

Paper

環境依存的な位置情報と生物的自律制御

—粘菌の走性における形態形成メカニズム—

三宅美博・山口陽子・矢野雅文・清水 博

金沢工業大学情報工学科* 東京大学薬学部**

Environment-Dependent Positional Information and Biological Autonomous Control
— A Mechanism of Tactic Pattern Formation in *Physarum* Plasmodium —

Yoshihiro Miyake: Department of Information and Computer Engineering
Kanazawa Institute of Technology
Nonoichi, Ishikawa 921

Yoko Yamaguchi, Masafumi Yano, and Hiroshi Shimizu:
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113

(Received April 15, 1992)

Abstract: A new mechanism to realize biological autonomous control in an unpredictable environment is proposed. Self-organization of the environment-dependent positional information generates flexible and coordinative response in biological system. In this paper we illustrate a model of pattern formation in tactic behavior based on physiological knowledge in *Physarum* plasmodium. It is composed of coupled nonlinear oscillators simulating intracellular chemical rhythms. Through theoretical and numerical analyses, we demonstrate that the environment-dependent positional information is encoded on the phase gradient pattern organized by mutual entrainment under environmental constraints as native frequencies. This represents not only the relative positional relationship between subsystems and the total system, but also relative relationships between internal condition of the system and environmental ones. These two properties are thought to contribute to flexible and coordinative tactic pattern formation.

* 石川県野々市町扇が丘7-1

** 東京都文京区本郷7-3-1

1. はじめに

生物システムは、非常に多数の要素から構成される複雑なネットワークシステムである。しかも予測不可能な環境変動に対しても、システム全体としての協調性を維持しつつ、一定の目的を達成するように柔軟に自律制御されるところに本質的特徴がある。ではどのような制御原理が働いているのであろうか？

このような自律制御が実現されるためには、まず第1に、システムの内的構成要素間でのコミュニケーションを通して、システム自身とその多数の要素を協調的に制御するための統合された情報(制御情報)を自己生成することが必要であろう。さらに第2の条件として、システムと外部環境の相互作用を通して拘束条件が自己生成され、環境に応じた適切な制御情報を柔軟かつリアルタイムに生成することも不可欠と考えられる。

このことは、予測不可能な環境変動に柔軟に対応するためには、システムが環境との相互作用を通して制御情報の自己組織過程を自律的に限定し、一定の目的に向かって収束することが重要であることを意味している。つまりシステム自身は自己不完結的であり、外部環境との間でのグローバルな情報循環によって、システムおよび環境の全体を通して包括的に安定化し得るのである。これは、Varela が「自己創出 (autopoiesis)」という概念で¹⁾²⁾、ヴァイゼッカーが「構造的円環 (gestalt kreis)」という概念³⁾で強調したものに対応する。言い換えれば、生物的な自律制御原理の解明のためには、自律分散制御の問題だけを対象とするのでは不十分であり、環境認識の問題も含めて統合的に扱わなければならないのである。しかし、それを実現するための具体的なメカニズムは未だに明らかにされていない。

このような生物的自律性にアプローチする上で、広く受け入れられているパラダイムとして「位置情報 (positional information)」概念を挙げることができる⁴⁾⁵⁾。これは発生生物学における中心概念のひとつであり、多数の細胞からなる形態形成システムにおいて各々の細胞とシステム全体の相対的な位置関係を表現する大域的情報のことを指している。形態形成システムは自発的にこのような情報を生成し、さらにこれが各細胞によって解釈され、位置に応じて遺伝情報の発現を制御し分化することにより、システム全体として調和を保った形態が自律形成されると考えられている。したがって

位置情報概念は発生の制御に限らず、より一般的な自律制御原理として拡張される潜在的可能性を有している。

しかし我々が目的とする柔軟な自律制御の問題にとって、これまでの位置情報概念に最も欠けている視点は、システムとそれを取り巻く外部環境との相互関係である。その理由は、従来提案されてきた位置情報モデルが発生系のように一定環境条件下において一定の形態を安定に生成する、ロバストなシステムを主たる対象としてきたことに由来する。したがって本研究にとって重要となるのは、環境変化に対応し得る情報的に開いた形態形成システムである。さらにそのようなシステムにおいて、外部環境との動的相互作用を取り入れたダイナミックな位置情報の生成メカニズムこそ、まず解明すべき重要な問題として位置づけられる。

そこで本論文では、生物が環境変動に応じて行動や形態の方向性を時々刻々変化させ、環境へ柔軟に適應する走性 (taxis) という現象に注目する。その一例として真性粘菌 (*Physarum polycephalum*) 変形体の走化性を対象とし、その生理学的知見に基づき、位置情報概念を環境とシステムの相互作用のある系に拡張できるモデルの構成を試みようと思う。特に図1に示すように、粘菌の一部に誘引的な化学刺激を与えると刺激部分のみならず個体全体として形態のダイナミックな再構築が生じ、刺激

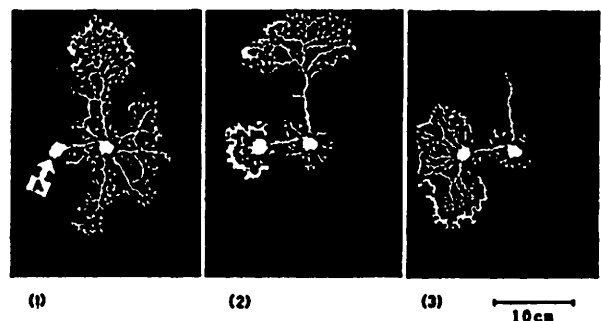


図1 粘菌の走性における形態変化

粘菌は扇型をしておりその先端方向(図中では上方向)へ行動する。誘引刺激を進行方向の反対側(図中A)に与えると、個体全体として行動および形態の極性が逆転する。各写真は2時間毎。

方向へ行動するのが観察される。そこで、このような形態変化を具体的問題として捉え、システム要素の自律性と不確かな環境との相互作用に着目しつつ、環境依存的な位置情報生成を可能にするメカニズムを提案したい。

これは生物的な自律制御原理を理解する上で重要な進展をもたらすのみならず、大自由度の工学的ネットワークシステムを種々のタスク状況のもとでコントロールする、分散協調メカニズムとしても非常に興味深い知見を与えるであろう。

2. 位置情報

では最初に、これまでの位置情報概念のアウトラインを示すことによって、その概念の生物的自律制御における本質的な意義および問題点をさらに明確化しようと思う。

多細胞生物の形態発生における最大の特徴は、細胞集団に個々の細胞を越えたスケールでの空間的秩序構造が自発的に作り出される点である。このことは、その形態形成と維持の過程で、個々の細胞はその集団中での位置をどのようにして「知る」のか？という非常に興味深い問題を提起する。

これに対して Wolpert は、発生システムには細胞の位置を指定する座標系が存在すると考え、位置情報の問題として捉えた4)。つまり位置情報とは、細胞がそのシステム中の基準点に対して相対位置を指定できる情報であり、基準点から極性方向への距離として計測される。各々の細胞はその位置に応じてこの情報を解釈し、遺伝情報の発現を制御し、空間的に分化する。しかも位置情報を与える機構は生物種によらず、かなり普遍的であると仮定している。

この概念はフランス国旗の問題「青・白・赤の3つの状態を取り得る同様の細胞がN個1次元状に配列されているとする。このときシステムが3個の隣接した領域に分かれ、それぞれの領域内の細胞は全て同一状態で左から順に青・白・赤となり、しかも細胞数が増減しても領域数、状態、および各領域を占める細胞の比率が保たれるようにするにはどうすればよいか？」として明確化される6)。特に後半部分は、発生過程においてシステムの一部が失われても残りの部分から正常な発生が進むことに対応している。

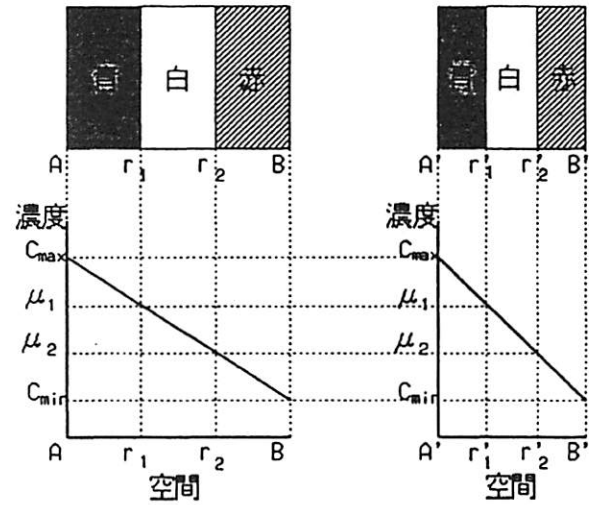


図2 フランス国旗の問題
文献6)より改変。

これに対して、Wolpert が与えた一つの解は図2のようにまとめられる6)。物質の直接的拡散を考え、システム両端での濃度を固定し、それぞれ湧出口・吸入口とする状況を仮定する。このとき両端間での濃度は定常状態において直線的に変化するので、これが位置情報を表現すると考える。ここで各細胞が濃度に対してしきい値 μ を持ち、位置情報を解釈し、3つの濃度領域に分割され、各々が青・白・赤に対応するとすればよい。このパターンが系の細胞数によらず定まること、サイズ不変性(size-invariance)、は明らかであろう。したがって、境界条件としきい値が保たれる限りシステムの一部が除かれてもパターンが回復する。

このように位置情報概念の重要性は、システム内に要素の相対位置を示すグローバルな座標系を形成することが、多数の要素をそれぞれの位置に応じて協調的に制御する上で本質であることを指摘した点にある。したがって、このような座標系を表現できるグローバルパターンの形成メカニズムこそ生物的な自律制御機構として極めて本質的であると予想される。具体的メカニズムとしては、上記以外にも多くの可能性が提案されているが、最も広く研究されてきたのは反応拡散系における濃度パターンの自発形成の問題である(結合振動子系での

位相パターン形成の問題は考察の章を参照)。

反応拡散系とは化学反応と物質の拡散を伴う系であり、そのような系における空間的濃度パターン生成の可能性を初めて指摘したのは Turing である⁷⁾。彼は、細胞内で反応し細胞間で拡散する2種類の形態形成因子(morphogen)に関する反応拡散モデルを提案した。その中で空間的に一様なパターンを与える解の平衡点近傍での安定性解析を行い、拡散不安定性を経て空間的に非一様な濃度パターンが自発生成する可能性を数学的に示した。

この延長上に Gierer & Meinhardt のモデルが位置づけられる⁸⁾⁹⁾。彼らはパターン形成機構をさらに解析し、2種類の形態形成因子のうち一方が短距離相互作用による自己触媒的活性化を担い、他方が長距離相互作用による抑制を担うことの重要性を指摘した。さらに2次元系においても有効であることや一定の範囲内でサイズ不変性が観察されることも示している。しかし彼らのモデルでは初期条件の空間分布に軽度の極性を与えることがパターン形成に必要であった。

一方プリゴジヌらのグループも類似した反応拡散系を扱うのであるが、全く均質な系からでもゆらぎの増幅によって時空間パターンが自発的に発生し得ることを示した。さらにそのような解のシステムサイズに対する分岐構造を理論的に解析し、サイズ不変性に一定の根拠を与えている。このようなパターンは一般に散逸構造と呼ばれ非線形非平衡系における自己組織理論としてまとめられている¹⁰⁾。類似したアプローチが Haken の提案するシナジェティックス理論でも取られている¹¹⁾。

これら一連のモデルは、一様な初期条件からでも巨視的な秩序状態を自発生成し得るメカニズムを明らかにした点で極めて重要である。しかしこの背後には、その自己組織過程において境界条件等の拘束条件を時間的に一定とする仮定が用いられている。これは環境変化に柔軟に適應する自律制御の観点からすれば本質的な問題点となる。なぜなら、拘束条件をダイナミックに生成できることが自律制御のための必要条件であり、システムの自己組織過程と環境との間での動的相互作用によってそれが可能になるからである。一方、これまでに発生系を念頭においた拘束条件として、システムサイズやその幾何学的形態¹²⁾¹³⁾、システムの境界における流れ¹⁴⁾、先行して発現した濃度パターンの後続パターン生成への影響¹⁵⁾¹⁶⁾などが調べられてきているが、これらも時間的に

一定な条件であり、直接的な外部環境との対応づけもなされていない。

最近、ショウジョウバエの初期発生での遺伝子発現機構の知見¹⁷⁾¹⁸⁾から、複数の平行したパターン発現プロセスが、その時定数の違いに基づいて相互に拘束条件となりつつ、システム全体としてダイナミックにパターンを発展させていくという仮説が Goodwin & Kauffman によって提案されている¹⁹⁾²⁰⁾。この仮説は直接的にシステムと環境の相互関係を意識したものではないが、拘束条件を複数プロセス間で相互依存的かつダイナミックに生成する点が上記問題との関連において興味深い。しかし、これはあくまでも仮説であり、このような動的拘束条件下での自己組織メカニズムは未だ明らかにされていない。

したがって、位置情報を表現するグローバルパターンの形成メカニズムに求められる特性は以下のようにまとめられる。システム内部での自己組織性を保ったまま外部環境と相互作用し、その結果としての環境変動に応じて拘束条件を柔軟に生成し、それが再びシステム内部での自己組織過程に影響を及ぼすような、情報的に開かれたダイナミックな自己組織機構である。これがシステムと環境の間での循環的相互作用を可能にし、位置情報を柔軟に自己組織するメカニズムを与え、生物の自律制御にとって極めて重要な役割を担うと予想される。これは、生物のおかれている環境変動が一般に不確定であることを考えれば必然的な要請である。

次の章では、粘菌の走性における形態形成機構に関する研究結果を紹介する。これは上記の問題点に対して本質的なブレイクスルーを与えるものと期待される。

3. 粘菌の走性における位置情報生成

真性粘菌は面積が数 cm^2 から数 m^2 にも及ぶ平面的かつ巨大なアメーバ状単細胞生物である。脳や神経系など集中的な情報処理器官を持たないにも関わらず自律協調的な走性を示し、例えば図1に示したように体の一部分に環境刺激を与えても、刺激部分のみならず個体全体として応答し、刺激点の方向への形態の再構築(行動)が生じる。さらに複雑な外部環境下でも巨大な一個体としての同様な協調的応答が観察される。

このような形態形成過程において、環境からの情報を

処理する上で細胞内リズムの相互引き込みが重要な役割をはたしていると考えられている。粘菌では周期2~3分程度の張力リズムが個体中のどの領域にも観察され空間的に同調している(21)。その実体は細胞内小器官におけるカルシウム濃度振動であり(22)23)、それに同調したATPやH⁺の濃度振動も報告されている(24)25)。特に環境刺激の種類に依存してその振動数が変化し、例えばグルコースやガラクトースなど誘引的の刺激では振動数が増加、シュークロースなど忌避的の刺激では減少する(26)。さらにそのような刺激による局所的振動数変調は相互引き込みを通してその回りに大域的にコヒーレントな位相パターンを生成し、誘引刺激では刺激部分が位相進みに、忌避刺激では位相遅れになる(27)28)29)。さらに、その方向性が粘菌の形態再構築の極性(行動方向)と一致すること(30)も明らかにされている。

我々はこの情報処理メカニズムを解明するために、粘菌の細胞内構造と情報処理機能との関係を調べた。粘菌の体は、変形体系と呼ばれる1次元のひも状原形質から主として構成されており、それは図3(a)に示すような細胞内構造を持つ(31)。変形体系の原形質中心領域(内質)はゾル状であり活発に往復流動し、原形質周縁領域(外質)はゲル状であり収縮弛緩振動し、原形質流動の駆動力を発生している(32)。そこで、図3(b)に示すように変形体系を上下から挟み顕微鏡像を画像解析することによって図3(c)のように内質と外質の細胞内リズムを光学特性の時間変化として測定した。さらに情報処理の結果としての形態変化に密接な関係をもつ、内質での原形質空間移動も同時に計測した。これらの結果を以下にまとめる(33)34)。

粘菌として走性を示す最小単位の構造である変形体系を用いて、図4(a)のような条件下で計測を行った。行動方向の反対側の一端に誘引的な化学刺激としてグルコースを与え、刺激点方向への形態の極性の逆転過程を観察した。このとき局所的な環境変化は図4(b)のように、まず刺激部分の外質リズムの周期減少として受容され、内質リズムを介して非刺激領域の内質へ周期変化が伝達され、最終的にその外質も同一周期になった。このような引き込み過程において、図4(c)のように内質に刺激地点を位相進みとするグローバルな位相パターンが一過的に生成した。その後、図4(d)に示すように原形質の移動速度が個体全体として位相進み方向へ揃った。しかし、このとき内質における顕著な位相パターンは既に消失していた。さらにこの情報処理過程において、内質での相互

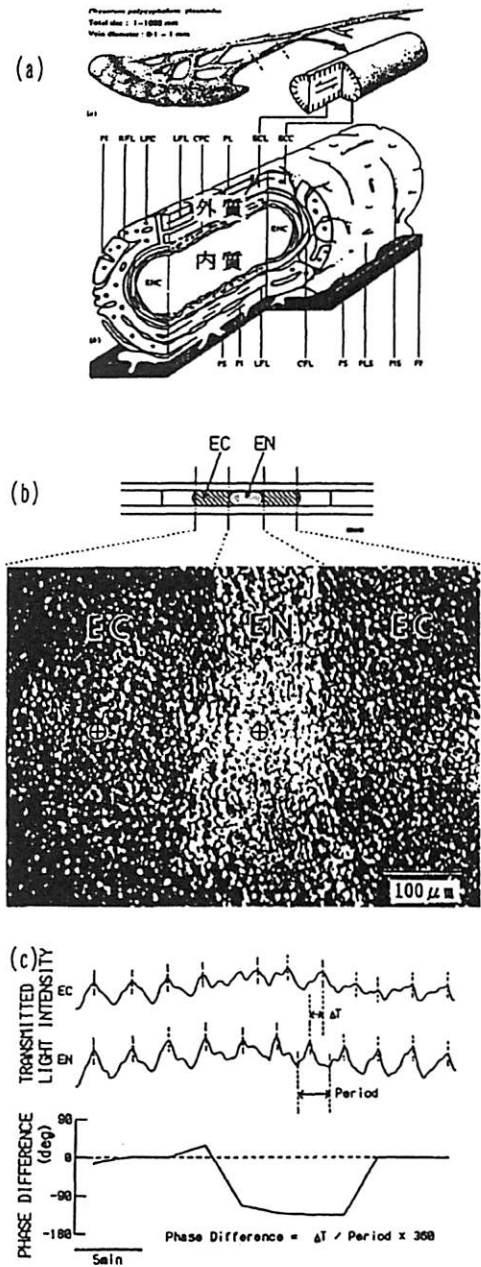


図3 内質・外質の振動測定

(a) 粘菌変形体系の細胞内構造、(b)測定方法とその観測画像、(c)内質・外質の振動パターン。
EN:内質、EC:外質。(a)は文献31)より改変、(b)、(c)は文献33)より改変。

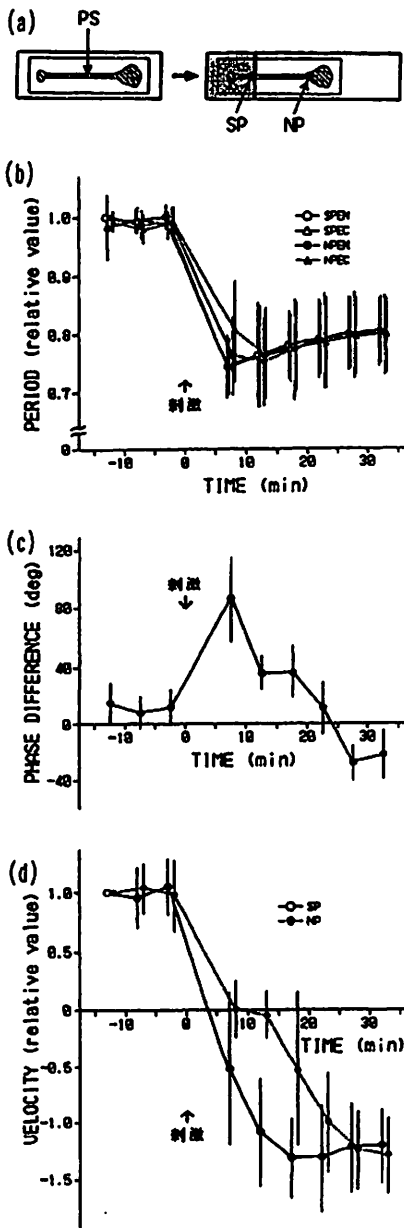


図4 内質・外質の振動と原形質移動

(a) 粘菌への化学刺激の方法、(b) 周期の時間発展、(c) 位相差の時間発展、(d) 原形質移動速度の時間発展。

PS: 粘菌変形体糸、SP: 刺激領域での観測点、NP: 非刺激領域での観測点、SPEN: 刺激領域内質、SPEC: 刺激領域外質、NPEN: 非刺激領域内質、NPEC: 非刺激領域外質。文献33)より改変。

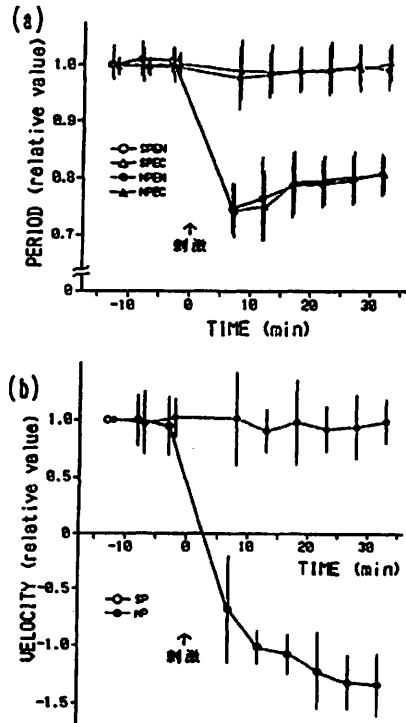


図5 内質における相互作用阻害の影響

(a) 周期、(b) 原形質移動速度。記号等は図4と同様。文献33)より改変。

作用を選択的に阻害すると、図5(a)のように周期変化が空間的に伝わらなくなり、個体全体としてコヒーレントな位相パターンが生成しなかった。しかも図5(b)のように、原形質の移動速度も刺激部分とそれ以外の部分で異なり分裂するように移動した33)。

これらの結果から、内質リズムは長距離の相互作用を、一方、外質リズムは短距離相互作用することがわかる。さらに内質リズムの空間的位相関係が走性における形態変化の極性を決定する上で極めて重要な役割を担うこと、外質リズムの振動数変調が局所的環境条件に対応することも示唆される。このように粘菌は内質と外質という細胞内での構造分化に対応して、物理的特性でも情報処理上の機能でも分化しており、両者は相互作用する2種類の結合振動子系として階層的な情報処理系を構成していると考えられる。

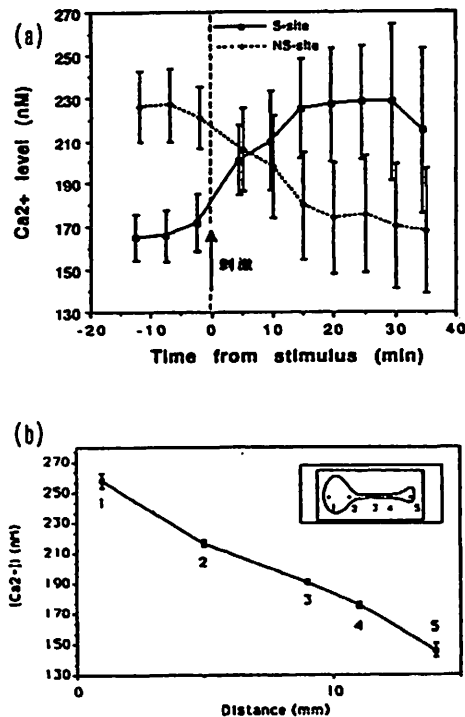


図6 細胞内Ca²⁺濃度パターン
 (a)細胞内Ca²⁺濃度の時間発展、(b)粘菌の形態とCa²⁺濃度パターンの関係。S-site:刺激領域、NS-site:非刺激領域。文献35)より改変。

さらに我々はfura-2というカルシウム選択的な蛍光色素を用い、上記過程において細胞内カルシウム濃度の時空間パターンの経時変化も測定した35)。その結果図6(a)に示すように、位相パターンの生成時間帯にやや遅れてカルシウム濃度勾配が形成され、その極性は常に位相勾配と一致し、位相進み側が高濃度側に対応した。顕著な位相パターンは、上述したように一定期間安定に存在しその後消滅するが、濃度勾配は持続的に存在し原形質の輸送される方向が高濃度側に対応した。さらに図6(b)に示すように、その濃度勾配は形態の極性と一定の関係を持ち安定に存在することも示された。

このことは、先行して生成する内質リズムにおける位相パターンが、それに続くカルシウム濃度パターンの生成に対して、一定の関係を持って影響を及ぼしていることを強く示唆する。しかも、粘菌の形態変化は遺伝子発現による調節よりも細胞骨格系や運動制御系を構成する

アクチン分子の重合状態と密接な関係があり、それをカルシウムが制御するので36)37)、この濃度勾配は位相パターンに対応して各部分のアクチンの重合状態をコントロールしていると予想される。

以上より情報処理メカニズムを推測すると、環境からの情報が外質リズムの振動数変調として各部分ごとに受容され、それを拘束条件として内質リズムの結合振動子系に空間的位相パターンが形成される。このパターンが粘菌にとっての位置情報をコードしている可能性が高い。さらにこの位相パターンと一定の関係を持ってカルシウム濃度勾配が生成され、細胞の各部分の運動系が制御され、原形質が移動して形態が再構築されると考えられる。

このように情報処理の流れの中で、先立つパターンがそれに続くパターン生成にとっての拘束条件になっており、発展的な自己組織ダイナミクスが観察されている。しかし原形質移動に伴う形態変化(行動)が最終的な安定状態ではなく、粘菌細胞体の位置移動によって環境が再び変動し、結局最初の環境情報の入力ステージへとつながる無限の発展的プロセスを経るものと予想される。これはまさに、システムと環境の循環的相互作用プロセスに対応する。

4. 環境依存的な位置情報生成モデル

粘菌の走性における情報処理は、システムと環境の循環的相互作用としてその全体像が記述できると考えられる。そこで本論文では、まず第一歩として、その過程で最も重要となる環境情報を拘束条件として位置情報をダイナミックに生成するプロセスに注目し、実験的知見を踏まえたモデルを構成し、そのメカニズムを理論的に解析しようと思う。

前章の実験結果より内質リズムの位相関係に位置情報がコードされると推測されるので、内質を想定した結合振動子系モデルを構成する。そのモデルにおける位相パターンの微細構造と位置情報表現の関係、さらにその環境条件への依存性を解析し、環境依存的位置情報の自己組織メカニズムおよびコーディングメカニズムの解明を試みる。これらは実験的には計測しにくいですが、数理モデルを利用することによって、その特性およびダイナミクス等を近似的に予測することができる。

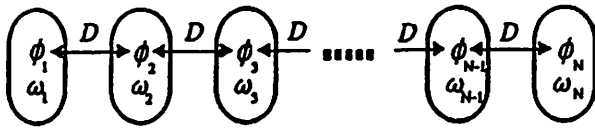


図7 環境依存的位置情報生成モデル

図7に示すように、粘菌変形体系の内質領域の構造を最も単純化した1次元結合振動子システムを構成する。個々の振動子は内質における局所的な細胞内化学リズムとし、その相互作用は拡散的結合を仮定する。位相のダイナミクスを記述するための最も簡単な非線形振動子としてリングオシレータを用いる。これは振動子の振幅が大きく変わらない場合に有効な近似である。このときシステム全体で共通の振動数 w_0 の回転座標系に乗って、各振動子の位相の時間発展を記述すると次のようになる。

$$d\phi_i / dt = \Delta w_i + D \sin(\phi_{i+1} - \phi_i) + D \sin(\phi_{i-1} - \phi_i) \quad \text{for } i=2, \dots, N-1, \quad (1.1)$$

$$d\phi_1 / dt = \Delta w_1 + D \sin(\phi_2 - \phi_1) \quad \text{for } i=1, \quad (1.2)$$

$$d\phi_N / dt = \Delta w_N + D \sin(\phi_{N-1} - \phi_N) \quad \text{for } i=N, \quad (1.3)$$

$$\text{with } \Delta w_i = w_i - w_0 \quad \text{for } i=1, \dots, N. \quad (1.4)$$

ここで個々の振動子は位置指標 i で指定され、 $i = 1$ から N までとする。 ϕ_i は第 i 振動子の状態変数としての位相、 w_i は第 i 振動子の固有振動数、 t は時間を表している。結合定数 D は正とし、簡単のためにシステム全体で一定とする。システムの両端における境界条件は、式(1.2)と(1.3)に示すように自由端とおく。

このとき環境からの情報をどのような拘束条件として上記モデルに組み込むかが重要な問題となる。前節の実験結果によれば、環境変化は外質リズムの振動数変調として各部分ごとに受容され、内質へ伝達され、内質リズムにおける相互引き込み過程での拘束条件となることが示されている。しかし、上記モデルでは簡単のため内質のみを対象としているので、各々の振動子の固有振動数 w_i は同位置での外質リズムの振動数 w_{ei} と一致すると仮定する。さらに位置指標 i に対応する局所的環境条件に依存して、その地点の外質リズムの固有振動数 w_{ei} が変

調を受けるとする。このときモデルの各地点における振動子の固有振動数は次のようにおかれる。

$$w_i = w_{ei} \quad \text{for } i=1, \dots, N. \quad (2)$$

ただし実験的知見より、誘引的な環境刺激は振動数 w_{ei} を増加させ、忌避的な刺激は減少させるものとする。

5. 位置情報生成モデルの解析

このようなモデル設定において重要な問題は、種々の環境条件に対応した振動数分布のもとで、どのような位相パターンが安定に生成されるかということであり、さらに環境条件の変化に依存して状態がどのように遷移するかということである。

最初に振動数分布の具体的形は限定せず、ここでは相互引き込みによって全ての振動子が同一振動数 w_0 で同調する条件下での、位相パターンの定常解についての解析を行う。式(1.1)-(1.3)の左辺の時間微分を0とおき、以下の差分方程式を得る。

$$\sin \delta_i - \sin \delta_{i-1} = \Delta w_i / D \quad \text{for } i=2, \dots, N-1, \quad (3.1)$$

$$\sin \delta_1 = \Delta w_1 / D \quad \text{for } i=1, \quad (3.2)$$

$$-\sin \delta_{N-1} = \Delta w_N / D \quad \text{for } i=N, \quad (3.3)$$

$$\text{with } \delta_i = -(\phi_{i+1} - \phi_i) \quad \text{for } i=1, \dots, N-1. \quad (3.4)$$

ただし、位相パターンの空間的な微細構造を解析するための測度として位相勾配 (phase gradient) を新たに導入する。位相勾配 δ_i は、第 i 番目と第 $(i+1)$ 番目の振動子の間での位相差をその間の距離(ここでは簡単のため1とおく)で割ったもので式(3.4)のように定義する。特に、位置指標の小さい側が位相進みのとき正の値を取るように極性を定める。

このとき上記の方程式(3.1)-(3.4)が解を持つための必要条件は、以下のように入えられる。

$$|\Delta w_i| < 2D \quad \text{for } i=2, \dots, N-1, \quad (4.1)$$

$$|\Delta w_i| < D \quad \text{for } i=1 \text{ and } N. \quad (4.2)$$

よって、これらの条件のもとで微分方程式(1.1)-(1.4)は定常解をもつことができる。このとき各々の振動子間での位相関係は2種類存在し、一方は位相固定 (phase locking) に対応する安定な定常状態であり、他方は不安定な定常状態である。特に $\Delta w_i \ll 1$ の場合、安定定常解は $\delta_i \neq 0$ であり不安定定常解は $\delta_i = \pi$ である。このとき、式(3.1)-(3.3)を定常状態のまわりで線形近似することができて次の式を得る。

$$\delta_i - \delta_{i-1} = \Delta w_i / D \quad \text{for } i=2, \dots, N-1, \quad (5.1)$$

$$\delta_i = \Delta w_i / D \quad \text{for } i=1, \quad (5.2)$$

$$-\delta_{i-1} = \Delta w_i / D \quad \text{for } i=N. \quad (5.3)$$

この式(5.1)の両辺を位置指標2から $i (\leq N-1)$ まで加え、さらに式(5.2)を同様に加えることによって、位置指標 i における位相勾配として次の関係式を得る。

$$\delta_i = (1/D) \cdot \sum_{j=1}^i \Delta w_j \quad \text{for } i=1, \dots, N-1. \quad (6)$$

この関係式で特に注目すべきことは、システム全体としての同調振動数 w_s と各々の振動子の固有振動数 w_i の相互関係、つまり Δw_i に基づいて各部分の位相勾配が規定されていることである。

このとき、式(2)に従い各々の固有振動数 w_i は外部環境に応じて既に決定されているが、システム全体としての同調振動数 w_s は未決定のままである。そこで式(5.1)の両辺を $i=2$ から $i=N-1$ まで加え、さらに式(5.2)と(5.3)を同様に加え、同調振動数 w_s に関する次の関係式を得る。

$$w_s = (1/N) \cdot \sum_{j=1}^N \Delta w_j. \quad (7)$$

この式は、システム全体としての同調振動数は各々の振動子の固有振動数の平均値に一致することを示している。つまり w_s の形でシステム全体のサイズに依存する量が表現されている。

したがって、条件(4.1)と(4.2)を満たす範囲内での任意の振動数分布に対して、同調振動数の式(7)を位相勾配の関係式(6)と関連づけることによって、システム全体が同一振動数に引き込まれる定常状態において安定な位相勾配パターンを得ることができる。

このように自己組織される位相勾配パターンのうち、

粘菌にとって最も典型的かつ重要な特徴を明らかにするために、次のような状況を想定する。粘菌自身の位置移動(行動)によって新しい環境変化に遭遇する場合を考察する。このとき環境変化は、図1のように平面的な体の外周領域の一部に生じると考えられる。さらに、それ以前には環境は均質であると仮定する。これは上記モデルの拘束条件としては、システムの一部($i=1$)の外質リズムの固有振動数 w_{oi} が環境変化に応じて変調し w_o となり、残りはオリジナル振動数 w_o で一定となる場合に対応する。これは以下のように表現される。ただし、この条件は式(2)より、そのまま内質リズムの固有振動数 w_i の分布となっている。

$$w_{oi} = w_o \quad \text{for } i=1, \quad (8.1)$$

$$w_o \quad \text{for } i=2, \dots, N. \quad (8.2)$$

このような条件のもとでグローバルな位相勾配パターンを得るための必要条件は、式(4.1)と(4.2)を用いることによって次のように得られる。

$$|w_o - w_o| < N \cdot D / (N-1). \quad (9)$$

このとき式(6)と(7)より、最終的に自己組織される位相勾配パターンを以下のように得ることができる。

$$\delta_i = 1/D \cdot (w_o - w_o) \cdot (1-i/N) \quad \text{for } i=1, 2, \dots, N-1. \quad (10)$$

この式において、位置情報コーディングとの関連において特に注目すべき特徴は以下の2つにまとめられる。
・位相勾配 δ_i の大きさが位置指標 i の増加とともに直線的に減少し、しかもそれがシステム全体としてのサイズ N でスケールアップされていること。つまり振動数変調地点($i=1$)を基準点とし、それからの距離に依存して位相勾配の絶対値が直線的に減少するが、それは物理的距離ではなくシステムサイズに対する相対的距離に依存している。このことは位相勾配がグローバルな極性を伴い、位置依存のかつシステムサイズ不変的に生成されることを示している。したがって、相対的位置関係を位相勾配にコードすることで位置情報表現が可能になっている。

・位相勾配 δ_i が変調振動数 w_o とオリジナル振動数 w_o の差に依存すること。つまり w_o が w_o より大きい時は位相勾配

の符号がシステム全体で正(刺激に接近する方向)であり、誘引的な環境刺激に対応している。 w_0 が w_0 より小さい時は負(刺激から離れる方向)であり忌避的な環境刺激に対応している。さらにその大きさは両振動数の差に比例している。このことは位相勾配がシステムの内部状態と環境刺激との相対的關係に基づいて生成されることを示している。したがって、システムにとっての環境刺激の意味や強度が位相勾配にコードされる可能性がある。これらの理論的結果は、位相勾配パターンがシステムにおける部分と全体の関係だけでなくシステムと環境の関係をも表現できる、外部へ向かって開かれた座標系としての環境依存的な位置情報場をコードできることを示している。

一方、このような位相勾配パターンの自己組織機構の本質的特徴は、環境拘束条件としての変調振動数 w_0 の変化に対して、位相パターンも不安定化し新たな条件に適合したパターンがダイナミックに生成し得ることである。この具体的メカニズムは以下のように推測される。式(6)のように位相勾配は、各々の振動子の固有振動数とシステム全体としての同調振動数の相互関係で決定される。このとき各部分の固有振動数は環境条件に依存するが、全体としての同調振動数はそれらの間での相互引き込みを介して式(7)のように自己組織的に調整される。したがって、環境拘束条件の時間変化としての振動数分布の変化に対しても、相互引き込みを介してリアルタイムでシステムの部分と全体の関係が相互規定され、それに基づいて上記の2つの特徴を保存した位相勾配パターンが生成されることになる。

ただしこのような性質を持つ位相勾配パターンは、あくまでも生理実験に基づくモデルからの理論的な帰結である。しかし、このように単純かつ一般性のあるモデルにおいて、位置情報のコーディングメカニズムが予測されることから、将来的には実験を通して検証することが強く期待される。

6. 他の非線形振動子系への適用性

上記のような位相勾配パターンの自己組織ダイナミクスは非線形振動子にかなり一般化できると考えられ、特に非線形性が弱く振幅が安定である場合によい近似となる。ここでは上記の理論的解析結果の有効性を確認する

ために、Hopf 分岐の一つであり、位相だけでなく振幅も状態変数として含み、しかも非線形性をただ1つのパラメータで制御でき、構造及び動的特性も比較的単純である van der Pol 振動子を個々の振動子のモデルとして用いることにする。

計算機シミュレーションは以下の微分方程式系において行った。

$$dx_i/dt = y_i \quad \text{for } i=1, \dots, N, \quad (11.1)$$

$$dy_i/dt = -w_i^2 \cdot x_i + \epsilon \cdot (1-x_i^2) \cdot y_i + D_v \cdot (y_{i+1} - y_{i-1} - 2 \cdot y_i) \quad \text{for } i=2, \dots, N-1, \quad (11.2)$$

$$dy_i/dt = -w_i^2 \cdot x_i + \epsilon \cdot (1-x_i^2) \cdot y_i + D_v \cdot (y_{i+1} - y_i) \quad \text{for } i=1, \quad (11.3)$$

$$dy_i/dt = -w_i^2 \cdot x_i + \epsilon \cdot (1-x_i^2) \cdot y_i + D_v \cdot (y_{i-1} - y_i) \quad \text{for } i=N. \quad (11.4)$$

このとき x_i と y_i は第*i*番目の振動子の変数である。 ϵ は非線形パラメータであり、 D_v は結合定数である。この他のパラメータの物理的意味は式(1.1)-(1.4)に一致する。環境からの拘束条件としての固有振動数分布は、上記の解析と同様にシステムの一端($i=1$)でのみ変調し残りは一定とした。

式(11.1)-(11.4)の数値解析には4次の Runge-Kutta-Gill 法を用いた。システム全体で振動が同調し定常状態に至ったあと、各々の振動子の変数 y_i において高速フーリエ変換(FFT)を行い、最大パワーを与える振動数における位相の値を計算した。ピーク振動数はシステム全体で一致したので、隣合う振動子間での位相差をもとに定義(3.4)に従い位相勾配 δ_i を計算した。シミュレーションに当たっては Fortran 言語を使用し、金沢工業大学計算機センターのIBM3090を利用した。

位相勾配パターン δ_i とシステムサイズ*N*の関係を図8aに示す。 $N=10, 20, 30, 40$ に対応したパターンを示してある。位相勾配の大きさは振動数変調地点としての刺激地点($i=1$)から他端($i=N$)へ向かってほぼ直線的に減少した。しかも、その刺激点側の値はシステムサイズによらずほぼ一定であり、他端では常に0であった。このことは前章の理論的解析に一致し、位相勾配パターンが位置依存のかつシステムサイズ不変的であることを示している。

位相勾配パターン δ_i と変調振動数 w_0 の関係を図8bに示す。 $w_0=1.00$ のもと $w_0=0.94, 0.96, 0.98, 1.00, 1.02$,

1.04, 1.06に対応したパターンを示してある。位相勾配の方向性(符号)は、変調振動数 w_0 とシステム内部でのオリジナル振動数 w_0 との大小関係に依存した。また位相勾配の大きさは両振動数の差にほぼ比例した。これも同様に前章の結果に一致し、位相勾配パターンがシステムの内部状態と環境からの拘束条件との相対関係で規定されることを示している。

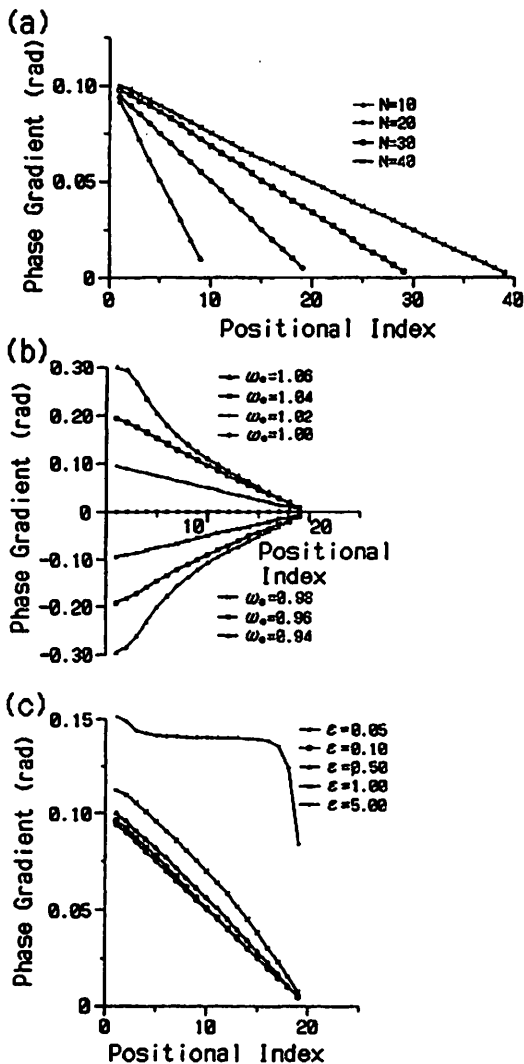


図8 van der Pol振動子による位相勾配パターン
 (a)システムサイズの影響: $w_0=1.02, w_0=1.00, \epsilon=0.05, D_v=0.40$ 。
 (b)振動数変調の影響: $w_0=1.00, N=20, \epsilon=0.05, D_v=0.40$ 。
 (c)非線形性の影響: $w_0=1.02, w_0=1.00, N=20, D_v=0.40$ 。

位相勾配パターン δ_i と非線形パラメータ ϵ の関係を図8(c)に示す。 $\epsilon=0.05, 0.10, 0.50, 1.00, 5.00$ に対応したパターンを示してある。少なくとも ϵ が1以下の比較的広いパラメータ領域で、 ϵ によらず位相勾配パターンはほぼ同一直線上に重なり、しかも上記2つの性質が観察された。ただし ϵ が大きくなると、位相勾配はシステム両端の領域を除いて広い領域で一定値をとる傾向があった。したがって位相のみで記述される振動子だけではなく、振幅の変化も含まれるより一般的な場合でも、非線形性があまり大きくない範囲内において非線形性の強さによらず前章の理論的解析が有効である可能性が示された。

7. 考察

7.1 環境依存的位置情報 本論文では、粘菌の走性における環境刺激依存的な形態形成過程に着目し、生理実験に基づく数理モデルを構成し、その位置情報生成メカニズムおよびコーディングメカニズムを理論的に予測した。その結果システム内部における部分と全体の位置関係だけでなくシステムと環境の相対関係も表現できる、外界へ向かって開かれた座標系としての環境依存的な位置情報場が自己組織される可能性が明らかにされた。このように本モデルの本質的特徴は、位置情報生成システムが、環境からの拘束条件の変動に依存して不安定化し得る、外界へ向かって開かれた動的な情報生成メカニズムを持つという点にある。

7.2 位置情報の表現および生成メカニズム さらに上記のように外界に開かれた位置情報表現を可能にするメカニズムとして、非線形振動子の結合系を仮定し、環境拘束条件を固有振動数の空間分布として与え、相互引き込みを通して自発的に自己組織される位相勾配パターンが環境依存的位置情報をコードするというプロセスが示された。これは粘菌における環境情報の受容・統合過程のモデルとしては直接的に妥当なものであり、そのまま成立している可能性が高い。さらに本モデルの単純さから他の生物システムでも広く妥当性が予想され、環境依存的な位置情報の生成機構として一般化できる可能性がある。

本モデルにおける、情報コーディングの第1の特徴は位相関係として位置情報を表現することである。位相差

による位置表現は Goodwin & Cohen によっても提案されているが、彼らは伝達速度の異なる2種類の生化学的波動(S波・P波)を仮定し、その位相差が波源からの距離依存的に拡大することを利用した(38)。さらにサイズ不変性を持たせるために、位相差が一定の上限を越えないように調節する第3の波動(R波)を仮定する必要がある。さらに環境からの拘束条件の影響も解析されていない。しかし本モデルでは、非線形振動子間での相互引き込みを位相差形成メカニズムとして用いることにより、極めて簡単にこれらの問題を解決しており位相記述の有効性が初めて明確に示された。

第2の特徴は固有振動数として環境からの拘束条件を表現することである。従来より固有振動数の位相関係への影響は、セントラルパターンジェネレータ(CPG)と呼ばれる神経リズムの結合系としてCohen et al.の魚の遊泳運動モデル(39)(40)や、Winfrey(41)やYuzurihara et al.(42)の腸管運動モデルにおいて研究されてきた。しかし、そのようなモデルでは環境変化と無関係に振動数分布が固定されている上、位置情報的な解析もなされなかった。このように固有振動数の分布に環境からの拘束条件としての意味づけをしたのも本モデルが初めてである。特に、固有振動数の大小関係として、システムの内部状態と環境条件の相対関係が明確に記述されることは極めて重要である。

7.3 情報循環と生物学的自律性 このような位置情報生成メカニズムこそ、システムと環境の間でのグローバルな情報循環を成立させるための必要条件である。こうして環境変動に対応した拘束条件のもとダイナミックに位置情報が生成し、それに基づいて形態変化(行動)し、その結果として環境条件が変化し拘束条件が更新されるという循環的な過程を経て、不確定な環境変動のもとでもシステムが柔軟に自律制御されるのであろう。つまりシステムが規定した拘束条件によってシステム自身が逆に規定されるという自己言及的な発展のプロセスにこそ、生物学的自律性の源泉があると推測される。

したがって、今後は上記の位置情報生成を一部分として含むグローバルな情報循環の全体像を明らかにすることが極めて重要になる。実験的知見より、まず位置情報の生成過程では、外質リズムを加えた階層的な結合振動子系に拡張し環境からの拘束条件の意義を明確化すること、次に位置情報の解釈過程では、デコード化とカルシ

ウム濃度勾配生成の関係および形態制御のメカニズムのモデル化が可能であろう。そして、このような複数のプロセスの相互作用としてのグローバルプロセスとして情報循環を構成していく必要がある。

既に我々は、粘菌の走性において、本モデルで注目した周期2~3分の細胞内リズムのほかに、周期2~3時間で大域的に振動数が増減し、それと同時に形態の極性(行動方向)がゆらぐ現象を発見している(43)。これは複数の誘引刺激を異なる位置に同時に与え、行動方向を粘菌に選択させた時に顕著に観察されることから、環境認識と形態制御(行動)の相互作用を通しての自律的判断過程に対応していると推測される。このリズムがグローバルな情報循環に対応するかどうかは現段階では確定できないが、いくつかのプロセスが相互作用して時定数のより大きい上位階層のダイナミクスや高次の生物学的機能が発現しているとすれば、先の考察とも関連し非常に興味深い。

最近 Taga et al. は神経リズムを用いた2足歩行運動の自律制御モデルにおいて、筋骨格系と神経系が循環的に相互作用しループ全体として安定化し環境に柔軟に適應する、グローバルエントレインメントという概念を提案している(44)。これは本論文の問題意識とも共通し、非常に本質的な指摘である。ただし現状では、グローバルエントレインメントが成立するための一般的条件やメカニズムが明らかにされていないため、制御システムの設計は試行錯誤的に決定しなければならないという問題がある。これは自己組織される制御情報に位置情報的な分析が加えられていないことに一つの原因があると予想され、本研究のようなアプローチが有効になる可能性が期待される。

7.4 人工知能システムへの展開の可能性 最後に、このような生物学的自律制御機構の工学的応用の一例として、分散人工知能(45)の分野における分散協調処理モデル(46)を取り上げてみよう。ここでは、最近広く関心をもたれ始めた、マルチエージェントシステム(47)(48)(49)と呼ばれる、複数の自律的エージェントが相互にコミュニケーションを進めながら組織全体としての情報処理を実現するモデルに注目する。これは、エージェントとしての情報処理主体がグループ組織を構成し、個々のエージェントのタスクを越えた組織全体としての新たな機能を発現するという自己組織的な問題解決システムのこと

である。

このとき重要なのは、エージェントの自律性とエージェント間相互作用である。現状では、個々のエージェントにおいてメッセージ入力と1対1の関係でメソッドが呼び出され、更にそれらエージェント間での相互作用はメッセージ通信という送信相手の指定が必要な局所的相互作用に限定されている。しかし分散協調問題の解決には、より自律的な処理主体と、より大域的な相互作用が必要とされる。エージェントにメッセージ・インタープリタを導入し自律性を上げたり48)、黑板モデル50)と呼ばれる共有メモリ領域を利用する通信方法が提案されているが、いずれも機能的には線形領域の改善にとどまっている。

このような人工知能モデルに対して本論文が提案するメカニズムの特徴は、非線形リズムを自律的エージェントとして用いることと、それらの相互引き込みを通して生成する位相パターンをタスク依存的な位置情報「場」としてグローバルコミュニケーションに利用することである。このように生物システムに学びその非線形性を積極的に利用するモデルは初めてであり、上記問題に対しても本質的ブレイクスルーをもたらす可能性が高い。対象は異なるが同様の理由により、分散データベースにおける柔軟な構造化と検索、電力供給や通信トラヒック等の大規模システムにおける負荷分散制御などにも有効であろう。

7.5 終わりに 本論文ではシステムの部分と全体の関係だけでなくシステムと環境の関係も表現できる、外界へ開かれた座標系としての環境依存的な位置情報場を自己組織するメカニズムを提案した。しかし生物的自律性は、運動と知覚の循環的相互作用まで含めて初めて完成される。したがって今後は本モデルを踏まえて、システムと環境間のグローバルな情報循環ダイナミクスの全体像を明らかにしていきたい。

[参考文献]

- 1) F.J.Varela "Principles of biological autonomy", North Holland. (1979)
- 2) H.マトウラーナ, F.バレーラ "知恵の樹" 朝日出版社. (1987)
- 3) ヴァイゼッカー "ゲシュタルトクライス" みすず書房.

(1975)

- 4) L.Wolpert "Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation", *J.Theor.Biol.* 25, pp1-47 (1969)
- 5) 柴谷篤弘 "発生現象の細胞社会学" 講談社. (1979)
- 6) L.Wolpert "The french flag problem : A contribution to the discussion on pattern development and regulation", In *Towards a Theoretical Biology 1*, Edinburgh Univ. Press, pp125-133 (1968)
- 7) A.M.Turing "The chemical basis of morphogenesis", *Phil.Trans.R.Soc.Lond.B* 237, pp37-72 (1952)
- 8) A.Gierer, H.Meinhardt "A theory of biological pattern formation", *Kybernetik* 12, pp30-39 (1972)
- 9) H.Meinhardt, A.Gierer "Applications of a theory of biological pattern formation based on lateral inhibition", *J.Cell Sci.* 15, pp321-346 (1974)
- 10) G.ニコリス, I.プリゴジヌ "散逸構造" 岩波書店. (1977)
- 11) H.Haken "Synergetics - An introduction. 3rd edn", Springer-Verlag (1983)
- 12) S.A.Kauffman, R.M.Shymko, K.Trabert "Control of sequential compartment formation in *Drosophila*"; *Science* 199, pp259-270 (1978)
- 13) J.D.Murray "A pre-pattern formation mechanism for animal coat markings", *J.Theor.Biol.* 88, pp161-199 (1981)
- 14) P.Arcuri, J.D.Murray "Pattern sensitivity to boundary and initial conditions in reaction-diffusion models", *J.Math.Biol.* 24, pp141-165 (1986)
- 15) A.Hunding "Bifurcation in turing systems of the second kind may explain blastula cleavage plane orientation", *J.Math.Biol.* 25, pp109-121 (1987)
- 16) A.Hunding, S.A.Kauffman, B.C.Goodwin "*Drosophila* segmentation: Supercomputer simulation of prepattern hierarchy", *J.Theor.Biol.* 145, pp369-384 (1990)
- 17) P.M.Macdonald, G.Struhi "A molecular gradient in early *Drosophila* embryos and its role in specifying the body pattern", *Nature* 324, pp537-545 (1986)
- 18) P.W.Ingham "The molecular genetics of embryonic pattern formation in *Drosophila*", *Nature* 335, pp25-34 (1988)
- 19) B.C.Goodwin, S.A.Kauffman "Spatial harmonics and pattern specification in early *Drosophila* development. Part I. Bifurcation sequences and gene expression", *J.Theor.Biol.* 144, pp303-319 (1990)

- 20) S.A.Kauffman, B.C.Goodwin "Spatial harmonics and pattern specification in early *Drosophila* development. Part II. The four colour wheels model", *J.Theor.Biol.* 144, pp321-345 (1990)
- 21) Y.Yoshimoto, N.Kamiya "Studies on contraction rhythm of the plasmodial strand. I. Synchronization of local rhythms", *Protoplasma* 95, pp89-99 (1978)
- 22) H.Satoh, T.Ueda, Y.Kobatake "Primary oscillator of contractional rhythm in the plasmodium of *Physarum polycephalum*: Role of mitochondria", *Cell Struct.Funct.* 7, pp275-283 (1982)
- 23) Y.Yoshimoto, F.Matsumura, N.Kamiya "Simultaneous oscillations of Ca^{2+} efflux and tension generation in the permealized plasmodial strand of *Physarum*", *Cell Motility* 1, pp433-443 (1981)
- 24) Y.Yoshimoto, T.Sakai, N.Kamiya "ATP oscillation in *Physarum* plasmodium", *Protoplasma* 109, pp159-168 (1981)
- 25) S.Nakamura, Y.Yoshimoto, N.Kamiya "Oscillation in surface pH of the *Physarum* plasmodium", *Proc.Japan Acad.* 58, ser B, pp270-273 (1982)
- 26) A.C.H.Durham, E.B.Ridgway "Control of chemotaxis in *Physarum polycephalum*", *J.Cell Biol.* 69, pp218-223 (1976)
- 27) Z.Hejnowicz, K.E.Wohlfarth-Bottermann "Propagated waves induced by gradients of physiological factors within plasmodia of *Physarum polycephalum*", *Planta* 150, pp144-152 (1980)
- 28) K.Matsumoto, T.Ueda, Y.Kobatake "Propagation of phase wave in relation to tactic responses by the plasmodium of *Physarum polycephalum*", *J.Theor.Biol.* 122, pp339-345 (1986)
- 29) H.Tanaka, H.Yoshimura, Y.Miyake, J.Imaizumi, K.Nagayama, H.Shimizu "Information Processing for the organization of chemotactic behavior of *Physarum polycephalum* studied by micro-thermography", *Protoplasma* 138, pp98-104 (1987)
- 30) K.Matsumoto, T.Ueda, Y.Kobatake "Reversal of chemotaxis with oscillatory stimulus in the plasmodium of *Physarum polycephalum*", *J.Theor.Biol.* 131, pp175-182 (1988)
- 31) M.Fleischer, K.E.Wohlfarth-Bottermann "Correlations between tension force generation, fibrillogenesis and ultrastructure of cytoplasmic actomyosin during isometric and isotonic contractions of protoplasmic strands", *Cytobiologie* 10, pp339-365 (1975)
- 32) N.Kamiya, K.Kuroda "Studies on the velocity distribution of the protoplasmic streaming in the myxomycete plasmodium", *Protoplasma* 49, pp1-4 (1958)
- 33) Y.Miyake, M.Yano, H.Shimizu "Relationship between endoplasmic and ectoplasmic oscillations during chemotaxis of *Physarum polycephalum*", *Protoplasma* 162, pp175-181 (1991)
- 34) M.Yano, Y.Miyake, H.Shimizu "Self-organization of positional information on the chemotactic behavior of *Physarum polycephalum*", In H.Shimizu(ed) *Biological complexity and information*, World Scientific, pp26-41 (1990)
- 35) K.Natsume, Y.Miyake, M.Yano, H.Shimizu "Development of spatio-temporal pattern of Ca^{2+} on the chemotactic behavior of *Physarum* plasmodium", *Protoplasma* 166, pp55-60 (1992)
- 36) T.Hasegawa, S.Takahashi, H.Hayashi, S.Hatano "Fragmin: A calcium ion sensitive regulatory factor on the formation of actin filaments", *Biochemistry* 19, pp2677-2683 (1980)
- 37) K.Furuhashi, S.Hatano "A fragmin-like protein from plasmodium of *Physarum polycephalum* that serves F-actin and caps the barbed end of F-actin in a Ca^{2+} sensitive way", *J.Biochem.* 106, pp311-318 (1989)
- 38) B.C.Goodwin, M.H.Cohen "A phase-shift model for the spatial and temporal organization of developing system", *J.Theor.Biol.* 25, pp49-107 (1969)
- 39) A.H.Cohen, P.J.Holmes, R.H.Rand "The nature of the coupling between segmental oscillators of the Lamprey spinal generator for locomotion: A mathematical model", *J.Math.Biol.* 13, pp345-369 (1982)
- 40) A.H.Cohen, S.Rossignol, S.Grillner (ed) "Neural control of rhythmic movements in vertebrates", Wiley. (1988)
- 41) A.T.Winfree "The geometry of biological time", Springer-Verlag (1980)
- 42) A.Yuzurihara, Y.Yamaguchi, H.Shimizu "Recursive cycle of multiple pattern formation in the entrainment of oscillators. - A model of slow waves in intestine -", *J. Physical Society of Japan* 57, pp4450-4451 (1988)

- 43) Y.Miyake, S.Tabata, H.Murakami, M.Yano, H.Shimizu (in preparation)
- 44) G.Tagu, Y.Yamaguchi, H.Shimizu "Self-organization control of bipedal locomotion by neural oscillators in unpredictable environment", Biol.Cybern. 65, pp147-159 (1991)
- 45) V.R.Lesser "An overview of DAI : Viewing distributed AI as distributed search", 人工知能学会誌 5, pp392-400 (1990)
- 46) 吉田紀彦 "並列協調モデル", コンピュートロール 31, pp19-24 (1990)
- 47) M. ミンスキー "心の社会" 産業図書. (1990)
- 48) 丸一威雄, 市川正紀, 所真理雄 "自律的エージェントからなる組織の計算モデルと分散協調問題解決への応用", 情報処理学会論文誌 31, pp1768-1779 (1990)
- 49) 奥野博, 大里延康 "行動ベースエージェントによるマルチエージェント システム", プログラミング—言語・基礎・実践—研究会情報処理学会, pp87-96 (1991)
- 50) P.H.Lindsay, D.A.Norman "Human information processing", Academic Press (1977)