

令和 6 年 4 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2023

課題番号：19KK0103

研究課題名（和文）バクテリアのバイオフィーム形成現象から切り拓く超サバイバルシステムの革新的設計論

研究課題名（英文）Designing Super-survival System by Studying Bacterial Biofilm Formation

研究代表者

加納 剛史（Kano, Takeshi）

東北大学・電気通信研究所・准教授

研究者番号：80513069

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,100,000円

研究成果の概要（和文）：環境への適応戦略を自律的に創出し、過酷な環境下でも機能する「サバイバビリティ」の高い人工物システムの設計論構築を目指す。目的達成のため、バクテリアのバイオフィームが示す環境適応戦略の発現原理を英国の浅利とともに探った。当初予定していたバクテリアの進化実験は断念したが、個体群各細胞が一時的に栄養を摂取制限することで全体の細胞を共存させるという利他的な戦略の本質を数理モデルで抽出し、シミュレーションで振る舞いを再現できた。また、イトミミズやチスイコウモリ、COVID-19流行などの生命・社会システムにおけるサバイバビリティの発現メカニズムを探り、体系的な設計論構築へと道を切り拓いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の人工物は想定環境下で優れた機能を発揮できるものの、予期せぬ事態が起こりうる環境下で機能し続けるのは困難であった。本研究は、環境への適応戦略を自律的に創出し、過酷な環境下でも機能する「サバイバビリティ」の高い人工物システムの構築につながるものである。バクテリアは原初的な生物であるにもかかわらず、飢餓状態にある他の細胞を助けるために自身の餌摂取を控えるという利他的な戦略をとっており、その仕組みを数理で抽出できたことは意義深い。また、バクテリア以外のシステムのサバイバビリティ実現戦略も明らかにしており、異なるシステムをつなぐ原理の抽出は今後の人工物の適応能力の飛躍的向上につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim is to construct a design theory for artificial systems with high "survivability", which autonomously generates adaptive strategies to the environment and effectively functions even under harsh conditions. To achieve this goal, together with Dr. Asally from the UK, we explored the principles of environmental adaptation strategies demonstrated by bacterial biofilms. While the initially planned evolutionary experiments with bacteria were abandoned, we extracted the essence of altruistic strategies, where individual cells of the population coexist by temporarily restricting nutrient intake, through mathematical modeling, and successfully reproduced their behavior through simulation. Furthermore, we investigated the mechanisms of survivability in life and social systems such as water fleas, pipistrelle bats, and the COVID-19 pandemic, paving the way towards systematic design theory construction.

研究分野：自律分散制御

キーワード：自律分散制御 バイオフィーム サバイバビリティ イトミミズ チスイコウモリ COVID-19

## 1. 研究開始当初の背景

現在の人工物は、工場などの整備された環境下では優れた機能を発揮するが、災害現場や宇宙等の過酷な環境下でその機能を維持することは困難である。ハードウェアを頑丈にすることはこの問題解決のための1つの方法論ではあるが、このような力づくの手法のみに依拠すると、コストがかかり、性能にも限界があることが想像できる。問題解決のためには、原点に立ち返り、人工物システムの設計論を抜本的に考え直す必要がある。

バクテリアのバイオフィーム形成現象は、この問題に取り組む上で重要な鍵となる現象である。バイオフィームは、複数のバクテリアと場の間の相互作用により自己組織的に形成された構造体であり、個々のバクテリアの足し算を超えた強靱なサバイバビリティを実現している。英国の浅利はこれまで、枯草菌を用い、1)一部の細胞が犠牲になることで全体の機能を維持する、2)各細胞が一時的に栄養を摂取制限することで全体の細胞を共存させる、といった利他的な戦略がサバイバビリティ実現の鍵であることを世界に先駆けて示した(PNAS,2012; Nature,2015; Nature,2015)。しかしながら、「単細胞生物が有する知能」とでも言うべきこれらの戦略が進化の過程でどのように発明され、環境に呼応した戦略を発現するようになったのかは依然不明であり、これを明らかにして設計原理を見出すことで、人工物のサバイバビリティを劇的に向上することができることを期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究では、従来不可能であった、災害現場や宇宙等の過酷な環境下でも機能維持できる「サバイバビリティ」の高い革新的人工物システムの設計論構築を目指す。目標達成のため、バクテリアのバイオフィーム形成現象に着目する。複数のバクテリアと場の間の相互作用により自己組織的に形成された構造体であるバイオフィームは、抗生剤投与下などの過酷な環境においてもその機能を維持し続ける、強靱なサバイバビリティを有している。単細胞生物が集まってコミュニティを形成することで、人知を超えた離れ業をやっているのけるのである。この発現機序を理解すれば、超サバイバルシステムの設計論を構築できるに違いない。そこで、「限られた計算資源しか持たないバクテリアが、進化の過程でどのようにして精妙なサバイバル戦略を獲得してきたのか？」という問いに焦点を当て、生物実験・数理モデリングを通して明らかにし、過酷な環境に耐え得る人工物を実世界実現することを目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究では、自律分散システム分野で実績豊富な加納をはじめとする日本側のメンバーが英国の生物学者の浅利と協同し、上述の未踏の課題の解決に取り組む。具体的には、遺伝子ノックアウトにより利他的な戦略を封じられた個体群を、徐々に環境を厳しくする実験条件下で複数世代にわたって観察し、個体群が生き延びるための戦略をどのように創出するかを観察する。数理モデリングにより戦略の進化原理の本質を炙り出し、環境に呼応して多様な戦略を創発可能なシステムの設計論を構築する。そして、過酷な環境に耐え得る人工物を実世界実現する。

## 4. 研究成果

当初、遺伝子ノックアウトにより利他的な戦略を封じられた個体群を徐々に環境を厳しくする実験条件下で複数世代にわたって培養し、個体群が生き延びるための戦略をどのように創出するかを観察する予定であった。しかしながら、議論の結果この実験は技術的に困難であることが判明したこと、また、コロナ禍のため日本側のメンバーが渡航して研究活動を行うことが困難であったことから、サバイバビリティの高いシステムの設計論構築という目的は保ちつつ、研究計画を変更した。具体的には、以下の2点を行った：

- 1) 過酷な環境下で見られるバイオフィームの振動的拡大現象に着目し、バイオフィームのサバイバビリティの発現メカニズムを探る。
- 2) バイオフィーム以外の様々な生命・社会システムにおけるサバイバビリティの発現メカニズムを探り、それらの間に成り立つ普遍原理を追求する。

以下、それぞれについて詳細に述べる：

### 1) バイオフィームの振動的拡大現象に内在するサバイバビリティの発現メカニズム

*B. subtilis* のバイオフィームを用いた先行研究において、バクテリアの電気信号伝達と内部細胞と周辺細胞の間の代謝の共依存関係によって調整された、同心円状の成長の振動ダイナミクスが示されている(Liu et al., 2015; Prindle et al., 2015)。この振動的拡大現象は、中心部のバクテリアが飢餓状態になるとシグナルを放出し、辺縁部のバクテリアがそのシグナルを受け取ると外

部からの栄養の摂取を中断することにより引き起こされている。この現象の発現メカニズムを説明する一次元の非常にシンプルな反応拡散モデルを構築し、シミュレーションで生物実験結果を再現することに成功した。

さらに、先行研究の生物実験において、近くのバイオフィームの振動のリズムが同期する様子が観察されている。外部の栄養の量に応じて位相関係が変わることも示されており (Liu et al., 2017), そこには合理的なサバイバル戦略が内在していると予想される。そこで、上述の反応拡散モデルを2つのバイオフィームが存在する状況に当てはめてシミュレーションした。その結果、生物実験の位相関係を再現することに成功した (図1)。この結果は、提案した数理モデルがサバイバビリティの発現メカニズムの本質を捉えていることを示唆している。

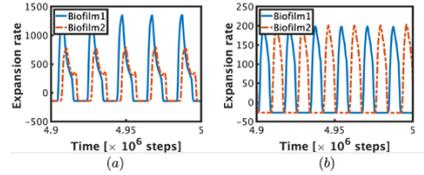


図1: 2つのバイオフィームの位相関係のシミュレーション結果. (a)外部の栄養が豊富な時は同位相, (b) 外部の栄養が乏しい時は反位相になる。

なお、上記のバイオフィームの同期現象の発現原理を実世界の物理系で再現するため、蠟燭振動子を用いた実験も行ったが、こちらについては成果を挙げることはできなかった。

## 2) 様々な生命・社会システムにおけるサバイバビリティの発現メカニズム

複数のシステムを見比べることで、サバイバビリティの発現原理を体系的に理解することを試みた。具体的には以下の現象に着目して研究を行った。

### ① COVID-19 流行

COVID-19 の流行阻止のためには人と人との接触をできる限り少なくすることが必要であるが、その一方で自粛により膨大な経済損失が起きてしまうというジレンマが存在する。このジレンマを解消し、経済活動を維持しつつも流行を阻止するための方策を見出すことは、喫緊の課題である。この問題を議論するため、経済活動の要因を取り込んだ COVID-19 流行のシンプルな数理モデルを提案した。具体的には、「エージェント (人) は物品に対する需要が高まるとそれを購入しに出かけるが、外出して他のエージェントと頻りに接触すると感染リスクが高まる。感染が広がると不必要な外出を自粛する。」という様子を、二次元セルオートマトンモデルで記述した (図2)。本研究で提案した数理モデルは、コロナ禍という過酷な環境の中で人間がどのように生き延びていくかという、サバイバビリティの原理を議論するためのプラットフォームとなる。

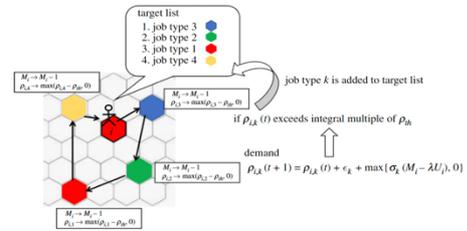


図2: 経済活動を考慮した COVID-19 流行の数理モデルの概要

### ② イトミミズの群れ

細長く柔軟な身体を持つイトミミズは、互いに絡まり合って集団塊を形成し、その形態を状況依存的に変化させながら動き回る。しかしながら、従来研究では平地における集団塊の移動のみを扱っており、非構造的な実世界環境下において集団塊が適応的に移動するメカニズムは不明である。そこで、集団塊が地面の凹凸や狭窄路のある環境下において移動するメカニズムの解明を試みた。まず、狭窄空間において集団塊が地面の凸部を活用しながら効果的に移動できることを行動観察実験により明らかにした。この振る舞いを記述する数理モデルを構築し、シミュレーションにより行動観察結果を再現した (図3)。本成果は、個体間の物理的相互作用を通じて過酷な環境に適応して動き回るメカニズムの理解につながると期待される。

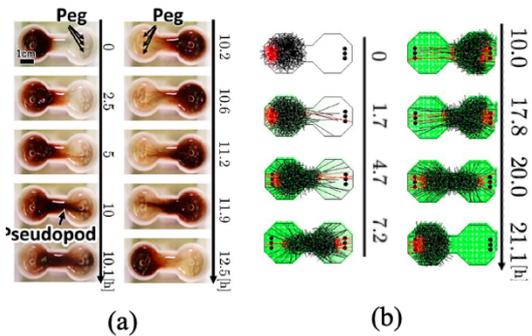


図3: 鉄アレイ型の容器の中でイトミミズの群れが振動する様子. (a)実験, (b) シミュレーション。

### ③ チスイコウモリの群れ

チスイコウモリは、3日間餌を食べられないと死んでしまう生物であるが、群れで生息して群れ内部の個体同士で友好関係を築き上げ、仲の良い個体同士で互いに餌を分け与えることで数年間生き延びることができる。

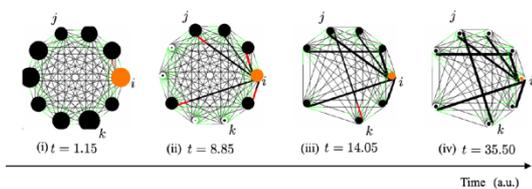


図4: チスイコウモリの群れのシミュレーションの様子. ノードの円の大きさが満腹度, リンクの線の太さが友好度を表す。

この高度な社会性によりサバイバビリティを発現するメカニズムを探るため、友好関係と個体の満腹度を変数としたシンプルなネットワークモデルを構築した。そして、どのようなルールで友好関係を築くと群れの存続に有利になるかを、シミュレーションにより明らかにした。

本研究期間内では上記 3 つの現象を横断的に理解するための理論体系の構築までには至らなかったが、このような事例研究を通してサバイバビリティの実現方策を明らかにしていくことは、体系的設計論構築のための基盤となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 T. Kano, K. Yasui, T. Mikami, M. Asally, and A. Ishiguro	4. 巻 477
2. 論文標題 An agent-based model of the interrelation between the COVID-19 outbreak and economic activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the Royal Society A	6. 最初と最後の頁 20200604
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1098/rspa.2020.0604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Mikami Taishi, Wakita Daiki, Kobayashi Ryo, Ishiguro Akio, Kano Takeshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Elongating, entwining, and dragging: mechanism for adaptive locomotion of tubificine worm blobs in a confined environment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurorobotics	6. 最初と最後の頁 1207374
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnbot.2023.1207374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 T. Kano, S. Kawamura, T. Mikami, A. Ishiguro
2. 発表標題 Toward Realization of Highly Survivable Engineering Systems: A Simple Mathematical Model of Social Interactions among Vampire Bats
3. 学会等名 The 2022 Conference on Artificial Life, ABMHuB 2022 workshop（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川村松吉, 脇田大輝, 三上大志, 石黒章夫, 加納剛史
2. 発表標題 チスイコウモリのコミュニティ形成から学ぶサバイバビリティの高い自律分散システムの設計論
3. 学会等名 第35回自律分散システム・シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三上大志, 脇田大輝, 小林亮, 石黒章夫, 加納剛史
2. 発表標題 イトミミズ塊が示す不整地を活用した集団移動に内在する自律分散制御則
3. 学会等名 第35回自律分散システム・シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三上大志, 加納剛史, 小林亮, 石黒章夫
2. 発表標題 「絡まり, ほどけ, そして動き回る」: イトミミズ塊に学ぶ 超不定形群ロボットの設計方策
3. 学会等名 ロボティクス・メカトロニクス講演会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kano, K. Yasui, T. Mikami, M. Asally, A. Ishiguro
2. 発表標題 Simple mathematical model for COVID-19 outbreak considering economic activities
3. 学会等名 The 15th International Symposium on Distributed Autonomous Robotic Systems 2021 The 4th International Symposium on Swarm Behavior and Bio-Inspired Robotics 2021 (DARS-SWARM2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Kano, K. Yasui, T. Mikami, M. Asally, A. Ishiguro
2. 発表標題 Mitigation of COVID-19 outbreak while continuing economic activities
3. 学会等名 The 2021 conference on Artificial Life, ABMHuB 2021 workshop (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Kano, K. Yasui, T. Mikami, M. Asally, A. Ishiguro
2. 発表標題 How to Mitigate the COVID-19 Outbreak While Maintaining Economic Activities?
3. 学会等名 The Conference on Complex Systems 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三上大志, 浅利宗弘, 加納剛史, 石黒章夫
2. 発表標題 バイオフィルムの振動的拡大現象を再現するシンプルな反応拡散モデル
3. 学会等名 数理生物学会年会・企画シンポジウム「生物学・数理科学・ロボット工学の融合」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納剛史
2. 発表標題 新たな自律分散制御の枠組みの構築を目指して～理学・工学の垣根を超えたアプローチ～
3. 学会等名 第2回 トータルバイオメティクス研究グループ 合同シンポジウム, 「バイオメティクスと群知能」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加納剛史
2. 発表標題 自律分散制御のあり方を問う
3. 学会等名 新学術領域研究「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」第4回若手ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Mikami, M. Asally, T. Kano, A. Ishiguro
2. 発表標題 One-dimensional reaction-diffusion model for intra- and inter- biofilm oscillatory dynamics
3. 学会等名 The 2020 Conference on Artificial Life (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加納剛史, 安井浩太郎, 三上大志, 浅利宗弘, 石黒章夫
2. 発表標題 経済活動を考慮したCOVID-19流行の数理モデル
3. 学会等名 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三上大志, 浅利宗弘, 加納剛史, 石黒章夫
2. 発表標題 バイオフィルムのパターン形成を予測する反応拡散モデル
3. 学会等名 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	福原 洸  (Fukuhara Akira)  (10827611)	東北大学・電気通信研究所・助教   (11301)	数理モデリング, ロボット開発 (R3.4.8まで)

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石黒 章夫  (Ishiguro Akio)  (90232280)	東北大学・電気通信研究所・教授   (11301)	数理モデリング，ロボット開発
研究分担者	安井 浩太郎  (Yasui Kotaro)  (70876739)	東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教   (11301)	数理モデリング，ロボット開発 (R3.4.9以降)

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	浅利 宗弘  (Asally Munehiro)	ワーウィック大学・School of Life Sciences・Associate Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
英国	University of Warwick		