

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月14日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22654012

研究課題名（和文） 多粒子離散モデルの導入によるバクテリアコロニーパターン形成への数理的接近

研究課題名（英文） Mathematical approach to the bacterial colony pattern formation by the introduction of the many particles model

研究代表者

長山雅晴（NAGAYAMA MASAHARU）

金沢大学・数物科学系・教授

研究者番号：20314289

研究成果の概要（和文）：

バクテリアコロニー形成のモロフォロジーダイアグラムを数理モデルによって再現するために、連続モデルと粒子モデルからのアプローチによってパターン形成問題を研究した。非線形拡散を導入した連続モデルにおいては5種類のパターンを再現することはできたが、モロフォロジーダイアグラムを完全に再現することはできなかった。また、モロフォロジーダイアグラムの再現が可能のある連続場での多粒子モデルの構築を行った。

研究成果の概要（英文）：

We studied the problem of pattern formation by the approach from a continuous model and a particle model to reproduce the morphology diagram of bacterial colonies pattern formation by mathematical models. We were able to reproduce five kinds of patterns in the continuous models with non-linear diffusion term, but were not able to completely reproduce the morphology diagram. In addition, we built the many particles model in continuous field with the possibility of the reproduction of the morphology diagram.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	0	1,200,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,200,000	300,000	2,500,000

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：反応拡散系，粒子運動モデル，モロフォロジーダイアグラム，数理モデル

## 1. 研究開始当初の背景

1994年，松下貢教授らによって「栄養濃度」と「寒天培地の柔らかさ」に依存して5つの枯草菌コロニーパターンを生じることが報告された。しかし，生物種が作るパターン形成のため，枯草菌の対応する実験環境変化に限界があり，パターン形成機構に対す

る実験からの解明はなされなかった。そのため，理論的側面からコロニーパターン形成機構を解明する研究が行われ，反応拡散系をベースにした数理モデルからのアプローチが多くなされてきた。しかし，今日まで5種類全てのパターン（DLAパターン，イーデンパターン，同心円パターン，円盤パターン，DBMパターン）のモロフォロジーダイアグラムを

再現する数理モデルは構成されておらず、数理的視点からパターン形成機構を解明する問題は未解決であった。特に、これまでの研究ではイーデンパターンと同心円パターンの再現が困難となっていた。申請者は連携研究者である松下貢教授と共同で実験動画を詳しく観察することから、イーデンパターンと同心円パターンでは枯草菌個々の運動が重要であることがわかってきた。そこで、これまでの数理モデルでは考えられていなかった枯草菌個々の運動機構を考慮した数理モデルを構成することで5種類の枯草菌パターンを再現し、パターン形成機構を数理的に解明することができるのではないかと考えた。

さらに、セラチア菌を用いた実験においても5種類のパターンが確認されたが、そのモロフォロジータグラムは枯草菌のモロフォロジータグラムとは大きく異なっていた。このようにバクテリア種に依存したコロニーパターン形成を理解するためにも数理モデルを用いた統一的な理解が必要であると着想に至った。

## 2. 研究の目的

枯草菌が形成するコロニーパターンの形成機構に対して数理モデルを用いてモロフォロジータグラムを再現することによって、数理的にパターンの形成機構を理解することである。

本研究では、反応拡散系モデルを拡張した新しい数理モデルを提案し、5種類のパターンを再現することが連続モデルによって可能であるか検証することを目指した。また、1個体のバクテリアの運動性に着目し、実験環境に依存した運動変化と成長形態、分裂速度を考慮し、さらに粒子間相互作用もバクテリア特有の相互作用を記述する相互作用項を導入した粒子モデルを考えた。この粒子モデルと栄養濃度場の連続モデルを錬成することによって数理モデルを構築し、モロフォロジータグラムを再現し、バクテリアコロニー形成の本質がバクテリアの運動形態であることを示唆することを目指した。

## 3. 研究の方法

本研究では、これまでのバクテリアコロニーパターン形成の数理モデル化に用いられてきた反応拡散系の拡張により、モロフォロジータグラムを再現できる可能性があるのか検証することを試みたと同時に、バクテリアの運動を個体群密度による連続場として取り扱うのではなく、個々のバクテリアの持つ運動性を考慮した多粒子モデルを構築することによってモロフォロジータグラムを再

現し、培地の堅さと栄養濃度に依存した運動性の変化と成長速度・分裂頻度の変化が異なるパターンを生み出すことを明らかにすることを試みた。

連続モデルについては、栄養濃度とバクテリア密度によってバクテリアの環境が変化すると仮定し、環境指数という概念を導入した。また、バクテリアの状態として三状態を仮定し、それぞれの状態において異なる数理モデルを構築した。数理モデルに対する数値計算からモロフォロジータグラムを求め、数理モデルの可能性を検証した。

粒子モデルについては、1個体バクテリアの観察実験から得られている事実から粒子の運動方程式を構築し、栄養濃度場の連続モデルと錬成することによって数理モデルを構築した。また、バクテリアを数粒子の剛体として表すことによって成長と分裂を表現する数理モデルを構築した。さらに、バクテリア同士の相互作用を考え、実験観察に見られる運動が再現できるような相互作用項を与えた。この多粒子系モデルの数値計算によって得られた結果に対して平均的な運動運動を求め、その運動が再現できるような平均運動粒子モデルの構築を目指した。

## 4. 研究成果

最初に、枯草菌コロニーのパターン形成に

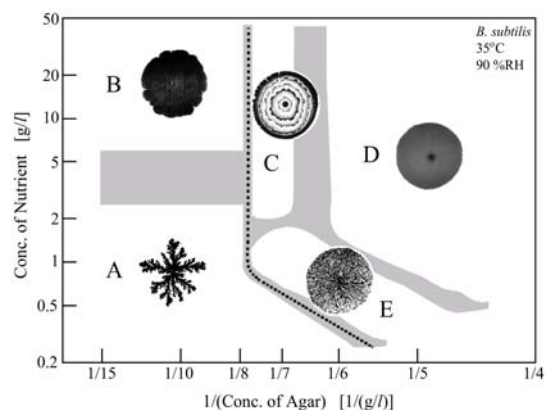


図1. 枯草菌コロニーパターンのモロフォロジータグラム、横軸が培地の柔らかさ、縦軸が栄養濃度

対するモロフォロジータグラム(図1)を理解するために数理モデルの構成を行った。ここでは、これまでの研究報告を基にした従来から研究されている反応拡散系を基板とした数理モデルを用いた研究と個々のバクテリアの運動を粒子運動として近似し、個々のバクテリアの小規模集団を粒子として近似した数理モデルを考えた。

反応拡散系モデルにおいては同心円パター

ンとイーデンパターンの再現に重点を置いて数理モデル化を行った。我々は、これまでの研究報告の中でバクテリアの状態に応じて非活性バクテリアと活性バクテリア（移動と分裂を行うバクテリア）に区別していた数理モ

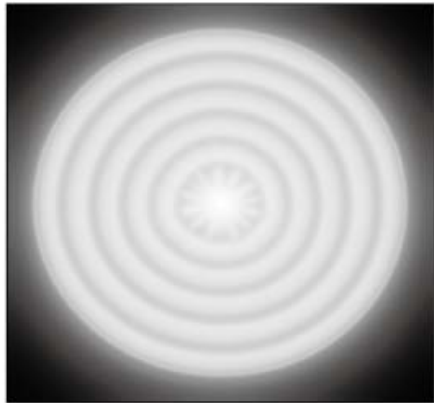


図2：我々が構築した数理モデルに現れる同心円パターン

デルに対して、分裂バクテリアと移動バクテリア、休眠バクテリアとバクテリアを三状態



図3：我々が構築した数理モデルに現れるイーデンパターン

に分離した数理モデルを考えた。ここで、バクテリア密度と栄養濃度に依存した環境指数を導入し、分裂バクテリアと移動バクテリア、休眠バクテリアの間の状態転移に対して（1）分裂バクテリアは、環境指数が低くなると移動バクテリアに遷移する、（2）移動バクテリアは環境指数が高くなる分裂バクテリアに遷移し、栄養濃度とバクテリア個体群密

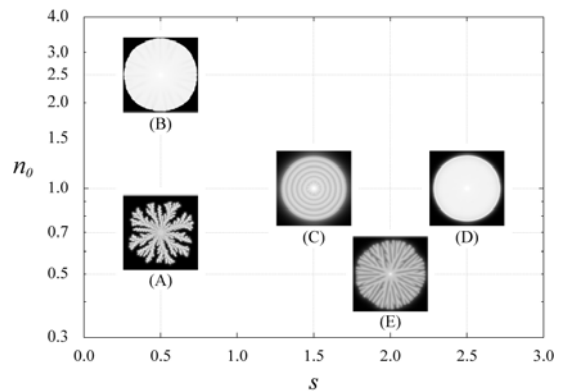


図3：数理モデルによって得られたモロフォロジーダイアグラム、横軸は線形拡散項の係数、縦軸は初期栄養濃度。

度が減少すると休眠バクテリアに遷移する、

（3）休眠バクテリアは移動バクテリアにも分裂バクテリアにも遷移しない、という仮説を与え、数理モデルを構築した。また、（4）移動バクテリアは線形拡散と環境指数に依存した非線形拡散の両方の効果で移動する、

（5）分裂バクテリアはバクテリア密度と環境変数に依存した非線形拡散で動く、と仮定した。さらに、（6）分裂はバクテリア密度に依存して飽和するとした。これらの仮定をから数値モデルを構築した。数理モデルに対する数値シミュレーション結果から実験結果と定性的に同じ同心円パターン（図2）とイーデンパターン（図3）を再現することに成功した。この結果から、バクテリア個体群密度は線形拡散と非線形拡散の両方の効果によって移動していることが示唆された。この数理モデルを用いて、実験に対応するパラメータ（横軸に拡散係数、縦軸に初期栄養濃度）を変化させたモロフォロジーダイアグラムを求めた。その結果が図4である。この結果から、実験結果と非常に近いモロフォロジーダイアグラムが得られたことがわかるが、同心円パターンの出現する範囲がかなり狭く、栄養濃度の上昇と共に同心円パターンは出現しなくなり、実験結果（図1）を再現したとは言い難い。このことから、バクテリア転移の仮定（1）～（3）は必要であるが、転移の非線形性が非常に重要であることが予想される。非線形性に注目して再度連続モデルを改良し、モロフォロジーダイアグラムの再現することが今後の課題である。

粒子モデルにおいては、最初に、バクテリアのランダム運動を記述するために並進運動と回転運動を記述する運動方程式を導入した。実験結果から、バクテリア個体同士が衝突

した場合、バクテリア同士は反発するのではなく、運動してきた方向とは異なるある方向にそろって動くこと場合と反対方向に動く場合が観察されている。そこで、バクテリア粒子の相互作用として衝突したとき、2つの粒子の並進運動のベクトルのなす角度と和から運動方向を与え、相互作用によって回転方向が変化するように数理モデルを構築した。また、バクテリアの成長と分裂に対する数理モデルを構築するために、実験観察から、(2-1) イーデンパターンやDLAパターンではバクテリアは細長いスパゲティ状になること、(2-2) 円状パターンやDBMパターンではバクテリアは粒子的な形状を持っているが、分裂時には楕円状に伸びて分裂することが知られている。そのような形状を考慮するために、バクテリア1個体を数個の粒子による剛体近似で表し、バクテリア運動モデルを構築した。そのモデルに分裂機能を持たせることで個体バクテリアモデルとした。分裂機能付き剛体運動モデルを多数用意することで多粒子バクテリア運動モデルとした。このモデルに対して、バクテリア間の相互作用を導入し数値計算を行った(図5)。

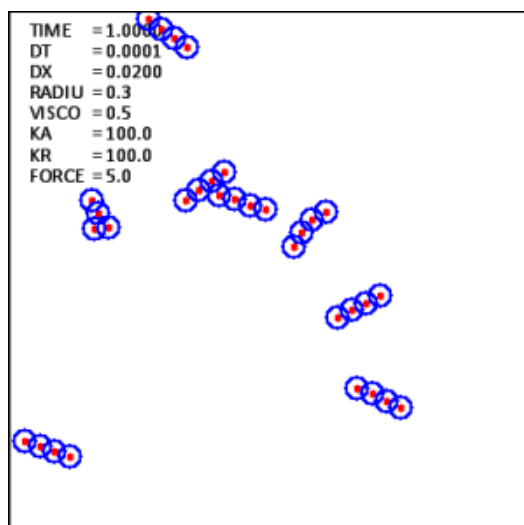


図5：バクテリアを剛体近似した数理モデルの計算結果

次に、枯草菌小集団の数理モデル化について研究を行った。ここでは枯草菌1個体モデルの数値計団運動を一つの粒子として考えたときの粒子間相互作用を記述する数理モデルを構築した(図6)。このモデルに分裂効果を導入し、栄養場の反応拡散系と融合した数理モデルを使って枯草菌コロニーパターン形成のモロフォロジーダイアグラムの再現を目

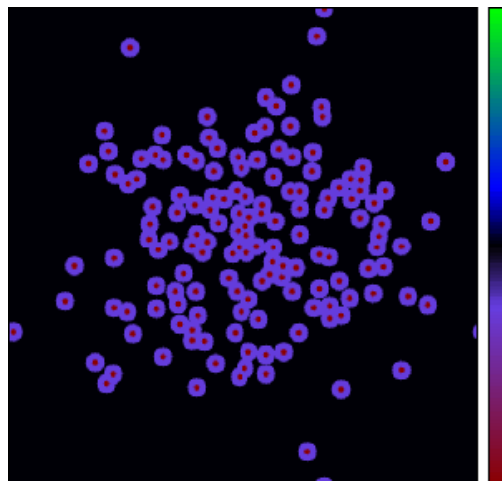


図6：分裂を伴うバクテリア小集団粒子モデルの数値計算結果

指して数値計算を行った。その結果、同心円パターン以外のパターンを再現することに成功した。しかしながら、寒天媒質の堅さ(粒子運動の抵抗)と寒天中の栄養濃度の2パラメータによるモロフォロジーダイアグラムとしてイーデンパターン、DBMパターン、DLAパターンを再現することができなかった。すなわち、「寒天の堅さに依存して相互作用の関数形を変化させること」や「栄養濃度に依存して分裂に対する関数形を変化させること」によって円盤パターン、イーデンパターン、DBMパターン、DLAパターンを再現することしかできなかった。この研究結果は、相互作用関数や分裂が栄養濃度場に依存している可能性を示唆しているとも考えることができる。

これらの結果を踏まえると、反応拡散系モデルと多粒子モデルに対して相互作用を考慮した拡散(運動性)や栄養濃度に依存した分裂に対応する関数形を再考することによってモロフォロジーダイアグラムを再現することが可能となるのではないかと考えられる。

今後は数理モデルに対して栄養濃度と運動性に依存した新しい非線形性を導入してモロフォロジーダイアグラムの再現を目指す。そしてバクテリアコロニー形成機構を理論面から明らかにすることを目指す。

## 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)

[学会発表](計2件)

- ① 藤部裕太, 井倉弓彦, 長山雅晴, バクテリアコロニーのパターン形成に対する数理モデル, 応用数学合同研究集会, 龍谷

大学, 2010年12月17日, 龍谷大学 (滋賀県)

- ② 井倉弓彦, 藤部裕太, 長山雅晴, バクテリアコロニーの数理モデル, 日本応用数学会, 2010年9月7日, 明治大学 (東京都)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

長山 雅晴 (Nagayama Masaharu)  
金沢大学・数物科学系・教授  
研究者番号: 20314289

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

長尾 秀実 (Nagao Hidemi)  
金沢大学・数物科学系・教授  
研究者番号: 30291892

松下 貢 (Matsushita Mitsugu)  
中央大学・理工学部・教授  
研究者番号: 20091746

北畑 裕之 (Kitahata Hiroyuki)  
千葉大学・理学研究科・准教授  
研究者番号: 20378532