

## 化学振動子-力学結合系としての粘菌の環境適応モデル†

赤羽 崇\*・三宅美博\*・山口陽子\*\*

### Chemo-Mechanical Coupling Based Adaptation Model of *Physarum*†

Takashi AKAHANE\*, Yoshihiro MIYAKE\* and Yoko YAMAGUCHI\*\*

Biological system can adapt to dynamic environments by including both flexibility to environments and consistency as a whole system. What is the mechanism of such biological autonomy? In this paper, we try to clarify the mechanism by developing the adaptation model of *Physarum*, which consists of mechanical system in endoplasmic sol and chemical system in ectoplasmic gel. As the results, chemical-oscillator system in ectoplasm was shown to generate the information for spatial relationship in the whole system, and hydrodynamic system in endoplasm was shown to affect the chemical system on large time scale. Through chemo-mechanical coupling between these two systems, it was clarified that its temporal development has a character of hysteresis and that adaptation to dynamic environments is realized based on this process.

**Key Words:** chemo-mechanical coupling, adaptation, dynamic environments, *Physarum*

#### 1. はじめに

生物は、時間的・空間的に変化する動的な環境下においても、一団体としての統合性を維持しつつ、しかも柔軟に適応することができる。このような生物的自律性は、どのようなメカニズムによって実現されるのであろうか？そして、どのような制御原理として人工システムに応用することが可能であろうか？

Wolpert は位置情報<sup>1)</sup>の枠組みにおいて、この問題の一部を扱ってきた。そこでは発生における未分化の細胞群が、まわりの細胞との相互作用を通して分化し、個体としての形態を形成する過程が研究された。そして、細胞から放出されるモルフォジェンと呼ばれる化学物質が、反応および拡散を通して定常な空間的濃度勾配を自己組織し、それが各々の細胞の個体内における相対位置を指定する情報(位置情報)になるという仮説を提案した。これは、反応拡散系における空間パターンの自己組織化の問題として捉えることが可能であり、そのような観点からの研究が多く進められてきた<sup>2)</sup>。つまり、個々の細胞は、本来多様な分化の可能性を持つのであるが、位

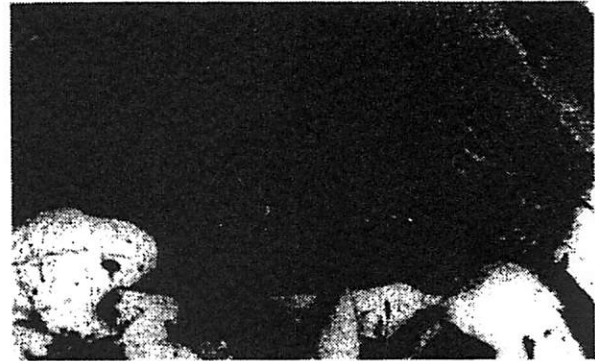


Fig.1 *Physarum plasmodium* <sup>3)</sup>

置情報によってそれぞれの位置に応じた分化を行なうことで、一団体として統合された適切な形態を形成するのである。

このような理論的枠組みの中で、粘菌(*Physarum*)の形態形成の研究も行われてきた。粘菌は菌類の一種であるが、その生活環における変形体と呼ばれるステージにおいて、一辺が10数cmにも及ぶ巨大な扇形のアメーバ状多核単細胞体となる。この変形体は、神経系のような集中制御のための情報伝達機構をもたないにも関わらず、Fig.1に示すように、複雑かつ動的な自然環境下においても一団体としての統合された形態を維持しつつ走性を示すことができる。走性とは誘引刺激への接近や忌避刺激からの逃避行動として現われる環境適応プロセスのことであり、このような過程における形態形成の仕組みが調べられてきた。

従来の研究では、発生現象における位置情報とのアナロジーにおいて、時間的に変動しない静的な環境下での形態形成が主として扱われてきた。そこでは、時間的に一定の刺激に対

† IEEE SMC'99 国際会議で発表(1999・10)

\* 東京工業大学 大学院 総合理工学研究科  
横浜市緑区長津田町 4259

\*\* 東京電機大学 理工学部 埼玉県比企郡鳩山町石坂

\* Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology, Yokohama

\*\* College of Science and Engineering, Tokyo Denki University, Saitama

(Received January 4, 2000)

(Revised June 27, 2000)

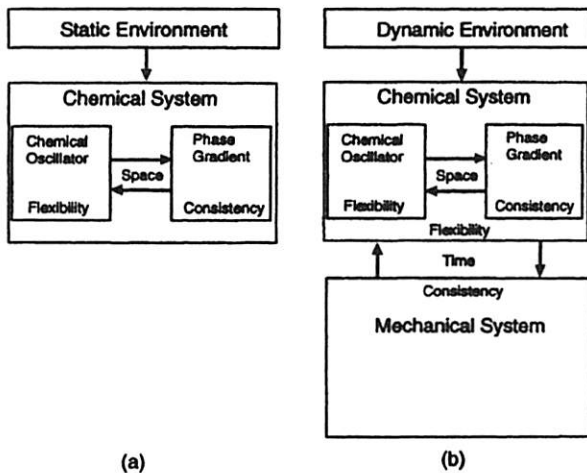


Fig.2 Previous model and our model

する、細胞内化学系での位置情報の自己組織化メカニズムが研究された。それらは、細胞内物質の濃度振動(化学振動)を要素とし、その振動子間での相互作用に注目するものである。まず個々の振動子に環境からの局所的な刺激が振動数変調として受容される。そして、振動子の相互引き込みを通して形成される位相勾配パターンが、個体としての空間的な位置関係を表現する位置情報を担う<sup>4)~6)</sup>。そして、このような情報に依存して個々の位置における局所的な形態が規定されるのである。このような静的環境への適応としてのモデル化は、Fig.2aのように、空間的な局所と全体の関係における、局所的な柔軟性と個体全体としての統合性の相互拘束過程として構成されている。しかし、時間的に変動する動的環境への適応の問題は未解決のまま残されていた。

このような背景を踏まえて、我々は従来の位置情報の枠組みを動的な環境に拡張し、その中で生物的自律性の仕組みを明らかにすることをめざす。そして、これまで扱われてこなかった、時間的な局所と全体の関係における柔軟性と統合性を両立させるメカニズムを提案する。つまり、動的な環境変動に対して場当たりの対応だけでなく、個体としての一貫性を保った応答を可能にするメカニズムを明らかにしたいのである。

我々はこのような目的を実現するために、化学系のみを対象としたモデル化から力学系も含めたモデル化への拡張を行なう。それは、時間的な領域における適応過程を調べる上で、従来は固定されたものとみなされてきた、化学系の構造を規定する力学系のダイナミクスも考慮する必要があるからである。そこで本研究では、化学系と力学系の相互作用として動的環境への適応プロセスの問題を扱うこととする。そして、Fig.2bに示すように、粘菌を化学-力学結合系としてモデル化し、静的環境および動的環境における適応プロセスのシミュレーションを行なう。このとき、静的な環境において、既に得られている実験的知見とモデルの整合性を検証する。一方、動

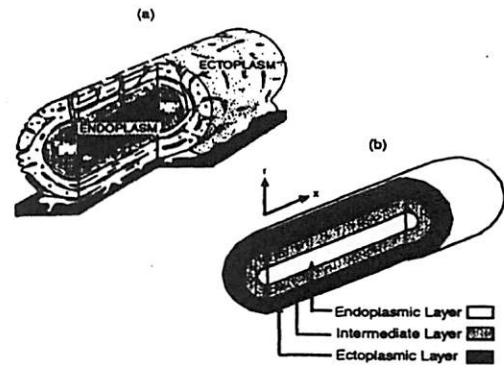


Fig.3 Plasmodium strand<sup>7)</sup> and 3-layer model

的環境では、シミュレーション結果をふまえ、そのような適応過程を実現するための必要条件を明らかにする。そして、実際の粘菌における適応のメカニズムについての予測を試みる。

## 2. モデル

### 2.1 概要

粘菌変形体の走性の研究においては、変形体の構成要素である変形体系が多く用いられてきた。変形体系は、Fig.3aに示すように、内質(Endoplasm)と呼ばれるゾル状原形質と外質(Ectoplasm)と呼ばれるゲル状原形質に分離したシンプルなチューブ状の構造であるにも関わらず、それだけで一個体としての形態形成や走性を示すことができる。そこで本研究では、第一段階として変形体系をモデル化する。

変形体系の外質ではATP、 $Ca^{2+}$ などの化学振動が存在し<sup>8)~10)</sup>、それによってアクチン系が駆動され周期的な張力が発生し、ゾル状の内質に圧力が加えられる。一方、内質では外質からの圧力差により原形質の流動が生じ、その流動は周期的に流動方向が逆転することから往復流動(shuttle streaming)と呼ばれる。この往復流動は原形質の空間分布のゆっくりした変化を生じさせ、その原形質の一部が外質の隙間にしみ込み外質に変換されることによって、外質の厚みが変化する<sup>11)</sup>ことが知られている。また、その逆の過程も生じる。これらの事実は内質と外質を独立な系として完全に分離することが難しいことを意味している。そこで、我々はFig.3bに示すように、外質、内質に対応する外質層、内質層の他に中間層を導入した3層モデルとして変形体系を近似することとした。外質層と内質層は中間層をはさんで互いに分離し、かつ中間層を介した相互作用をするものと仮定する。その上で、化学系を外質層と中間層に、力学系を内質層と中間層に対応させ、近似的にモデルを構成した。

### 2.2 化学系

化学系としては、外質層における化学振動と内質層を介したそれらの空間的相互作用を考える。そのモデル化に際しては、Fig.4に示すように3つの知見に注目した。第1に、外質にはATPと $Ca^{2+}$ の濃度振動が見られ、それらはミトコンドリアなどの細胞内小器官を介して駆動されている<sup>12)</sup>。第2

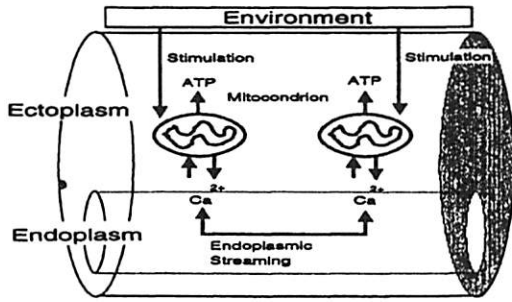


Fig. 4 Chemical system

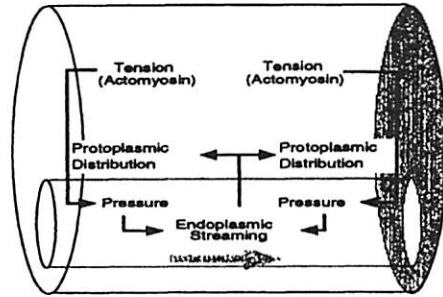


Fig. 6 Mechanical system

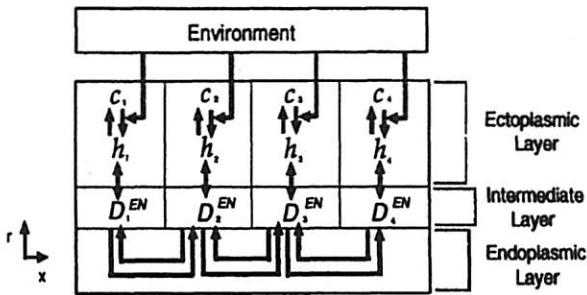


Fig. 5 Model of chemical system

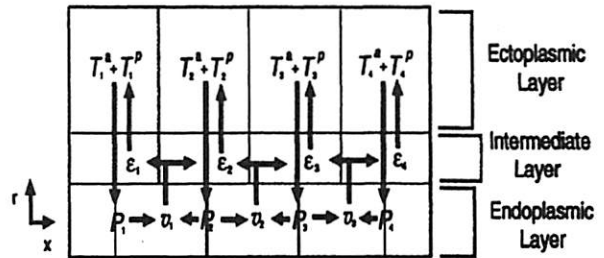


Fig. 7 Model of mechanical system

に、 $Ca^{2+}$ はATPに比べ分子量も小さく、細胞内シグナル伝達物質として良く知られている。特に、人為的につくりだした $Ca^{2+}$ 濃度振動に外質の $Ca^{2+}$ 濃度振動が引き込まれ自発的に同調すること<sup>13)</sup>、内質の往復流動を停止させると化学振動の空間的な同調が外れること<sup>14)</sup>から、外質中の化学振動は内質の $Ca^{2+}$ を介して相互作用すると考えられる。第3に、環境からの刺激の種類に依存して、特に誘引刺激や忌避刺激に応じて、外質中の化学振動の振動数が変調されることも知られている<sup>15)</sup>。

Fig.5はこのような知見に基づいてモデル化した変形体系を表わす。変形体系は中心軸の方向に沿って等間隔で配置されたユニット群から構成されるものとする。個々のユニットは、チューブ状で内質層、中間層、外質層からなり、他のユニットからの内質層を介する原形質の流入・流出によって中間層厚みが増減する。さらに、内質層の半径および外質層の厚さは一定とし、中間層厚みはそれらに比べて微小なものと仮定する。また、中心軸方向へのユニットの長さも一定であるとする。このような構造のもとで、化学系としては、ユニットの外質層においてATPと $Ca^{2+}$ から化学振動が生成され、それが内質層を介して相互作用することになる。これらは次式で表現される。

$$\frac{dc_n}{dt} = f(c_n, h_n) \quad (1)$$

$$\frac{dh_n}{dt} = g(c_n, h_n) + D_n^{EN}(h_{n-1} - h_n) + D_n^{EN}(h_{n+1} - h_n) \quad (2)$$

$c_n$ はアクトミオシン系を直接駆動するATP濃度、 $h_n$ はその

制御をおこなう $Ca^{2+}$ 濃度に対応する(各変数の添字はユニットの番号をあらわす)。 $f(c_n, h_n)$ 、 $g(c_n, h_n)$ はATP、 $Ca^{2+}$ の反応項であり、それらの非線形性により $c_n$ 、 $h_n$ は自動的な化学振動を生じる。ここで $D_n^{EN}$ は、第 $n$ 番目のユニットにおける第 $n-1$ 、 $n+1$ 番目のユニットとの結合パラメタである。

ただし、粘菌の化学振動によって生じる張力振動は、正弦波状の波の重ね合わせによって定性的に表現できることが知られている<sup>14)</sup>。そこで本論文では、波形が正弦波に近い非線形振動子であるvan der Pol方程式<sup>16)</sup>を用いて、以下のように近似的に反応項を構成した。ここで、非線形振動子を用いている理由は、粘菌の化学振動に特徴的であるリズムの相互引き込みを再現するためである。相互引き込みとは、振動数の異なるリズムが自発的に同調する現象のことを指している。

$$f(c_n, h_n) = h_n - a \quad (3)$$

$$g(c_n, h_n) = \xi\{1 - (c_n - b)^2\}(h_n - a) - \omega_n^2(c_n - b) \quad (4)$$

ここで $a$ 、 $b$ は定数である。

最後に、環境から入力される刺激は、実験的知見<sup>15)</sup>に基づき、反応項の $\omega_n$ を変化させることによって化学振動の振動数が変化することを表わした。誘引刺激の場合に振動数が増加し、忌避刺激の場合に減少する。

### 2.3 化学系から力学系への作用

化学系から力学系への作用としては、外質層におけるATP濃度からアクトミオシン系の張力出力への変換を考える。実験的には次の2つのことが知られている。第1は、ATP濃度振動の位相は、張力振動と同位相であること<sup>9)</sup>、<sup>17)</sup>、第2は、ATP濃度とアクトミオシン系から生じる張力は比例し、ATP濃度が低濃度の場合には張力は飽和すること<sup>17)</sup>である。

以上のような知見から、我々は張力が ATP 濃度に比例して生じるとし、変換の際には閾値  $c_{th}$  を設定した。これによって化学系における ATP 濃度  $c_n$  は、力学系における張力  $T_n^a$  に変換され、

$$T_n^a = \begin{cases} 0 & (c_n < c_{th}) \\ \sigma(c_n - c_{th}) & (c_n \geq c_{th}) \end{cases} \quad (5)$$

となる。ここで  $\sigma$  は比例定数である。

#### 2.4 力学系

力学系としては、内質層における往復流動とそれに伴う原形質分布の変動としての中間層厚み、さらに外質層の粘性体としての作用を考える。そのモデル化に際しては、Fig.6 に示すように、3つの実験的な知見に注目した。第1に、外質のアクトミオシン系によって発生した張力は、内質における圧力に変換される。第2に、内質の往復流動は外質からの圧力差によって生じ、その流体としてのゾル状原形質は高粘性のため、内質の断面方向に対して一様な速度分布を示す<sup>14)</sup>。第3に、内質の往復流動によって原形質が輸送され、その空間分布が変化する<sup>11)</sup>。

まず、内質層の断面方向の流速が一様に分布することから、第1次近似として内質層の流動を一次元流とみなす。さらに、それに伴って、内質層の断面積  $S$  および原形質の密度  $\rho$  は常に一定であると仮定する。このような条件のもとでモデル化された力学系を Fig.7 に示す。まず、外質層から生じる張力は内質層への圧力  $P_n$  に変換される。この  $P_n$  と  $P_{n+1}$  の圧力差によって往復流動が駆動されその流速  $v_n$  が規定される。そして、中間層厚み  $\epsilon_n$  の変動は内質層における流速  $v_{n-1}$  と  $v_n$  の差に依存する。さらに、中間層厚みの時間変化は同じユニットに定義される外質層の受動的な張力  $T_n^p$  に影響し、化学系によって決まる能動的な張力  $T_n^a$  との和が外質層で生じる張力  $T_n$  となる。

内質層にかかる圧力  $P_n$  は、外質層から生じる張力  $T_n$  をユニットの中間層の円周と中心軸方向の長さで割ったものになるので、

$$P_n = \frac{WT_n}{r_0} \quad (6)$$

という形で変換されるものとした(付録 A)。ここで  $W$  は外質層厚みで一定とみなす。

また、内質層中の流速  $v_n$  の時間変化は体積素片の力の釣り合いを考え、

$$\rho \frac{dv_n}{dt} = -\gamma v_n - (P_{n+1} - P_n) \quad (7)$$

のような、空間に関して離散化された一次元系の Navier-Stokes 方程式と置いた(付録 B)。ただし体積素片は  $v_n$  に比例した粘性抵抗を受けるものとし、 $\gamma$  はその係数である。また、Reynolds 数は 1 に比べ小さいと考えられるので、慣性項は無視する。

このとき、各ユニットの内質層における原形質は、隣接ユニットとの流速差に依存して中間層に流入・流出すると考えられる。しかも、原形質の密度は変化しないと仮定したので

体積は保存され、ユニットの中間層厚み  $\epsilon_n$  は、

$$\frac{d\epsilon_n}{dt} = \frac{1}{2} r_0 (v_{n-1} - v_n) \quad (8)$$

によって表わされる(付録 C)。

この中間層厚み変動は外質層の円周の時間変化を生じさせる。外質層はゲル状であることから粘性体の性質を持つと考えられるので、外質層はユニットの円周の時間変化に応じて受動的な張力を生じる。この円周の時間変化は、中間層厚みの時間変化に比例するので、受動的な張力  $T_n^p$  に関しては、

$$T_n^p = \eta \frac{d\epsilon_n}{dt} \quad (9)$$

とした。ここで  $\eta$  は比例定数である。したがって、個々のユニットの外質層で作用する張力  $T_n$  は、能動的な張力  $T_n^a$  と受動的な張力  $T_n^p$  の二つの和、

$$T_n = T_n^a + T_n^p \quad (10)$$

となる。

#### 2.5 力学系から化学系への作用

力学系から化学系への作用としては、中間層における原形質分布の変動によって、内質層を介する化学振動の結合強度が変化すると仮定する。この作用関係については実験的な検証がまだ行なわれていないが、そのメカニズムを示唆する知見としては以下のことが知られている。第1に、内質を介する化学系の相互作用は、原形質流動という物理的な輸送現象だけに依存するものではなく、化学反応液による可能性が示唆されている。これは内質を介する化学振動の伝達速度が原形質の流速よりも数倍速いという知見に基づいている<sup>10)</sup>。第2に、外質には多数の隙間が存在することが知られており<sup>11)</sup>、そこにたまる原形質を介して内質と外質が作用しあうことも予想される。

したがって、内質と外質の間では、外質の隙間にたまった原形質を介して化学反応液が伝播するものと考えることが可能であり、その強さは隙間にたまる原形質の量に比例すると予想される。そこで本論文では個々のユニットの中間層厚みに比例して、内質層を介する化学振動の結合パラメタが変化すると仮定した。このとき、各ユニットの化学系の結合パラメタ  $D_n^{EN}$  は中間層厚み  $\epsilon_n$  によって、

$$D_n^{EN} = \alpha \epsilon_n \quad (11)$$

のように影響を受けるものとする。ここで  $\alpha$  は比例定数である。

### 3. 結果

#### 3.1 計算に関するクラス分け

本研究の目的は、粘菌の動的環境への適応メカニズムを調べることであるから、Fig.8 のように大きく分けて2つの状況を設定した。一方は環境からの刺激が時間的に変動しない静的環境 (static environment) の場合であり、もう一方は、環境が時間的に変動する動的環境 (dynamic environment) の場合である。ただ、ここで静的とは Fig.8a のように最初に入力された刺激が変化しないということであり、動的とは Fig.8b

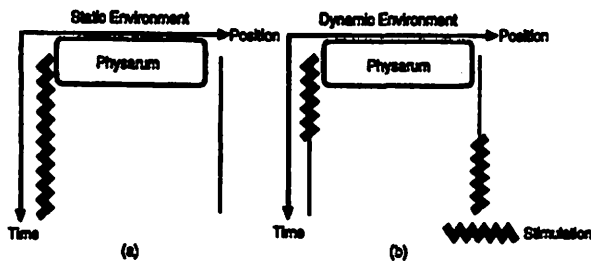


Fig.8 Environments used

のようにそれが変化するという意味である。このとき、静的環境への適応機構については、すでに実験的研究が進められていることから、その知見との比較によって本モデルの基本的な妥当性を確認することになる。その上で、動的な環境への適応メカニズムについて可能性を調べることになる。これはモデルに基づく動的環境への適応メカニズムの予測に相当するもので、今後行なわれるであろう実験に対する指針を与えるものである。

なお、粘菌においては化学振動における位相勾配パターンに応じて原形質分布が変化してくることが知られている<sup>6)</sup>。このとき化学系における位相勾配は位置情報に対応し、力学系における原形質分布が形態に対応する。そこで、これら2つの状態量に注目して適応プロセスを解析することにする。まず、原形質分布としては力学系の中層厚み $e_n$ を用い、それは化学振動を定義した個々のユニットにおいて計算される。また、位相勾配 $Pg_n$ は流速 $v_n$ を定義した場合と同様にユニットの境界の位置に定義され、

$$Pg_n = \frac{t_{n+1}^{MaxAmp} - t_n^{MaxAmp}}{Peri_n} \times 360 \quad (12)$$

として計算される。ここで $t_n^{MaxAmp}$ は位置 $n$ における化学振動が最大振幅をとる時刻、 $Peri_n$ は位置 $n$ における化学振動の周期である。

### 3.2 計算方法およびパラメタの設定

計算に用いられるパラメタについては以下のようにオーダーを評価した。化学系の結合パラメタを規定する定数 $\alpha$ 、および反応項の係数 $\xi$ は、実験的に測定されている位相勾配の大きさや、引き込みが個体全体に対して成立するまでの周期数<sup>6)</sup>に近い値を実現するように設定した。化学系のATP濃度から力学系へ強力の変換をする場合の定数 $\sigma$ 、閾値 $c_{th}$ 、定数 $a, b$ についても実験値<sup>14), 17)</sup>に近い値に変換できるように設定した。力学系のパラメタについては、原形質の密度 $\rho$ は1.0として近似した。また、 $\gamma$ についても実験的な数値<sup>14)</sup>との対応から、定常流として近似しオーダーがあうように設定した。内質層の半径をあらわす $r_0$ 、外質層の厚みをあらわす $W$ は変形体系が実際にとり得るような範囲に設定した。受動的な強力 $T_n^0$ の係数 $\eta$ については粘菌における原形質の輸送速度に合うように設定した。以上のようにして定めたパラメタをTable 1に示す。

モデルは上記のパラメタを用いたユニット7個から構成

Table 1 Parameter values used

Parameter	Value	Parameter	Value
$\alpha$	2.0	$\sigma$	0.05
$c_{th}$	3.0	$\rho$	1.0
$\gamma$	100.0	$\eta$	128.0
$W$	0.01	$r_0$	0.04
$a$	2.0	$b$	3.0
$\xi$	0.05		

され、初期条件はすべて空間的に一律に設定した。その値は、 $c_{init} = 3.5$ ,  $h_{init} = 0.1$ ,  $\epsilon_{init} = 0.008$ ,  $\omega_{init} = 0.05$ とし(右下のinitは初期値を示す)、それ以外はすべて0.0としている。モデルのシミュレーションには4次のRunge-Kutta法を用い、その境界としてはNeumann型の境界条件を用いた。また、環境からの刺激は誘引刺激とし、式(4)の $\omega_n$ の値を増加させた。そのタイムテーブルはTable 2に示す。

Table 2 Temporal development of stimulation

(a) Static environment(0~4000 sec).

Time(sec)	0	5
$\omega_1$	0.05	0.052

(b) Dynamic environment(0~10000 sec).

Time(sec)	0	5	4000
$\omega_1$	0.05	0.052	0.05
$\omega_7$	0.05	0.05	0.052

### 3.3 数値シミュレーション

#### 3.3.1 静的環境

静的環境下におけるシミュレーション結果をFig.9に示す。aは位相勾配、bは中間層厚みを表わし、横軸の数字はユニットの番号に対応している。環境からの刺激としては、第1番目の位置に5secから4000secまで一定の振動数変調を加えている。このとき位相勾配は刺激を加えた直後から急速に変化しはじめ刺激地点を位相進みとするグローバルな位相勾配パターンを形成した。これは500sec程度で最大値をとり、その後、徐々に崩壊している。これは実際の粘菌に観察される位相勾配パターンの時間発展と定性的に似た挙動である。一方、中間層厚みのパターンは位相勾配の形成に比べ非常にゆっくりと変化しており、刺激地点へ徐々に原形質が輸送されていることがわかる。またその変化は、内質層の往復流動により振動的に増減しながら徐々に増加しており、これも実際の粘菌に観察されるパターンとよく似ている。

次に、この結果を実験データと比較してみる。粘菌の変形体系を用いた実験結果と静的環境下での本モデルの計算結果を、それぞれFig.10とFig.11に示す。aは周期、bは位相勾配そしてcは原形質の輸送速度を示している。これらは位相勾配パターンが最大値をとる時間帯における比較である。周期の空間パターンについては刺激地点の周期で規格化して表現しているが、実験データもシミュレーションも振動子系全体が引き込むことによってほぼ同一周期となり、両者はよく一致している。位相勾配の空間パターンについても、刺激



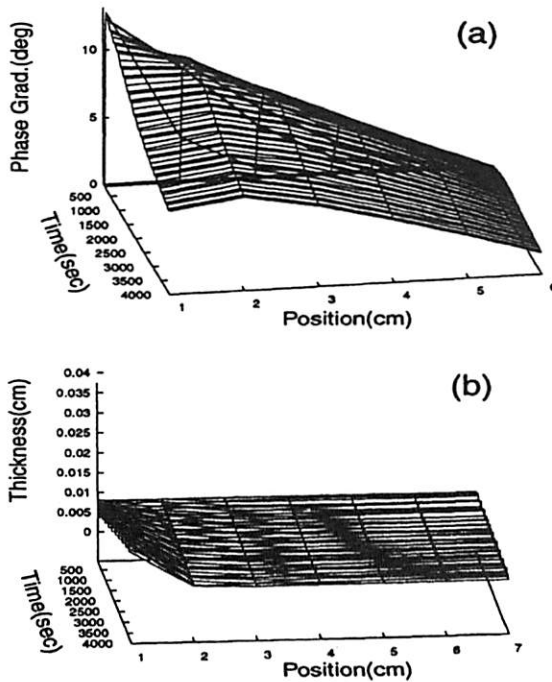


Fig.9 Spatio-temporal development of Phase Grad. and Thickness under static environment with feedback

部分を除いて両者は一致している。特に、刺激地点からの距離に応じて位相勾配の値が単調に減少しており、位相勾配が位置を指定する情報になっていることがわかる。原形質輸送速度のパターンについても、定性的な分布は両者で非常に一致している。刺激地点に近い位置ほど原形質が速い速度で刺激地点側へ輸送されており、これは位相勾配パターンと対応している。これらの結果より、本モデルの定性的な妥当性は示されたと考えられる。

より詳細な対応としては、刺激地点近傍における位相勾配のパターンが実験データと一致していないことが問題である。この原因として、実際の変形体は先端部にファン状の構造を持ち、変形体系の部分に比ベゾル-ゲル変換が非常に激しく生じているため、境界条件が変動しやすくなっていることが予想される。本モデルでは、このようなゾル-ゲル変換までを含めたファン形成を扱っていないが、今後、そのようなモデル化をすすめることは必要であろう。

次に、化学系と力学系の相互作用の効果を見るために、力学系から化学系へのフィードバックをなくしたモデルの挙動を Fig.12 に示す。つまり、式(11)に対応する作用を無くすことにより、化学系における結合パラメタを初期値で一定に保った場合である。この図の表示および刺激の条件は Fig.9 の場合と同じである。このような力学系から化学系へのフィードバックがない場合においても、位相勾配パターンは相互作用のある場合と同様に、刺激直後に非常にはやく形成される。しかし、力学系からのフィードバックがないことによって、その後の化学系の位相勾配の崩壊過程が観察されない。また、力

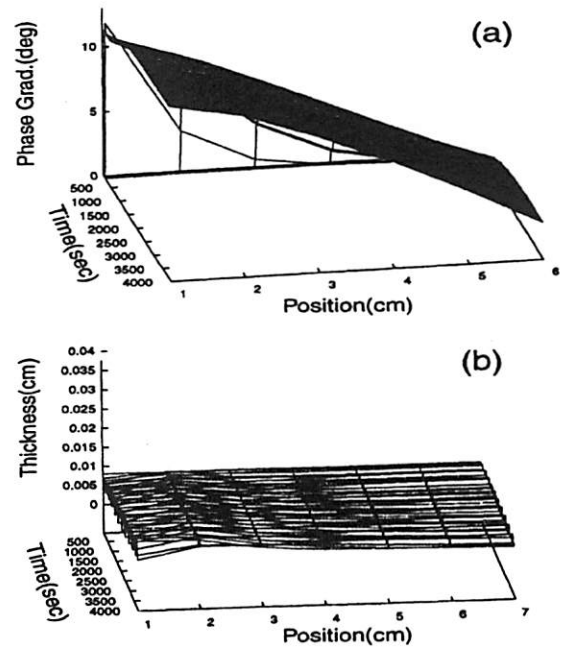


Fig.12 Spatio-temporal development of Phase Grad. and Thickness under static environment without feedback

学系は相互作用のある場合と同様にゆっくりと変化して中間層厚みの空間パターンを形成している。

これらの結果は化学系の時間発展がはやく、それに対して力学系のタイムスケールが十分大きく、両者のダイナミクスのタイムスケール間に顕著な差が存在することを示している。また、両者が相互作用する場合において、そのタイムスケールの違いによって、化学系が力学系から相対的に強い拘束を受けていることが示唆される。

### 3.3.2 動的環境

動的環境下でのシミュレーション結果を Fig.13 に示す。横軸の数字は、ユニットの番号に対応し、a は位相勾配、b は中間層厚みに対応している。環境からの刺激としては、第1番目の位置に 5sec から 4000sec まで一定の振動数変調を加え、第7番目の位置に 4000sec から 10000sec まで同様の振動数変調を加えている。最初の刺激に対して形成される位相勾配と中間層厚みの空間パターンは、静的環境下での結果と同様の時間発展を示すが、後半の刺激に対しては刺激地点の移動に伴った左右の反転以上に大きく異なった変化が観察される。Fig.14 に 1000sec と 5700sec の時刻における位相勾配パターンの比較を示したが、このことが確認できるであろう。明らかに 5700sec における空間パターンの方が 1000sec のものに比べて勾配の絶対値が小さくなっている。これは、最初の刺激に対応して 4000sec までに中間層厚みパターンが形成され、それに対応して化学系の結合パラメタが変化させられているからである。それによって 2 回目の刺激に対する位相勾配パターンは、1 回目の刺激への適応の履歴を強く残したものとなっている。これは中間層厚みについても同様である。

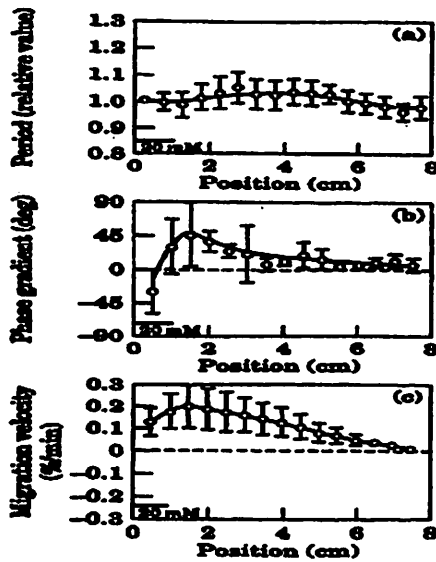


Fig.10 Spatial pattern of Period, Phase Grad. and Migration Velocity in experiment<sup>6)</sup>

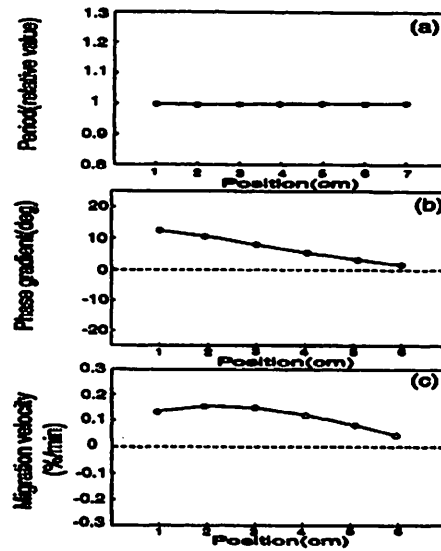


Fig.11 Spatial pattern of Period, Phase Grad. and Migration Velocity in simulation

なお, Fig.14では比較を容易にするために, 5700secの位相勾配はその極性を反転させて表示している。

次に, 化学系と力学系の相互作用の影響を調べるために, 力学系から化学系へのフィードバックをなくしたモデルの挙動を Fig.15 に示す。この図の表示および刺激の条件は Fig.13 の場合と同じである。このように力学系から化学系へのフィードバックがない場合には, 1 回目の刺激と 2 回目の刺激への位相勾配の形成が左右の反転を除いてまったく同様であり, 現在受けている刺激だけに依存して化学系の挙動が決定されていることがわかる。また, 中間層厚みの時間発展も同様である。Fig.16 に示した 1000sec と 5700sec の時刻における位相勾配パターンからもこのことが確認できるであろう。つまり, このような条件下において, 環境変動への応答における履歴性は観察されない。

これらの結果は, 力学系がそのタイムスケールの大きさによって, 時間的に変動する環境の特性を中間層厚みのパターンとして系の内部に保持できる可能性を示している。さらに, その力学系が化学系における位相勾配の形成プロセスを拘束することで, 現在の環境刺激だけでなくその環境変動の履歴性にも依存するように, 多様な位相勾配が形成される可能性が示唆された。化学振動の位相勾配が粘菌にとっての位置情報を表現していることを考慮すると, これは位置情報が環境変動の履歴性を反映する形式で生成されることを意味しており, 粘菌が動的な環境へ一貫性を持って適応する上で有効な性質の一つであろう。今後は, このようなシミュレーション結果をふまえ, 実際の粘菌における適応のメカニズムについての実験的な検証が必要である。

### 3.4 まとめ

以上の結果をまとめる。

(1) 静的な環境下でのシミュレーション結果と実験デー

タの比較から, 化学系と力学系の相互作用として構成される本モデルの定性的な妥当性が示された。

(2) 同シミュレーション結果から, 力学系のタイムスケールが化学系のタイムスケールよりも大きいこと, そのタイムスケールの違いによって, 化学系が力学系から相対的に強い拘束を受けていることが示唆された。

(3) 動的な環境下でのシミュレーション結果から, 力学系はそのタイムスケールの大きさによって, 時間的に変動する環境の特性を中間層厚みのパターンとして系の内部に保持できる可能性が示された。

(4) 力学系が化学系における位相勾配の形成プロセスを拘束することで, 現在の環境刺激だけでなくその環境変動の履歴性にも依存するように, 多様な位相勾配が形成される可能性が示唆された。

(5) 化学振動の位相勾配が粘菌にとっての位置情報を表現していることを考慮すると, これらの結果は位置情報が環境変動の履歴性を反映して生成されることを示唆しており, 粘菌が動的な環境への適応する上で極めて有効な性質の一つと予想される。

## 4. 考 察

本研究では, 時間的・空間的に変化する動的な環境下において, 個体としての統合性と柔軟性を両立させつつ環境に適応する生物的自律性のメカニズムを明らかにすることを試みた。具体的には, 粘菌の走性における形態形成過程に着目し, 変形体系を化学系と力学系の相互作用系としてモデル化した。特に, 内質と外質からなる変形体系を, 内質層, 外質層, 中間層からなる 3 層モデルとして構成することで, 化学系と力学系を近似的に分離し, その相互作用をモデル化することが可能になった。その結果, 化学系と力学系のダイナミクスを比較

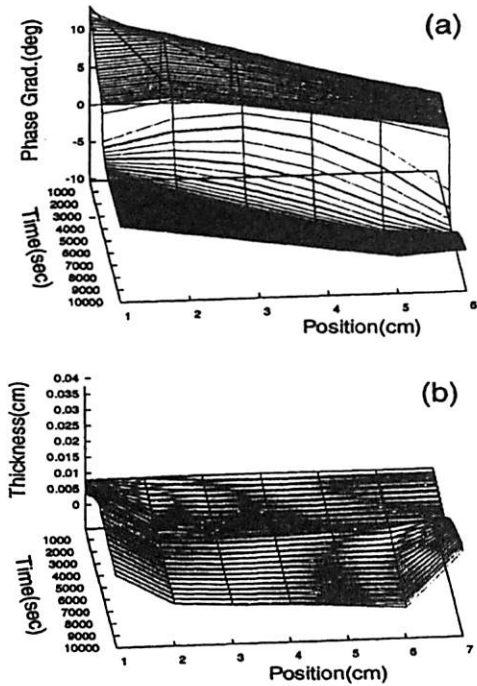


Fig.13 Spatio-temporal development of Phase Grad. and Thickness under dynamic environment with feedback

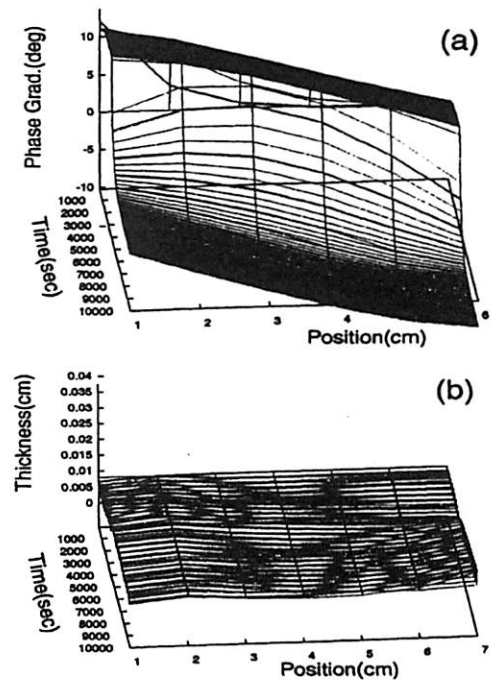


Fig.15 Spatio-temporal development of Phase Grad. and Thickness under dynamic environment without feedback

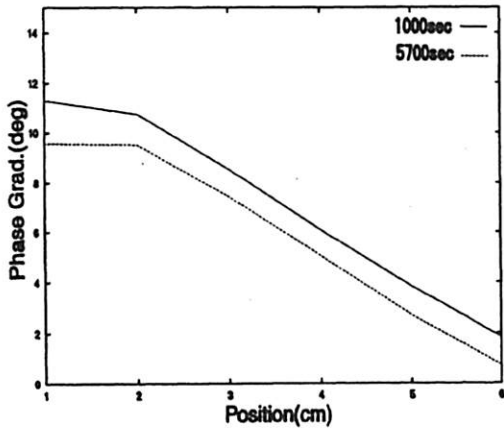


Fig.14 Spatial pattern of Phase Grad. with feedback at 1000sec and 5700sec

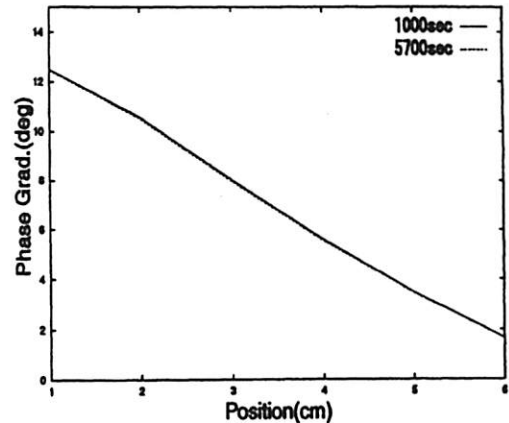


Fig.16 Spatial pattern of Phase Grad. without feedback at 1000sec and 5700sec

することが可能となり、両者が異なるタイムスケールを持つこと、それらの相互作用を通して力学系が化学系を相対的に強く拘束すること、それによって動的環境への適応に際して履歴性が生じることなどが明らかにされた。これらの結果は、粘菌が動的な環境へ適応する上で有効な性質であり、化学力学結合系に基づいた生物的自律性の一つの可能性を示唆したものと考えられる。

類似した枠組みとして、ハーケンのシナジェティックスなど自己組織系の研究が挙げられるが、これをそのまま生物的適応の枠組みとして採用することには問題があるように思われる。その理由は、自己組織系は環境のことを十分に考慮していないからである。システム内部における時間スケールの階

層性についてはスレービング原理という形式で深く研究されたが、このようなシステムが環境と相互作用する場合については言及されていない。これに対し生物システムは、時間的・空間的に変動する環境下において、システム自身の構造を変容させながら環境に適応していくことができる。このような生物の持つ適応メカニズムを調べることは、従来の自己組織系の枠組みを拡張することにつながるものと期待される。さらに、このような制御原理は人工システムを構成するうえでも重要な知見となるであろう。

本論文では、具体例として粘菌の走性を取り上げたが、そこで見出されたメカニズムは他の多くの生物にも共通する普



適性の高いものと予想される。実際、タイムスケールの差としての階層性は、他の多くの生物現象にも見ることができる。たとえば、脳神経系における短期記憶と長期記憶の関係、シナプスの発火と結合強度の関係などは、類似したメカニズムに基づいている可能性がある。また、遺伝系におけるRNA、蛋白質とDNAの相互作用も同様であろう。時間的な階層性によってシステムが動的な環境へ適応し、さらに複雑な系へ発展するという形式は、今後、生物の発生、適応、発達、進化などの生成現象を理解する上で、非常に重要な枠組みになるものと予想される。その意味において、これらの結果は粘菌に限らず、生物学的な立場からも非常に興味深い。

今回の報告では粘菌の変形体系に限定してモデル化を行った。しかし、粘菌には先端部分に形成されるファン状の構造も存在する。ファン領域においては、非常に激しいゾルゲル変換が観察され、変形体系に比べその構造が時間的に大きく変化することが知られている。今後、このようなファン領域の特性を考慮することによって、更にダイナミックな適応機構を明らかにできるものと期待される。

#### 参考文献

- 1) L.Wolpert: Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation, *J.Theor.Biol.*, **25**, 1/47 (1969)
- 2) A.J.Koch and H.Meinhardt: Biological pattern formation: from basic mechanisms to complex structures, *Reviews of Modern Physics*, **66-4**, 1486/1507 (1994)
- 3) ウインフリー: 生物時計, 鈴木善次 鈴木良次 訳, *Scientific American Library*, **8**, 化学同人 (1992)
- 4) Y. Miyake, Y. Yamaguchi, M. Yano and H. Shimizu: Environment-dependent self-organization of positional information in coupled nonlinear oscillator system, *IECE Trans.Fund.*, **E76-A-5**, 780/785 (1993)
- 5) H.Miura and M.Yano: A model of organization of size invariant positional information in taxis of *Physarum plasmodium*, *Prog.Theor.Phys.*, **100-2**, 235/251 (1998)
- 6) Y. Miyake, S. Tabata, H. Murakami, M. Yano and H. Shimizu: Environment-dependent self-organization of positional information field in chemotaxis of *Physarum plasmodium*, *J.Theor.Biol.*, **178**, 341/353 (1996)
- 7) K.E.Wohlfarth-Bottermann: Oscillatory contraction activity in *Physarum*, *J.Exp.Biology*, **81**, 15/32 (1979)
- 8) Y.Yoshimoto, F.Matsumura and N.Kamiya: Simultaneous oscillations of  $Ca^{2+}$  efflux and tension generation in the permeabilized plasmodial strand of *Physarum*, *Cell Motility*, **1**, 433/443 (1981)
- 9) Y.Yosimoto, T.Sakai and N.Kamiya: ATP oscillation in *Physarum plasmodium*, *Protoplasma*, **109**, 159/168 (1981)
- 10) T.Ueda, K.Matsumoto, T.Akitaya and Y.Kobatake: Spatial and temporal organization of intracellular adenine nucleotides and cyclic nucleotide in relation to rhythmic motility in *Physarum plasmodium*, *Exp.Cell.Res.*, **162**, 486/494 (1986)
- 11) K.E.Wohlfarth-Bottermann and F.Achenbach: Lateral apertures as passage-ways between ectoplasm and endoplasm in plasmodial strands of *Physarum*, *Cell Biology International Reports*, **6-1**, 57/61 (1982)
- 12) H.Satoh, T.Ueda and Y.Kobatake: Oscillations in cell shape and size during locomotion and in contractile activities *Physarum polycephalum*, *Dictyostelium discoideum*, *Amoeba proteus* and Macrophages, *Experimental Cell Research*, **156** 79/90 (1985)
- 13) Y.Miyake, M.Yano, H.Tanaka and H.Shimizu: Entrainment to external  $Ca^{2+}$  oscillation in ionophore-treated *Physarum polycephalum*, *Cell Structure and Function*, **17** 371/375 (1992)
- 14) 神谷 宣郎: 細胞の不思議, プレーンセンター (1989)
- 15) A.C.H.Durham and E.B.Ridgway: Control of chemotaxis in *Physarum polycephalum*, *J. Cell Biol.*, **69**, 218/223 (1976)
- 16) Balh van der Pol: On Relaxation-Oscillations, *Philosophical Magazine*, 7th Series, **2**, 978/992 (1926)
- 17) 神谷 宣郎: 粘菌変形体の運動特性, 蛋白質 拡散 酵素 臨時増刊 細胞運動と細胞骨格, **28-5**, 424/437 (1983)
- 18) Y.Miyake, M.Yano and H.Shimizu: Relationship between endoplasmic and ectoplasmic oscillations during chemotaxis of *Physarum polycephalum*, *Protoplasma*, **162**, 175/181 (1991)

#### 〈付 録〉

##### A. 外質層の張力から内質層の圧力への変換

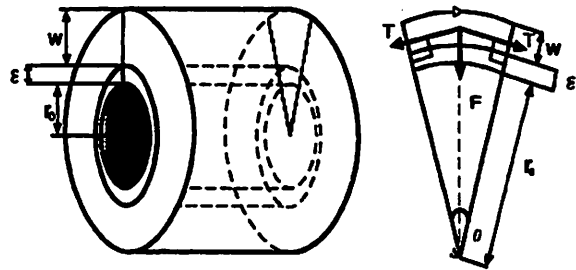


Fig.A.1 Tubule unit and its cross section

ユニットの外質層における接線方向の張力を法線方向の圧力に変換するため、Fig.A.1のようなユニットの微小断面を考える。このときの中心角を $\theta$ 、内質層の半径を $r_0$ 、中間層の厚みを $\epsilon_n$ 、外質層の厚みを $W$ とし、 $\theta$ は微小であるとする。法線方向に働く力 $F_n$ は、

$$F_n = T_n W \sin \frac{\theta}{2} + T_n W \sin \frac{\theta}{2} \quad (\text{A.1})$$

$$\approx T_n W \theta \quad (\text{A.2})$$

となり、この力を圧力 $P_n$ に変換するために力 $F_n$ が作用している部分の長さで割ると、

$$P_n = \frac{F_n}{(r_0 + \epsilon_n)\theta} \quad (\text{A.3})$$

$$= \frac{W T_n}{r_0 + \epsilon_n}$$

$$= \frac{W T_n}{r_0(1 + \frac{\epsilon_n}{r_0})}$$

$$\approx \frac{W T_n}{r_0} \quad (\text{A.4})$$

となる。ただし、1に比べ $\epsilon_n/r_0$ は微小として無視した。

## B. 内質層における流動の運動方程式の導出

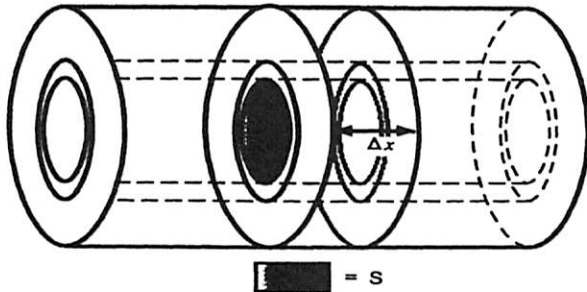


Fig.B.1 Model of plasmodium strand

内質層における原形質流動の運動方程式の導出に関しては、Fig.B.1のようなモデルを用いる。このとき変形体系の中心軸方向のある位置  $x$  で微小な厚さ  $\Delta x$  の体積素片を考え、その位置での内質層の原形質の流速を  $v(x)$ 、外質層からの圧力を  $P(x)$  とおく。原形質の密度  $\rho$  および内質層の断面積  $S$  は一定であるとし、流れている原形質は流量  $Sv(x)$  に比例した粘性抵抗を受けるとすると、体積素片の力の釣合の方程式は、

$$\rho S \Delta x \frac{dv(x)}{dt} = -\gamma \Delta x S v(x) + \{P(x) - P(x + \Delta x)\} S \quad (\text{B.1})$$

となる。ここで  $\gamma$  は粘性抵抗係数である。この両辺を  $S \Delta x$  で割り、 $\Delta x \rightarrow 0$  の極限をとれば、

$$\rho \frac{\partial v(x)}{\partial t} = -\gamma v(x) - \frac{\partial P(x)}{\partial x} \quad (\text{B.2})$$

という流動の運動方程式になる。これは一次元の Navier-Stokes 方程式である。

このとき、先の圧力変換の導出との対応を考えて離散化し、第  $n$  番目のユニットの内質層への圧力を  $P_n$  とおき、隣接する2つのユニット間の内質層を流れる原形質の流速  $v_n$  を定義すると、

$$\rho \frac{d}{dt} v_n = -\gamma v_n - (P_{n+1} - P_n) \quad (\text{B.3})$$

と表わすことができる。

## C. 中間層厚みの方程式の導出

離散化した個々のユニットに定義される中間層厚みは以下のように計算される。原形質の体積は保存されるので、ユニットの両側において流速に内質層の断面積をかけたものがユニットへの流入・流出量となり、その差が中間層に蓄積されることになる。よって中間層厚み  $\epsilon_n$  の時間変化は、

$$\frac{d}{dt} (\pi(r_0 + \epsilon_n)^2 - \pi r_0^2) = \pi r_0^2 (v_{n-1} - v_n) \quad (\text{C.1})$$

$$\frac{d}{dt} (2r_0 \epsilon_n + \epsilon_n^2) = r_0^2 (v_{n-1} - v_n) \quad (\text{C.2})$$

とすることができる。ここで、 $\epsilon$  は微小とし2次の項を無視すると、(6)式を得る。

## [著者紹介]

赤羽 崇



1999年、東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学専攻博士前期課程修了。現在、同大学院博士後期課程在学中。生物の発生や発達、進化といった生成過程に関する研究に関心を持っている。

三宅 美博 (正会員)



1989年、東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。金沢工業大学情報工学科助手、講師、助教授を経て、96年より東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学専攻助教授。薬学博士。生物物理学会、ロボット学会、IEEEなどの会員。

山口 陽子 (正会員)



東京大学大学院薬学系研究科博士課程中途退学後、同大助手、講師を経て1993年より東京電機大学理工学部情報科学科助教授、96年より同教授。薬学博士。日本神経回路学会、生物物理学会などの会員。