

別 刷

計測と制御

Vol. 42 No. 9 2003

バーチャルバクテリアの運動制御

辻 敏夫



社団法人 計測自動制御学会

バーチャルバクテリアの運動制御

辻 敏 夫*

* 広島大学大学院工学研究科 東広島市鏡山 1-4-1
* Graduate School of Engineering, Hiroshima University,
Kagamiyama 1-4-1, Higashi-Hiroshima, Japan
* E-mail: tsuji@bsys.hiroshima-u.ac.jp

キーワード：細菌 (bacteria), 走化性 (chemotaxis), 大腸菌 (Escherichia coli), シミュレーション (simulation), 移動ロボット (mobile robot).
JL 0009/03/4209-0729 © 2003 SICE

1. まえがき

細菌（バクテリア）は非常に小さい単細胞生物にもかかわらず、環境からの刺激を感知し、特定の刺激に選択的に反応して運動することができる。たとえば、環境に存在する特定の化学物質（誘引物質）を探索しその濃度が高い場所に集積しようとしたり、逆に特定の物質（忌避物質）からはできるだけ遠ざかろうと逃避行動を示す。さらに、同一の誘引物質による刺激が一定時間以上持続するとその刺激には反応を示さなくなり、その環境中での新たな刺激に反応するという高度な適応機能も有している。また、悪環境への適応能力も高く、高等生物が生存できないような環境下でも生き延びることが可能なバクテリアもいくつか発見されている。

バクテリアは生化学的にも遺伝学的にも従順なので、どのような遺伝子や蛋白質が存在し、細胞内でどのような反応が生じているかなどについて、従来から活発に研究されてきた¹⁾。しかしながら、遺伝子や蛋白質間の複雑な相互作用のもとでそれらがどのようにシステムとして機能し、結果として知的な運動を引き起こしているかという点についてはまだ未解明の部分も多い。これは、生物が有する運動のアルゴリズムというべきもので²⁾、このアルゴリズムを工学的な観点から解析することは、新たな生物型のアルゴリズムを発見できる可能性があるという意味で工学的にも重要である。

工学モデルと数値シミュレーションによる生物機能の解明は、1970年代頃に生物化学工学 (Biochemical Engineering) という分野で、さかんに研究された^{3), 4)}。ここでは、微生物の増殖メカニズムや細胞内酵素の濃度変化などのダイナミクスをモデル化し、生物のシステムとしての機能を解析しようとする試みが行われた。しかしながら、細胞内の反応を詳細にモデル化すればそれだけモデルに含まれるパラメータの数が増加する。これらのパラメータには計測不可能な未知パラメータが数多く存在し、いくら詳細なモデルを導出しても定量的な解析はできない。そのため、シミュレーション解析が可能な対象は比較的単純なシステムに限られた。また、計算に使用したパラメータの信頼性が不明なため、生物学者にはなかなか受け入れられなかった。やがてこれらの試みは下火になり、研究者の興味はより厳密

な実験データに裏付けされた遺伝子工学に移っていった。

ところが、最近、生物のシミュレーションが再び注目され始めている。1970年代とは異なり、コンピュータが格段に進歩したこと、ニューラルネットや遺伝的アルゴリズム、シミュレーテッドアニーリングなどのソフトコンピューティング手法を駆使した最適化アルゴリズムが容易に利用可能となったこと、計測技術の進歩にともない特に分子生物学の分野での研究が進み、部分的ではあるが未知パラメータが計測可能になってきたことなどがその背景にあると考えられる。一方、人工生命研究の発展や本特集にもあるバイオメテック制御などの工学分野からの生物アルゴリズムへのアプローチもさかんに行われるようになってきた。とはいうものの、高度に進化した複雑な高等生物を対象に生物シミュレーションを行うことは、現在の技術をもってしてもまだ不可能であろう。そこで著者らの研究グループでは単細胞生物ではあるが知的な行動を示すバクテリアの代表例として大腸菌を取り上げ、外界からの刺激にもとづいて自らの運動を制御するための情報処理メカニズムをモデル化し、コンピュータシミュレーションとロボット制御実験による解析を試みている⁵⁾⁻⁸⁾。そして、単細胞生物から、より進化した多細胞生物へと対象を広げ、生物アルゴリズムの進化過程を明らかにしていきたいと考えている⁹⁾。

本解説では大腸菌の化学反応に基づく情報処理過程のモデル (バーチャルバクテリアと呼ぶ) とその運動制御シミュレーションの試みについて紹介したい。

2. 大腸菌

2.1 大腸菌の構造と走化性

大腸菌 (Escherichia coli) はただひとつの細胞のみからなる単細胞生物で、より高等な生物の細胞に見られる核は存在しない。しかしながら、環境に適応して個として生存することが可能で、センシング、感覚情報の処理と反応、身体 (細胞) の運動制御という3つの基本機能を備えている。

地球上で最も単純な生命体のひとつであるこの大腸菌については、すでに分子生物学の分野で詳しく調べられており、1997年には大腸菌 K-12 MG 1655 株のゲノムの全塩基配列が決定された¹⁰⁾。そのゲノムの大きさは約 4.6 Mb (1 Mb は 100 万塩基対) で、遺伝子数は約 4,300 個と推定されている。しかしながら、全遺伝子のうちその機能が明らか

にされているものは約6割にすぎず、各遺伝子間の相互作用や、細胞全体がシステムとしてどのように振る舞うのかという点についてはまだ未解明の部分が多い。

体長約2~4 μm の大腸菌は、体長の数倍の長さのらせん状の鞭毛を約8本持っており、この鞭毛の付け根にある分子モーターを回転させることにより、運動することができる¹⁾。鞭毛は左回りの螺旋構造を有し、鞭毛モーターが細胞の外側から見て反時計回りに回転すると、複数の鞭毛が1本の束のようにまとまり推進力を発生する(スイミング)。逆に時計方向に鞭毛モーターが回転するときには鞭毛の束が解けて回転するため、その位置に停止してくると細胞が回転し、方向転換しているように見える(タンプリング)。大腸菌は、前進か、方向転換かという2者択一の意味決定を繰り返しながら運動するのである(図1)。

特定の化学物質が存在する環境下では、空間的な化学物質の濃度勾配をモニタして鞭毛モーターの回転方向を制御する。たとえば、環境に存在する誘引物質や忌避物質がセンサーとして働く蛋白質に結合すると、その情報が細胞内に伝達され、蛋白質の相互作用を引き起こす¹¹⁾。そして、化学物質の種類に応じて鞭毛モーターの回転様式が変化し、誘引物質には接近し、忌避物質からは遠ざかるように運動する(走化性)。

走化性を実現するためには少なくとも、1)現在の濃度を感知し記憶する、2)鞭毛を用いて環境内を移動する、3)濃度を再感知し、記憶していた値と比較する、4)化学物質の種類と濃度変化に応じて鞭毛モーターの回転方向を制御する、というアルゴリズムを繰り返し実行する必要がある。また、大腸菌は非常に小さいので環境内を直進することは難しく、環境中の物質や流れに大きく影響されてしまう。さらに、方向転換の角度を自由に制御することは不可能で、ブラウン運動に影響され不規則な角度変化が生じてしまう。このような条件の下で、たったひとつの細胞しか持たない大腸菌が走化性という運動制御を実現していることは工学的に見てもきわめて興味深い。

2.2 大腸菌の工学モデル

従来から、大腸菌をモデル生命体とした工学モデルの構築が試みられてきた。Brayら^{12)~15)}は走化性の内部情報処理モデルの構築を行い、実生命体に近い細胞内情報処理の再現を試みている。Hauri and Ross¹⁶⁾は大腸菌の走化性メカニズムの中でも特に適応機構に注目し、そのモデル化を行っている。Barkai and Leibler¹⁷⁾は走化性の適応機構が

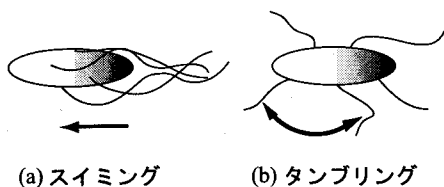


図1 大腸菌の運動：前進か、方向転換か

反応経路の生化学ネットワークとして実現されていることを示し、そのロバスト性について述べている。しかしながらこれらの研究では細胞内の情報処理の一部をシミュレートしたにすぎず、刺激の入力から細胞運動までの運動系全体を扱っているわけではない。また内部パラメータが実生命体モデルに基づいて考察されているとはいえ、シミュレーション結果をそのまま実生命体にフィードバックできるようなものではない。

一方、富田らの研究グループは、細胞内代謝をシミュレートすることを目的として、E-CELLシステムを開発している^{18),19)}。このシステムでは、バクテリアの細胞活動モデルをコンピュータ上に構築し、遺伝子発現から蛋白質発現、代謝につながる一連の活動を総合的に捉えることができる。

これに対して著者らの研究グループでは、大腸菌への刺激入力から細胞運動、さらに環境との相互作用に至るまでの内部情報処理プロセスを仮想細菌モデル「バーチャル・バクテリア」として構築した^{5),6)}。そして、誘引物質への集積行動を実現する細胞モデルを提案し、コンピュータシミュレーションによりその運動特性を解析した。また、誘引物質と忌避物質の両方に対して走化性を発現可能なモデルへと改良するとともに⁷⁾、移動ロボットに走化性発現モデルを移植することにより、バクテリアの運動制御メカニズムが移動ロボットという人工物を制御可能であることを実機実験により示した⁸⁾。

以上の数値シミュレーションに基づく定量的なモデル化とは別のアプローチとして、大竹らの研究グループではバクテリアをソフトウェアシステムとして捉え、環境からの刺激に応じて事象駆動型の機能ルールが呼び出されるというバーチャル大腸菌(VEST)を開発している^{2),20)}。VESTの機能ルールは、生命活動を維持し増殖するためのハウスキーピングルール、危機的な環境変化に適応するためのストレスレスポンスルール、ひたすら生存のみを目的とするサバイバルルールからなる。これらのルールに基づいて定性的なシミュレーションを行うことが可能である。

以上、バクテリアを対象とした工学モデル構築の試みについて述べた。次章以後では、著者らが開発した「バーチャルバクテリア」の走化性について詳しく解説する。

3. バーチャルバクテリアの走化性モデル

3.1 情報処理モデル

図2に著者らが構築した大腸菌の走化性に関する内部情報処理モデルを示す^{6)~8)}。この内部情報処理系は情報伝達部と細胞部からなる。まず環境刺激である誘引物質(図中、Atr)、忌避物質(図中、Rpl)を受け取ると、情報伝達部であるトランスデューサを介し、情報が細胞部へ伝達される。そして、細胞内部の蛋白質反応系によって信号がモータ部へ伝達され運動を行う。これらの情報伝達はすべて蛋白質相互間での化学物質の拡散、および蛋白質のリン酸化/脱リ

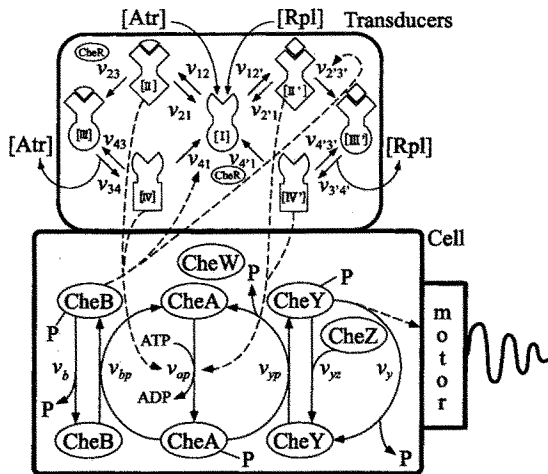


図2 大腸菌の走化性に関する信号伝達モデル⁷⁾

ン酸化によって調節されている²¹⁾. なお、トランスデューサでは多段階のメチル化プロセスが反応の調節を行っていることが知られているが、図2ではこの多段階のメチル化プロセスを1段階に単純化して表現した. 多段階メチル化モデルについては文献8)を参照されたい.

このとき、トランスデューサは図2に示すように[I]~[IV], [II']~[IV']の7つの状態を取ると考えることができるので²²⁾, トランスデューサ部の状態変化を図2の化学反応式に基づき7元1次連立微分方程式を用いて表現する⁷⁾. ただし、この連立微分方程式は非線形である.

一方、細胞内には蛋白質 CheA, CheB などが存在し、これらの蛋白質が互いに反応することにより情報処理が行われる⁶⁾. 細胞内の蛋白質反応系も同様に非線形の6元1次連立微分方程式となる⁷⁾.

以上より、トランスデューサと細胞からなる図2のバクテリア全体は一連の微分方程式表現された化学反応系とみなすことができる. この反応系にはつぎの4つの重要な情報伝達経路が存在することになる. すなわち、

1. 誘引物質を受け取りトランスデューサの状態 [II], [IV] を介して反応速度パラメータ v_{ap} を調節するゲイン調節経路
2. 忌避物質を受け取り状態 [II'], [IV'] を介して v_{ap} を調節するゲイン調節経路
3. v_{ap} に基づきリン酸化された Che-Y の濃度を調節する制御命令伝達経路
4. v_{ap} に基づきリン酸化された Che-B の濃度を調節しトランスデューサへ信号をフィードバックする経路

である. バクテリアはこの4つの情報伝達経路を用いて走化性を実現していることになる.

3.2 鞭毛モータ制御部

鞭毛モータの回転方向は、モータへの出力信号であるリン酸化された CheY (CheY-P と表わす) の濃度 C_{yp} によって計算される無次元量 β と一定の関係があることが知ら

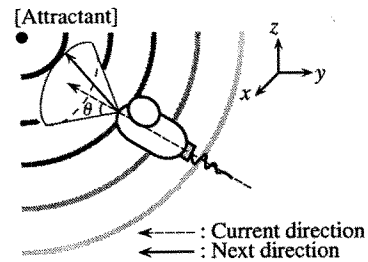


図3 バクテリアの進行方向⁶⁾

れている^{6),13),14)}.

$$\beta(C_{yp}) = 1 - \frac{C_{yp}^h}{2.333(SetY_p)^h + C_{yp}^h} \quad (1)$$

$SetY_p$ は個体が刺激を受けていない状態における $CheY-P$ の濃度、 h は Hill 係数でここでは一般的な値である $h=5.5$ とした¹⁴⁾. (1)式は C_{yp} の無刺激状態からの変動を表わしている. ここで、各個体が刺激を受けていない状態における $\beta(SetY_p)$ の値を β_0 とすると、 $\beta > \beta_0$ のときモータは推進力を発生させ前に進もうとする状態 (スイミング状態) をとりやすく、逆に $\beta \leq \beta_0$ のときはその位置で方向転換をするような状態 (タンプリング状態) をとりやすくなる¹⁴⁾. したがって、 $CheY-P$ 濃度が高くなると β が小さくなりタンプリング状態を起しやすくなる. また、逆に $CheY-P$ 濃度が低くなると β が大きくなりスイミング状態をとりやすくなることがわかる.

バクテリアの進行方向は一定ではなく、かなりランダムな挙動を示す. これは細胞が非常に小さい ($2 \mu\text{m}$ 程度) ため、環境に含まれる物質の流れやブラウン運動に影響されてしまうからである. そこで、コンピュータシミュレーションを行う際には、図3のように細胞の進行方向を現在の進行方向ベクトルを中心軸とする円錐の母線を用いて表現し、一様乱数を用いて1本の母線を選択することにより進行方向をランダムに変化させた⁶⁾. なおスイミング時の並進速度は $v=50 [\mu\text{m/s}]$, タンプリング時は $\beta=0 [\mu\text{m/s}]$ で、簡単のため等速運動すると仮定した.

4. バーチャルバクテリアの走化性発現

4.1 シミュレーション

3で説明したモデルを用いてシミュレーションを行った. まず、環境 (3次元空間) に存在する化学物質の濃度を拡散方程式に基づいて設定し⁷⁾, モデルに含まれるパラメータのうち、未知の反応速度については遺伝的アルゴリズム (GA) を用いて調節した^{7),8)}.

図4,5はそれぞれ誘引物質と忌避物質に対するバーチャルバクテリアの軌道で、いずれも(a)は第1世代、(b)は500世代経過時に最も高い適応度を示した個体の挙動である. 化学物質の濃度は、中心 (座標系の原点) に近づけば近づくほど高くなるように設定した. ●印で示す3つの初期位置から投入された個体は、第1世代では図4,5とも初

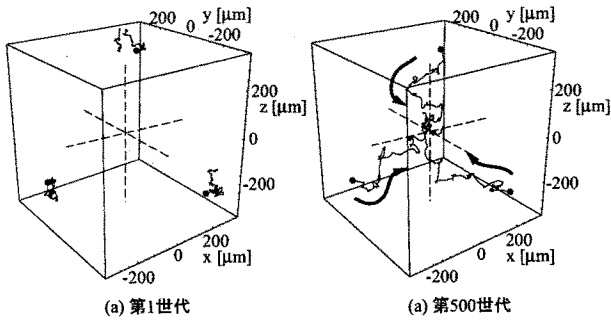


図4 誘引物質に対するバーチャルバクテリアの軌道⁷⁾

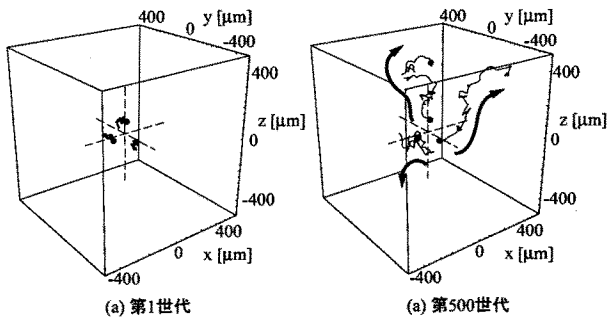


図5 忌避物質に対するバーチャルバクテリアの軌道⁷⁾

期位置からほとんど移動していないが、第500世代では誘引物質に対しては濃度中心付近に近づき、忌避物質に対しては濃度中心から遠ざかる方向に運動している。この走化性は進化計算に用いた環境とはまったく異なる濃度勾配の環境に対しても発現し、誘引物質、忌避物質の双方に対して走化性を示すバクテリアモデルを構築することができた。詳細については文献⁷⁾を参照されたい。

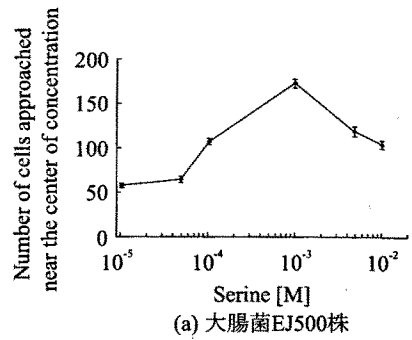
4.2 実生命体との比較

バーチャルバクテリアと実際の大腸菌 EJ 500 株の運動を比較した結果を図6に示す。図はバクテリアの集団としての挙動をさまざまな濃度の誘引物質に対して評価したもので、横軸が誘引物質濃度、縦軸は誘引物質投入後180秒経過後に濃度中心から距離120 μm 以内に存在した個体数で、いずれも5試行の平均と標準偏差である^{6),7)}。

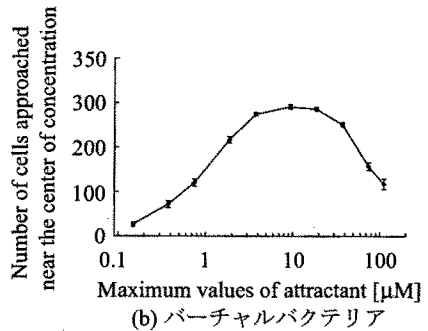
もちろん、厳密な比較を行うことは困難であるが、定性的にはよく似た挙動を示していることがわかる。すなわち、どちらの場合も誘引物質濃度が高くなるにつれて集積個体数が増加するが、ピークを過ぎるとその数はしだいに減少しはじめる傾向が見られる。この特定の物質濃度に対して選択的に反応するという現象は実生命体の大きな特徴であり²³⁾、本モデルが実生命体の特徴を備えていることがわかる。

4.3 複数の化学物質に対する反応

つぎに誘引物質、忌避物質の双方が同時に存在する環境で、バーチャルバクテリアの挙動を調べた⁷⁾。環境の中心から半径300 μm の円内には誘引物質と忌避物質がともに存在し、半径300~500 μm の間の領域には誘引物質のみが存



(a) 大腸菌EJ500株



(b) バーチャルバクテリア

図6 誘引物質の濃度変化に対するバクテリアの集積行動

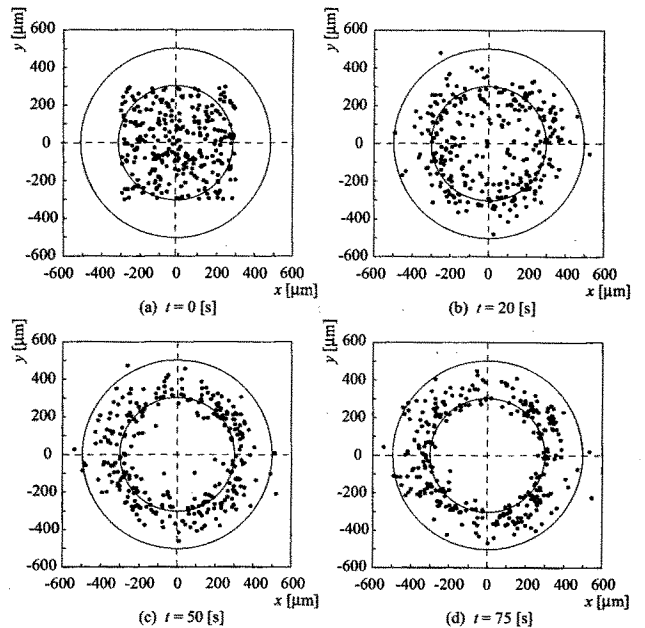


図7 誘引物質と忌避物質が共存する環境におけるバーチャルバクテリアの運動⁷⁾

在する。また、半径500 μm の円の外側には化学物質は存在しない。

図7にバーチャルバクテリアの運動を示す。最初はランダムに位置していた個体が、時間経過とともに誘引物質と忌避物質の境界付近に集積している。このように化学物質の場を用いて、バーチャルバクテリアの動きをある程度制御できることがわかる。

4.4 移動ロボットの制御

一般にコンピュータシミュレーションに用いられる仮想空間は理想化されたもので、自然界に存在する雑音や外乱の影響をきちんと考慮することは難しい。そこで本研究では、開発したバーチャルバクテリアの走化性モデルを移動ロボットに制御ソフトウェアとしてダウンロードし、雑音や外乱が存在する実世界で機能するかどうかを調べた⁸⁾。

実験では、二輪独立駆動型の移動ロボット (Rug warrior: (株)新川電機) を使用した。この移動ロボットは CPU (MC 68 HC 11 A 1: (株)モトローラ) と光センサを備えており (図 8(a) 参照)、いったんプログラムをダウンロードした後は自律的に内部情報処理に必要な計算を行うことができる。しかしながら現状では、バクテリアの内部情報処理アルゴリズムを移動ロボット上の CPU で実行すると処理速度が低下するため、細菌の内部情報処理は外部のコンピュータを利用し、その計算結果を移動ロボットに転送することにした (サンプリング周波数 1 kHz)。環境には誘引物質の濃度勾配を表わす濃淡模様を描いた 1.82 × 1.82 [m] のボードを使用した (図 8(b) 参照)。移動ロボッ

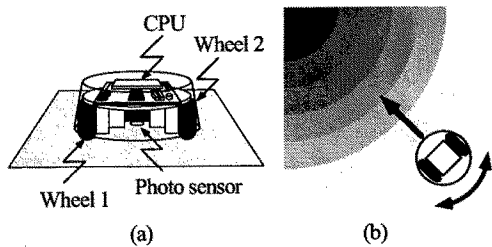


図 8 移動ロボット⁸⁾

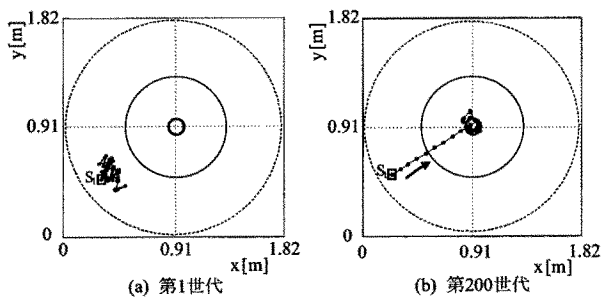


図 9 誘引刺激に対する移動ロボットの軌道⁸⁾

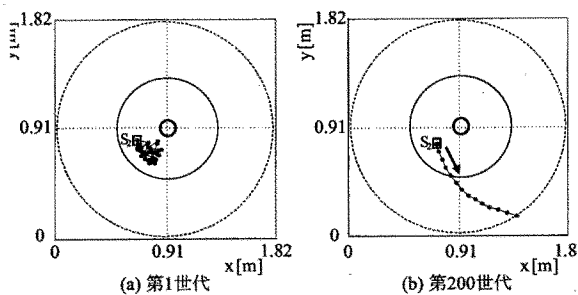


図 10 忌避刺激に対する移動ロボットの軌道⁸⁾

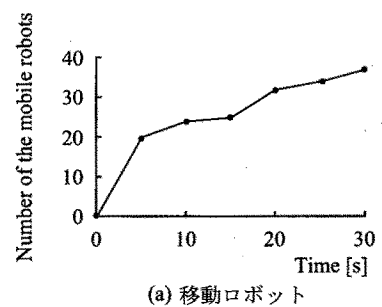
トは光センサを用いて床面の明度を計測し、それを環境刺激として受け取る。すなわち、走化性アルゴリズムにより光刺激に対する走光性の実現を試みたことになる。

大腸菌と移動ロボットではそのサイズや動作速度がまったく異なるため、同じ反応速度パラメータを用いることはできない。そこで、移動ロボットと実験環境をできるだけ正確に表現したシミュレータを作成し、このシミュレータ上で GA を実行し、新たに反応速度パラメータを調節した。このようにして行った実験の結果を図 9, 10 に示す。

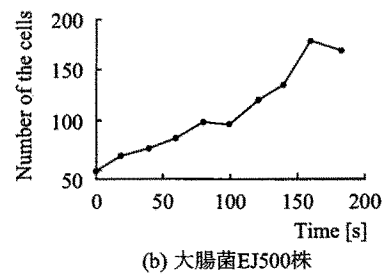
図は実機実験を行ったときの移動ロボットの軌跡で、 S_1 , S_2 はロボットの初期位置を表わす。図中の各点は 0.5 秒ごとのロボット位置の変化で、20 秒間のデータをプロットした。図 9(a), (b) はそれぞれ誘引刺激に対する 1 世代目と 200 世代目における速度パラメータによる結果で、図 10(a), (b) はそれぞれ忌避刺激に対する結果である。

図 9, 10 から、速度パラメータの調節により移動ロボットの走光性が発現し、移動ロボットが時間経過に伴って環境の明度勾配を感知し、誘引刺激では中心へ、忌避刺激では中心から遠ざかる挙動を示している。蛋白質の化学反応を用いた大腸菌の情報処理アルゴリズムが移動ロボットという人工物を制御するための基本的な能力を備えていることがわかる。

最後に、集団としての移動ロボットの挙動を調べるために、ロボットの初期位置、姿勢を変えて実験を行った。図 11(a) は、時間経過に伴う誘引刺激への集積状況で、中心から半径 0.41 m の円内 (図 9, 10 実線参照) に存在するロボットの数をカウントした。一方、図 11(b) は時間経過に伴う大腸菌 EJ 500 株の誘引物質に対する集積個体数の変化で、図 6(a) と同様にして集積個体数をカウントした⁹⁾。図 11(a) と (b) を比較すると、いずれも時間経過に伴って



(a) 移動ロボット



(b) 大腸菌 EJ500 株

図 11 誘引物質に対する応答特性

集積個体数が増加しているが、集積曲線が実生命体では下に凸、移動ロボットでは上に凸となっている。

実生命体はそのサイズがあまりに微小なためランダムウォークしながら誘引物質に向かうが、移動ロボットでは車輪の滑りや雑音の影響はあるものの直線に近い軌道で誘引刺激に向かうことができる。そのため、移動ロボットの集積曲線の方がよりはやく立ち上がったものと考えられる。

5. あとがき

本稿では、大腸菌をモデル生命体としたバーチャルバクテリアの構成とその運動特性について述べた。著者らの研究グループでは、大腸菌だけでなく、ゾウリムシや線虫(*C. elegans*)を取り上げ、その走性モデルを開発中である^{24),25)}。ゾウリムシはヒトの神経細胞に似た電気生理現象を有する体長約150 μmの単細胞生物で、繊毛を用いて運動する²⁶⁾。一方、線虫(雌雄同体成虫)は959個の体細胞、302個のニューロンを有する多細胞生物で、ミミズのように身体をくねらせながら進むことができる²⁷⁾。これらの生命体が用いている情報処理のおもな手段は、大腸菌では蛋白質の化学反応、ゾウリムシでは細胞内外の電位差(膜電位)の変化、線虫ではニューラルネットワークを用いた演算というように進化していく。今後、このような生物の進化の過程を、生命体が獲得した運動アルゴリズムの変遷という視点で整理することにより、生命体ソフトウェアの進化過程⁹⁾を浮き彫りにできればと考えている。

謝辞 日頃から多くのご助言をいただく広島大学大学院先端物質科学研究科 大竹久夫先生、滝口昇先生、同大学院工学研究科 金子真先生に深く感謝します。また、バーチャルバクテリアの開発に積極的に取り組んでくれた本研究室の卒業生、八子知礼君、橋本直樹君、福田修君、諸星知広君、橋上幸治君、坂根彰君に謝意を表します。

(2003年6月2日受付)

参考文献

- 1) F. C. Neidhardt, et al. (eds.): *Escherichia coli and Salmonella* 2nd ed., ASM Press (1996)
- 2) 大竹久夫: 生き物たちのソフトウェア, 共立出版 (1998)
- 3) 合葉, 長井: 生物化学工学反応速度論, 科学技術社 (1975)
- 4) J. E. Bailey and D. F. Ollis: *Biochemical Engineering Fundamentals*, McGraw-Hill (1977)
- 5) H. Ohtake, T. Yako, T. Tsuji, J. Kuroda, A. Kato and M. Kaneko: An Approach to Molecular Artificial Life: Bacterial Intelligent Behavior and its Computer Model, *Workshop on Artificial Life V*, 362/368 (1996)
- 6) 諸星, 辻, 大竹: 細菌細胞の運動制御モデルと走化性シミュレーション, *計測自動制御学会論文集*, 34-11, 1731/1738 (1998)
- 7) 辻, 橋上, 金子, 大竹: 遺伝的アルゴリズムによるバーチャル・バクテリアの走化性発現, *電気学会論文誌 C*, 122-2, 201/207 (2002)
- 8) 辻, 坂根, 福田, 金子, 大竹: バクテリアの走化性モデルに基づく移動ロボットのバイオミメティック制御, *日本機械学会論文集*, 68-673, C編, 2687/2694 (2002)
- 9) 大竹久夫: 生命体ソフトウェアの進化, *ソフトウェアバイオロジー*, 2, 2/7 (2003)
- 10) F. R. Blattner, et al.: The Complete Genome Sequence of *Escherichia coli* K-12, *Science*, 277, 1453/1462 (1997)
- 11) 黒田, 加藤, 大竹: 蛋白質核酸酵素, 41, 146/153 (1996)
- 12) D. Bray, R. B. Bourret and M. I. Simon: Computer Simulation of the Phosphorylation Cascade Controlling Bacterial chemotaxis, *Molecular Biology of the Cell*, 4, 469/482 (1993)
- 13) D. Bray and R. B. Bourret: Computer Analysis of the Binding Reactions Leading to a Transmembrane Receptorlinked Multiprotein Complex Involved in Bacterial chemotaxis, *Molecular Biology of the Cell*, 6, 1367/1380 (1995)
- 14) D. Bray and S. Lay: Computer Simulated Evolution of a Network of Cell-Signaling Molecules, *Biophysical Journal*, 66, 972/977 (1994)
- 15) D. Bray: Protein molecules as computational elements in living cells, *Nature*, 376, 306/312 (1995)
- 16) D. C. Hauri and J. Ross: A Model of Excitation and Adaptation in Bacterial chemotaxis, *Biophysical Journal*, 68, 708/722 (1995)
- 17) N. Barkai and S. Leibler: Robustness in simple biochemical networks, *Nature*, 387, 913/917 (1997)
- 18) M. Tomita: Whole cell simulation: A grand challenge of the 21st century, *Trends in Biotechnology*, 19-6, 205/210 (2001)
- 19) M. Tomita: Towards Computer Aided Design (CAD) of Useful Micro Organisms, *Bioinformatics*, 17, 1091/1092 (2002)
- 20) 大竹, 滝口: バーチャル大腸菌の基本設計, *シミュレーション*, 20, 133/138 (2001)
- 21) R. M. Macnab: Motility and chemotaxis, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 732/759 (1984)
- 22) R. C. Stewart and F. W. Dahlquist: Molecular Components of Bacterial Chemotaxis, *Chemical Reviews*, 87-5, 997/1025 (1987)
- 23) T. Nikata, K. Sumida, J. Kato and H. Ohtake: Rapid Method for Analyzing Bacterial Behavioral Responses to Chemical Stimuli, *Applied and Environmental Microbiology*, 58-7, 2250/2254 (1992)
- 24) 平野, 後藤, 辻, 大竹, 滝口: バーチャルゾウリムシの走化性シミュレーション, 第11回計測自動制御学会中国支部学術講演会, 62/63 (2002)
- 25) 坂根, 辻, 金子, 大竹: 線虫(*C. elegans*)のモデル化と走化性の発現, 第10回計測自動制御学会中国支部学術講演会, 250/251 (2001)
- 26) 内藤 豊: 単細胞生物の行動, *UP Biology* 85, 東京大学出版会 (1990)
- 27) J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson and S. Brenner: The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis elegans*, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, B 314, 1/340 (1986)

[著者紹介]

つじ 敏 夫 君 (正会員)



1959年12月25日生。85年広島大学大学院工学研究科博士課程前期修了。同年広島大学工学部助手。94年同助教授を経て、2002年より同大学院工学研究科教授、現在に至る。工学博士。本会学術奨励賞(86)、論文賞(02)、バイオメカニクス学会論文賞(90)、日本義肢装具学会論文賞(00)、日本医科器械学会論文賞(03)などを受賞。人間とロボットの運動制御、生体信号解析、ニューラルネット、ヒューマン・マシンシステムなどの研究に従事。