメタクロナル波とダイニンのメタクロナルの状態変化。上の図では、黒く示した丸は活性状態のダイニンを、また白く示した丸は不活性状態のダイニンを示している。下の図では、繊毛集団に見られるマクロな波動現象(メタクロナル波)を示してある(M. Murase: J. Theor. Biol. 146 (1990) 209より)。

79.

- 4) I. R. Gibbons: J. Musc. Res. Cell Motility (1986) 245.
- 5) M. E. J. Holwill and J. L. McGregor: Nature 255 (1975) 157.
- 6) S. F. Goldstein, M. E. J. Holwill and N. R. Silvester: J. Exp. Biol. 53 (1970) 401.
- 7) M. E. J. Holwill: J. Exp. Biol. 42 (1965) 125.
- 8) R. Rikmenspoel: J. Cell Biol. 76 (1978) 310.
- 9) 村上 彰: 細胞運動, 日本動物学会編(学会出版センター, 1974) p. 131.
- 10) M. A. Sleight and D. I. Barlow: Symp. Soc. Exp. Biol. 35 (1982) 139.
- 11) S. L. Tamm: Nature 305 (1983) 430.
- 12) I. R. Gibbons and A. J. Rowe: Science 149 (1965) 424.
- 13) W. S. Sale and P. Satir: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 74 (1977) 2045.
- 14) K. E. Summers and I. R. Gibbons: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 68 (1971) 3092.
- 15) P. Satir: Modern Cell Biol. 4 (1985) 1.
- 16) J. J. Blum and M. Hines: Quart. Rev. Biophys. 12 (1979) 103.
- 17) Y. Kuramoto: *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence* (Springer-Verlag, Berlin, 1984).
- 18) G. I. Sivashinsky: Acta Astronautica 6 (1979) 569.
- 19) K. E. Machin: Symp. Soc. Exp. Biol. 18 (1964) 421.
- 20) C. J. Brokaw: Biophys. J. 12 (1972) 564.
- 21) R. Rikmenspoel: J. Theor. Biol. 96 (1982) 617.
- 22) M. Murase and H. Shimizu: J. Theor. Biol. 119 (1986) 409.
- 23) M. Murase, M. Hines and J. J. Blum: J. Theor. Biol. 139 (1989) 413.
- 24) M. Murase: J. Theor. Biol. 146 (1990) 209.
- 25) M. Murase: J. Theor. Biol. 149 (1991) 181.
- 26) M. Murase: J. Theor. Biol. 154 (1992) 27.
- 27) M. Murase: *The Dynamics of Cellular Motility* (Wiley, Chichester, 1992).
- 28) C. K. Omoto and C. J. Brokaw: J. Cell Sci. 58 (1982) 385.
- 29) G. Piperno and Z. Ramanis: J. Cell Biol. 112 (1991) 701.