

Modeling and simulations of the dynamics of true slime mold

(真正粘菌変形体の細胞行動のモデリングとシミュレーション)

学位論文内容の要旨

真正粘菌の変形体は巨大な多核単細胞生物である。この生物は大変シンプルで一様な構造を持ちながら、餌や湿気などの快適な環境を探す時に大変合理的な振る舞いをすることが観察や実験により知られている。このように脳や神経系などの複雑な器官をいっさい持たない変形体が、どのようにしてそのような合理的な振る舞いをし、過酷な自然界で何億年も生き延びる事が可能であったのかということは大きな謎である。私はこの問題に対して数理モデルを構築し、シミュレーションを用いてこれらの振る舞いを再現することによって、その洗練されたシステムを理解する事に挑戦してきた。本研究は大きく分けて2つの研究から成り立っている。1つは変形体のアクチン繊維が起こす自律的な振動の時空間パターンを再現しようというものである(i)。もう1つは原形質を輸送する役割を担っている管ネットワークの再現というものである(ii-iv)。特に後者の管ネットワークの再現は数学的にも工学的にも大変重要な最短経路問題や最適ネットワーク問題と密接な繋がりがある研究である。

(i)変形体の振動の時空間パターンと情報処理について

実験によると、餌を探して広がっている変形体では、その振動の位相が周辺部と中央部で逆の位相になっていることが観察されている。これは変形体が自由端を持っている場合に、ほとんど常に観察される事実で、私はこの位相反転を周辺部位相反転 (Peripheral Phase Inversion = PPI) と名付けた。

また、変形体は2つの個体が接触すると、融合して1個体になるという極めてユニークな性質を持っている。共同研究者の中垣氏は、変形体の融合実験を行い、融合過程における厚みを測定した。その結果、接触してしばらくのあいだは2つの変形体は振動の位相がお互い逆位相になっていることが観察された。そして時間が充分経つと2つの振動の位相は同調し、完全に1つの変形体への融合が完了する結果となっている。我々は結合の弱い部分で位相反転が起こるのではないかと考え、部分分離実験を行った。この実験では、変形体に人工的に弱結合部位を作り、同様の位相反転を観察した。

ここに述べたように、2通りの位相反転、すなわち周辺部位相反転と弱結合部位相反転

が存在することが実験的に明らかにされたわけであるが、これらの位相反転がどのような原因で起こるのかは不明であった。私はこれらの実験事実を説明するために、2通りの速さを持つチャンネルによってつながっている、保存量付き結合振動子系という新しいタイプの結合振動子系モデルを提案した。その結果、2通りの位相反転振動パターンをその時間経過までこめて再現することに成功した。

さらに、このモデルを用いた数値実験によって、周辺部位相反転に対しては周辺部の方が柔らかいという事が重要であることが強く示唆された。このことはただちに実験にフィードバックされ、餌に接触している部分や餌探索時の周辺部分など、変形体が寄り集まる必要がある場所において、その部分を他より柔らかくしている事が実験的に確認された。結果として、変形体はこの性質を使って、変形体にとって「快」な場所（餌・暖・湿）に集合する事を、モデリングと実験の相補的なアプローチにより明らかにできた。すなわち、変形体は自分にとっての「快」の度合を「柔らかさ」にコードする事によって、そのまわりに集散することを示した。

(ii) 迷路を解く真正粘菌変形体

変形体は2つの離れた場所の餌に接触すると、変形体は餌の周囲に集まる。その時、その2点間の最短経路上に管構造を作り、原形質を流動させる。共同研究者の中垣氏はこの性質を使って変形体に迷路を解かせるという大変興味深い研究を行った。私はこの実験を再現する事により、数学的な問題である最短経路問題を解く新しい手法(Physarum ソルバー)を発見する事ができるのではないかと考え、数理モデルを提案した。このモデルの数値シミュレーションを行った結果、試した全ての迷路に対して最短経路が得られた。一般的な迷路においても、この手法により得られた定常解は、必ず最短経路を示していることを数学的に証明する事ができた。この研究は偏微分方程式を解くことにより最短経路問題を解くという斬新な数学的手法を、単純な生物から学ぶことができたという点で、大変興味深い研究となっている。

(iii) 重み付の最短経路

また、中垣氏と共に「重み付最短経路」を考えるという実験を行った。これは長方形上の容器の対角上に餌を置くというものである。通常であれば(ii)より、最短経路である対角線上を変形体は管で繋ぐ結果が得られる。だが、ここでは長方形の一部の領域に強い光を当てる。変形体にとっては強い光は毒であり、結果、明るい範囲は変形体にとって長い距離と換算されている。この実験の場合は、迂回した経路こそが変形体にとっての最短経路なのである。この実験では変形体が重み付の最短経路を見つけており、私がこの現象をモデル方程式を使って再現することによって重み付の最短経路を得る新しい手法を得る事ができた。

(iv) 管の本数の再現

(ii),(iii)においては2点間を1本の管で結ぶ実験結果のみに着目してきたが、実際の変形体は時として2本以上の管で餌どうしを結ぶことがある。自然界では外部の影響により管

が断線する事があるので、より多くの経路で繋がる事により切断リスクを減らす事ができる。しかし、管を作る為には真正粘菌変形体は自分自身の体である原形質を管の生成にまわさねばならず、それらの原形質は餌の摂取を行う事はできない。この為、切断リスクを減少させる為に多くの管で繋がる事が必ずしも良いというわけではない。すなわち、重要な経路においては多くの管で繋がり、重要性が少ない経路では管の数が少なくても良いという戦略が最適であると考えられるし、変形体もそのように振舞っている。だがしかし、脳などの中央統率器官を持たない変形体がどのようにして管の本数を決定するのかは大変大きな疑問であった。そこで私は管を通る原形質の流量に着目し、Physarumシステムのモデル方程式を改良する事により、管の本数の決定メカニズムを明らかにすることに成功した。この結果、管が2本以上に分化するメカニズムは、流量に依存した局所的な管の成長法則に内包されている事がわかった。これにより、原形質の流量が多い重要な経路では太すぎる管を作るのではなく、2本以上の経路で2点間を繋ぎ、切断されるリスクを分散させているのである。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 浦 廉 政

副 査 教 授 小 林 亮

(広島大学大学院理学研究科)

副 査 教 授 中 村 玄

副 査 教 授 神 保 秀 一

副 査 助 教 授 利 根 川 吉 廣

学 位 論 文 題 名

Modeling and simulations of the dynamics of true slime mold

(真正粘菌変形体の細胞行動のモデリングとシミュレーション)

真正粘菌の変形体は、巨大な多核の単細胞生物であり、殆ど一様な原形質の塊ともいえるべき単純な体制を持つ生物である。変形体はその各部が自励振動しながら、管のネットワークを動的に構築することで環境への適応を行っているというユニークな生物であり、数理的なネットワークダイナミクスの問題を考える上での非常に良いモデル生物となっている。本論文はこの変形体がもつ生命らしさの本質の一端を数理モデルと実験を対応させながら明らかにすることを最大の目的としている。

本論文の前半では、まず北海道大学の中垣によって行われた変形体の融合実験と部分的分離実験の二つの実験結果を示し、それに対する数理モデルを提案している。いずれの実験も、寒天上の変形体の厚みの空間的・時間的分布を計測しているが、両方の実験に共通して2通りの位相反転、すなわち周辺部における位相反転 (Peripheral phase inversion: 以下 PPI) と弱結合部における位相反転が観察された。

著者はこれらの実験における振動位相の時間空間分布を再現するための数理モデルを提案した。このモデルは、輸送の速いチャネルと遅いチャネルによって結ばれた結合振動子系によって表現されており、細胞の中を流動するゾルの総量に対応した保存量を持っている。このモデルは、変形体の融合実験と部分分離実験において観察される2通りの位相反転を時間的変化まで込めて再現することに成功した。その過程で、

- (1) 周辺部のスティッフネスが他の部分に比べて小さいと PPI が起こる
- (2) 弱い結合領域があるとそれによって隔てられる両側の領域に位相反転が起こる
- (3) いずれの位相反転も領域間の強いゾルの流れを誘導する

という事実を示した。これらは強いゾルの流れが管構造を強化するという事実と相まって、変形体の運動と情報処理のダイナミクスを理解するための基礎的な知見を与えた。また、このモデルは数理的には保存量付き結合振動子系という新しい枠組みを提案しており、理論的にも新しい研究方向を示唆している。これらの結果は実験結果とともに Phyca D (2005) に公表され、大きな評価を得ている。

真正粘菌変形体が迷路を解くことができること、さらに迷路を単に解くだけでなく、最短経路を求める能力を持つことが、中垣らによって実験的に示され(Nature, 2000)大きな反響を呼んだ。手老は真正粘菌変形体がいかにして最短経路を求めているかを、抽象的なレベルで抽出し、数理モデルとして記述することに成功した。

本論文の後半は、この数理モデルについての記述である。具体的にはその設定は以下のようである。まず、各辺の長さが与えられた無向グラフを考える。そして、グラフの2頂点を出発点と到達点として選び、この2頂点を結ぶパスのなかで最も長さの短いものを求めるという問題を考える。これはグラフにおける最短経路探索問題と呼ばれる問題であり、迷路の問題はこの形で記述することができる。著者は以下のようにこの問題を解いた。まず、このグラフを管のネットワークとみなす。そしてこれらの管は粘性流体で満たされているとし、出発点と到達点の間に圧力をかけ流体を流す。ここで、各管においてはポアズイユ流が実現していると仮定すると、この管のネットワークを流れる流体の流量は、各時点で圧力に関するネットワーク上の離散ポアソン方程式を総流量一定条件の下で解くことによって計算できる。このモデルの本質は、管の太さがその中を流れる液体の流量によって適応的に変化するという設定にある。このモデルでは、流量の大きな管は強化され流量の小さな管は徐々に細くなるという変形体に関する実験的観察に対応する適応規則を導入した。シミュレーションを行うと、まず袋小路にあたる部分の管が消え、次に迷路の解となりうるパスの間で競合が起こり最終的に最短経路が得られる。これは実際の変形体が迷路を解くときの過程と完全に一致している。

著者によって提案されたこのモデルは、最短経路探索アルゴリズムとしても非常に優れている。良く知られたダイクストラ法では計算時間が頂点数の2乗に比例するのに対し、この方法では約 1.32 乗である。また、ネットワークの構造変化に対しても継続計算が可能な点が特徴で、これは実際的な問題への応用（カーナビゲーションの経路探索問題など）では有利である。このように、著者のモデルは変形体の記述に端を発し、その数理モデルを提示し、新知見を得たのみならず、抽象的なグラフにおける新しい最短経路探索アルゴリズムをも提示しており、数学のみならず、生物学、工学の分野にも貢献するところ大なるものがある。

よって著者は北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。