

# 粘菌が教える新しいリズム同期化法

長野正道 (NEC 基礎研究所 305-8501 つくば市御幸が丘 34 e-mail: s-nagano@bx.jp.nec.com)

多数のリミットサイクル振動子について、それらの“振動運動を記述する変数の一部を個々の振動子の変数の線形結合で置き換える”という、振動子間結合による「新しい」リズム同期化法を見出した。この振動子間結合の方法は、粘菌細胞の生体センサーである受容体を持つ機能を数学的に一般化することにより得られた。

## 1. はじめに

「リズムが合う」ということは日常的に観察される現象である。その重要性は、例えば心臓の規則正しい拍動とか、コンピューターのリズム発生器の役割を見れば明らかであろう。リズム同期 (synchronization) は、システムを制御する上で基本的な役割を果たす。当然ながら研究の対象としての歴史も極めて長く、関連する多くの仕事があり、多くの解説も書かれている。<sup>1-3)</sup> これまでの研究成果についてはそれらを参照していただくことにし、ここでは生物研究、特に細胞性粘菌<sup>4-6)</sup> という単細胞アメーバが教える新しいリズム同期の方法<sup>7-9)</sup> を紹介する。リズム同期にも、外部シグナルを用いて同期を実現する強制同期と、外部シグナルを利用せず自らが同期を実現する相互同期の2つがある。ここで扱うのは後者の相互同期である。

リズムが合う、合わせる、という問題を数学的に扱う際に我々がまず考えることは、時間発展と共に、(1) 異なる振動子の位相差を一定にする ( $\theta_i - \theta_j \rightarrow 0$ )、または (2) それぞれの振動運動を記述する変数の違いをゼロにする ( $x_i - x_j \rightarrow 0$ )、のどちらかを実現することであろう。両者共に同期が実現した際には当然のこととして期待される結果であり、ごく自然な摂動論的なアプローチに見える。ここで、後の議論のため、2つの方法が用いている仮定を少し詳しく説明する。第1の方法で位相だけを扱うということは、振幅はほぼ一定で、同期される振動子の波形も似ている場合にその適用が限定される。第2の方法では、振幅も時間的に変動可能である。しかし同期状態では振動変数は振幅も含め全てが一致することを想定している。

ところが最近、細胞性粘菌の研究から、相互同期における第3の方法と呼べるような同期化メカニズムが偶然見つかった。<sup>7)</sup> しかもこの方法は上記2つの方法を内包していたのである。

ここでは最初に、結論である同期化の第3の方法の手順を数学的に提示する。その後、細胞性粘菌から帰納的に第3の方法を導出する。この手順で第3の方法の生物学的意味を明らかにする。

## 2. 第3の方法とは<sup>9)</sup>

一般に  $N$  体の結合振動子系に関する微分方程式は

$$\frac{dr}{dt} = H(r) \quad (1a)$$

または

$$\frac{dr_j}{dt} = H_j(r) \quad (1b)$$

と書ける。ここで  $r = (r_1, r_2, \dots, r_N)$  はベクトル変数、 $H(r) = (H_1(r), H_2(r), \dots, H_N(r))$  は対応するベクトル関数である。相互同期化法を見つける問題は全系を1つのリミットサイクル系にする関数  $H_j(r)$  を決定する問題に置き換えられる。全系のリミットサイクル状態がいわゆる相互同期の実現した状態である。まず個々の振動子は次の微分方程式に従い

$$\frac{dr_j}{dt} = h_j(r_j), \quad (j=1, \dots, N) \quad (2)$$

で表せるようなリミットサイクル振動子であるとする。(2)式の中で最も単純な2変数の場合を考え、 $r_j = (x_j, y_j)$ 、 $h_j = [X_j(x_j, y_j), Y_j(x_j, y_j)]$  とおく。すると次の変換

$$\frac{dx_j}{dt} = X_j(x_j, y_j), \quad \frac{dy_j}{dt} = Y_j\left(x_j + \gamma_j \sum_l x_l, y_j\right), \quad (3a)$$

または

$$\frac{dx_j}{dt} = X_j\left(x_j, y_j + \gamma_j \sum_l y_l\right), \quad \frac{dy_j}{dt} = Y_j(x_j, y_j) \quad (3b)$$

を行う(3)式の右辺が、ここで提案されている全系をリミットサイクル化する結合関数  $H_j$  となる。 $\sum_l$  は全ての振動子について、または隣り合う振動子についての和、すなわち線形結合であり、この和には自分自身も含むことが必要である。 $\gamma_j$  は正の結合パラメーターである。(2)式がリミットサイクルであることは全系同期化の必要条件である。3変数以上の場合、その中の2変数に関してのみ(3)式で示される変換を行い、それ以外は個々の振動子の内部変数として扱い、一切変更を加えない。

(3)式は、見たところ大変単純である。しかし、「 $\gamma_j$  は非線形振動子間を非線形結合させている」ことに注意が必要である。6節で示すように、この非線形結合の効果は驚くほど強力である。ここで示した方法は、細胞性粘菌が行っている同期化法を帰納的に一般化したもので、数学的に厳密な証明は今後に残された課題である。まず第3の方法

の生物学的意味を理解することから始めよう。

### 3. 細胞性粘菌の反応リズムの起源<sup>5,6)</sup>

細胞性粘菌は、単細胞アメーバなのに飢餓状態下では多数が凝集(集合)し、疑似多細胞動物や疑似多細胞植物にもなるという大変ユニークな生き物である。通常の多細胞動物とは異なり、この疑似多細胞動物は完全にばらばらの状態に戻すことも可能で、理想的な多体系として扱える生物の代表例である。餌が枯渇すると多数の粘菌アメーバが凝集する理由は、疑似多細胞動物状態でのみ子孫を残すのに必要なタンパク質の合成反応の継続が可能だからである(詳細は文献5の解説または文献4を参照)。このような粘菌アメーバは、図1に示すように、cAMPという化学物質を生体エネルギーであるATPから合成し細胞外へ分泌さ

せ、凝集の際の細胞間コミュニケーションのシグナル分子として活用している。元々餌がない状態で集まるので、できるだけATPを節約したい、ところがATPを消費しないことにはcAMPは作れない。そこで、このcAMPの分泌量をコントロールするcAMP受容体(レセプター)と呼ばれる生体センサーが登場することになる。図1でRと書かれているcAMP受容体の働きは、細胞外のcAMP濃度が低過ぎたらcAMPの産生を開始させ、高過ぎたら受容体Rは脱感作状態(図1のD)となることでcAMPの産生を停止させることである。ところがATPからcAMPを作る過程は化学反応であるため、濃度の感知から実際の合成反応の開始、停止までにはいつでも時間的な遅れが生ずる。この遅れで、細胞外cAMP濃度は、目的とする濃度を絶えず通り過ぎるという現象が起こり、細胞内cAMP産生量にも時間的な振動現象が発生してしまう。つまり細胞性粘菌のリズムは、細胞内cAMP濃度の時間変動という形で現れる。

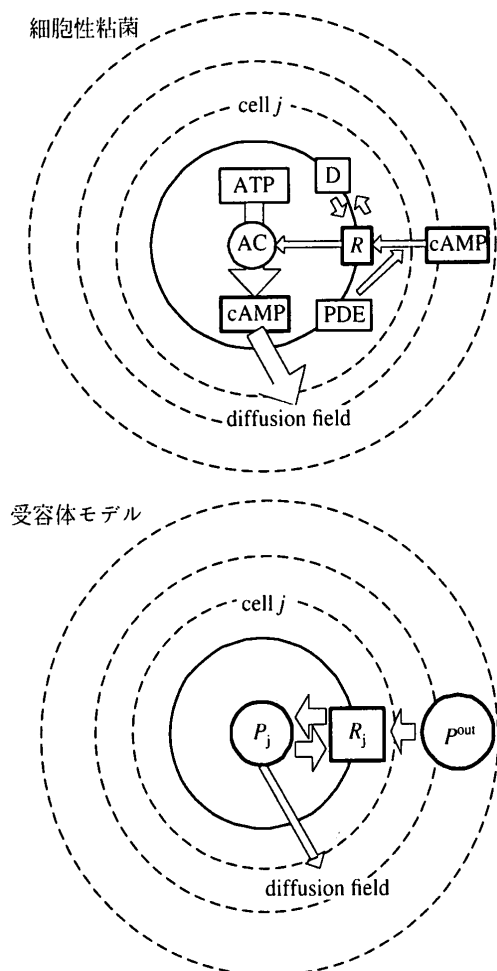


図1 上図は細胞性粘菌アメーバ1個の細胞内外のやり取りを示す。下図は単純化した数学モデルを示す。細胞内ではエネルギー分子ATPから拡散性の分子cAMPを作り細胞外へ分泌する。受容体Rは細胞外のcAMP濃度を感知し、濃度が低ければ細胞内cAMPの産生を促し、濃度が高ければ受容体Rは脱感作状態となり(Dで示す)、cAMPの産生を止める。細胞が分泌するPDEは、タンパク質(この場合はcAMP)分解酵素と呼ばれる物質である。細胞外cAMPの拡散係数が大変小さい場合には、cAMPが細胞近傍に蓄積し、cAMP濃度の変動リズムが消えてしまう。その際PDEは蓄積したcAMPを速やかに分解し、cAMPの濃度変動リズムを復活させるという重要な役割を果たす。ACはアデニルシクラーゼと呼ばれる物質で、cAMP合成の際に触媒として働く。下図では産生される化学物質を一般化しPと書いている。P<sup>out</sup>は細胞外に分泌された化学物質。

### 4. 細胞性粘菌の反応リズムの相互同期<sup>7)</sup>

次に2個の粘菌アメーバの例を調べてみよう(詳細は文献7参照)。この場合も1個の場合と同様にそれぞれの粘菌アメーバはcAMPを細胞外へ分泌する。1個の場合と異なるのは、それぞれの粘菌アメーバのcAMP受容体は、細胞自身が分泌したcAMPだけではなく、隣の粘菌アメーバが分泌したcAMPも区別することなく感知してしまうことである。すなわちcAMP受容体は他の細胞が分泌した分も本体の細胞が分泌したものと見なし、細胞自らのcAMP分泌量を調整してしまう。不思議なことに、この作業をお互いに繰り返すだけで互いの細胞内反応リズムの同期が実現している。計算機実験が予想したこの同期現象は、実験的にも産総研の水野敬文により確認された(文献6の図8参照)。まわりの環境は粘菌アメーバの凝集にとって必ずしも理想的とは限らない。それでも凝集を間違いなく成功させる上で、受容体を介したcAMP産生リズムの相互同期は大変深い意味を持っている。<sup>7)</sup>しかしそれは同期そのものの本題からは論点がずれるので、ここでは割愛する。

### 5. リズム同期の一般化<sup>8,9)</sup>

計算機実験でも、実際の細胞性粘菌の実験でも、リズム同期の存在は確かめられた。すでに明らかになっている受容体の働き方から見て、受容体がリズム同期の重要なキーになっているように見える。しかし、計算機実験に用いた粘菌モデルには、実際の生化学反応を反映して変数が7個も含まれている。<sup>7)</sup>このため同期の本質は複雑な生化学反応の連立方程式の中に埋もれて確定的ではない。しかも細胞性粘菌に限定された現象である可能性も否定できない。そこで生化学反応の中から、リズム同期の主役を図1の受

容器モデルに示すように、拡散性の産生物とそれを感知できる受容体であろうと仮定し、同期を実現できるか調べてみよう。拡散性の産生物と受容体はリミットサイクル振動子を形成し、次のように書けるとする。

$$\frac{dP_j}{dt} = F_j(P_j, R_j), \quad \frac{dR_j}{dt} = G_j(P_j, R_j). \quad (4)$$

ここで  $P_j$  は細胞  $j$  の産生物濃度、 $R_j$  は受容体の活動度と解釈する。 $F_j, G_j$  は  $P_j, R_j$  の一般的な関数である。(4) 式を細胞性粘菌に習って次のように変形する。細胞  $j$  から産生物はリーク率  $k_i$  で細胞外へ分泌され、細胞外の産生物濃度分布  $P^{out}$  を形成するとする。この結果、受容体は  $P_j$  だけではなく  $P^{out}$  も感知することになり、(4) 式は次のように変形される。

$$\frac{dP_j}{dt} = F_j(P_j, R_j) - k_i P_j, \quad \frac{dR_j}{dt} = G_j(P_j + \gamma_j P_j^{out}, R_j). \quad (5)$$

$P_j^{out}$  は細胞  $j$  の場所における  $P^{out}$  であり、一般には反応拡散方程式を用いて計算される。 $\gamma_j$  は受容体の感度に対応するパラメーターである。議論を簡単化するため、ここでは産生物の拡散の特徴的長さがシステムサイズより十分大きいと仮定し、 $P_j^{out} \propto \sum_i k_i P_i$  が得られる。この比例係数と  $k_i$  及び  $\gamma_j$  の積を新しい  $\gamma_j$  に、また  $P_j^{out} = \sum_i P_i$  と再定義し、細胞内の産生率がリーク率よりはるかに大きい典型的な例を考えると(5)式は更に簡素化され(詳細は文献7,8参照)

$$\frac{dP_j}{dt} = F_j(P_j, R_j), \quad \frac{dR_j}{dt} = G_j(P_j + \gamma_j P_j^{out}, R_j) \quad (6)$$

となる。 $r_j = (P_j, R_j)$ ,  $h_j = [F_j(P_j, R_j), G_j(P_j, R_j)]$  と置くと、(6)式は(3)式と一致する。(6)式の導出は(3a)式では  $x$  を拡散性の産生物、 $y$  を受容体の活動度、 $\gamma$  を受容体の感度と解釈したことを示している。これに対し(3b)式では  $y$  を拡散性の産生物、 $x$  を受容体の活動度と解釈したことになる。したがって、受容体の働きは第3の同期化法で重要な役割を果たしていることが明らかになった。

## 6. 第3の方法の応用例<sup>9)</sup>

ここでは第3の同期化法の2つの応用例を紹介する。まずリミットサイクルとして最も有名なファンデルポール(van der Pol)振動子<sup>9)</sup>を考える。対応する微分方程式は

$$\frac{d^2 x_j}{dt^2} - \varepsilon(1-x_j^2) \frac{dx_j}{dt} + \omega_j^2 x_j = 0 \quad (7)$$

となることが知られている。ここで  $\varepsilon$  は非線形性を示すパラメーター、 $\omega_j$  は  $j$  番目の振動子の基本周波数である。

(7) 式を

$$\frac{dx_j}{dt} = y_j = X_j(x_j, y_j), \quad (8a)$$

$$\frac{dy_j}{dt} = -\omega_j^2 x_j + \varepsilon(1-x_j^2)y_j = Y_j(x_j, y_j) \quad (8b)$$

と変形することで、(3)式で用いる関数  $h_j = [X_j(x_j, y_j),$

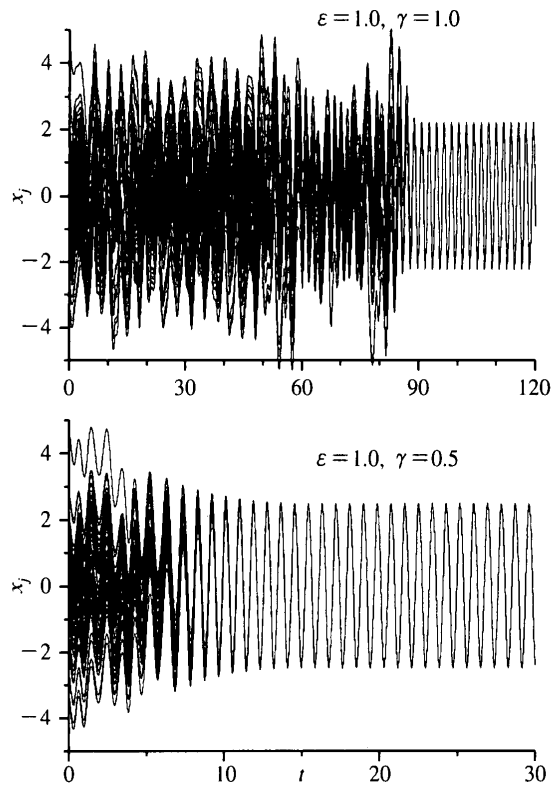


図2 100個のファンデルポール振動子間の相互同期。<sup>8)</sup> 全ての基本振動数は等しい。 $\varepsilon$  は個々のファンデルポール振動子の非線形性の程度を示すパラメーター。振動子間の結合パラメーター  $\gamma$  の数値が大きいかほど同期化が速い。

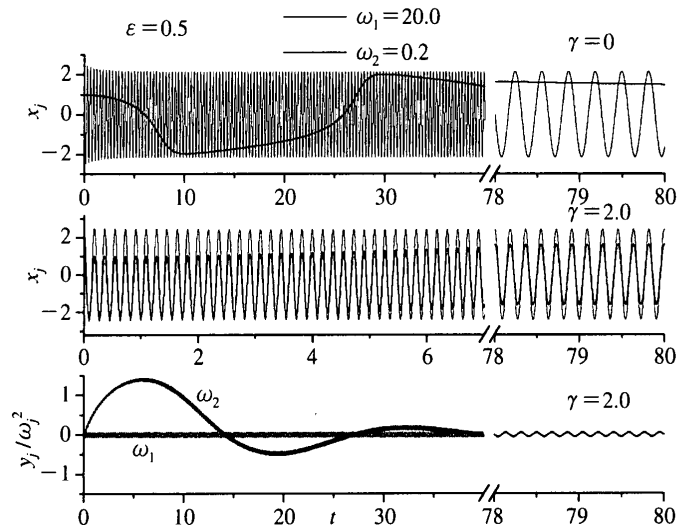


図3 基本振動数の比が100のファンデルポール振動子間の相互同期。<sup>8)</sup>  $\varepsilon$  は個々のファンデルポール振動子の非線形性の程度を示すパラメーター、 $\gamma$  は振動子間の結合パラメーター。 $\gamma = 0$  は非結合状態を示す。2つの基本振動数の違いが大きいほど、同期の実現には基本振動数が同じ場合より大きな  $\gamma$  値が必要になる。ファンデルポール振動子系の同期状態では、基本振動数 ( $\omega$ ) が大きいほど振幅が大きい状態に、同じ基本振動数であれば同じ振幅の状態に収束する、という量子力学のエネルギー準位に大変似た現象が確認されている。

$Y_j(x_j, y_j)]$  が求まる。100個のファンデルポール振動子間の相互同期を図2に、2つの周波数比が100の場合の相互同期を図3に示す。

同様にリミットサイクル振動子であるレイリー方程式<sup>11)</sup>

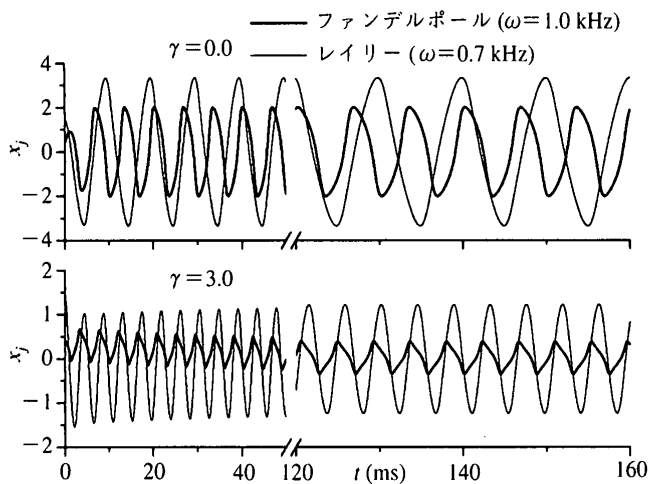


図4 ファンデルポール振動子とレイリー振動子の相互同期。γはファンデルポール振動子とレイリー振動子の結合パラメーター。このように異種タイプの非線形振動子でも、下図のようにγ値を十分大きくとれば同期を実現できる。紙面の都合で割愛したが、この他にもファンデルポール振動子とブラセレーター (Brusselator) 振動子間等々、多くの異種タイプの非線形振動子間でも同期の実現を確認している。

$$\frac{d^2x_j}{dt^2} - \varepsilon \left[ \left( 1 - \frac{1}{3} \left( \frac{dx_j}{dt} \right)^2 \right) \right] \frac{dx_j}{dt} + \omega_j^2 x_j = 0 \quad (9)$$

の場合も

$$\frac{dx_j}{dt} = y_j = X_j(x_j, y_j), \quad (10a)$$

$$\frac{dy_j}{dt} = -\omega_j^2 x_j + \varepsilon \left( 1 - \frac{1}{3} y_j^2 \right) y_j = Y_j(x_j, y_j) \quad (10b)$$

と変形する。図4にファンデルポール振動子とレイリー振動子の相互同期を示す。

## 7. 第3の方法でなぜリズム同期が実現されるのか

第3の同期化法は(3)式が示すように、非線形振動子同士を更に非線形結合させることで全系の同期を実現させている。このため、同期の実現を一般的かつ解析的に保証することは極めて困難で、現状では数値計算だけでその効果を確認される。しかも理論式そのものが細胞性粘菌のメカニズムを扱うことで導出された。つまり通常の理論がボトムアップ型の展開なのに対し、結論が先に来るというトップダウン型の展開であることが理論のわかりにくさを助長している。

厳密な証明ではないが第3の同期化法がなぜ強力なのかを考えてみよう。まず結合振動子系の任意の振動子に注目する。(6)式または(3)式の右辺を見ると、外部入力はその規則正しいリズムを壊すように働く。ところが単体のリミットサイクル振動子としての特徴も相変わらず維持している。このため、規則正しいリズムに絶えず戻ろうとする。それと同時に、調整波を他の振動子に送り続ける。この作業を全系同期が実現するまで継続することになる。全系同期が実現すると、個々の振動子には自分の振動運動の

位相に合った外部入力だけが加わる状態になり、自らの振動運動を調整する必要性が消える。この解釈に従えば、全系が同種タイプの振動子の集まりであるか、異種タイプの振動子の集まりであるかにかかわらず、全系同期を目指して時間発展を継続することになる。実際ファンデルポール振動子同士は基本周波数の比が100(図3)でも、振動子タイプが異なるファンデルポール振動子とレイリー振動子の場合(図4)でも全系同期が実現している。どの程度違ったタイプの振動子間にまで同期が可能なかを予測することは困難である。しかし著者の知る限り、これまで異種タイプの振動子間の同期が全く実現できなかったことを考えれば、第3の同期化法がいかに強力な方法なのかは理解できるだろう。

第3の同期化法のもう1つの特徴として、センサー感度γの役割がある。計算機実験によると、非線形振動子間を非線形結合することになるγは、その数値が大きいほど同期が速く実現されるという特徴がある。これも上記の解釈と結びつけるとわかりやすい。センサー感度γが大きいと個々の規則正しい振動を破る外部入力波が更に増幅される。そこで規則正しい振動運動に戻るために、1周期ごとに自らの振幅を大きく調整することになり、振動子間でやり取りする調整波の振幅も大きく、比較的少ない振動回数で同期が実現するものと理解できる。計算機実験はこのような解釈を支持している。もちろんこのγ値は個々のリミットサイクル運動を壊すほど大きければ、全系同期が期待できなくなるのは当然である。

## 8. まとめ

第3の同期化法はこれまでの同期化法とは大きく異なる。非線形振動子同士の強い非線形結合を行っている。このため結合の強さを示すγが、個々の振動子の振動波形と周波数まで大きく変える力を持っている。これは(7)式で示されるファンデルポール振動子の非線形の強さを示すεが、線形振動の基本波形と基本周波数を大きく変える効果を持つことによく似ている。完全に同形の振動子同士であれば、γ値が小さくても同期化は可能である。γ値が小さい場合には、同期周波数は個々の周波数にほぼ一致する。しかし同タイプでも基本周波数が大きく異なる場合(図3)や異種タイプの振動子同士の場合(図4)、相互同期の実現にはそれぞれの振動波形及び周波数を大きく変え、共通の周波数に変更させることが必要である。そのためには大きなγ値、大きな非線形結合が必要になる。図3でも明らかであるが、一般に同期周波数はいずれの周波数よりも高い周波数になる、という面白い特徴がある。線形結合の場合とは違い、2つの周波数が特定の比でなくとも同期が実現する。

完全に同型の振動子同士であれば、同期が実現すると

$\theta_i - \theta_j \rightarrow 0$  も  $x_i - x_j \rightarrow 0$  も同様に達成される (図 2 参照). しかし同タイプでも基本周波数が異なる場合, 及び異種タイプの振動子同士の場合,  $\theta_i - \theta_j \rightarrow$  一定値は実現しても,  $x_i - x_j \rightarrow 0$  とはならない (図 3, 図 4 参照). 本来, 異なる非線形方程式の解が完全に一致することはありえない. しかし非線形結合を用いて, それぞれの振動波形を大きく変え, リズムだけは合わせることを本研究は示している.

リズム同期は生物界から工学系まで注目される重要な機能である. しかしながら, これまでの 2 種の同期法ではリズム同期の数学モデルと生体系との生物学的な関連が, 必ずしも明確ではなかったように思う. これに対し, 第 3 の方法は, 生体系のあらゆる問題において極めて重要な役割を果たす受容体 (レセプター) の機能そのものが, 生体系のリズム同期の要, キーになれることを明確に示している. 本研究がきっかけとなり生体系の理解が更に進むことを期待している.

#### 参考文献

- 1) A. S. Pikovsky, M. G. Rosenblum and J. Kurths: 'Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences' (Cambridge Univ. Press, 2001).

- 2) 田中久陽, 大石進一: 日本物理学会誌 **53** (1998) 200.  
 3) 蔵本由紀, 川崎恭治, 山田道夫, 甲斐昌一, 篠本 滋: 「パターン形成」(朝倉書店, 1991) p. 149.  
 4) 前田靖男編: 「モデル生物: 細胞性粘菌」(アイピーシー出版, 2000).  
 5) 長野正道: 応用物理 **70** (2001) 941.  
 6) S. Nagano: Develop. Growth. Differ. **42** (2000) 541.  
 7) S. Nagano: Phys. Rev. Lett. **80** (1998) 4826.  
 8) S. Nagano: Prog. Theor. Phys. **103** (2000) 229.  
 9) S. Nagano: Prog. Theor. Phys. **107** (2002) 861.  
 10) 戸田盛和, 渡辺慎介: 「非線形力学」(共立出版, 1991) p. 73.  
 11) 中山恒義: 「物理数学 (II)」(裳華房, 2001) p. 141.

(2002 年 5 月 27 日原稿受付)

### A New Mutual Synchronization Method Taught by the Cellular Slime Mold

Seido Nagano

abstract: A new method for the mutual rhythm synchronization is derived. In this method, one variable to describe a limit cycle oscillator is replaced with the linear coupling of the same type of variables of individual oscillators. Thus, the globally synchronization of limit cycle oscillators can be achieved. This way of coupling between oscillators is the mathematical generalization of biological receptors of the cellular slime mold.

## 最近の研究から

### スピナイス系の磁気相関

- 安井 幸夫 <名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻 464-8602 名古屋市千種区不老町 e-mail: yas@edu3.phys.nagoya-u.ac.jp>  
 金田 昌基\* <名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻 464-8602 名古屋市千種区不老町>  
 佐藤 正俊 <名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻 464-8602 名古屋市千種区不老町 e-mail: e43247a@nucc.cc.nagoya-u.ac.jp>  
 門脇 広明 <東京都立大学大学院理学研究科物理学専攻 192-0397 東京都八王子市南大沢 1-1 e-mail: kadowaki@phys.metro-u.ac.jp>

パイロクロア型酸化物  $R_2Ti_2O_7$  ( $R$ =希土類元素) では,  $R^{3+}$  の磁気モーメントがある条件を満たすときに, よく知られた氷の構造のフラストレーションの問題と同様な問題が生じる (いわゆるスピナイス系). ここでは  $Ho_2Ti_2O_7$  の単結晶を用いて行われた中性子散乱実験結果を主たる例として, 低温で実現する状態について, 磁気相関の特徴やスピナイス状態への移行の様子を見ながら議論する.

#### 1. はじめに

パイロクロア型酸化物  $A_2B_2O_7$  は種々の興味で活発な研究がなされている. 例えば,  $Nd_2Mo_2O_7$  の異常ホール抵抗の特異な振舞は, 異常ホール効果に関するこれまでの理解が不完全であったことを示しているように見える.<sup>1-5)</sup> また, この系のフラストレーションの問題は, 三角格子・カゴメ格子系のものとともに多くの議論の対象となっている.

\* 現在, 日立製作所勤務.

フラストレートした金属・絶縁体転移系の例として, その物性にも興味を持たれる.<sup>6)</sup> この系は  $A_4$ ,  $B_4$  正四面体のそれぞれ独立な頂点連結ネットワークで形成されているが (図 1 左),  $A$  または  $B$  原子が磁気モーメントを持ち, さらにそれらがある条件を満たすとき, 幾何学的なフラストレーションが生じる. 最も簡単なモデルは, 最近接のスピナイス間に反強磁性の交換相互作用が働く場合である. 正四面体上のあるスピナイスを仮に上向きとした場合, 隣のスピナイスは反