

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

正員 辻 敏 夫
非会員 橋 上 幸 治
非会員 金 子 真
非会員 大 竹 久 夫

電 気 学 会 論 文 誌 C

(電子・情報・システム部門誌)

平成 14 年 2 月号 抜 刷

Trans. IEE of Japan, Vol. 122-C, No. 2, Feb., 2002

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

正員 辻 敏夫 (広島大学)
 非会員 橋上 幸治 (広島大学)
 非会員 金子 真 (広島大学)
 非会員 大竹 久夫 (広島大学)

Emerging Chemotaxis of Virtual Bacteria using Genetic Algorithm

Toshio TSUJI, Member, Koji HASHIGAMI, Non-member, Makoto KANEKO, Non-member, Hisao OHTAKE, Non-member (Hiroshima University)

This paper proposes a new model of bacterial chemotaxis including not only intracellular information processing but also motor control on the basis of the molecular evidence. *E. coli* is chosen as a target bacterium, which has a simple molecular structure and is amenable to biochemical and genetic analysis. A computer model of the chemotaxis is developed in order to simulate its emergence. Parameters included in the model are regulated using the genetic algorithm in such a way that a fitness representing the chemotactic ability is maximized.

キーワード：細菌，走化性，遺伝的アルゴリズム，人工生命

Keywords: bacteria, chemotaxis, genetic algorithm, artificial life

1. まえがき

すべての生命体の遺伝情報はそのDNAに記述されている。最近の遺伝子解析技術の発展に伴い、大腸菌など比較的単純な生物のゲノムの全塩基配列はすでに決定されている。しかしながら、ゲノムの全塩基配列が決定されただけでは、その生物にどのような部品があるかを示しただけにすぎず、その部品がどのようなアルゴリズムで使用されているかを理解することは難しい。そこで、生命体が有するアルゴリズム(ソフトウェア)を積極的に解釈し、遺伝子情報だけにしぼられない生命体の働きを理解するとともに、それを人工物の制御に応用しようという試みが始められている⁽¹⁾。

大腸菌などの細菌は非常に小さな単細胞生物にもかかわらず、環境刺激に反応して遊泳方向を変化させることができ、走化性⁽²⁾と呼ばれる誘引物質の探索行動や忌避物質からの逃避行動を実現している。また刺激が一定時間以上持続すると適応(adaptation)と呼ばれる環境への順応がおこる⁽³⁾。これはその環境中で新たな刺激を発見するために必要な過程である。このように、ある意味で知的な挙動を示す細菌について、生物学的にどのような遺伝子とタンパク質が介在し、細胞内でどのような反応が行われているかなどが明らかにされつつある⁽²⁾。また、遺伝子に関しても、環境に応じてより優れた個体が生き残るための自然淘汰や遺伝

子の組み替えによる進化過程などの性質がよく知られている⁽⁴⁾。このような細菌は生命体のソフトウェアを解釈するうえで最も単純なモデルとして考えることができ、様々な機能や複雑な運動をたった一つの細胞で実現しているという点は、工学的に見ても非常に興味深い。そこで、我々はこの細菌を分子生物学の知見に基づいてモデル化した人工生命体「バーチャル・バクテリア」の構築を試みている⁽⁵⁾⁻⁽⁸⁾。

これまでもBrayら^{(9),(10)}やHauri and Ross⁽¹¹⁾によって細菌細胞の走化性のコンピュータシミュレーションが試みられてきた。また、Tomitaら⁽¹²⁾は細胞内の化学反応に基づき細胞全体の振る舞いをシミュレートするソフトウェアE-cellを開発した。しかしながらこのソフトウェアは、刺激の入力から細胞運動までの情報処理系全体を扱っている訳ではなく、また内部パラメータや情報処理ネットワークの適応過程、進化過程についての考察もなされていない。一方、我々は細菌細胞のうち大腸菌*E. coli*を対象とし、刺激入力から運動出力に至るまでの走化性に伴う内部情報処理過程をモデル化した。そして、LJ探索法と呼ばれるパラメータ探索法を用いて内部パラメータを調節することにより、誘引物質に対する走化性が発現できることを示した⁽⁶⁾。しかしながら、このパラメータ探索法は初期値の設定が難しく、また忌避物質に対する走化性も実現することができなかった。

そこで本論文では、誘引物質と忌避物質の双方に対して

走化性を発現するために細胞の内部情報処理モデルを再構築する。そして遺伝的アルゴリズム（以下 GA）を用いたパラメータ調節法を新しく導入し、このモデルにより誘引物質だけでなく忌避物質に対する走化性も発現できることを示す。以下、2. で分子生物学の知見に基づいて構築した細菌モデルを説明し、3. では走化性発現シミュレーションの方法および結果を述べる。最後に、4. では化学物質の濃度勾配に対する細菌の挙動解析を行う。

2. 仮想細菌モデルの構成

〈2・1〉 内部情報処理モデル 図1に細菌細胞の内部情報処理モデルを示す。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 (Atr), 忌避物質 (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、細胞内部のタンパク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タンパク質相互間での化学物質の拡散、及びタンパク質のリン酸化/脱リン酸化によって調節されている⁽¹³⁾。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よく知られているが、本論文ではこの多段階のメチル化プロセスを図1に示すように1段階に簡単化してモデル化することにする。

ここで、トランスデューサは図1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^{(6), (14)}、トランスデューサ部の状態変化を図1の化学反応式に基づき以下の状態方程式を用いて表現する。

$$\begin{aligned} \dot{C}_1 &= v_{41}C_4 + v_{4'1}C_{4'} + v_{21}C_2 + v_{2'1}C_{2'} \\ &\quad - (v_{12}C_{atr} + v_{12'}C_{rpl})C_1 \dots\dots\dots (1) \\ \dot{C}_2 &= v_{12}C_1C_{atr} - v_{21}C_2 - v_{23}C_2 \dots\dots\dots (2) \\ \dot{C}_3 &= v_{23}C_2 - v_{34}C_3 + v_{43}C_4C_{atr} \dots\dots\dots (3) \\ \dot{C}_4 &= v_{34}C_3 - v_{43}C_4C_{atr} - v_{41}C_4 \dots\dots\dots (4) \\ \dot{C}_{2'} &= v_{12'}C_1C_{rpl} - v_{2'1}C_{2'} - v_{2'3'}C_{2'} \dots\dots\dots (5) \\ \dot{C}_{3'} &= v_{2'3'}C_{2'} - v_{3'4'}C_{3'} + v_{4'3'}C_{4'}C_{rpl} \dots\dots\dots (6) \\ \dot{C}_{4'} &= v_{3'4'}C_{3'} - v_{4'3'}C_{4'}C_{rpl} - v_{4'1}C_{4'} \dots\dots\dots (7) \end{aligned}$$

ただし、 $C_i \geq 0$ は状態 [i] の濃度、 $C_{atr} \geq 0$ は誘引物質の濃度、 $C_{rpl} \geq 0$ は忌避物質の濃度、 $v_{ij} \geq 0$ は状態 [i] から状態 [j] へ変化する時の反応速度パラメータで、各濃度の初期値は文献を参考に $C_1(0) = 5, C_2(0) = C_3(0) = C_4(0) = C_{2'}(0) = C_{3'}(0) = C_{4'}(0) = 0$ [μM] とした⁽⁶⁾。同一のトランスデューサが刺激物質の種類に応じて状態変化を引き起こし、各状態の濃度値により外部からの刺激物質の情報をコーディングしていることがわかる。

一方、細胞内にはタンパク質 CheA, CheB などが存在し、これらのタンパク質が互いに反応することにより情報処理が行われる⁽⁶⁾。細胞内のタンパク質反応系も同様に状態方程式を用いて以下のように表現することができる。

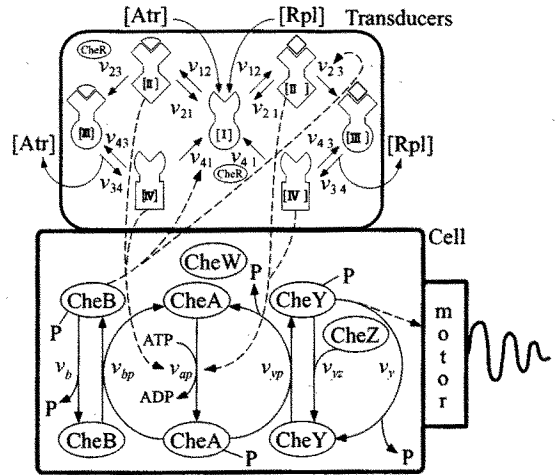


図1 大腸菌 *E. coli* の走化性に関する信号伝達モデル

Fig.1. Model of chemotactic signal transduction in *E. coli*

$$\begin{aligned} \dot{C}_{ap} &= v_{ap}C_a - (v_{yp}C_y + v_{bp}C_b)C_{ap} \dots\dots\dots (8) \\ \dot{C}_{yp} &= v_{yp}C_yC_{ap} - v_{yz}C_{yp}C_z - v_yC_{yp} \dots\dots\dots (9) \\ \dot{C}_{bp} &= v_{bp}C_bC_{ap} - v_bC_{bp} \dots\dots\dots (10) \\ \dot{C}_a &= v_{yp}C_yC_{ap} + v_{bp}C_bC_{ap} - v_{ap}C_a \dots\dots\dots (11) \\ \dot{C}_y &= v_{yz}C_{yp}C_z + v_yC_{yp} - v_{yp}C_yC_{ap} \dots\dots\dots (12) \\ \dot{C}_b &= v_bC_{bp} - v_{bp}C_bC_{ap} \dots\dots\dots (13) \end{aligned}$$

ただし、 $C_a, C_{ap}, C_b, C_{bp}, C_y, C_{yp}, C_z$ はそれぞれタンパク質 CheA, CheA-P, CheB, CheB-P, CheY, CheY-P, CheZ の濃度、 $v_k \geq 0$ ($k \in ap, bp, b, yp, y, yz$) は各タンパク質間の反応速度パラメータを表す。

ここで、大腸菌の走化性に関する従来研究⁽⁶⁾⁻⁽¹¹⁾に基づき、速度パラメータには以下のような関係が成り立つと仮定した。

$$\begin{aligned} v_{41} &= f_{41}C_{bp} \dots\dots\dots (14) \\ v_{2'3'} &= f_{2'3'}C_{bp} \dots\dots\dots (15) \\ v_{ap} &= f_{ap}C_4 + f'_{ap}C_{2'} + k_{ap} - f_aC_2 - f'_aC_{4'} \dots\dots\dots (16) \\ v_{bp} &= f_{bp}C_{ap} \dots\dots\dots (17) \\ v_{yp} &= f_{yp}C_{ap} \dots\dots\dots (18) \end{aligned}$$

ただし、 $f_{41}, f_{2'3'}, f_{ap}, f_a, f'_{ap}, f'_a, f_{bp}, f_{yp}$ は非負の定数である。以上より、図1の反応系には次の4つの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 C_2, C_4 を介して v_{ap} へ伝達する経路,
2. 忌避物質を受け取り $C_{2'}, C_{4'}$ を介して v_{ap} へ伝達する経路,
3. v_{ap} によりリン酸化された Che-Y の濃度を調節する

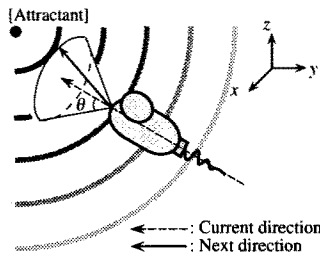


図2 進行方向の変化

Fig. 2. Change of the movement direction

経路,

4. v_{ap} によりリン酸化された Che-B の濃度を調節し $v_{41}, v_{2/3}$ へ伝達するフィードバック経路

である。細菌はこの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。

〈2.2〉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 CheY-P の濃度値によって計算される次の無次元量 β を用いて決定する⁽⁶⁾。

$$\beta = 1 - \frac{C_{yp}^h}{2.333(SetY_p)^h + C_{yp}^h} \dots\dots\dots (19)$$

ここで、 $SetY_p$ は各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⁽¹⁵⁾。また、各個体が刺激を受けていない状態における β の値を β_0 とすると、式 (19) より $\beta_0 \approx 0.7$ となる。通常は $\beta > \beta_0$ 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⁽¹⁵⁾。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こしやすくなる。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わかる。

細菌細胞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[μm] 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2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、一様乱数を用いて一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。ただし、中心軸と母線のなす角度 θ は大腸菌の運動を参考にしてスイミング時には 27° 、タンプリング時には 108° とした⁽¹⁶⁾。なおスイミング時の並進速度は $v = 50[\mu\text{m}/\text{s}]$ 、タンプリング時は $v = 0[\mu\text{m}/\text{s}]$ で、簡単のため等速運動すると仮定した。

〈2.3〉細菌細胞と世界モデル 細菌細胞は化学物質の濃度勾配を感知しながら運動する (図2)。化学物質濃度は拡散方程式を用いて、

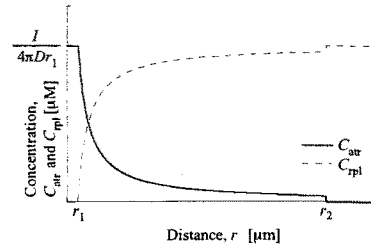


図3 誘引物質と忌避物質の濃度

Fig. 3. Concentration of the attractant and the repellent

$$C_n = \frac{It_I}{(4\pi Dt)^{\frac{3}{2}}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} \dots\dots\dots (20)$$

と記述することができる⁽¹⁶⁾。ここで、 I は単位時間当りの化学引物質の注入量、 t_I は化学物質の注入時間、 r は化学物質の濃度中心からの距離、 D は拡散定数、 t は時間を表す。また、化学物質が十分に存在する場合、 C_n は距離のみに依存し一定値に収束する。そこで、本論文では簡単のため化学物質である誘引物質と忌避物質の濃度 C_{atr}, C_{rpl} を次式を用いて計算した。

$$C_{atr} = \begin{cases} \frac{I}{4\pi D r_1} & (r < r_1) \\ \frac{I}{4\pi D r} & (r_1 \leq r \leq r_2) \dots\dots\dots (21) \\ 0 & (r > r_2) \end{cases}$$

$$C_{rpl} = \begin{cases} 0 & (r < r_1) \\ \frac{I}{4\pi D} \left(\frac{1}{D r_1} - \frac{1}{D r} \right) & (r_1 \leq r \leq r_2) \dots\dots\dots (22) \\ \frac{I}{4\pi D r_1} & (r > r_2) \end{cases}$$

ただし $I = 5.0 \times 10^{-9} [\mu\text{mol}/\text{s}]$ 、 $D = 1 \times 10^{-9} [\text{m}^2/\text{s}]$ とした。

図3に C_{atr} と C_{rpl} の変化を示す。誘引物質の濃度は中心に近づけば近づくほど高くなり、忌避物質の濃度は中心から遠ざかるほど高くなる。この環境に対して走化性を発現するためには誘引物質の濃度中心にできるだけ接近し、忌避物質からできるだけ遠ざかればよいので、細菌は $r = 0$ の近くに集積すればよい。(21)、(22) 式のような化学物質環境を設定することで細菌の挙動を適切に評価することが可能になる。

以上、本論文で用いる細菌モデルについて説明した。次節では、このモデルを用いた走化性発現シミュレーションについて述べる。

3. 走化性発現シミュレーション

前節で説明したモデルは強い非線形性を有する微分方程式系であるので、その挙動を解析的に評価することは容易ではない。またほとんどの反応速度パラメータは独立な未知パラメータであり、このモデルに基づいて走化性発現シミュレーションを行うためには、各タンパク質に関する反応速度パラメータを適切な値に設定する必要がある。ところがこれらすべてのパラメータ値を実験的に計測することは極めて難しく、分子生物学の分野においても現在まで明

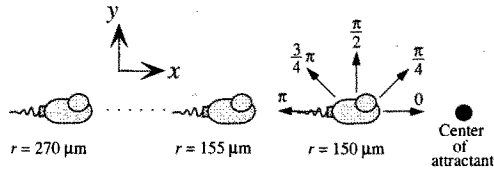


図4 バーチャル・バクテリアの初期位置と初期進行方向

Fig. 4. Initial positions and movement directions of the virtual bacteria

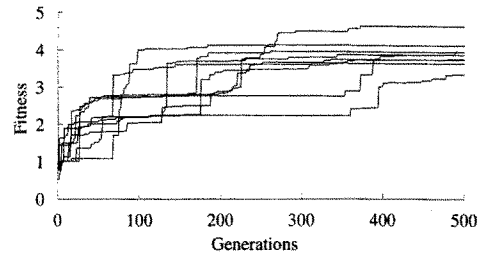


図5 バーチャル・バクテリアの最大適応度の変化

Fig. 5. Time evolution of maximum fitness of the virtual bacteria

らかにされていない。そこで本論文では GA⁽¹⁷⁾を用いて、速度パラメータの探索を行う方法を提案する。

〈3・1〉 GA を用いたパラメータ探索法 本論文では、図1に示したタンパク質の相互作用を情報処理の構造をとって捉え、その構造のもとで適切な細菌細胞の運動（走化性）を再現することを試みる。モデルに含まれる未知パラメータを決定するために用いた最適化手法は単純 GA⁽¹⁷⁾である。なお、設定した突然変異確率、世代数等の条件は現実の生物に対応したものではなく、最適化問題を解くためのパラメータにすぎないことに注意されたい。

GA で用いた各個体の遺伝子は、各速度パラメータに l bit を割り当て、それらを m 個のパラメータについて繋ぎ合わせた $l \times m$ bit で表現する。ここで、GA で用いる各個体 P_i を評価する適応度は

$$F(P_i) = \frac{F_{atr}(P_i) + F_{rpl}(P_i)}{2} \dots\dots\dots (23)$$

$$F_{atr}(P_i) = \frac{\frac{1}{St_f} \sum_{j=1}^S \sum_{t=0}^{t_f} C_{atr}^{(ij)}(t)}{F_{atr}(P_0)} \dots\dots\dots (24)$$

$$F_{rpl}(P_i) = \frac{\frac{1}{St_f} \sum_{j=1}^S \sum_{t=0}^{t_f} (C_{rpl}^{max} - C_{rpl}^{(ij)}(t))}{C_{rpl}^{max} - F_{rpl}(P_0)} \dots\dots\dots (25)$$

と定義する。ただし、 $C_{atr}^{(ij)}(t)$, $C_{rpl}^{(ij)}(t)$ はそれぞれ i 番目の個体の j 回目の試行における時刻 t での誘引物質、忌避物質の濃度であり、それぞれ式 (21), (22) を用いて算出する。また、 $F_{atr}(P_0)$, $F_{rpl}(P_0)$ はそれぞれ細胞が初期位置で留まっている場合に感知できる C_{atr} , C_{rpl} の単位時間当たりの濃度である。誘引物質は中心に近づくほど濃くなっていることより、(21) 式の誘引物質環境では $F_{atr}(P_i)$ は細菌が中心に近づくほど高くなる。一方忌避物質は中心に近づくほど薄くなるので、(22) 式の忌避物質環境においても $F_{rpl}(P_i)$ は細菌が中心に近づくほど高い値をとる。

各個体は同じパラメータの下で1試行 t_f [s] のシミュレーションを行う。ここで、細胞の運動は一様乱数の影響を受けるため、同じ速度パラメータによるシミュレーションでも試行毎に適応度にばらつきが生じてしまう。そこでばらつきの影響を少なくするために S 回の試行を行い、適応度の平均値をとるようにした。

各試行における細胞の初期位置は、 x, y, z 空間における $z = 0$ の平面上で化学物質濃度中心からの距離 r を $5 [\mu\text{m}]$

ずつ変化させ、 $r = 150, 155, \dots, 270 [\mu\text{m}]$ の25種類とした。また各個体の初期進行方向は $x - y$ 平面上で変化させ、 x 軸とのなす角度 φ を $\varphi = 0, \pi/4, \pi/2, 3\pi/4, \pi [\text{rad}]$ の5種類とした(図4)。よって、 $S = 25 \times 5 = 125$ 回となる。

各世代での個体の選択淘汰についてはエリート法⁽¹⁷⁾を採用した。これは、現世代の個体の中から適応度の大きいものが残るように重複を許して $(K - A)$ 個体を選び出し、それらに交叉と突然変異を行うことにより生成した $(K - A)$ 個体に、現世代での適応度が高い A 個体を加えた合計 K 個体を次世代の個体とするものである。ここで、遺伝子型の交叉には一様交叉⁽¹⁷⁾を用い、親とする2個体をランダムに抽出し、それらからそれぞれ等確率で子の個体の遺伝子型の各ビット値を決定した。また、遺伝子型の突然変異については、突然変異確率 $R_m = 1 \times 10^{-2}$ で各ビットを反転させるものとする。

以上の単純 GA を用いた速度パラメータの調節法に基づいて環境に適した個体の探索を行う進化アルゴリズムの概要を以下に示す。

- step 1. 状態方程式に含まれる独立した全ての速度パラメータに対して、乱数を用いて K 個の初期個体集団を生成する。
- step 2. 各個体に対して1試行 t_f [s] のシミュレーションを S 回誘引物質のみ、忌避物質のみの環境に対してそれぞれ行い、式 (23)~(25) によりそれぞれの個体の適応度を計算する。
- step 3. N 世代経過していれば終了。そうでなければエリート法に基づき新たに K 個体を生成し step 2 へ戻る。以上のアルゴリズムを用いて、誘引物質、忌避物質の双方ともに走化性を発現する個体を生成できるかを検証した。

〈3・2〉 走化性の発現 本論文で提案した細菌モデルを用い、細菌の進化シミュレーションを行った。速度パラメータは、トランスデューサ部に $v_{12}, v_{21}, v_{23}, v_{34}, v_{43}, f_{41}, v_{12'}, v_{2'1}, f_{2'3'}, v_{3'4'}, v_{4'3'}, v_{4'1}$ の12個、細胞内ネットワーク部に $v_a, v_b, v_{yz}, v_y, f_{bp}, f_a, f_{ap}, f'_a, f'_{ap}, f_{yp}$ の10個となるが、CheZ の濃度は $C_z = 20 [\mu\text{M}]$ で固定しているため、 $v'_y = v_{yz} C_z + v_y$ においてパラメータを統合した。したがって独立な速度パラメータの数は $m = 21$ となる。各パラメータの探索範囲については予備実験

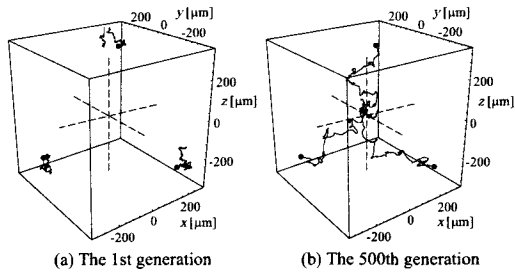


図6 誘引物質に対するバーチャル・バクテリアの軌道
Fig.6. Trajectories of the virtual bacteria for attractant

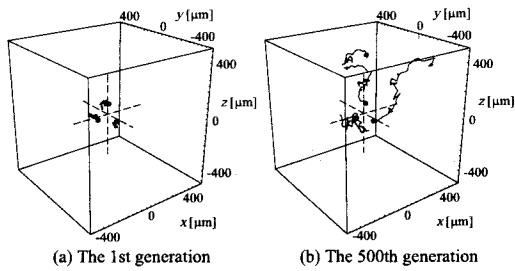


図7 忌避物質に対するバーチャル・バクテリアの軌道
Fig.7. Trajectories of the virtual bacteria for repellent

表1 進化後のバーチャル・バクテリアのパラメータ

Table 1. Evolved parameters of the virtual bacteria

Transducer parameters								
v_{12}	v_{21}	v_{23}	v_{34}	v_{43}	f_{41}			
14.89 ± 4.93	8.995 ± 3.229	0.559 ± 0.397	18.51 ± 6.75	0.877 ± 0.654	11.0 ± 6.63			
$v_{12'}$	$v_{21'}$	$f_{23'}$	$v_{34'}$	$v_{43'}$	$v_{41'}$			
12.45 ± 5.16	1.293 ± 1.056	9.24 ± 6.24	13.55 ± 7.29	8.365 ± 3.032	0.844 ± 0.312			
Intracellular network parameters								
v_b	v_y	f_{yp}	f_{sp}	f_a	k_{ap}	f_{ap}'	f_a'	
0.584 ± 0.362	8.19 ± 4.29	0.433 ± 0.248	1.017 ± 0.864	21.14 ± 16.55	0.828 ± 0.762	18.4 ± 6.1	24.76 ± 13.39	1.61 ± 0.72

から経験的に定め、 $v_{12}, v_{34}, f_{41}, v_{12'}, f_{2'3'}, v_{3'4'}, k_{ap} \in [0, 25.5], v_{21}, v_{4'3'}, v_y \in [0, 12.75], v_{23}, v_{4'1}, v_b \in [0, 1.275], v_{43}, f_a, f_{yp}, v_{2'1}, f_a' \in [0, 2.55], f_{ap}, f_{ap}' \in [0, 51], f_{bp} \in [0, 0.85]$ とした。

各個体の遺伝子は、 $l = 8$ bitで表現される $m = 21$ 個の速度パラメータで、1世代の個体数は $K = 16$ とした。また、試行時間は $t_f = 100$ [s]、エリート数は $A = 2$ とし、 $r_1 = 20[\mu\text{m}], r_2 = 500[\mu\text{m}]$ とした。

図5は、第500世代までの最大適応度の変化で、初期パラメータを変えて行った10回のシミュレーション結果である。図から、世代が経過するにしたがって最大適応度が増加している様子がわかる。

図6, 7は500世代経過時に最も高い最大適応度を示した個体の誘引物質と忌避物質に対する反応で、いずれも(a)は第1世代、(b)は第500世代の細菌の挙動を示している。

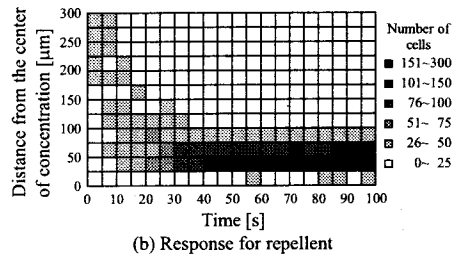
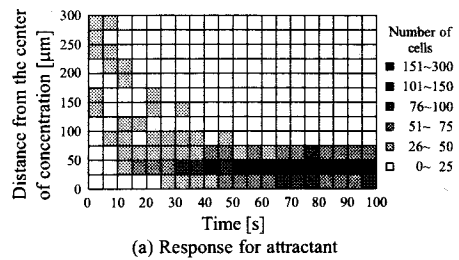


図8 誘引物質と忌避物質に対するバーチャル・バクテリアの走化的反応
Fig.8. Chemotactic responses of the virtual bacteria for attractant and repellent

このシミュレーションでは忌避物質の濃度も誘引物質と同様に(21)式を用いて、中心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6, 7とも初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様子がわかる。特に、図7ではGAに用いた環境((22)式)と異なる環境((21)式)に対しても十分な走化性が発現していることに注意されたい。以上より、誘引物質、忌避物質の双方に対して走化性を示す個体を生成することができた。

表1に各個体の進化後のパラメータを示す。表中の値は図5の10回の進化シミュレーションにおいて最大適応度を示した10個体(各シミュレーションでの最良個体)のパラメータの平均と標準偏差である。表から、各パラメータはばらついてはいるものの、おおよそ似た値に収束していることがわかる。もちろん、進化シミュレーションの世代数を大きくすることによりこのばらつきは減少すると考えられるが、図5のシミュレーションで得られた10個体はいずれも十分な走化性を示した。このことから、ある程度、パラメータの個体差が存在しても本モデルを用いることにより、走化性が発現することが明らかになった。

4. 仮想細菌の特性解析

前節までに行ったモデルの構築および速度パラメータの調節により、誘引物質、忌避物質の双方に対する走化性を実現することができた。しかし、実生命体の走化性は単なる誘引物質への集積、忌避物質からの逃避行動を示すだけでなく、環境変化に応じてその挙動を変化させることがわかっている⁽¹⁸⁾。そこで本節では、さまざまな化学物質環境に対する仮想細菌の特性解析を行う。

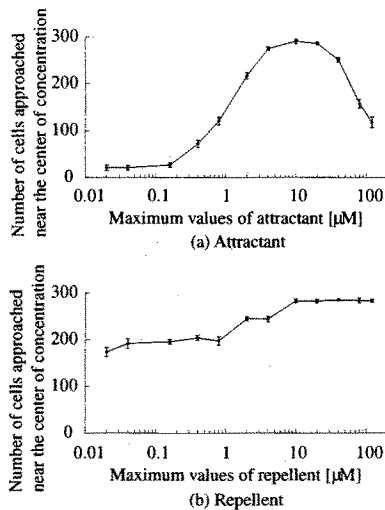


図9 誘引物質と忌避物質の濃度変化に対するバーチャル・バクテリアの反応

Fig. 9. Concentration-responses of the virtual bacteria for attractant and repellent

〈4・1〉 時間挙動 まず時間経過に対する仮想細菌の集積個体数の計測を行った。 $z = 0$ の平面上の $-300[\mu\text{m}] \leq x \leq 300[\mu\text{m}]$, $-300[\mu\text{m}] \leq y \leq 300[\mu\text{m}]$ の領域に、同じ速度パラメータを持つ 300 個体をランダムに配置しシミュレーションを行う。そして、5 秒毎に化学物質の濃度中心から半径 25, 50, 75, ..., 275, 300 $[\mu\text{m}]$ 以内に存在する個体数をカウントした。なお、化学物質の濃度計算には (21), (22) 式を用いた。

誘引物質、忌避物質それぞれに対する細菌の集積個体数の変化を図 8 に示す。いずれのグラフも時間経過に伴って中心近くの集積個体数が増加していることがわかる。さらに一定時間経過すると定常状態に入り集積個体数があまり変動しなくなる。このように誘引物質、忌避物質の双方に対して、類似した時間挙動を示すことがわかる。

〈4・2〉 化学物質の濃度変化 次に誘引物質、忌避物質の濃度変化に対する集積個体数の計測を行った。まず、 $x - y$ 平面上の $-300[\mu\text{m}] \leq x \leq 300[\mu\text{m}]$, $-300[\mu\text{m}] \leq y \leq 300[\mu\text{m}]$ の領域に、同じ速度パラメータを持つ 300 個体をランダムに配置しシミュレーションを行う。そして、100 秒後に化学物質の濃度中心から半径 100 $[\mu\text{m}]$ 以内に存在する個体数をカウントした。さらにこのプロセスを誘引物質、忌避物質の濃度を通常の 1/1000 倍から 6 倍まで 12 種類に変化させて繰り返した。

誘引物質、忌避物質それぞれの濃度変化に対する細菌の集積個体数の変化を図 9 に示す。これは試行回数 5 回の平均値と標準偏差である。図 9(a) より誘引物質については濃度が増加するにつれて集積個体数が増加するが、ピークを超えると徐々に集積個体数が減少する傾向が見られる。この特徴は実生命体でも観察されている^{(6), (18)}。また図 9(b) より忌避物質については誘引物質と同様、濃度が増加するにつれて集積個体数が増加する傾向が見られるが、ある程度の高濃度においても集積個体数が減少しないことがわか

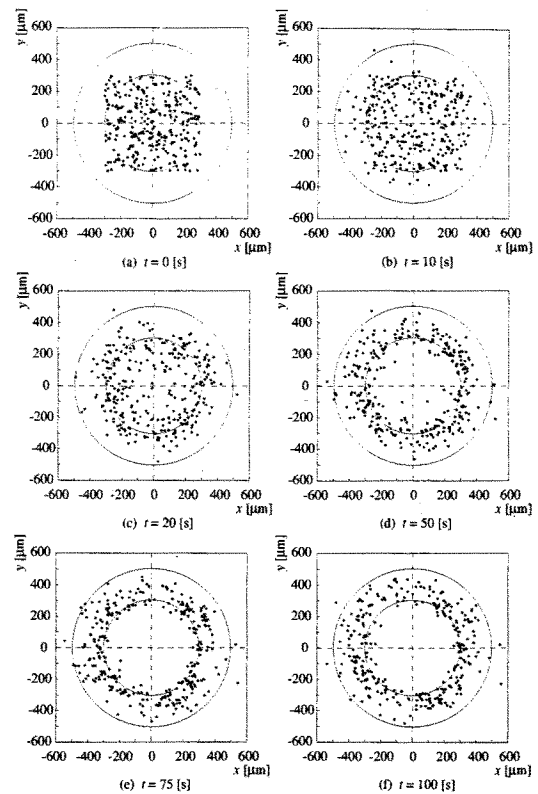


図10 誘引物質と忌避物質が共存する環境に対するバーチャル・バクテリアの反応

Fig. 10. Responses of the virtual bacteria for the environment including both attractant and repellent

る。また、低濃度の忌避物質に対しても集積個体数はあまり減少していない。

誘引物質が十分ある場合はそれ以上探索する必要はないが、忌避物質に対しては増えれば増えるほど強く逃避行動を示さねばならない。このような実生命体に見られる言わば自然の摂理を本モデルによって再現できたことは非常に興味深い。

〈4・3〉 複数の化学物質に対する反応 最後に誘引物質、忌避物質の双方が同時に存在する環境における仮想細菌の挙動を調べた。環境は誘引物質と忌避物質とも (21) 式を用いて表現し、誘引物質は $r_1 = 20[\mu\text{m}]$, $r_2 = 500[\mu\text{m}]$ とし、忌避物質は $r_1 = 20[\mu\text{m}]$, $r_2 = 300[\mu\text{m}]$ とした。したがって中心から半径 300 $[\mu\text{m}]$ 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 $[\mu\text{m}]$ の間の領域には誘引物質のみが存在することになる。この環境に対して、 $x - y$ 平面上の $-300[\mu\text{m}] \leq x \leq 300[\mu\text{m}]$, $-300[\mu\text{m}] \leq y \leq 300[\mu\text{m}]$ の領域に、同じ速度パラメータを持つ 300 個体をランダムに配置しシミュレーションを行った。そして、時刻 $t = 0, 10, 20, 50, 75, 100[\text{s}]$ における各個体の位置をプロットした。

図 10 にその結果を示す。図から最初はランダムに配置された細菌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様子とがわかる。このように化学物質の

場によって、仮想細菌をある程度制御できることが明らかになった。

5. 結 言

本論文では、たった一つの細胞で様々な機能や複雑な運動を実現している細菌を分子生物学の知見に基づいてモデル化し、遺伝的アルゴリズムを用いて速度パラメータを調節する方法を提案した。そしてコンピュータシミュレーションによる解析の結果、(1) 誘引物質、忌避物質の双方に対する走化性を発現できること、(2) 化学物質の種類によって細胞の挙動が異なること、(3) 複数の化学物質を用いることにより細胞の群挙動を制御できる可能性があること、などを明らかにした。

今後は、トランスデューサにおけるメチル化プロセスをより詳細にモデル化するとともに、新しい移動ロボット制御方式の開発など工学的な応用可能性についても検討したいと考えている。

(平成 13 年 4 月 18 日受付, 同 13 年 11 月 6 日再受付)

文 献

- (1) 大竹久夫: “生きものたちのソフトウェア”, 共立出版株式会社, pp. 2-39, 1998.
- (2) R. B. Bourret, K. A. Borkovich, and M. I. Simon: “Signal Transduction Pathways Involving Protein Phosphorylation In Prokaryotes,” *Annu. Rev. Biochem.*, Vol. 60, pp. 401-441, 1991.
- (3) 香川靖雄: “エネルギーの生産と運動”, 岩波講座—分子生物科学 7, 岩波書店, pp. 94-119, 1990.
- (4) A. ローラー著, 渡辺裕, 鈴木袴之 訳: “分子生物学入門”, 培風館, pp. 80-136, 1993.
- (5) H. Ohtake, T. Yako, T. Tsuji, J. Kato, A. Kuroda and M. Kaneko: “An Approach to Molecular Artificial Life: bacterial intelligent behavior and its computer model,” *Artificial Life V* (C. G. Langton and K. Shimohara, Ed.), pp. 395-401, 1997 (The MIT Press).
- (6) 諸星知広, 辻敏夫, 大竹久夫: “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, Vol. 34, No. 11, pp. 1731-1738, 1998.
- (7) 辻敏夫, 諸星知広, 大竹久夫: “細菌細胞の走化性とそのコンピュータモデル”, 第 11 回自律分散システム・シンポジウム資料, pp. 67-72, 1999.
- (8) 橋上幸治, 辻敏夫, 大竹久夫, 金子真: “仮想細菌の走化性発現シミュレーションと移動ロボットへの応用”, 第 17 回日本ロボット学会学術講演会予稿集, Vol. 2, pp. 585-586, 1999.
- (9) D. Bray, R. B. Bourret, and M. I. Simon: “Computer Simulation of the Phosphorylation Cascade Controlling Bacterial chemotaxis,” *Molecular Biology of the Cell*, Vol. 4, pp. 469-482, 1993.
- (10) D. Bray and R. B. Bourret: “Computer Analysis of the Binding Reactions Leading to a Transmembrane Receptor-linked Multiprotein Complex Involved in Bacterial chemotaxis,” *Molecular Biology of the Cell*, Vol. 6, pp. 1367-1380, 1995.
- (11) D. C. Hauri and J. Ross: “A Model of Excitation and Adaptation in Bacterial chemotaxis,” *Biophysical Journal*, Vol. 68, pp. 708-722, 1995.
- (12) M. Tomita, K. Hashimoto, K. Takahashi, T. Shimizu, Y. Matsuzaki, F. Miyoshi, K. Saito, S. Tanida, K. Yugi, J. C. Venter, C. Hutchison: “E-CELL: Software environment for whole cell simulation,” *Bioinformatics*, Vol. 15, No. 1, 1999.
- (13) R. M. Macnab: “Motility and chemotaxis,” *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, pp. 732-759, 1984.
- (14) R. C. Stewart and F. W. Dahlquist: “Molecular Components of Bacterial Chemotaxis,” *Chemical Reviews*, Vol. 87, No. 5, pp. 997-1025, 1987.
- (15) D. Bray and S. Lay: “Computer Simulated Evolution of a Network of Cell-Signaling Molecules,” *Biophysical Journal*, Vol. 66, pp. 972-977, 1994.
- (16) H. C. Berg 著, 寺本英, 佐藤俊輔 訳: “生物学におけるランダムウォーク”, 法政大学出版局, pp. 20-99, 1988.
- (17) たとえば安居院猛, 長尾智晴: “ジェネティックアルゴリズム”, 昭晃堂, pp. 6-27, 1993.
- (18) T. Nikata, K. Sumida, J. Kato, and H. Ohtake: “Rapid Method for Analyzing Bacterial Behavioral Responses to Chemical Stimuli,” *Applied Environmental Microbiology*, Vol. 58, No. 7, pp. 2250-2254, 1992.

辻 敏 夫 (正員) 1959 年 12 月 25 日生。1985 年広島大学大学院工学研究科博士課程前期修了。同年同大学工学部助手, 1994 年同助教授, 2001 年同大学大学院工学研究科助教授, 現在に至る。工学博士。人間とロボットの運動制御, ニューラルネット, マンマシンシステムなどの研究に従事。IEEE, 計測自動制御学会, 日本機械学会, 電気学会, 電子情報通信学会などの会員。



橋 上 幸 治 (非会員) 1977 年 3 月 26 日生。1999 年広島大学工学部第二類システム・経営課程卒業。2001 年広島大学大学院工学研究科博士課程前期修了。同年, 松下電器産業(株)入社。在学中, 人工生命体などの研究に従事。



金 子 真 (非会員) 1954 年 1 月 18 日生。1981 年東京大学工学研究科博士課程修了。工学博士。同年通産省工業技術院機械技術研究所入所。1990 年九州工業大学情報工学部助教授。1993 年広島大学教授, 2001 年同大学大学院工学研究科教授, 現在に至る。ロボットハンド, 力覚センサ, 触覚ベーストアクティブセンシングなどの研究に従事。計測自動制御学会, 日本機械学会などの会員。



大 竹 久 夫 (非会員) 1949 年 7 月 27 日生。1978 年大阪大学大学院工学系研究科発酵工学専攻博士課程修了。同年島根大学農学部助手。80 年同大学助教授。83 年東京大学応用微生物研究所助教授。85 年米国ワシントン大学客員助教授。86 年米国イリノイ州立大学客員研究員。90 年広島大学工学部教授。2001 年同大学大学院先端物質科学研究科教授。研究分野は生命情報工学。日本生物工学会, 日本農芸化学会などの会員(工学博士)。

