

個体群形態のパターン形成に関する個体性に基づくモデル *Model for Pattern Formation of Population Form based on Individuality*

¹江原幸枝 ²森本隆彬 ³佐伯晃一

¹中央大学理工学研究科物理学専攻 ²龍谷大学理工学研究科数理情報学専攻

³九州大学大学院理学府生物科学専攻

¹*Sachie Ebara*, ²*Takaaki Morimoto*, ³*Kohichi Saeki*

¹*Department of Physics, Chuo University, Kasuga, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8551, Japan*

²*Department of Applied Mathematics and Informatics, Ryukoku University, Seta Otsu, 520-2194, Japan*

³*Department of Biology, Graduate School of Science, Kyushu University, Hakozaki, 812-8581, Japan*

1. はじめに

生物集団動態のモデルは、主に集団密度の時間変化に着目し、反応拡散方程式などの微分方程式を用いた研究が行われている。個体の構成組織そのものは問題にせず、個体の集まりを単位とする考え方である。一個体の構造や性質が複雑な場合、その集団も自ずと複雑な性質を示すかもしれない。しかし比較的単純な生物の集団では、ある場合その振る舞いが純粋な物理的条件に支配され、数学的なモデル化が可能になる[1]。

物理学の分野では、バクテリア等の単純な生物を用いてこの様な系を実験的に再現することで、集団動態のモデルの研究が精力的に行われてきた[2]。例えばバクテリアを栄養を含んだ寒天培地に接種すると、表面上で増殖を繰り返す、集団としてコロニーを形成する。コロニーは培地の固さや栄養濃度など、物理的な環境条件の違いによりその形態を大きく変化させる[1]。具体的には樹枝状パターンや同心円状パターン等の特徴的な二次元パターンを現し、これらの形態は *B.subtilis* や大腸菌などのバクテリアに限らず、アスコルビン酸などの結晶の成長過程においても共通して観察されている[3][4][5]。この様な形態変化はパターン形成の物理として研究され、生物を扱っていてもその集団と環境の物理的相互作用のみを議論する為、集団を密度で近似した反応拡散型モデルによって議論できる[6]。

しかし比較的遺伝子研究の進んだ大腸菌などのバクテリアは、非常に柔らかい培地の中で3次元的にコロニーを成長させる場合、走化性等に代表される個体の能動的性質が、空間パターンの形成機構に重要である事が指摘されている[7]。このような観察結果も、走化性を考慮した反応拡散型モデルによって説明されている[8]。しかし本来、走化性等の個体の能動的性質による集団形態への影響を説明する為には、元々の構成単位である個体レベルから理論を考えることも重要ではないだろうか。この様な考え方により、個体の外界との相互作用や空間分布の不均一性など、メタスケールの過程の理解にも一歩近づくだらう。他方で相互作用粒子系のモデルに関しては、粒子の内部状態と局所的環境に依存する系が古くから研究されている[9]。しかしこれは粒子数一定の系の動態を調べるものであり、個体の増殖には注目していない。

本報告では走化性等の個体の能動的性質を考慮して、集団形態が成長する系のモデル化を個体ベースモデル[10][11]の手法を用いて試みた。個体ベースモデルでは個体の出生と死亡、移動や分散などの過程を確率的な問題に置き換えてアルゴリズムを作成する。この手法は情報学の分野でマルチエージェントモデルとも呼ばれるが、近年は計算機能の発展によって、確率過程のアルゴリズムをうまく並列処理してシミュレーションする事が可能である[12][13]。おそらく個々の能動的性質が巨視的集団の振る舞いに対して、如何に効果的であるのかをボトムア

ップ的に探ることが出来るだろう。

我々はバクテリアという、自然界で最も単純な構造を持つと言われる生物を対象にして、現象論的にアルゴリズムを作成した。またモデルの総体的性質を数理的に理解する為の下準備として、シミュレーションモデルの構築を目標とした。これを用いて、集団動態の性質の数理的記述の為に、本質的である要素を抽出できる事が将来的な目標である。

2. 数理モデル

2.1 シミュレーションモデル

バクテリアの中でも大腸菌などのモデル生物は、特定の外界との一般的な相互作用に関しては生物学の分野でほぼ同定されている。課題はそれをアルゴリズムの中へいかに忠実に記述して、シミュレーションを実行できるかという技術的な問題となる。我々はバクテリアの行動の中で最も単純かつ、集団動態に対して本質的であると思われる要素を選び、次のようなモデルを考案した。

2次元空間上で個体の増殖および移動を個体ベースモデルを用いて記述する。個体の位置をベクトル \mathbf{x} で表し、重複を許すものとする。一つ目に考える空間は原点を中心とする半径 100 の円内で、境界は吸収壁とし、初期状態で個体を中心円形配置する。二つ目に考える空間は縦長 150、横長 200 の長方形の空間を考え、個体は初期状態で左端に配置する。この領域設定について説明する。

実際にバクテリアのコロニーパターンが観察される場合、直径約 0.1m の円形シャーレほぼ全体に亘って、2次元的にコロニーが形成される。バクテリアの大きさは数 μm である為、直径に沿って約 10 万個は存在することになる。しかしシミュレーションにおける半径 100 の円内の場合、個体は直径に沿って密に並べてもせいぜい数 100 個しか存在しない。これではシャーレ上に観察される集団分布パターンとは、比較対照になるとは言い難い。そこでまず円形領域の中で、個体が中心から増殖する振舞いを調べる。異なる初期条件による分布の振舞いを調べた後、次に実際に顕微鏡で観察するスケールを想定し、横幅 200、縦幅 150 の長方形の空間で横方向にコロニーが成長するシミュレーションを行う。この場合上端と下端に周期境界を仮定する。

個体は栄養物質、誘因物質、忌避物質の 3 種類の位置をもとに移動方向を決定する。栄養物質は生存と増殖に必要であり、誘因物質と忌避物質は走化性という、バクテリアに関して最も研究が進んでいる運動性を考慮する為である。誘引物質の働きは栄養が多く個体数の多い空間へ集まる傾向を促し、忌避物質の働きは個体が停滞して栄養が枯化した空間から遠ざかる傾向を促すと考えられる。各個体はこの 2 種の化学物質を放出し、それらの局所的環境に応じて自身の運動性を変化させる。更にこの性質の感度パラメータを変化させることにより、集団動態に対する個体性の影響を調べた。各物質の位置ベクトルはそれぞれ \mathbf{k} , \mathbf{l} , \mathbf{m} と表し、以下のよう

a. 栄養物質

資源量は整数値とし、1 粒子につき初期状態で 20 の資源量を持つ。個体と十分近づくことで 1 だけ消費される。資源量が 0 になると消滅する。

b. 誘因物質

個体が移動するときに移動前の位置に配置される。蒸発を考慮して、1 ステップごとに確

率 p_l で消滅する。

c. 忌避物質

個体が停まっているときに現在地に配置される。蒸発を考慮して、1ステップごとに確率

p_m で消滅する。

また、これらの物質は1ステップごとにランダムに移動するとした。例えば i 番目の栄養物質の次ステップの位置ベクトル $\mathbf{k}_i^{\text{next}}$ は次のように表す。

$$\mathbf{k}_i^{\text{next}} = \mathbf{k}_i^{\text{present}} + \mathbf{b}_i \quad (1)$$

ここで、 \mathbf{b}_i はランダムな動きを表す方向ベクトルで、2つの乱数 u, v を用いて次の様に表した。

$$\mathbf{b}_i = \begin{pmatrix} u \cdot \cos(2\pi v) \\ u \cdot \sin(2\pi v) \end{pmatrix} \quad (2)$$

各個体が1ステップの間にとりうる行動は増殖、栄養資源の獲得、移動の3つになる。また1ステップごとに個体内に蓄積している体内資源を1ずつ消費する。

位置ベクトル	パラメータ
\mathbf{x} 個体	$w(d) = \exp(-d/\beta)$ 距離による走化性への影響
\mathbf{k} 栄養物質	d 2点間の距離
\mathbf{l} 誘因物質	β 走化性への影響度
\mathbf{m} 忌避物質	α 1ステップの移動距離
方向ベクトル	n 初期の栄養物質の数
\mathbf{a} 能動的な移動	p_l 1ステップの誘因物質の消滅確率
\mathbf{b} ランダムな移動	p_m 1ステップの忌避物質の消滅確率

表 1. 各変数の定義

増殖

個体の体内資源量が閾値 5 を超えていれば、新たな個体を1個体だけ産む。新規個体の位置は親個体を中心とする半径 1 の円内にランダムに配置する。この時親個体と新規個体の体内資源量はどちらも最低量の 1 に戻る。

栄養資源の獲得

個体が増殖をしなかった場合、個体を中心とする半径 0.5 の円内に栄養物質が存在していれば、個体はそこから1だけ栄養資源を獲得できる。この範囲内に複数の栄養物質が存在していた場合、それぞれから個体は栄養資源を得ることができる。

移動

個体が増殖せず、栄養資源も獲得できずかつ栄養資源を 1 以上蓄積している場合、個体は栄養物質、誘因物質、忌避物質の位置に依存して能動的に移動する。i 番目の個体の移動方向ベクトル \mathbf{a}_i は各物質の位置ベクトルを使って次のように決めた。

$$\mathbf{a}_i = \sum_j w(d_{i,j}) \cdot (\mathbf{k}_j - \mathbf{x}_i) + \sum_j w(d_{i,j}) \cdot (\mathbf{l}_j - \mathbf{x}_i) - \sum_j w(d_{i,j}) \cdot (\mathbf{m}_j - \mathbf{x}_i) + \mathbf{b}_i \quad (3)$$

ただし、 $d_{i,j}$ は個体 i と物質 j との距離を表し、 $w(d) = \exp(-d/\beta)$ (β は定数) と表すことで、各物質は個体との距離が離れているほど、方向ベクトルへの寄与が小さくなる。 β は方向に対する距離 d の依存率すなわち走化性の影響度を表し、各物質の寄与は全て同じとした。 \mathbf{b}_i は(1)式と同様ランダムな動きによる影響を表す。栄養資源を体内に蓄積していない場合、個体の移動はランダムなもののみとする。この \mathbf{a}_i を用いて次ステップの個体の位置ベクトル $\mathbf{x}_i^{\text{next}}$ を次の様に表す。ただし α は 1 ステップの移動距離であり、 γ を定数として(5)式の様に仮定した。

$$\mathbf{x}_i^{\text{next}} = \mathbf{x}_i^{\text{present}} + \alpha \mathbf{a}_i / |\mathbf{a}_i| \quad (4)$$

$$\alpha = \begin{cases} |\mathbf{a}_i| & (|\mathbf{a}_i| \leq \gamma) \\ \gamma & (|\mathbf{a}_i| > \gamma) \end{cases} \quad (5)$$

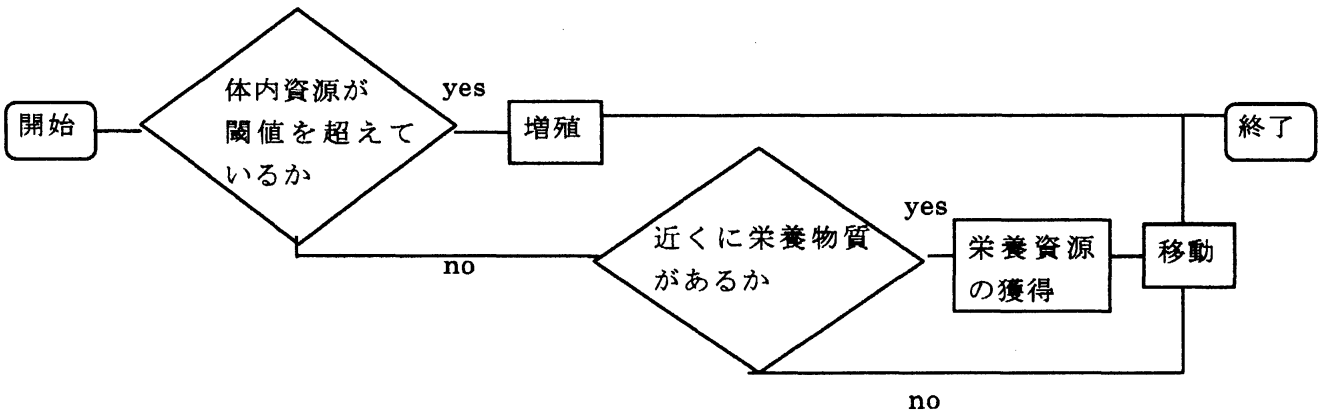


図 1. アルゴリズムのモデル図

2.2 初期条件

円形領域の場合、個体は原点を中心とする半径 10 の円内に 1000 個体ランダムに配置する。初期の体内資源量は 1 とした。栄養物質の粒子は領域内にランダムに配置し、一粒子が持つ初期資源量は 20 とした。本研究では次のパラメータを変化させた時の空間分布の違いを調べた。

- ① 初期の栄養物質の数を 1000, 10000 と変化させる
 - ② 個体の動きやすさすなわち 1 ステップの移動距離 α を 2, 5 と変化させる
 - ③ 走化性感度 β を 1, 10 と変化させる
- ① と②はバクテリアのコロニーに関する実験研究において、集団形態の空間パターンが初期の栄養状態と培地状態に依存して変化するという事実を参考にしている。ここで②は正確には

γ を変化させた。③は総体的な空間パターンに対する、走化性という個体の能動性の寄与を調べることを目的とした。

長方形領域の場合、個体は左端に沿って 1000 個体を配置し、その他の条件は同様とする。円形領域で得られた結果に基づき、適当なパラメータを選んでシミュレーションを行った。

3. シミュレーション結果

総個体数 N 、能動的個体数 A 、非能動的個体数 D の時間発展を図 2 に示す。能動的個体は体内の栄養資源量が 1 以上の個体、非能動的個体は 0 の個体を表す。

初期の栄養物質の数が 10000 の時、総個体数は他の初期条件の場合に比べてはるかに大きくなり、曲線の形は緩やかに増加を抑えるロジスティック的曲線を描いていた。初期の栄養物質の量が個体数に対して大きく影響した事がわかる。それぞれの初期条件の場合に共通した傾向として、能動的個体数は初期段階で急激に増加した後急激に減少し、その後緩やかに減衰する傾向がある。これに対して非能動的個体数は、能動的個体の減少後に徐々に増加していた。これより初期段階では能動的個体が大部分を占め、その後増殖率を弱めながら大部分が死滅していった事がわかる。

空間分布のパターンを図 3 に示す。基準とする条件 $n=1000$ $\beta=1$ $\gamma=2$ で、終状態に異方性が強く残った。栄養物質の多い $n=10000$ の場合、密度の高いクラスターがより等方的に成長し、周辺に突起の様なものが見られた。個体がより集団化しながら分布を拡大していた。個体の動きやすさのパラメータとして $\gamma=5$ と変化させた場合には、有意な特徴は見られなかった。より異なる値でもって分布を調べる必要がある。走化性の感度を強めて $\beta=10$ とした場合、ほぼ円形の境界を保ちながら低密度にランダムに分散していた。途中過程においては他の条件よりも異方性が低かった。走化性感度 β は密度の均一化を促す働きがあると考えられる。

そこで初期条件を $n=1000$ $\beta=10$ $\gamma=2$ とし、長方形の空間で横方向にコロニーが成長するシミュレーションを行った。結果、空間パターンは低密度であるがほぼ領域全体に広がり、図 3 の(V)のパターンの一部を取り出した様な形態になった(図 4)。能動的個体は前例と同様に初期段階でほとんど死滅したが、総個体数は増殖率を弱めること無くほぼ単調に増加していた。今後更に異なるパラメータで実験することにより、パターンの特徴をより反映する領域設定を調べられるだろう。以上より、現時点の我々のモデルでは、 n 、 β のパラメータを変化させることにより、空間分布にそれぞれ特徴的な性質が現れる事がわかった。

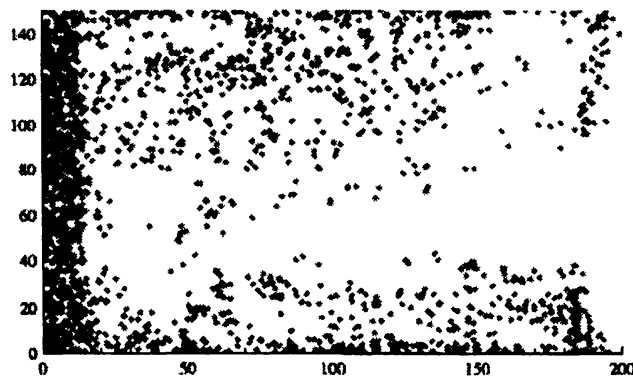
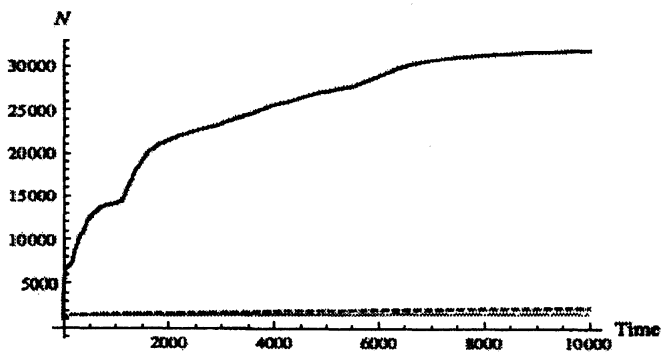


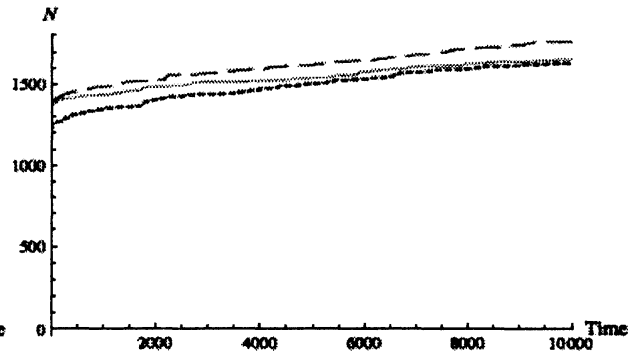
図 4. 長方形の空間領域における個体の分布 ($t=10000$)

図 2. 個体数の時間発展

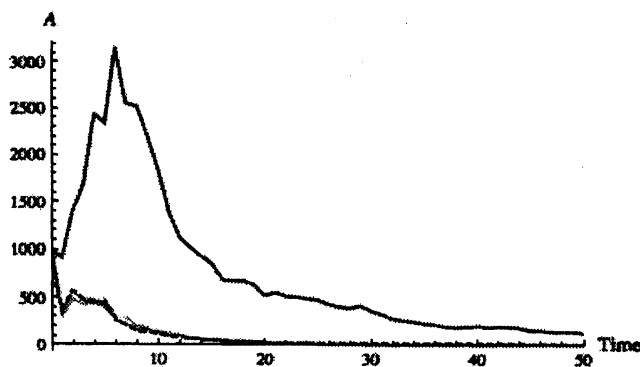
長破線 $n=1000, \beta=1, \gamma=2$
 太線 $n=10000, \beta=1, \gamma=2$
 実線 $n=1000, \beta=1, \gamma=5$
 破線 $n=1000, \beta=10, \gamma=2$



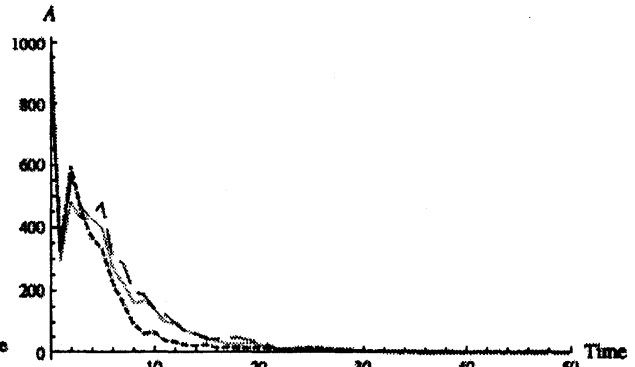
(I) 総個体数 N の時間発展



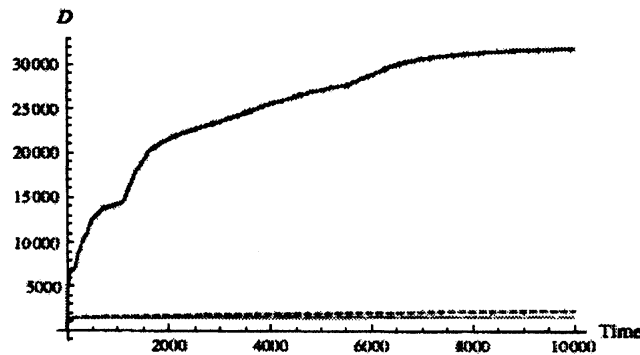
(II) 総個体数 N の時間発展 (太線を除く)



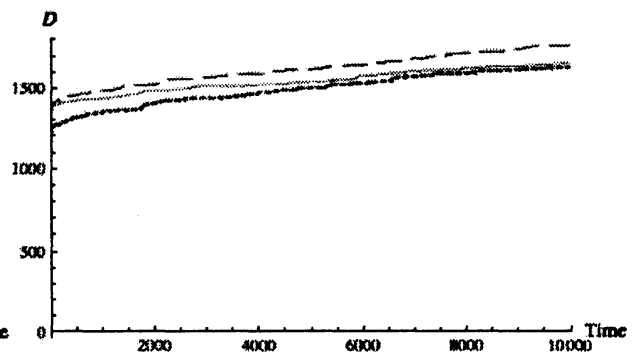
(III) 能動的個体数 A の時間発展



(IV) 能動的個体数 A の時間発展 (太線を除く)

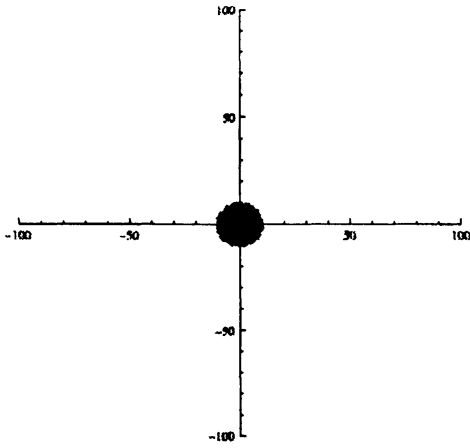


(V) 非能動的個体数 D の時間発展

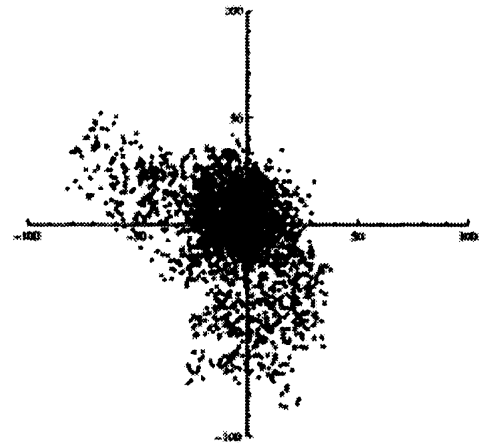
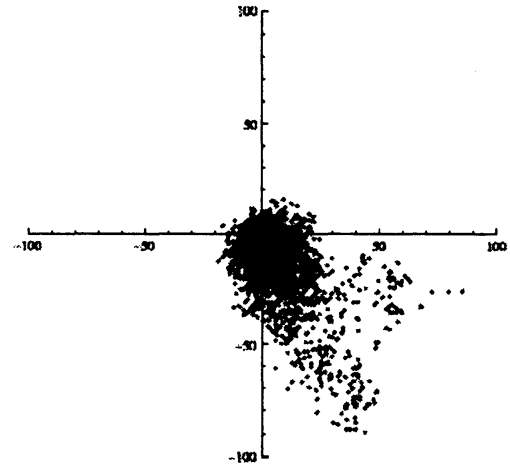
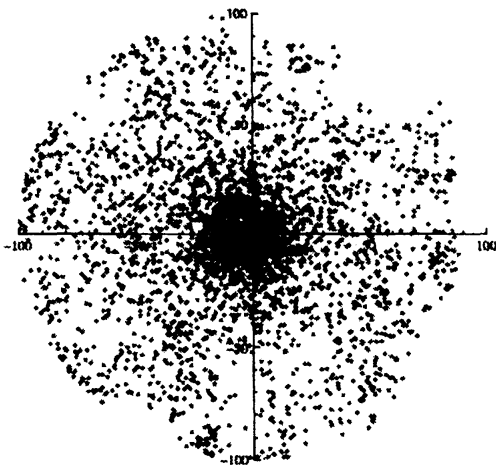


(VI) 非能動的個体数 D の時間発展 (太線を除く)

図 3. 個体の空間分布



(i) 初期状態

(ii) $n=1000$ $\beta=1$ $\gamma=2$ (iii) $n=10000$ $\beta=1$ $\gamma=2$ (iv) $n=1000$ $\beta=1$ $\gamma=5$ (v) $n=1000$ $\beta=10$ $\gamma=2$

4. 考察

① 結果とモデルの改善点について

我々のモデルでは栄養条件の設定により、能動的個体数の非能動的個体数に対する割合が圧倒的に小さくなった。より能動的かつ持続的な集団動態を調べる為には、個体の獲得資源量を増やしたり、ステップごとの体内消費量を減らす等の工夫を考える必要がある。また基準条件 $n=1000$ $\beta=1$, $\gamma=2$ とした場合の空間パターンには、終状態に異方性が強く残った。この原因の一つは、形態が十分に成長するよりも前に栄養が枯化し、多くの個体が増殖を止めてしまった為と考えられる。二つ目は集団の形態が個体の移動のランダム性に依存し、それが走化性の化学物質の影響によって助長された為と考えられる。我々はまず初期パラメータとして走化性に依存しない条件 ($\beta \ll 1$) において、単純に増殖のみを繰り返す場合を調べる必要があったと考えられる。

② 走化性のモデルについて

我々は個体の走化性という、化学物質の局所的環境に依存した運動性を考慮した。その為化学物質を粒子とみなし、個体と同じ時空間スケールで拡散させた。しかし実際のバクテリアの生存環境では、これらの化学物質の粒子は個体に比べてはるかに小さく、個体は濃度場として化学物質を感知するのではないか。実際、個体は濃度勾配に従ってどの様に移動方向と距離を決定しているのだろうか。

分子生物学の研究によれば、バクテリアは体長が数 μm と非常に小さい為、細胞の前後の濃度差を感知している訳ではなく、数 $10 \mu\text{m/s}$ の速さで不均一な空間上を動き回ることによって、濃度勾配を記憶している。ランダム・ウォークしながら試行錯誤を行い、時空間的な濃度勾配が高い方向へ徐々に移動していく [14]。我々はモデルにおいて個体性を重視するのであれば、個体のみを粒子とみなし、化学物質を濃度場として扱うのが妥当だろう。この上で個体と濃度勾配の相互作用を考慮して、(3)式を改善していく必要がある。

② 3次元への拡張について

我々のモデルは個体の占める座標の重複を考慮しているが、それに因る3次元方向の密度効果を考慮していない。実際のバクテリアのコロニーでは、個体が重なって共存する事により、進行方向とそれに垂直な方向に圧力等が生じ、それが集団動態の特徴を生み出す効果を持たないとは言いきれない。実験観察に正しく基づいた上で、アルゴリズムを考案していく必要がある。アルゴリズムの適用と計算が可能であれば、3次元的な空間パターンの表示は技術的に難しい事ではないだろう。

以上の考察より、個体性に基づく我々のモデルでは、栄養物質に関する初期状態とアルゴリズム、そして走化性に基づく移動の条件式をどう置くかによって、多様な空間分布の特徴的性質を今後調べられると予想できる。このように初期パラメータを変化させて集団の空間的性質を調べる事は、集団動態の数理的記述においても有用な情報になるだろう。冒頭で述べたように、初期パラメータとして個体の増殖率や拡散距離等を変化させたときの集団動態は、集団密度を定義したモデルにより、理論と実験を通して多くの研究結果が得られている。今後の課題は、我々のモデルとそれらの研究で得ている結果を、詳細に比較検討していく事である。

参考文献

- [1] 松下貢編, 三村昌泰監修. 生物にみられるパターンとその起源. 東京大学出版会. 2005.
- [2] M.Matsushita, J.Wakita, H.Itoh, K.Watanabe, T. Arai, T.Matsuyama, H.Sakaguchi, and M. Mimura. Formation of colony patterns by a bacterial cell population. *Physica A*, Vol.274, 190-199. 1999.
- [3] J.Wakita, H.Shimada, H.Itoh, T.Matsuyama, and M.Matsushita. Periodic colony formation by bacterial species *Bacillus subtilis*, *J. Phys. Soc. Jpn.* **70**. 911-919. 2001.
- [4] 時田理恵. 大腸菌コロニーのパターン形成. 中央大学理工学研究科物理学専攻, 修士論文. 2008.
- [5] M.Ito, M.Izui, Y.Yamazaki, and M.Matsushita. Morphological Diversity in Crystal Growth of L-Ascorbic Acid Dissolved in Methanol. *J. Phys. Soc. Jpn.* **72**. 1384-1389. 2003.
- [6] J.Wakita, K.Komatsu, A.Nakahara, T.Mathuyama, and M.Matsushita. Experimental Investigation on the Validity of Population Dynamics Approach to Bacterial Colony Formation. *J. Phys. Soc. Jpn.* **63**. 1205-1211. 1994.
- [7] E.O.Budrene & H.C.Berg. Dynamics of formation of symmetrical patterns by chemotactic bacteria. *Nature*, 376, 49-53. 1995.
- [8] M. P. Zorzano, D.Hochberg, M.T.Cuevas, and J.M.Gomez-Gomez. Reaction-diffusion model for pattern formation in *E.coli* swarming colonies with slime. *Phys. Rev. E* **71**, 031908. 2005.
- [9] T.Vicsek, A.Czirók, E.B.Jacob, I.Cohen, and O.Shochet. Novel Type of Phase Transition in a System of Self-Driven Particles. *Phys. Rev. Lett*, 75, 1226 – 1229. 1995.
- [10] 高須夫悟. 第6章 個体性を保ったダイナミクスモデルの数理. シリーズ 数理生物学要論, 巻2「空間」の数理生物学. 日本数理生物学会編集, 瀬野裕美責任編集. may 2009.
- [11] R.Law and U.Dieckmann. Chapter 14 Moment approximations of individual-based models. In: U.Dieckmann, R.Law, and J.A.J.Metz. *The Geometry of Ecological Interactions ... Simplifying Spatial Complexity*. pp. 252-270. Cambridge Studies in Adaptive Dynamic, Cambridge University Press. 2000.
- [12] 高須夫悟. 普遍的な個体ベースモデル-単純系から複雑系へ 日本数理生物学会ニュースレター. No. 55, pp. 5-10. 2008.
- [13] 高須夫悟. 普遍的な個体ベースモデルの実装について 日本数理生物学会ニュースレター. No. 54, pp. 6-7. 2007.
- [14] 坂野聡美, 田島寛隆, 川岸郁朗. 別冊 細菌のセンサー: 環境変化の感知とべん毛運動制御. 細胞工学. Vol.26, No.8. 秀潤社. 2007.