化学誘引物質による集合行動の数理モデル

大阪女子大学基礎理学科 江 副 日出夫

Aggregation of insect larvae with secreting pheromone is studied by chemotaxis-random walk model (CR-model), in which the location of each individual is followed. If the number of individuals is mildly large (several tens), the model's behavior is different from the one predicted by the corresponding reaction-diffusion model (RD-model). Next, directed and random movement of a single cluster of animals is analyzed. Pheromone produced by a cluster tends to slow down the movement of the cluster. A formula for the magnitude of such effect (friction) is derived using approximation.

reaction-diffusion equation/random walk/chemotaxis/aggregation

1. はじめに

培養細胞, バクテリア, 細胞性粘菌, 昆虫などが化学誘引物質を分泌しながら互いに寄り集まる行動の数理モデルは, Keller と Segel による細胞性粘菌の研究^{1,2)}以来, 現在まで反応拡散方程式を用いた様々なモデルが考えられてきた。それに対して, 筆者らは, 個体密度のかわりに個体各々の位置の変化を追うモデル(走化性乱歩モデル)を用いて集合行動を解析し, 反応拡散モデルとは異なる挙動を示すことを明らかにした。また, 走化性乱歩モデルでは個体が寄り集まったクラスターの動態が重要だが, その特徴的な2つの動き(定向運動とランダムドリフト)について, 新しい近似法を導入することにより理論的な解析を行なった結果を紹介する³⁾。最後に, このような個体ごとの情報を直接に扱うことで集団全体のふるまいをみるモデル (IBM) について概説する。

2. 反応拡散方程式

反応拡散方程式の生物現象における応用は, 生物の個体発生の際の手足・表皮の模様・網膜のパターン形成^{4)~7)}, 動植物の個体群の生息域の拡大^{8),9)}, 疾病の流行⁹⁾など, 非常に幅広い分野にわたっていて, いろいろな生命現象を統一的に理解するための方法として不動の地位を築いている。そのうち, 生物個体や細

胞が化学誘引物質を出しながら移動・集合するモデルに限ってみても, 細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* が cyclic AMP を分泌することで集合がおこる Keller と Segel のモデル¹⁾に端を発して, バクテリア, 細胞性粘菌, 昆虫の幼虫などについて非常に多くの研究^{5),6),10)}がある。

反応拡散方程式がこのように広い範囲で応用されているひとつの理由は, それが細胞であれウイルスであれ生物個体であれ, 生物の行動には, 「ランダムな動き」として表される側面があるということである。そこで, この動きの不確定性を, 生物の密度の拡散という, 統計的な表現におきかえることによって, 決定論的な取り扱いができるようにしたところに, 反応拡散方程式の特徴がある。

3. 走化性乱歩モデル

そのような統計的取り扱いが許されるためには, まず第一に, 問題になる粒子の数が十分に大きいことが必要である。普通の気体などについては, 分子の個数は星の数より遙かに大きいので, 反応拡散方程式を使うことに何の問題もない。しかし, 生物や細胞の数は, 気体分子に較べれば非常に少ない。そのような場合については, 反応拡散方程式に基づくモデリングの妥当性は保証できず, 生物の動きの確率性が系全体のふるまいに影響を及ぼす可能性がある。実際, キクイムシ幼虫の集合行動の実験では, 同じ初期分布から始めても, 結果のパターンが大きく異なるという確率性があり, 反応拡散モデルによる予測と合わない場合があった¹⁰⁾。

そこで, 筆者らは, 個体の密度を反応拡散方程式で

A mathematical model for aggregation by chemoattractant

Hideo EZOE

Department of Fundamental Science, Osaka Women's University

扱うかわりに、各々の個体の座標の変化を追うような、1次元空間上のモデルを考えた(ふつう生物の集合行動を観察する領域は2次元や3次元なので、1次元という仮定は奇妙に思われるかもしれないが、生物における反応拡散モデルの先駆的な研究も、最初は1次元上で解析され、その後に2次元への拡張が試みられる^{1), 10)}).

まず、有限な1次元の領域 $[0, L]$ 上に N 個の個体がいる状況を考える。時刻 t における i 番目の個体の座標を $\xi_i(t)$ とおいて、その時間変化をつぎのように定める。

$$\frac{d\xi_i}{dt} = \chi \frac{\partial c}{\partial x} + \sqrt{2\mu} \frac{dB_i}{dt} \quad (1)$$

ただし、 $c=c(\xi_i(t), t)$ は個体がいる場所でのフェロモン濃度、 $B_i(t)$ は個体のブラウン運動を表す。また、 χ と μ は定数である。つまり、右辺の第1項は個体がフェロモンの濃度勾配に比例して動く走化性の項、第2項は個体の乱歩の項である。

また、フェロモンの濃度変化は普通の反応拡散方程式に従うことにする。

$$\frac{dc}{dt} = fa - kc + D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (2)$$

ただし、

$$\alpha(x, t) = \sum_i \delta(x - \xi_i(t)) \quad (3)$$

δ はデルタ関数、 f, k, D は定数である。(2)式の右辺第1項は個体によりフェロモンが生産される項、第2項はフェロモンの分解、第3項は拡散の項である。また、(3)式は個体の密度の式である。

これら(1), (2), (3)式を組み合わせたものを、走化性乱歩モデル (chemotaxis-randomwalk model) とよぶ。

一方、(1)式に対応する反応拡散方程式をかくと、

$$\frac{da}{dt} = -\chi \frac{\partial}{\partial x} \left(a \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \mu \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \quad (4)$$

(2)式と(4)式を組み合わせたものは従来の反応拡散モデルになっている^{5), 6)}。

筆者らは、走化性乱歩モデルの性質を調べるにあたって、まずこの反応拡散モデルとの比較から始めることにした。なお、どちらのモデルでも境界条件はフェロモンと個体の両方について反射壁を用いた。

反応拡散モデルとの違い

まず、走化性乱歩モデルと反応拡散モデルで、一様状態の安定性を比較することにした。反応拡散モデルでは解析的に局所安定条件を求めることができる¹⁾ (この条件が成り立てば一様状態から少々ずれても元

に戻る)：

$$\mu \left\{ D \left(\frac{\pi}{L} \right)^2 + k \right\} > \chi \bar{a} f \quad (5)$$

ここで、 $\bar{a}$ は個体の平均密度、 L は領域の幅である。一方、走化性乱歩モデルの安定性はシミュレーションで調べるよりないが、反応拡散モデルでも、念のため一様から少しずれた状態からの数値計算をしてみることにした。(余談だが、この反応拡散モデルの数値計算の安定性は非常に悪く、最初のうちはすぐに計算が破綻したので、空間刻みと時間刻みの両方を非常に小さくしなければならなかった。一見すると、走化性乱歩モデルの方が計算に時間がかかりそうだが、実は必ずしもそうではない。)

図1は、いくつかのパラメータの組合せについて計算した結果である(aが反応拡散モデル、b, c, dが走化性乱歩モデルの結果)。まず、条件(5)をみたさないパラメータでは、反応拡散モデルでも走化性乱歩モデルでも、個体が密に寄り集まってクラスタをつくる(a, b)。それに対して、(5)をみたす別のパラメータでは、走化性乱歩モデルでは個体はいつまでも領域内を動きまわり続け、個体同士が出会うことはあってもクラスタを形成することはない。したがって、一様状態は安定とみてよい。

図1. (a) 反応拡散モデルの数値解析の結果。 $\chi=2.4$, $\mu=1.2$, $D=4.8$, $f=6.0$, $k=6.0$, $N=40$, $L=40$ 。および走化性乱歩モデルシミュレーションの結果。図は最終状態ではなく、非常にゆっくりと変化している(準安定状態)。 (b) 走化性乱歩モデルのシミュレーション結果。 (a) と同じパラメータ。 (a) と同様クラスタができていない。 (c) 走化性乱歩モデルシミュレーション結果。 $\chi=1.2$, $\mu=4.8$ 以外は (a) と同じパラメータ。クラスタはできていない。同じパラメータの反応拡散モデルでは、一様平衡状態は安定。 (d) 走化性乱歩モデルのシミュレーション結果。 $\chi=1.44$, $\mu=2.4$ 。一様状態から始めてもクラスタができる。同じパラメータの反応拡散モデルでは、一様平衡状態は局所安定だが、一様状態から大きくずれるとクラスタができる。

しかし、クラスタができる過程は、両方のモデルで大きな違いがある。反応拡散モデルでは、非一様性がほとんど目立たないほどの速さでゆっくり成長した後、急激にクラスタができる。それに対して、走化性乱歩モデルでは、非常に速い段階で、近くにいる個体同士が寄り集まって局所的なクラスタをつくる。それらのクラスタは、互いにはほぼ無関係にランダムに浮動するが(ランダムドリフト)、たまたま近くに寄った2つのクラスタが互いのフェロモンに引かれて(定向運動)融合し、また浮動し続ける(図2)。この過程を繰り返して、結局反射壁の境界に張りついた1個ないし2個の大きなクラスタができるのが、このモデルの最終状態である。

そこで、この走化性乱歩モデルを解析するために、このクラスタのランダムドリフトと定向移動という、ふたつの特徴的な動きを調べることにした。

定向移動と走化性摩擦

まず、定向移動から考えることにする。クラスタの外でつくられたフェロモンの濃度勾配によってクラスタの各個体がひかれ、それがクラスタ全体の移動になるわけだが、この定向移動のシミュレーションの結果、クラスタの進む速さは外部由来のフェロモンの濃度勾配の大きさに比べて著しく小さいことがわかった。その理由は、クラスタが進むと、自分自身が作り出したフェロモンが後に残り、それがクラスタを引き戻す効果があるからである。この効果はクラスタが止まっているときにははたらかないので、物理学でいう動摩擦に似ている。そこで、これを走化性摩擦とよぶことにした。

この走化性摩擦の大きさを解析するために、クラスタのランダムドリフトをとりあえず無視することにし、かつ、以下のような近似をもちいた。

図2. 走化性乱歩モデルによる個体の座標の時間変化。横軸が時間、縦軸が $[0, L]$ の空間座標を表す。 $X = 2.4$, $\mu = 2.4$, $D = 4.8$, $f = 6.0$, $k = 3.0$, $N = 20$, $L = 40$ 。

[1] クラスタはほぼ一点と見なせるくらいに狭い範囲に分布している。

[2] クラスタ外部由来のフェロモンの濃度勾配は一定とみなせる。

仮定 [2] は、外部のフェロモンの発生源(他のクラスタ)がある程度以上離れているときに成り立つと考えてよい。このとき、クラスタが動き始めてからしばらくすると、クラスタの動く速さ v は一定となり、フェロモンの分布も一定の形を保ったままクラスタと同じ速さで進むことになる。このような進行波解では、時間軸の起点を適当に選べば、クラスタ由来のフェロモンの分布は $c(x, t) = c(x - vt, 0)$ をみたすと考えら

図3. 近似とシミュレーション結果の比較。時間に対するクラスタの移動距離。太実線が理論値、細実線が各々3回のシミュレーション結果。 $X = 2.4$, $\mu = 1.2$, $D = 9.6$, $f = 6.0$, $k = 6.0$, $N = 40$, $L = 40$, (a) $v_0 = 0.06$, (b) $v_0 = 0.3$, (c) $v_0 = 0.6$ 。

れる。

そこで, $s=x-vt$ とおくと, (4)式は常微分方程式となり,

$$-v \frac{dc}{ds} = fa - kc + D \frac{d^2c}{ds^2} \quad (6)$$

(6)を解き, さらに先の仮定 [1] をもちいると, フェロモンの分布は,

$$c(s) = \begin{cases} \frac{fN}{\rho} \exp \left\{ -\frac{1}{2D} (v + \rho) s \right\} & (s > 0) \\ \frac{fN}{\rho} \exp \left\{ -\frac{1}{2D} (v - \rho) s \right\} & (s < 0) \end{cases} \quad (7)$$

ただし, $\rho = \sqrt{v^2 + 4kD}$ である。(7)式は進行方向の後方に偏った分布をしている。

さらに, フェロモンの分布からクラスタが受ける走化性摩擦の大きさは, クラスタ由来のフェロモンがないとしたとき外部から引かれて動く速さ v_0 から, 実際の速さ v を引いた量であり,

$$v_0 - v = \int \left\{ -\chi \left(\frac{dc}{ds} \right) \right\} \frac{a(s)}{N} ds \quad (8)$$

である。(6)式の解を(8)に代入し, 個体が1点に集中する極限をとり, また, v は非常に小さいということに注目すると,

$$v = \left(1 + \frac{\chi f N}{4\sqrt{kD^3}} \right)^{-1} v_0 \quad (9)$$

となる。この結果をみると, フェロモンの効きを強めるパラメータ (χ, f, N) が大きくなれば v_0 に較べて v が小さくなり, その反対にフェロモンの効きを弱めるパラメータ (k, D) が大きくなれば, v が v_0 に近づくことがわかる。

この近似がどのくらい正しいかをみるために, 異なる v_0 の値についてシミュレーションし, クラスタの進んだ距離を時間軸に沿ってプロットした (図4)。点線は走化性摩擦がなかった場合に期待される移動距離である。それぞれ3回のシミュレーション結果では, クラスタはランダムドリフトをしているにも関わらず, はば予測どおりの速さで進んでいて, よい近似であることがわかる。

また, 個体密度が1点集中よりも少しばらついている場合には, (9)式の予測値よりも速さが大きくなることも解析的に示せるが, これは図4で予測値よりも実際の速さがやや大きい傾向を説明していると考えられる。

ランダムドリフト

次に, クラスタが外からの影響を受けないで浮動する, ランダムドリフトを解析した。まず, その大きさ

図4. Q の予測とシミュレーションの結果の比較. 横軸が予測値, 縦軸がシミュレーションから求めた値.

を測る量として, 時間 T の間のクラスタの移動距離の2乗平均 V_T を考える。

$$V_T = E[\bar{\xi}(t+T) - \bar{\xi}(t)]^2 \quad (10)$$

ここで $\bar{\xi}$ はクラスタを構成する個体の座標の平均である。

N 個体が独立にランダムウォークをしている場合は, V_T は時間 T に比例して, $V_T = 2\mu T/N$ という関係が成り立つはずである。それに対して, シミュレーションを行なった結果では, 両者はほぼ比例関係にあることがわかったが, その比例係数 $Q(=V_T/T)$ は, $2\mu/N$ に較べて非常に小さかった。これは, 前述の定向移動の場合と同じく, クラスタが生産したフェロモンがクラスタ自身の移動を妨げていると考えることができる。

そこで, まずこの比例定数 Q の各パラメータについての依存性をみることにした。パラメータを変化させて行なった多数回のシミュレーションより Q を計算し, 両対数グラフにプロットしてみると, どのパラメータについてもほぼ直線になることがわかった。これは, Q が各パラメータのべき乗に比例することを示している。重回帰をとって各パラメータの乗数を推定すると,

$$Q = 15.3 \frac{D^{2.0} \mu^{1.1} k^{1.1}}{(\chi f)^{1.7} N^{2.7}} \quad (11)$$

という結果が得られた。ここで特に興味深いのは個体数 N に対する依存性で, フェロモンがないときは N に反比例するのに対して, (11)式では N の2.7乗に反比例している。クラスタが融合して個体数が大きくなるにつれて, クラスタのドリフトは急激に激減することがわかる。そのため, クラスタ同士が偶然に近くに寄ることも稀になって, クラスタの融合がさらに進むに

は非常に長い時間がかかるようになるのである。

しかし、(11)式は経験式であり、もう少し理論的な考察がほしいところである。また、フェロモンの効きが小さい極限で（例えば、 $\chi=0$ など） $2\mu/N$ に一致しない。そこで、次に、前述の走化性摩擦の考えがこのランダムドリフトにも使えないかと考えた。

いま、(9)式において、 v_0 を、外部フェロモンの勾配によってつくられるクラスタが引かれる力ではなく、クラスタ自身がふらつく力と考えてみる。この力によって起こるランダムドリフトの大きさは $2\mu T/N$ だが、フェロモンによってクラスタの動く速さは v/v_0 に抑えられてしまうので、 V_T が移動距離の2乗であることから、(9)より、 $V_T=(v/v_0)(2\mu T)/N$ と考えてよい。これより、

$$Q=\left(1+\frac{\chi f N}{4\sqrt{kD^3}}\right)^{-2} \quad (12)$$

という予測がえられる。

このような予測はやや乱暴に思えるかもしれない。そこで、様々なパラメータ値の組についてシミュレーションをして得られた Q の値と、(12)式による予測を比較して両対数グラフにしたのが図3である。（予測）＝（シミュレーション結果）の直線（太線）と、シミュレーション結果の回帰直線は、少しずれてはいるものの、ほとんど平行になっている。つまり、広いパラメータ範囲にわたって実際の Q は(12)式の予測値の定数倍（約1.7）になるという結果がえられた。

このように、走化性摩擦というフェロモンの効果を考えることによって、まずクラスタの定向的な運動を解析することができたが、それに加えて、クラスタのランダムドリフトという、従来の反応拡散モデルでは扱えない現象を捉えることができた。

4. IBM

ある集団中の各個体が、それぞれに備わっている簡単な規則に従って行動することによって、全体としてどのような振舞いが生じるかをみるモデリングの方法は、最近生態学で急速に広まり、individual-based modeling (IBM) とよばれている。近年の計算機の実力の飛躍的な向上により、このモデリングの方法は非常に有力なものとなりつつあり、これまでモデル化が不可能であったような問題や、上で紹介した研究例のように、これまでのモデル化では捉えられなかった性質を取り扱うことが可能になった。

IBMを使う大きな利点は、数学的に複雑な問題を抱えることなく仮定を自由に変えられる、ということ

であろう。例えば、個体の「ランダムな」行動を反応拡散方程式に翻訳しようと思うとき、個体数が少ないときは問題があるのは前述した通りだが、その他にも、個体がどのような意味でランダムに行動するのかが問題となる。生物の動きはある程度の慣性があるので、完全なランダムウォークではない。また、行動のランダムさに個体差がある場合は、さらに複雑になる（このような問題点はOkubo⁸⁾に詳しい）。しかし、IBMであれば、理論的な解析が困難であっても、仮定をそのままプログラムに書いて計算機シミュレーションをすればよい。

IBMによる生物の集合行動の研究で、多くの研究が行われている例として、アリの餌探索と行列形成のモデルの研究がある¹²⁾。アリのフェロモンの出し方が餌の有無で変化することによって、クラスタや行列などの様々なアリの分布パターンが説明できる。また、魚やプランクトンの群れ形成も多くのIBMによる理論的解析・計算機シミュレーションがなされている¹³⁾。

また、生物の空間的な分布を考える上で、特に格子モデル（セルオートマトンモデル）とよばれるモデルも最近よく使われるようになってきた。佐藤らの研究¹⁴⁾は、生物個体の個々の動態を追うという点は筆者らのモデルと似ているが、大きな相違点は生物の位置座標が格子点上に制限されていることである。このため、格子モデルは、動物よりは植物集団のモデルとして広く応用されている¹⁵⁾。

5. 結語

反応拡散方程式が様々な生物現象の理解に果たした役割には疑いの余地がない。しかし、モデルが現象の抽象化である以上、単一のモデルで全ての側面を捉えることは望めないし、特に生物学ではそのような現象の多面性が重要である。そのため、モデル化の方法も複数あることが望ましいといえよう。今回紹介した筆者らの研究では、非常に簡単な系をモデルにしたが、これまで反応拡散モデルによって研究されてきた生物の様々な集合行動（あるいは生物拡散）も、IBMその他の手法を用いることで反応拡散モデルとは違った新しい側面がみえてくるかも知れない。

原稿に目を通して貴重な御意見をくださった巖佐庸、松田裕之両先生に感謝します。

文 献

- 1) Keller, E. F., Segel, L. A. (1970) *J. Theor. Biol.*, **26**, 399-415
- 2) Segel, L. A. (1984) *Modeling Dynamic Phenomena in Molecular and cellular Biology*. Cambridge University Press, Cambridge.
- 3) Ezoe, H., Iwasa, Y., Umeda, T. (1994) *J. Theor. Biol.* **168**, 259-267
- 4) Meinhardt, H. (1982) *Modelsof Biological Pattern Formation*. Academic Press, New York.
- 5) Murray, J. D. (1989) *Mathematical Biology*. Springer-Verlag, New York.
- 6) Edelstein-Keshet, L. (1988) *Mathematical Modelsin Biology*. Random House, New York
- 7) Conway, K. M. (1993) *J. Theor. Biol.* **163**, 181-197
- 8) Okubo, A. (1980) *Diffusion and ecological problems : mathematical models*. Springer-Verlag, New York.
- 9) 重定南奈子 (1992) UP バイオロジー92「侵入と伝播の数理生物学」東京大学出版会.
- 10) Deneubourg, J. -L., Gregoire, J.-C., LeFort, E. (1990) *J. Insect Behav.* **3**, 169-182
- 11) Fisher, R. A. (1937) *Ann. Eugen.* **7**, 355-369
- 12) 例えば, Edelstein-Keshet, L. (1994) *J. Math. Biol.* **32**, 303-328
- 13) 例えば, Niwa, H. (1994) *J. Theor. Biol.* **171**, 123-136
- 14) 佐藤一憲 (1991) 生物物理, **31**, 32-35
- 15) 例えば, Harada, Y., Iwasa, Y. (1995) *Res. Popul. Ecol.* (印刷中)

えぞえ ひでお

92年京都大学理学部卒。同年九州大学大学院理学研究科入学、95年より大阪女子大学基礎理学科助手。熊本県八代市出身。専攻は数理生態学で、最近は遺伝的アルゴリズムをかじっていますが、他にも色々やっています。計算機シミュレーションよりは紙と鉛筆と Mathematica で研究するのが好きです。

大阪女子大学基礎理学科

TEL 0722-22-4811 (内線323)

e-mail : hezoe@center.osaka-wu.ac.jp