

## 研究課題別評価

### 1. 研究課題名 粘菌を用いた認識と形成の数理解析によるアプローチ

### 2. 研究者氏名 高松敦子

### 3. 研究の狙い：

生物系では、細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  振動に始まり、神経細胞の周期的発火、心筋細胞の拍動、蛍の周期的発光など、細胞レベルから個体レベルに至るまで、系や階層を超え至る所で振動現象が観察される。これらの現象は、数理的には、非線形型の振動現象として理解されているが、バネや振り子の振動現象（調和振動）との違いは、外から刺激を加えられても振動が停止したり振幅が変化するという点ではなく、速やかに自分の持っていたリズムに回復するという点、つまり、外乱に対する強さを持っている点にある。さらに、振動を発生する同じようなユニット（振動子）が互いに影響を及ぼし合う（相互作用する）と、協調し合いながら同調して振動する（同期現象）。振動子が多数集合し相互作用した系を結合振動子系というが、神経細胞集団、心臓（心筋細胞集団）、蛍集団などに見られる同期現象のメカニズムを説明する数理モデルとして注目されている。結合振動子系の簡単な数理モデルを用いた系による同期現象の理論的解析は非常に進んでいるが、汎用的なモデルであるが故に、実験結果との直接比較ができず、理論による結果に対する実証は困難であった。また、現実の系では、同期現象以外にも系の形や相互作用の様式に依存して、より複雑な振動パターンが観察されるはずである。

本研究では、マイクロ加工という細胞サイズの加工を可能にする技術を用いて、真正粘菌変形体の形を制御し、生きたままの細胞を用いた結合振動子系を構築することが目標であった。真正粘菌変形体は、細胞の厚みなどに非線形型の振動現象が見られ、細胞全体を結合振動子系として考えることができる。また、ニューロンや心筋細胞などと比較して実験系としての取り扱いが容易であるという利点がある。マイクロ加工技術により、粘菌振動子間の相互作用の強さなどを人工的に制御できるので、結合振動子系の汎用型の数理モデルによる結果と直接比較が可能である。この系を用いて、粘菌結合振動子系に見られる振動の時空間パターンを観察し、それらのパターンの真正粘菌における機能について考察する。汎用型の結合振動子系のモデルに着目しているので、得た結果を系や階層を超えた粘菌以外の系にも適用できる可能性があり、従来のドライな数理モデルに比べて、より現実的で、且つ系統的な実験結果を得られることが期待されていた。

### 4. 研究結果：

生きたままの粘菌細胞を用いた結合振動子系を構築するために、マイクロ加工技術を用いて粘菌細胞の形を自在にパターンニングする技術を確立した。これらの系は、振動子部（丸い部分）と結合部（振動子部をつなぐチャンネル部分）から構成され、振動子部で振動現象を観察し、チャンネル部分の幅で振動子間の相互作用を制御する。

リング状に配置した粘菌結合振動子系では、1つの形状（振動子の配置と相互作用強度を固定した状態）で複数の振動の時空間パターンが観察され、さらに、それらパターン間を自発的に遷移する現象が見いだされた。非線形科学の分野で「カオス的遍歴」として知られた現象に、これは近

い。「カオスの遍歴」であるかどうかを見極めるため、現在、実験データの精緻化を行い、解析中である。「カオスの遍歴」について生物系で系統的に示された例はこれまでになく、この現象の生物学的意義について考察する良いモデル系になると考えられる。

それぞれの振動パターンを、対称系の分岐理論を用いて数学的解析を行った。この理論では、系に幾何学的対称性さえあれば、系を構成する要素の詳細な数理モデルなしに、系全体が示しうる振動パターンのカタログを与えてくれるので、生物系のように数理モデル構築が困難な系に有用である。その結果、予想されたパターンのほぼ全てが観測されていたことがわかった。これは、系統的に制御された生物実験系で初めて実証された結果であり、対称性の分岐理論の有用性を示した。

さらに鎖状に配置した粘菌結合振動子系について、隠れた対称性を持つ振動の時空間パターンについて発見した。対称系の分岐理論による解析では、鎖状振動子系の中心についての軸対称的振動パターンのみが観察されるはずだが、片端から他端への進行する Traveling wave 型のパターンを始め、軸対称だけでは説明が困難なパターンがいくつか観察された。鎖状振動子系の両端を繋ぐ隠れ振動子を1つ配置したモデルを用いれば、これらの全てのパターンをシンプルに説明できることがわかった。これは、振動子系が鎖状に配置されているため、両端の振動子、つまり、境界条件により生成されるものと考えられる。これまでに、結合振動子系における境界条件について、理論的に考察した例は少なく、また、実験結果との対比も行われてきていない。Traveling wave は、ヤツメウナギやヒレを始めとした細長い生き物の神経活動パターンにも見られるが、境界条件を取り入れることにより、これらの系についても理論的考察が可能となるかも知れない。

次に、多重に示す振動パターンの生物としての意義を考察するために、粘菌結合振動子系に入力、つまり、外部刺激を与える方法として、多点温度刺激デバイスを開発した。温度刺激を与えるヒータ/センサーとしては透明抵抗体であるITO (Indium Tin Oxide) をマイクロパターンニングすることで作成した。ヒータによる加熱領域は粘菌振動子1個分の大きさ(=2mm)であり、また、多点温度をそれぞれに制御できるように設計してあるので、粘菌結合振動子系に複合的な刺激パターンを与えることができる。現在、このシステムを用いて、多重振動パターン間の制御を試みている。粘菌結合振動系への入出力関係を調べることによって、振動パターンの表す生物としての意義を考察することができると考えている。

## 5. 自己評価：

真正粘菌変形体を結合振動子系と捉え、生きた細胞系の構成、相互作用などのパラメータを人工的に制御することにより、これまでコンピュータシミュレーションなど机上の解析だけでは得られなかったより複雑ではあるが系統的な結果を得ることができた。一つの成果は、シンプルな汎用的数理モデルを用いて理論的に予想されてきた結果が、複雑であると思われていた生物系にも適用可能であることを示したことであり(対称系の分岐理論による解析など)、理論家や非線形科学の専門家の間で国際的に評価され、専門の教科書(M. Golubitsky and I. Stewart, 2002, The symmetry perspective, Birkhauser)やレビュー論文(I. Kiss and J. L. Hudson, 2003, AIChE Journal, 2234-2241)などに引用された。しかし、一方では、シンプルな数理モデルだけでは、今のところ記述できない現象があることを見いだしている(遷移現象、Traveling wave など)。これらについては、今後より精緻な実験データを取得することにより、新しい数理モデル構築へ向けてのフィードバッ

クができるだろう。むしろ、こちらが本研究の本命であり、3年間の研究期間ではその足掛かりを得た段階であり、ここで時間切れとなってしまったことは残念である。問題点は、これまでの研究は真正粘菌変形体のみを対象としてきたが、そこで得られた結果に一般性があるのか、つまり他の系にも適用できるのかという点である。今後の課題として、生物/非生物系を含めて、結果の一般性、汎用性を視野に入れた研究を継続し、生物実験系と数理/理論生物学分野の橋渡しの役割を果たして行きたい。

#### 6. 研究総括の見解：

本研究は「認識と形成」領域のひとつのチャレンジとして採択された。生物体の形成や修復のしくみを解明する手法としての数理解析の有効性が成果として示されることを期待したからである。しかし、アドバイザーや他の研究者の示唆や助言が十分に生かされず、真正粘菌を用いた非線形振動現象の数理解析にとどまり、その意味で現象解析の域を出なかった。非線形科学の領域では評価され得る成果が挙げられたとは言え、本研究課題を敢えて採択したチャレンジの適否は問われて然るべきだと考える。

#### 7. 主な論文等：

##### 原著論文

1. Takamatsu, A., Tanaka, R. and Fujii, T. (2003) "Hidden Symmetry in Chains of Biological Coupled Oscillators", submitted.
2. Takamatsu, A., Yamamoto, T. and Fujii, T. (2003) "Spontaneous Switching of Frequency-locking by Periodic Stimulus in Oscillators of Plasmodium of the True Slime Mold", to appear from BioSystems.
3. Takamatsu, A., Tanaka, R., Yamada, H., Nakagaki, T., Fujii, T. and Endo. (2001) "Spatio-temporal symmetry in rings of coupled biological oscillators of Physarum plasmodium", Phys. Rev. Lett. 87 078102.

##### 解説等

1. Takamatsu, A., Fujii, T. (2002) "Construction of a living coupled oscillator system of plasmodial slime mold by a microfabricated structure" Chap. 1.2 in Sensors Update Vol. 10, No. 1, 33-46, Wiley-VCH, Weinheim
2. 藤井輝夫, 高松敦子 (2001) マイクロ構造を用いたウェットシステムの構築, 生産研究 (東京大学 生産技術研究所 発行) 53, pp. 24-25.

ほかプロシーディングズ 4 件

##### 口頭発表

1. Takamatsu, A., Yamamoto, T. and Fujii, T. (2003) "Spontaneous switching of frequency-locking by periodic stimulus in oscillators of plasmodium of the true slime mold", 5th international workshop on information processing in cells and tissues. Lausanne, Switzerland.

2. Takamatsu, A. , Tanaka, R. and Fujii, T. (2003) 'Experimental evidence of hidden symmetry in a chain of coupled biological oscillators with plasmodial slime mold ', Dynamics Days Arizona, Twenty-Second Annual International Conference, Scottsdale, Arizona, USA
3. Takamatsu, A. and Fujii, T. (2002) 'Observation of response to stimuli in oscillating cells patterned by microfabricated structure ', The Sixth International Symposium on Micro Total Analysis System ( $\mu$  TAS), Nara, Japan.
4. Takamatsu, A., Tanaka, R., Yamamoto, T. and Fujii, T. (2002) 'Control of Oscillation Patterns in a Symmetric Coupled Biological Oscillator System ', 7th Experimental Chaos Conference, San Diego, USA.
5. Takamatsu, A. and Fujii, T. (2002) 'Resonant pattern in a coupled oscillator system of plasmodial slime mold by periodic force of temperature ', Gordon Research Conference on Oscillations & Instabilities in Chemical Systems, Oxford, UK.
6. Takamatsu, A., Yamamoto, T. and Fujii, T. (2001) "An integrated cell observation system for plasmodial slime mold ", International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM 2001), Kawasaki, Japan.
7. Takamatsu, A. and Fujii, T. (2001) 'Biological coupled oscillator system in the plasmodial slime mold ', 21st IUPAP International Conference on Statistical Physics, Cancun, Mexico.

ほか国内口頭発表 7 件(内招待講演 1 件)