

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19340023

研究課題名（和文） 生物における構造形成と情報に関する数理的研究

研究課題名（英文） Mathematical Study of Pattern Formation and Information in Biological Systems

研究代表者

小林 亮 (KOBAYASHI RYO)

広島大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：60153657

研究成果の概要（和文）：

真正粘菌が鉄道網のような輸送ネットワークと等価なネットワークを形成する能力があることを実験的に示し、その数理モデルを構築することによって、ネットワークの新しい設計手法を提案した。また、卵割初期における空間的配位の決定や、肺や血管網の分岐構造の形成において、情報がどのような機序で働いているかを記述するモデルを提案した。これらの研究を通して、生物の構造形成と情報を結ぶしくみを記述する数理的手法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

We demonstrated experimentally that the plasmodium of *Physarum polycephalum* can promote formation of networks equivalent to the transportation network such as railroad system. We presented a new method of network design by constructing mathematical models. Also, we proposed models which describe how information works in the determining process of the geometry of early cleavage and in the formation of branching structure such as lung and blood vessel. We developed mathematical methods that can describe the mechanism combining biological pattern formation and information.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2008年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：応用数学

科研費の分科・細目：数学・数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：真正粘菌変形体，スタイナー問題，ネットワーク，フェーズフィールド，卵割，アメーバ運動，数理モデル

1. 研究開始当初の背景

生物の構造というものは、無生物のそれと違って、機能や価値と密接に結びついている。従来の数理サイドからの形態形成に対するアプローチは、基本的には情報という観点を

含まない無生物の構造形成の記述手法を流用しているのが実態であった。それゆえ、生物の構造形成のメカニズムを生物らしく記述する方法論が必要とされていた。

2. 研究の目的

生命現象を「物質と情報の相互作用の場」ととらえることで、生物の自発的な構造形成を記述する新しい方法論を構築する。

3. 研究の方法

説得力のある理論を構築するには、あくまで具体的な事例を通して、アプローチを進める必要がある。そこで、研究分担者として中垣俊之氏と三浦岳氏を選んだ。中垣氏は真正粘菌変形体を用いたネットワーク研究のパイオニアであり、三浦氏は血管網や肺の構造形成に関し実験と数理モデルの両方のノウハウを持っている。常に実験家と密接な連携をとりながら、数理的研究を展開した。

4. 研究成果

真正粘菌変形体は原始的な神経系さえ持たない、単純な体制を持った多核単細胞生物であるが、最短経路問題を解く能力があることが、中垣らによって示され、それに対し小林らは Physarum Solver という数理モデルを提案してきた（本研究の先行研究）。

変形体は複数の餌をつなぐ際、適当な条件の元では、できるだけ総長の短い経路でつなぐことを実験的に示した。これは数理的に言えばスタイナー問題を近似的に解いていることに他ならない。NP 完全問題であるスタイナー問題は、最短経路探索問題よりも遙かに困難な問題であるが、真正粘菌変形体はこれに1日以内でかなり良い解答を与える。我々は Physarum Solver を以下のように拡張することにより、スタイナー問題を近似的に解く方法を開発した。まず与えられた点を含む凸包を目の細かいネットワークで覆い、短い時間間隔ごとに2頂点のペアをランダムに選び、それに Physarum Solver を適用することで、ネットワーク上の木構造を得る。これを元にスタイナー点の位置を緩和することにより解の候補に到達できる。少なくとも頂点数が少ない場合についてはほぼ確実に正解に到達することがシミュレーションによって確かめられた。

鉄道網・道路網・電力網・電話網・インターネットなど、人・物・エネルギー・情報を輸送するネットワークは、現代社会の重要な基盤である。このようなネットワークにおいては、効率・輸送コスト・対故障性といった複数の基準をバランス良く満たす必要がある。我々は変形体のネットワーク形成能力に着目し、首都圏の鉄道網を作らせた。その結果、実際の鉄道網と同程度の（場合によってはそれ以上の）ネットワークを形成することがわかった。さらに、拡張型 Physarum Solver を用いて、粘菌や実際の鉄道網より優れたネットワークをデザインできることを示した。この

仕事は2010年1月にScience誌に掲載された。

卵割の過程を記述するための数理モデルを新たに構築した。多細胞系の細胞分裂を含む卵形状の時間発展の記述に関しては、九州大学の手老篤史氏・秋山正和氏らとの共同研究により、中心体の分裂方向が、卵の存在する2つの化学物質の分布（特にその勾配および凸性）によって決定されるという仮説に到達した。現在、実験家の協力によって、この仮説に基づいて化学物質を探し始めているところである。

アメーバ運動の数理モデルを提案した。このモデルにおいては、フェーズフィールドモデルと SPH 法を組み合わせることによって、柔らかい動き、大変形、原形質ゾルの流動、ゾルゲル変換などの記述を可能にした。このモデルをプラットフォームとして、反応拡散型の方程式と組み合わせることで、自発運動を励起するプロトタイプモデルを開発した。

初期のメッシュワーク構造の形成のモデルとして血管内皮細胞の培養系がある。血管内皮細胞は Matrigel 上で培養するとメッシュワーク状のパターンを形成する。三浦は Alexa 488 という蛍光物質を共有結合させた VEGF タンパクを作製し、細胞外での拡散係数を計測する実験系を構築した。これを用いて実際に培養条件での拡散係数を計測したところ、速度のオーダーが従来のモデルの予測より遥かに早いことを見いだした。さらに培養している細胞の周囲で VEGF の拡散係数が大きく減少していることを発見し、細胞が産生する細胞外基質 (ECM) が VEGF を吸着して濃度勾配を形成し、それに添って細胞が動くという新しい描像に到達した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 23 件)

1. T. Miura : Mechanism of lung branching morphogenesis, *Biological and Physical Constraints on the Evolution of Form in Plants and Animals*, Vienna series in Theoretical biology, in press 査読有
2. T. Latty, K. Pamsch, K. Ito, M. Middendorf, T. Nakagaki, M. Beekman : Construction of self-organized transportation networks in the polydomous Argentine ant, *Journal of The Royal Society, Interface*, doi:10.1098/rsif.2010.0612, (2011) 査読有
3. K. Ueda, S. Takagi, Y. Nishiura and T. Nakagaki : Mathematical model for contemplative amoeboid locomotion, *Physical Review E*, 83, 02191 (2011) 査読有
4. M. Akiyama, A. Tero and R. Kobayashi : “A

- Mathematical Model Of Cleavage”, *J. Theor. Biol.*, 264(1) : 84-94 (2010) 査読有
5. K. Ito, D. Sumpter, T. Nakagaki : Risk management in spatio-temporally varying field by true slime mold, *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE*, Vol. 1, 26-36 (2010) 査読有
 6. T. Miyaji, I. Ohnishi, R. Kobayashi and A. Takamatsu : Mathematical analysis to coupled oscillators system with a conservation law, *RIMS Kokyuroku Bessatsu*, B21, 129-147 (2010) 査読有
 7. 小林 亮 : 「フェーズフィールド法のおもしろさ」、*計算工学*, 15(2) : 2287-2290 (2010) 査読無
 8. T. Umedachi, K. Takeda, T. Nakagaki, R. Kobayashi and A. Ishiguro : “Fully decentralized control of a soft-bodied robot inspired by true slime mold”, *Biol. Cybern.*, 102 : 261-269 (2010) 査読有
 9. A. Tero, T. Nakagaki, T. Kazutaka, Y. Kenji and R. Kobayashi : “A method inspired by Physarum for solving the Steiner problem”, *International Journal of Unconventional Computing*, 6 : 109-123 (2010) 査読有
 10. A. Tero, S. Takagi, T. Saigusa, K. Ito, D. P. Bebbler, M. D. Fricker, K. Yumiki, R. Kobayashi and T. Nakagaki : “Rules for biologically-inspired adaptive network design”, *Science*, 327 : 439-442 (2010) 査読有
 11. S. Kondo and T. Miura : Reaction-Diffusion model as a Framework for Understanding Biological Pattern Formation, *Science*, 329, 1616-1620 (2010) 査読有
 12. 三浦 岳, 長山雅晴. 反応拡散系の生物のパターン形成現象への応用, *蛋白質核酸酵素*, 55(1), 114-122 (2010) 査読無
 13. T. Miura, C. A. Perlyn, M. Kinboshi, N. Ogiwara, M. Kobayashi-Miura G. M. Morriss-Kay and K. Shiota : Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation, *J. Anat.*, 215, 642-655 (2009) 査読有
 14. T. Miura and R. Tanaka, In vitro vasculogenesis models revisited - Measurement of VEGF’s diffusion in Matrigel. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 4(4), 118-130 (2009) 査読有
 15. T. Nakagaki, A. Tero, R. Kobayashi, I. Onishi and T. Miyaji : “Computational ability of cells based on dynamics and adaptability”, *New Generation Computing*, Ohmsha-Springer, 27(1) : 57-81 (2009) 査読無
 16. T. Miura, D. Hartman, M. Kinboshi, M. Komada, M. Ishibashi and K. Shiota : The cyst-branch difference in developing chick lung results from a different morphogen diffusion coefficient, *Mechanisms of Development*, 126, 160-172 (2009) 査読有
 17. A. Tero, K. Yumiki, R. Kobayashi, T. Saigusa and T. Nakagaki : “Flow-network adaptation in Physarum amoebae”, *Theory In Biosciences*, 127 : 89-94 (2008) 査読有
 18. M. Komada, H. Saito, M. Kinboshi, T. Miura, K. Ishibashi and K. Shiota : Hedgehog signaling is involved in development of the neocortex, *Development*, 135 : 2717-2727 (2008) 査読有
 19. A. Tero, R. Kobayashi and T. Nakagaki : “A mathematical model for adaptive transport network in path finding by the true slime mold”, *J. Theor. Biol.*, 244 : 553-564 (2007) 査読有
 20. T. Nakagaki, T. Saigusa, A. Tero and R. Kobayashi : “Effects of food amount on path selection in transport network of an amoeboid organism”, *Topological Aspects of Critical Systems and Networks*, World Scientific : 94-100 (2007) 査読有
 21. T. Nakagaki, M. Iima, T. Ueda, Y. Nishiura, T. Saigusa, A. Tero, R. Kobayashi and K. Showalter : “Minimum-risk path finding by an adaptive amoebal network”, *Phys. Rev. Lett.*, 99 : 068104- (2007) 査読有
 22. 手老 篤史, 中垣 俊之, 小林 亮 : 「アメーバに学ぶ経路探索の方法」、*Materials Integration*, 20(5) : 55-60 (2007) 査読無
 23. 小林 亮, 手老 篤史, 中垣 俊之 : 「粘菌による迷路の解法」、*細胞工学*, 26(7) : 769-773 (2007) 査読無
- [学会発表] (48 件)
1. R. Kobayashi : “Toward Understanding the Locomotion of Animals”, International Workshop on Far-From-Equilibrium Dynamics, Kyoto (2011-01-04)
 2. R. Kobayashi : “Mathematical Modeling of Crawling Animals”, 9th iCeMS International Symposium "Mesoscale Control and Engineering of Self-Organized and Excitable Systems in Biology and Chemistry", Kyoto (2010-12-03)
 3. T. Nakagaki : Ethology of an amoeba -physiology and mathematical modeling, Lecture in GCOE program Industrial Mathematics, Meiji University, Tokyo (2010-10-25)
 4. T. Miura : Mechanism of lung branching morphogenesis, 34th Altenberg Workshop in Theoretical Biology, Vienna, Austria (2010-09-26)
 5. R. Kobayashi : “Mathematical Modeling of

- the Locomotion of Amoeba”, Czech-Japan Seminar in Applied Mathematics, Prague, Telc, Czech (2010-08-31)
6. R. Kobayashi : “Mathematical Modeling for Pattern Formation in Nature”, ISSCG-14, Dalian, China (2010-08-04)
 7. 小林 亮、中垣 俊之、手老 篤史 : 「真正粘菌の知性 -- 細胞のエソロジカルダイナミクス --」、理研 ASI 細胞システムコロキウム シリーズ I 「理論生物学」、和光市 (2010-06-04)
 8. 中垣 俊之、小林 亮 : 「Ethological Dynamics of True Slime Mold」、理研 ASI 細胞システムコロキウム シリーズ I 「理論生物学」、和光市 (2010-06-04)
 9. 三浦 岳 : Mechanism of lung branching morphogenesis, 日本生理学会みちのくシンポジウム, 盛岡 (2010-05-19)
 10. T. Nakagaki : Ethology of plasmodial amoeba of slime mold in relation to the capacity of information processing in cell, 2nd GCOE International Symposium of Animal Global Health. Special lecture, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine (2010-04-04)
 11. T. Nakagaki : Ethology of amoeba viewed from nonlinear dynamics, La 13e Rencontre du Non-lineaire, Institut Henri Poincare, France (2010-03-15)
 12. 小林 亮 : 「血管網形成の数理モデル」、京都大学再生医科学研究所平成 21 年度学術講演会、京都大学 (2009-12-14)
 13. 三浦 岳 : 自発的パターン形成における拡散と領域成長の役割: 培養系での形態制御の可能性, 日本バイオマテリアル学会, 京都 (2009-11-17)
 14. 小林 亮 : 「フェーズフィールドモデルのおもしろさ」、日本機械学会第 22 回計算力学講演会、金沢大学 (2009-10-10)
 15. T. Miura : Modeling Lung Branching Morphogenesis”, EMBO Conference Series on Morphogenesis and Dynamics of Multicellular Systems, EMBO Conference Series on Morphogenesis and Dynamics of Multicellular Systems, Heidelberg, Germany (2009-10-03)
 16. A. Tero, M. Yamaguchi, R. Kobayashi and T. Nakagaki : “Negotiating multi-purpose optimization problem by means of the adaptive method inspired by a single celled organism Physarum”, 4th International Workshop on Natural Computing, Himeji (2009-09-23)
 17. 石黒 章夫、梅舘 拓也、武田 光一、中垣 俊之、小林 亮 : 「真性粘菌変形体から探る自律分散制御のからくりと大自由度ロボット制御への応用」、第 19 回日本数理生物学会、東京大学 (2009-09-10)
 18. 秋山 正和、手老 篤史、小林 亮 : 「卵割の数理モデル」、第 19 回日本数理生物学会、東京大学 (2009-09-10)
 19. R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Amoeboid Locomotion”, Reaction-Diffusion Systems: Modeling and Analysis, Universite de Paris-Sud 11, Orsay, France (2009-06-04)
 20. T. Nakagaki, R. Kobayashi and A. Tero : “Biologistics learned from adaptable transport network of food locations in slime mold”, The 2nd Ladenburger Kolleg meeting on “From Bio-inspired Logistics to Logistics-Inspired Bio-Nano-Engineering”, Berlin, Germany (2009-04-20)
 21. R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Amoeboid Locomotion”, International Conference for Nonlinear Science, Sapporo Winter School, Hokkaido University (2009-02-10)
 22. 小林 亮 : 「アメーバ運動の数理モデル」、生命数理セミナー研究会、北海道虻田郡 (2009-01-19)
 23. 小林 亮 : 「アメーバ運動の数理モデル」、第 46 回日本生物物理学会年会、福岡国際会議場 (2008-12-03)
 24. 小林 亮 : 「アメーバ運動の数理モデル」、日本機械学会第 21 回計算力学講演会 CMD2008、琉球大学 (2008-11-02)
 25. R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Amoeboid Locomotion”, Mathematical Understanding of Complex Systems arising in Biology and Medicine, Meiji University (2008-10-28)
 26. 小林 亮 : 「A Mathematical Model of Amoeboid Locomotion」、第 18 回日本数理生物学会大会、京都 (2008-09-17)
 27. R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Amoeboid Locomotion”, Dynamics Days Asia Pacific 5, Nara (2008-09-11)
 28. R. Kobayashi, A. Tero and T. Nakagaki : “Patterns and Computations in Biological Systems -- True Slime Mold --”, Czech-Japanese Seminar in Applied Mathematics 2008, Takachiho, Miyazaki (2008-09-02)
 29. R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Locomoting Amoeba”, The Second China-Japan Colloquium of Mathematical Biology, Okayama (2008-08-05)
 30. T. Nakagaki, A. Tero, R. Kobayashi, D. Sumpter, M. Beekman and M. Middendorf : “Organic Computing by an amoeba: Optimization in natural systems”,

- The 9th Human frontier science program awardee meeting, Berlin Brandenburg Academy of Sciences and Humanities, Germany (2008-07-24)
31. R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Locomoting Amoeba”, European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, Edinburgh, UK (2008-07-03)
 32. R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Amoeboid Locomotion”, Gordon Research Conference on Mathematical Biology and Biomathematics, Barga, Italy (2008-06-22)
 33. 中垣 俊之、手老 篤史、三枝 徹、小林 亮 : 「アメーバの賢さのしくみと制御」、第52回システム制御情報学会研究発表会、京都情報大学院大学京都駅前校 (2008-05-17)
 34. T. Nakagaki, A. Tero, T. Saigusa and R. Kobayashi : “Information processing at cell level -smart behaviors in an amoeba of Physarum-”, Korean Physical Society Meeting, Dejeon, Korea (2008-04-08)
 35. T. Nakagaki, A. Tero, T. Saigusa and R. Kobayashi : “Functional networking by an amoeba”, NSC Winter Workshop 2008: Complex Nonlinear Dynamics ranging from Biology to Engineering, Hokkaido University (2008-03-08)
 36. 中垣 俊之、手老 篤史、小林 亮 : 「粘菌ネットワークの流量適応ダイナミクス」、第13回交通流のシミュレーションシンポジウム、名古屋大学 (2007-12-07)
 37. 小林 亮、弓木 健嗣、手老 篤史、中垣 俊之 : 「A Biologically Motivated Shortest Path Finding Problem」、数理解析研究所研究集会、京都 (2007-11-15)
 38. 中垣 俊之、手老 篤史、三枝 徹、小林 亮 : 「生物の賢さを生み出す情報処理のしくみ-アメーバの事例から-」、北海道大学創成科学シンポジウム、北海道大学 (2007-11-02)
 39. R. Kobayashi, A. Tero and T. Nakagaki : “Dynamical Synchronization in True Slime Mold - Maze Solving Amoeba -”, The 23rd Symposium of the Society of Population Ecology "Spatial Structure and Dynamics of Ecological System", Sapporo (2007-10-19)
 40. 中垣 俊之、高木 清二、手老 篤史、三枝 徹、小林 亮 : 「細胞行動のダイナミクスに学ぶ自律分散制御」、第一回SICE 生物制御システム調査研究会、早稲田大学 (2007-10-18)
 41. T. Nakagaki, S. Takagi, T. Saigusa, A. Tero and R. Kobayashi : “Optimization in an amoeboid system -Networking multiple food-locations-”, European Conference on Complex Systems, Dresden, Germany (2007-10-04)
 42. R. Kobayashi, A. Tero, T. Nakagaki and K. Yumiki : “A Biologically Motivated Shortest Path Finding Algorithm”, The Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics, Nagoya (2007-09-25)
 43. R. Kobayashi, A. Tero and T. Nakagaki : “A Biologically Motivated Shortest Path Finding Algorithm”, Mathematical Modeling and Analysis in Biological and Chemical Systems, Orsay, France (2007-09-04)
 44. 中垣 俊之、三枝 徹、手老 篤史、小林 亮 : 「Physarum solver: アメーバに学ぶ計算法-基礎と応用-」、第13回創発システムシンポジウム-相互作用を考える-、富山市 (2007-08-17)
 45. T. Nakagaki, A. Tero, R. Kobayashi and T. Saigusa : “Solving network problem by amoeba: dynamics and computation”, Conference on Unconventional Computing, Bristol, UK (2007-07-12)
 46. 中垣 俊之、手老 篤史、小林 亮 : 「アメーバ様生物粘菌の賢さとその自律分散のしくみ」、計測自動制御学会 システム・情報部会主催 第40回自律分散システム部会研究会、北海道大学 (2007-06-26)
 47. A. Tero, R. Kobayashi, T. Nakagaki and T. Saigusa : “Modeling of the adaptive network of true slime mold”, SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems, Snowbird, Saltlake City, USA (2007-05-29)
 48. 小林 亮 : 「計算するアメーバ -- 真正粘菌変形体 --」、京都算学会第3回研究会、由布市 (2007-05-13)
- [図書] (計3件)
1. 小林亮, 中垣俊之 : 真正粘菌の運動と知性, 理論生物学 (分担執筆), 共立出版, 176-200 (2011)
 2. 中垣俊之 : 粘菌-その驚くべき知性-, PHPサイエンスワールド新書, PHP研究所 (2010)総頁数 198
 3. 小林 亮 : フェーズフィールドモデル、シリーズ 数理生物学要論 巻2 「空間」の数理生物学 (分担執筆), 共立出版, 167-180 (2009)

[その他]

研究分担者の中垣と代表者の小林は、本研究期間中に真正粘菌の研究により、2回イグ・ノーベル賞を受賞した。

2008年 認知科学賞

2010年 交通計画賞

ホームページ等

<http://www.kobayashi-lab.jp/kobayashi/intro.html>

http://www.fun.ac.jp/staff/staff_comp/nakagakitoshiyuki.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 亮 (KOBAYASHI RYO)

広島大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：60153657

(2) 研究分担者

中垣 俊之 (NAKAGAKI TOSHIYUKI)

はこだて未来大学・システム情報工学部・教授

研究者番号：70300887

三浦 岳 (MIURA TAKASHI)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：10324617

(3) 連携研究者

()

研究者番号：