

2009年 生物学奨励賞（照井賞）受賞



生物由来制御アルゴリズムの工学的応用に関する研究

滝口 昇



Engineering application of the control algorithm derived from organisms

Noboru Takiguchi (School of Natural System, College of Science and Engineering, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192) Seibutsu-kogaku 88: 108-113, 2010.

はじめに

生物は外界からの刺激を感知・処理することで周囲の環境を認識する。中でも化学感覚は外界から情報を取り込むための重要な窓口の一つであり、生物が環境の快適さを判断するためにはなくてはならないものである。生物の行動が環境情報の感知を一つの引き金として起こることを考えると、生物が化学刺激をどうやって受容するか、またどのような処理により最終的に環境を判断しているのかを理解することは生物を「知る」上で重要である。しかしながら、単細胞生物のような比較的単純な情報処理系しか持たない生物とは異なり、脳神経系の発達した生物においては、入力としての化学刺激と出力としての行動が必ずしも一対一の対応ではなく、嗜好性や経験によってその処理機構が容易に組み変わる点で興味深い対象である。これら処理機構による処理結果が行動として現れることを考えれば、個体の行動から逆にそこに内在する処理機構を垣間見ることができると考えられる。特にすべての生物において、化学刺激は生存に関わる探索行動をする上で重要な役割を果たしていることから、著者らはこの化学刺激と探索行動との関係を統合的に解析することで、情報処理機構について明らかにするとともに、入力情報から最終的な出力としての行動に至る一連の処理機構について明らかにしようとする研究に取り組んできた。本項では、これらの研究成果について紹介したい。

単細胞生物

大腸菌の機能ルールと定性的シミュレーション 筆者らは、最も単純な生命体である細菌の情報処理系、特にリン酸認識分子機構や細菌の走化性についての解明結果と、これまで大腸菌に関して蓄積されてきた知見を整理し、機能ルールデータベースを作成し、定性的なシミュレーションツールとしてバーチャル大腸菌 (virtual E. coli system 略称 VEST) と呼ぶコンピュータプログラムを作成してきた。このプログラムにおいては、大腸菌のアルゴリズムをより一般的な言葉を使って機能ルールと呼んでいる。大腸菌の機能ルールは、図1に示すように、①環境からのストレスの有無に関わらず、細胞が

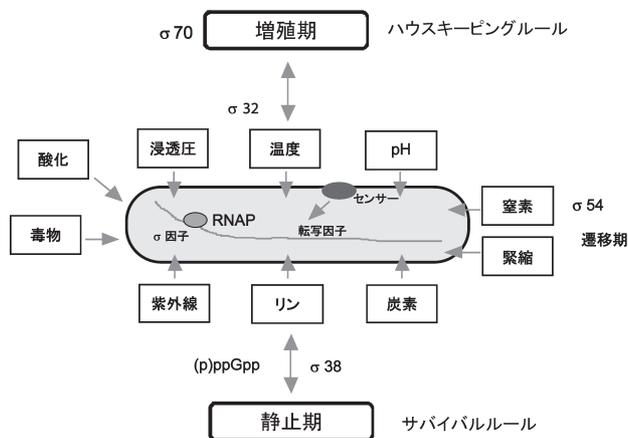


図1. 大腸菌の機能ルール

増殖したり生命活動を維持したりするのに必要なハウスキーピングルール、②さまざまなストレスに応答し、危機を回避するためのストレスレスポンスルール、および③危機回避はもはや困難となり、ひたすら耐えて生き延びるために使うサバイバルルール、の3つのグループに整理することができる。

ハウスキーピングルールには、生体物質の合成や活動エネルギーを得るための代謝などに関する機能ルールが含まれる。ハウスキーピングルールの多くは、代謝マップなどとしてよく研究されている<sup>2)</sup>。ストレスレスポンスルールには、エネルギー源となる有機物の枯渇、リンや窒素などの栄養物の欠乏、pH、浸透圧や温度の変化、酸化、毒物や紫外線など有害なストレスに応答するための機能ルールが分類される。筆者らは主なストレスとして10種類のストレス<sup>3)</sup>について主要なストレスレスポンスルールの抽出を行った。大腸菌がこれらの機能ルールを駆使しても、ストレスによる被害を避け難くなったとき呼び出されるものを、サバイバルルールとしてまとめた。

大腸菌におけるリンの同化と代謝に関して、パラメータの問題を含まない定性的なシミュレーションとパラメータの問題を含む定量的なシミュレーションを比較することで、それぞれが有する特徴と問題点について検討を行ったところ、以下のことが明確になってきた。定性的なシミュレーションは、既知情報を整理し視覚的に表現することで生命現象の流れの前後関係を把握し易くなり、また流れのなかで抜けている部分を明らかにすることができるため、新たな発見の手助けをするツールとして利用できると考えられる。対して定量的シミュレーションは、未解明な情報が加わったモデルではパラメータの値が決定しきれないため意味のないものになってしまう。しかし、既知情報の範囲内でモデルを構築しシミュレーションを行えば、生命現象の各物質の変化を時間的、定量的に表現するのに効果的であると考えられた。今後は定性的、定量的シミュレーションそれぞれの利用欠点をよく把握した上でシミュレーションを行う必要がある。

**大腸菌走化性シミュレーション** 走化性大腸菌は鞭毛モーター回転させて泳ぐことができ、グルコースなどの誘引物質を感知すると、泳ぎのパターンを変えて誘引物質に集積する。大腸菌は体の前後左右で化学物質の濃度差を感じとるには小さすぎるため、誘引物質の濃度勾配を泳ぎながら感知して、誘引物質の濃度が増加する方向を探知するアルゴリズムをもっている。より詳しく言うと、現在と過去の地点における誘引物質の濃度を比較して、もし現在の濃度が過去のそれよりも高ければ、自

分が誘引物質の濃度が増大する方向に進んでいることを知るわけである。このことは、大腸菌にも現在と過去の濃度を比較するのに必要な記憶と演算能力が備わっていることを意味する<sup>4)</sup>。この大腸菌の探索行動のアルゴリズムについては、共同研究者である広島大学の辻教授らにより移動ロボットの行動制御への応用が試みられている<sup>5-7)</sup>。

**ゾウリムシの応答行動** ゾウリムシ (*Paramecium caudatum*) は、長さ100~300  $\mu\text{m}$ 、幅30~70  $\mu\text{m}$ と一般細胞としては大きい単細胞の真核生物であり、細胞表面に存在する無数の繊毛により自由に遊泳を行っている。ゾウリムシは単細胞であるため、多細胞生物が特殊に分化した細胞または細胞群で行っている刺激の受容、伝達、統合、運動性反応などをすべて一つの細胞で処理している。ゾウリムシの応答行動は、ゾウリムシの膜電位の変化によって、繊毛の打ち方が変化することで行われる。このためゾウリムシは細胞内記録の実験対象として昔から用いられている。機械刺激および電気刺激に対する応答については、電気生理学的な解析も多くされている<sup>8-11)</sup>。ゾウリムシはまた、多くの化学物質に対して走化性を示すことが知られており、化学刺激応答についても、近年どのように情報が処理されているのか解明されつつある<sup>12)</sup>。筆者らは、ゾウリムシが2,4-Dから忌避することを新たに発見するとともに、この応答行動が明らかに2,4-D刺激に応答して生じる膜電位変化に起因するものであることを、電気生理学的手法により示した(図2)<sup>13)</sup>。また、化学刺激応答について遊泳パターン、膜電位変化、膜イオン電流の点から解析し、機械的刺激との比較を行った結果を基に、辻研究室と共同で応答行動のシミュレーションや移動ロボットの行動制御への応用についての研

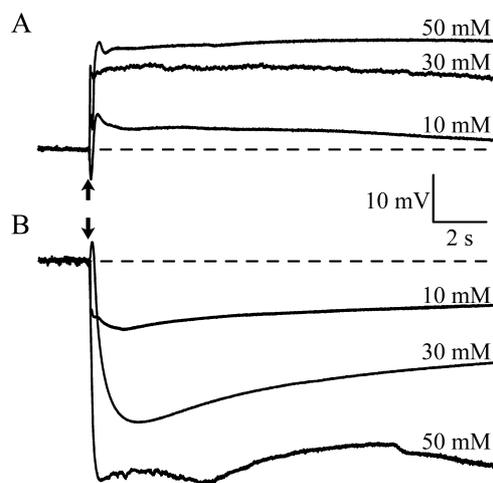


図2. 2,4-D刺激に対する膜電位変化。(A) 前方からの刺激、(B) 後方からの刺激。矢印は刺激を与えた時間、点線は静止電位を表す。

究も行った<sup>14-16)</sup>。大腸菌の走化性アルゴリズムを基にした行動制御では、現在と過去の地点における誘引物質や忌避物質の濃度を比較するため一度その領域に侵入する必要があるのに対して、ゾウリムシのアルゴリズムの場合、刺激の絶対値を評価することが可能であり、また刺激の位置により膜電位の応答が異なるため、化学物質の存在する領域に完全に侵入する前に状況を判断することが可能である。これは、危機回避の観点から、より優れた行動制御であると言える。

### 高等生物

**嗅覚情報処理研究の現状** 嗅覚は哺乳類の生活上非常に重要な役割を担っており、食物を認識、識別することに始まり、危険の探知、仲間や親、子供の認知、そしてテリトリーを維持することなどさまざまな社会的な行動のシグナルとして、においの情報を利用している。嗅覚系が異なるにおいをどのように認識して識別するのは、嗅覚研究の分野における大きな問題である。現在、嗅上皮や嗅球におけるにおいの受容について多くのことがわかってきている<sup>17)</sup>。においの情報は、まず鼻腔内にある嗅上皮の嗅細胞に発現する嗅覚受容体で受容される。この嗅覚受容体はヒトで347種あることが分かっており、モデル生物の代表であるマウスにはその約3倍の1000種が確認されている<sup>18,19)</sup>。嗅細胞は受容したにおい分子の情報を電気信号に変換し、軸索を介して嗅球の糸球体へと伝える。糸球体は末梢からのにおい情報を脳の高次領域へと伝える入口となるとともに、においの情報が最も収束している場所でもある。糸球体の応答パターンは、それぞれのにおい物質に特有のパターンを示すことがわかっており、その嗅球で得られるにおい分子の構造などの情報が、特定のにおいの応答パターンを形成し、においの認識に重要な貢献をしていることが分かってきている<sup>20)</sup>。一方、特定のにおい物質に長期にさらされることにより順応したり<sup>21)</sup>、嗅球上のにおいの応答パターンが学習によって変容したりすることも報告されている<sup>22)</sup>ことから、におい物質に対する経験が、においの認識に対し何らかの影響を与えていることが予想される。しかしながら、受容したにおいの情報がどのような作用機序に基づき認識され、識別されているのかはまだ実態がつかめておらず、多方面からの議論を重ねていかなければならない。

**行動から嗅覚情報処理機構を探る** 嗅球での応答パターンが違えば、すべてのマウスがにおいの認識・識別が可能であると言ってもよいのであろうか。実際に「においを認識し、識別する」というのは、非常に不明な点が多く、著者らはこれを明らかにするためには行動レベ

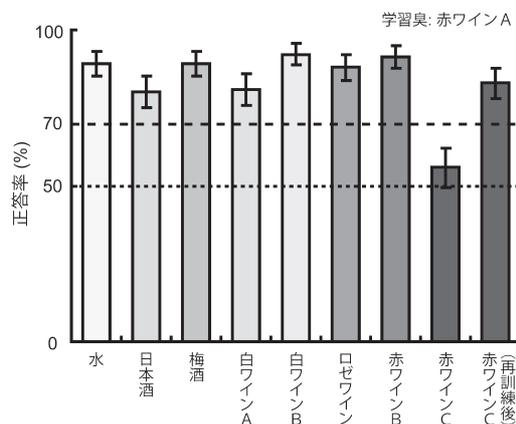


図3. マウスによる酒類のにおい識別

ルでの解析が不可欠であると考えている。また脳神経系の発達した生物においては、入力としての化学的刺激と出力としての行動が必ずしも一対一の対応ではなく、嗜好性や経験（学習・記憶）によってその対応状況が容易に組み変わる点で興味深い。これらを含んだ嗅覚情報処理機構による処理結果が行動として現れてくることも考えれば、個体の行動から逆にそこに内在する処理機構を垣間見ることができると考えている。

そこで著者らは、Y字型迷路 (Y-maze assay) を用いてマウス (C57BL/6J) が種々のにおい物質を識別する行動を解析することで、においの認識や識別に関わる高次の情報処理機構を探っている。まず著者らは、Y-mazeを用いて酒類のにおいに対するマウスの行動実験を行った (図3)。学習させるにおいとして赤ワインAを用い、マウスに赤ワインAと水のにおいを識別できるように学習を行わせ、その後、赤ワインAと各種酒類との識別実験を行った。

マウスは質の異なるいくつかの酒類のにおいから特定の赤ワインAのにおいを識別し、これを選択することができた。しかしながらその質が似通っていた場合 (赤ワインC) には、個体によって識別ができたりできなかったり、識別ができて不正解を選択してしまったりと、その挙動はさまざまであった (表1)。このことは複合臭の認識方法が個体によって異なっていることを示している。このことについて著者らは、マウスは受容に至ったにおい分子の情報全てを一様にとらえるのではなく、そ

表1. マウス個体ごとの識別率 (酒類)

マウス	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
学習前	75	79	54	58	50	67	67	63	17	29	56±6
学習後	96	88	79	83	88	88	92	88	71	58	83±4

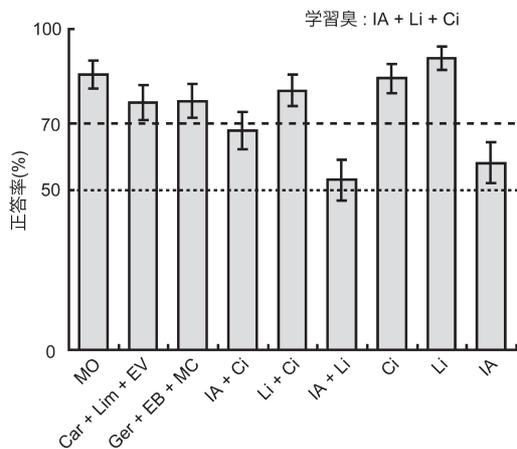


図4. マウスによる純物質およびそれらの混合臭の識別. MO, ミネラルオイル; IA, isoamyl acetate; Li, linalool, Ci, citrate; Car, carvone; Lem, lemonene, EV, ethyl valerate, Ger, geraniol; EB, ethyl butyrate; MC, methyl caproate.

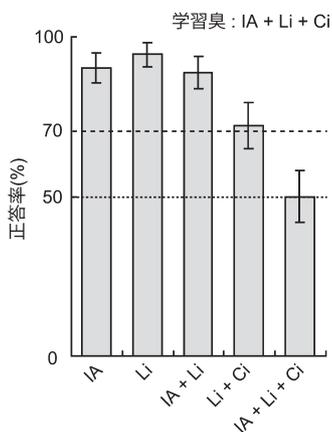


図5. 再学習後の正答率の変化

の一部により重きをおいた認識を行っているのではないかと考えている。

純物質およびそれらの混合物を用いた実験においても同様の結果が得られている。図4はマウスに isoamyl acetate, linalool, citrate の混合臭（各5%になるようにミネラルオイルに溶解、今後 IA+Li+Ci と呼ぶ）とミネラルオイルを識別できるように学習させたマウスを用いて、IA+Li+Ci と他のにおいの識別を行わせた結果である。IA を含むにおいと識別させた場合に、明らかに正答率が低下している。これはマウスが IA のにおい情報に選択的注意を向けていることを示しており、IA はマウスの注意を引きやすい（インパクトのある）においであることが分かる。もちろん、マウスが Li や Ci のにおいを感知できないわけではない。IA+Li+Ci と IA とを識別できるように再学習を行うと、数日の学習で正しく識別できるようになる（図5）。これは、IA 以外のおいも感知で

表2. 再学習後のマウス個体ごとの識別率（純物質）

マウス	A	B	C	D	E	F
正答率	83	71	63	83	58	75

きることを示している。このマウスを用いて識別を行わせると、確かに IA を含むにおいを正しく識別できることが分かる。しかしながら、一部のマウス (C, E) は Li+Ci との識別がうまくできなくなっていた（表2）。これら2匹のマウスは、これまで IA に向けていた選択的注意を、Li+Ci に向けることで IA+Li+Ci と IA を識別できるようになったと考えられる。一方他のマウスは IA+Li+Ci 全体の情報を用いて識別していたため、IA+Li+Ci と Li+Ci の識別も正しくできていたと考えられる。このことは、酒類の識別において見られていた識別能のばらつき、いわゆる個体差が、選択的注意の形成の違いによって生じている可能性を示唆している。

以上のことから、生物のにおい情報処理においては、受容した多様なにおい情報すべてに対し情報処理を行うのではなく、ある限られた範囲のにおい情報に注目することで処理負荷を軽減すると共に高速化を図る機構（選択的注意）が存在することが明らかとなった<sup>23)</sup>。また、においの識別能には個体差があり、難易度の高い課題を与えることで初めてその多様性が表出することもわかってきた。

しかしながら、この実験系から得られる情報にはにおい識別の正答率のみとなってしまう、Y-maze 内でのマウスがとるさまざまな行動に関する情報は、結果的に無視されてしまうことになるため、従来使用されなかった情報の中から重要な情報を抽出することを目的とし、ビデオイメージング解析システムの構築も行っている。

**におい情報処理における選択的注意** 著者らの解析から、マウスがにおいを識別する時、におい情報をすべて利用するのではなく、その一部分に注目していることが初めて示された。受容した情報の一部に注目し、他の余計な情報を切り捨てるという概念は“選択的注意”と呼ばれ、視覚や聴覚の分野ではよく知られている。また、この嗅覚系における選択的注意は学習によって、変容し得るようである。さらに同じにおいであっても、個体によってその情報処理の仕方に差異があることが示唆された。また、トレーニングを重ねることで、識別困難な課題を克服できるようになったことから、においの情報処理の仕方は変容しうることを示唆された。嗅覚においても、このアテンションの概念は存在していると考えられている。生物は多種多様なにおいが混在する環境において、その一部を意味のあるまとまりとして捉えて、特

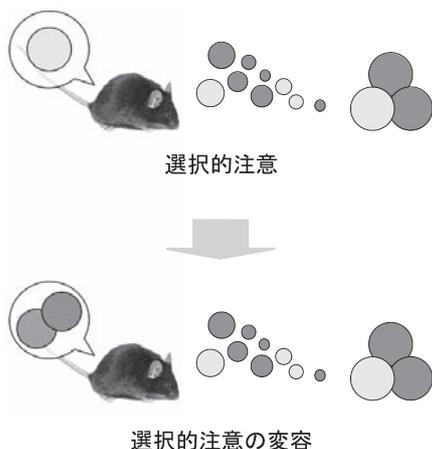


図6. 選択的注意とその変容

定のにおいとして認識し、知覚していると考えられている<sup>24)</sup>。著者らの示した結果は、この考えをさらに推し進め、マウスが特定のにおいを認識する時、そのにおいの特徴的な一部分に選択的注意を向けて、それ以外の情報を無視している可能性を示唆している(図6)。この選択的注意によって嗅覚系で処理すべき情報量を減らすことで、識別という行動が効率的に行われているのかもしれない。

**マウスの嗅覚系モデルの構築** 著者らはこの機構をバイオプロセスに応用することで、新規制御系を構築しようと試みている。そのために解剖学的知見に基づいたマウス嗅覚系のモデルを構築し、シミュレーションを行っている。モデルの概要を図7に示す。図7において、R層はにおい分子を受容する受容体層、B層は嗅球、P層は前方梨状葉、Z層は識別結果を出力する後方梨状葉層である。各層はニューロンモデルで構成され、解剖学的知見に基づいて接続した。接続の強さは、学習によって変化するものとした。学習の制御は、高次脳で処理されると考えられている。本モデルでは、高次脳を簡略的に自信度  $C(t)$  としてモデル化し、識別結果が正しいときは  $1/n$  ごとに増加し、不正解のときは  $1/n$  ごとに減少するものとした。なお  $n$  は、自信度の変化のしやすさを表す定数である。自信度がある閾値を超えると、P層からB層への抑制が行われる。ここで構築したマウスの嗅覚系モデルを用いてシミュレーションを行い、選択的注意現象の確認を行ったところ、提案モデルがマウスの選択的注意を再現できること、抑制性接続が選択的注意の形成に関係することが確認できた。

### おわりに

生物を一つの工学的な制御システムとして捉えることで、外界情報、記憶情報と行動との関わりやそれらの選

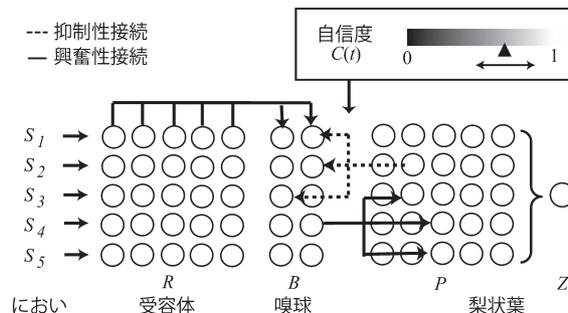


図7. 選択的注意を表現するための嗅覚系モデル

択機構を系統的に再構築することが可能になる。また、におい識別と探索行動焦点を当てることで、記憶、認知、情動と行動との関わりを明らかにできる可能性がある。とくに下等生物において化学感覚は主に定型的な応答行動の選択に用いられているため、同様に環境情報に応じて定型的な運転方策を選択するプロセスの運転に対して、新規のプロセス制御法が見いだされる可能性がある。

また著者らは、マウスのにおい識別機構に選択的注意という概念が存在していることを明らかにし、この選択的注意によって嗅覚系で処理すべき情報量を減らすことで、識別という行動が効率的に行われている可能性を示してきた。また、選択的注意を再現できるにおい識別シミュレーションモデルの構築が可能であることも示してきた。今後は、本におい処理機構、とくににおい識別における選択的注意の機構は、観測値を自発的に選択することで認識性能や応答性を高めることが可能となるような新規プロセス制御系への応用が期待され、現在進めているコンピュータモデル化とシミュレーション通じて生物由来制御アルゴリズムの工学的応用につなげていきたいと考えている。

本研究は全て広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻細胞分子機能学および細胞機能工学研究室において実施されました。当研究室で研究を行うに当たりさまざまな御指導・御支援頂きました大竹久夫教授(現大阪大学教授)、加藤純一教授、黒田章夫教授、池田幸助教授(現宇都宮大学教授)、そして共同で研究を遂行してくれた学生諸氏に深く感謝申し上げます。さらに研究遂行に当たり数多くの御助言、御助力を頂いた広島大学大学院工学研究科の辻敏夫教授をはじめとする諸先生ならびに共同研究者の方々に心より御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) 大竹久夫: シミュレーション, **20**, 31-36 (2001).
- 2) 日本生化学会編: 細胞機能と代謝マップ, 東京化学同人 (1997).
- 3) Neidhardt, F. C. (ed): *Escherichia coli and Salmonella* 2nd

- ed., ASM Press (1996).
- 4) 諸星知広, 辻 敏夫, 大竹久夫: 計測自動制御学会論文集, **34**, 1731–1738 (1998).
  - 5) 辻 敏夫, 坂根 彰, 福田 修, 金子 真, 大竹久夫: 日本機械学会論文集C編, **68**, 2687–2694 (2002).
  - 6) 辻 敏夫, 橋上幸治, 金子 真, 大竹久夫: 電気学会論文誌C, **122**, 201–207 (2002).
  - 7) Tsuji, T., Suzuki, M., Takiguchi, N., and Ohtake, H.: *Artificial Life*, Early Access published January 12, 2010, doi: 10.1162/artl.2010.16.2.16203.
  - 8) 内藤 豊: 単細胞動物の行動, 東京大学出版会 (1990).
  - 9) Naitoh, Y. and Eckert, R.: *Science*, **164**, 963–965 (1969).
  - 10) Ogura, A. and Takahashi, K.: *Nature London*, **264**, 170–172 (1976).
  - 11) Ogura, A. and Macheimer, H.: *J. Comp. Physiol. A*, **135**, 233–242 (1980).
  - 12) Valentine, M., Yano, J. and Van Houten J. L.: *Jpn. J. Protozool.*, **41**, 1–7 (2008).
  - 13) Takiguchi, N., Tajima, T., Asayama, K., Ikeda, T., Kuroda, A., Kato, J., and Ohtake, H.: *J. Biosci. Bioeng.*, **93**, 416–420 (2002).
  - 14) 平野 旭, 辻 敏夫, 滝口 昇, 大竹久夫: 計測自動制御学会論文集, **41**, 351–357 (2005).
  - 15) 平野 旭, 辻 敏夫, 滝口 昇, 大竹久夫: 計測自動制御学会論文集, **42**, 1252–1259 (2006).
  - 16) 平野 旭, 辻 敏夫, 滝口 昇, 大竹久夫: 日本機械学会論文集, **73**, 2757–2764 (2007).
  - 17) Mori, K., Nagao, H., and Yoshihara, Y.: *Science*, **286**, 711–715 (1999).
  - 18) Zhang, X. and Firestein, S.: *Nature Neurosci.*, **5**, 124–133 (2002).
  - 19) Young, J. M., Friedman, C., Williams, E. M., Ross, J. A., Tonnes-Priddy, L., and Trask, B. J.: *Human Mol. Genet.*, **11**, 535–546 (2002).
  - 20) Mori, K., Takahashi, Y. K., Igarashi K. M., and Yamaguchi, M.: *Physiol. Rev.*, **86**, 409–433 (2006).
  - 21) Kurahashi, T. and Menini, A.: *Nature*, **385**, 725–729 (2003).
  - 22) Salcedo, E., Zhang, C., Kronberg, E., and Restrepo, D.: *Chem. Senses*, **30**, 615–626 (2005).
  - 23) Takiguchi, N., Okuhara, K., Kuroda, A., Kato, J., and Ohtake, H.: *Chem. Senses*, **10**, 283–290 (2008).
  - 24) Wilson, D. A. and Stevenson, R. J.: *Trends Neurosci.*, **26**, 243–247 (2003).