

情報を複製できる細胞型の自己複製セルオートマトンモデルの構築

石田武志†

細胞などの自己複製現象のメカニズムを数理的に解明し一般論化することは、分子機械の量産や人工細胞の合成など様々な応用につながる。自己複製機械に関してはフォン・ノイマンが理論的な可能性を証明したが、ラングトンによる単純な形状での自己複製の実現に留まっている。本研究は2次元セルオートマトン上で、細胞型の形状の自己複製をシミュレーションし、細胞膜が構成され、細胞内の遺伝子的な情報コードが自己複製されていく現象を再現したものである。

Modeling of the Self-Reproduction Phenomenon of Cells under the Condition of Two-dimensional Cellular Automata

TAKESHI ISHIDA†

It is thought that the reveal of generalized mechanism of self-reproduction is the fundamental of various field, such as mass-production of molecular machines of nanotechnology, artificial synthetic of biology (synthetic biology), and so on. This study developed the model to simulate the self-reproduction phenomenon of the cell under the condition of two-dimensional cellular automata. Our model was able to produce a self-reproduction phenomenon in few state transition rules.

1. はじめに

1.1 研究の背景

生物の細胞などにみられる自己複製現象のメカニズムを数理的に解明し一般論化することは、ナノテクノロジーなど極微細な領域での分子機械の量産や、人工的な生命の合成（合成生物学）等の様々な分野での基本となると考えられる。ここでいう自己複製現象とは、結晶形成など単純なパターンの自己組織的形成ではなく、生物の細胞などに見られる現象を指し、一定の境界を保持しながら遺伝子などの情報を担体するものを含む構造体が自立的に自己と同じものを複製するシステムである。

このような生物細胞で実現されている自己複製機能を実現することは、工学のあらゆる分野での技術革新につながると考えられる。例えばナノテクノロジーにおいて分子を構成部品として形成される分子機械を量産化する場合、生物の細胞分裂を模して分子機械自体を自己複製させていくことや、細胞内でのタンパク質合成をモデルとした「自己複製する分子機械生産システム」などが考えられる。

また一定規模以上の複雑な機械システムの場合、トップダウン的な設計・構築が困難になると考えられ、生物の自己組織化現象の応用による複雑な機械システムの創発的な構築（ボトムアップ的構築）、自己複製による生産・維持機能の実現が今後求められていくと考えられる。これら機械システムの創発的な構築においては、「機械の細胞」のようなモジュール化された単位が積層されることにより実現されると考えられ、「機械の細胞」を形成するための自己組織化、自己複製、自己修復機能の基本的条件を明確にする必要がある。

一方で生物学の分野においては、合成生物学という新たな分野が生まれている。これは、細胞における遺伝情報、遺伝子発現機構、代謝ネットワークなどのデータベースを基本に、新たな生命（最小細胞、プロトセル）を化学的に合成することを目指す分野である。このような挑戦においても、細胞のボトムアップ的な形成が必要であり、細胞内の反応ネットワークの詳細を明確にするだけでなく、細胞の自己組織化、自己複製のための条件を明確にしていくことが必要である。

1.2 自己複製に関する研究動向

(1) システム学的・数理的アプローチ

① ノイマン型の自己複製機械の研究（セルオートマトンモデル）

自己複製現象を数理的側面からアプローチする流れは、半世紀前にフォン・ノイマンが理論的な可能性を証明したことに始まる。これは2次元正方セル空間において、自分と同じ機械を複製する方法をセルの状態と遷移則により実現できること

† 日本工業大学

Nippon Institute of Technology

を示したものである[1]. しかしフォン・ノイマンの自己複製機械を実際にコンピュータ上で実装しようとするとは非常に大規模なセルが必要になり、完全にシミュレーションすることは現在もお困難な問題である[2]. さらにノイマンの自己複製機械の万能性を捨てることで、単純な形状が自己複製するシステムをラングトン[3]などが開発したが、このような単純な形状でも遷移則が複雑で、特殊な形状の複製に留まっている. その後、遺伝的アルゴリズム等により、自己複製するための遷移則の導出などの研究[4][5]が行われているが、一般化したルールの導出まで至っていない状況である. また実際の3次元の連続力学系の空間でのモデル化はほとんど進んでいない状況である.

②非線形現象、カオスなどの数理学分野からの研究

生命現象に潜む非線形現象やカオス現象の解析も様々な進められている. 自己複製現象に関連が強いものとしては、グレイスコットモデル[6][7]などの非線形方程式による自己複製現象などが挙げられる.

③数理生物学からの研究

生物の形態形成を再現する数理モデルの研究が古くから行われている. 代表的な例としては、チューリングモデルによる体表模様の再現[8]や、植物の葉脈パターンの再現[9]などの研究が挙げられる. これらの生物の形態形成モデルに関しては、生物形態の一部を数理モデル化し、形態を計算機上で再現することは行われているものの、遺伝子発現による細胞分化→形態形成→器官形成→機能発現といった流れを統一した方程式やルールに基づいて再現するまでには至っていない状況である.

④人工生命の研究

コンピュータ技術の進展により、コンピュータ内に生物に類する現象を再現しようとする人工生命の研究が1990年代以降に盛んになった. これらの研究は基本的には上記①②③を基盤として、ロボット等の工学への応用や情報システム構築への応用などが試みられている. また、新たな流れとして、実際の複雑な化学反応を簡略化して、創発的な現象を理解しやすくするため、仮想的で単純な化学反応系をベースに考える「人工化学」のアプローチが進められている[10].

(2) 生物学的アプローチ

一方で生物学においては、バイオインフォマティクスの分野において、実際の細胞やDNAの解析をもとに、遺伝子発現メカニズムやタンパク質ネットワークの情報数面が解明されてきており、タンパク質の反応系のデータベースが各種構築されている. また、細胞周期のメカニズムの知見も構築されつつある. 分子生物学の今後の方向は、得られたデータから生命体や細胞を再構成する合成生物学へと発展しつつある状況である. しかし、反応パスウェイのシミュレーションモデルの構築は進んでいるものの、実際の細胞の3次元形状をそのままコンピュータの中で再構成するまでに

は至っていない状況である.

細胞モデルの先駆的研究としては、E-CELL[11]などが挙げられる. これらは細胞内の代謝ネットワーク全体を始めてモデル化した研究であるが、細胞の形状の再現や、細胞分裂のダイナミクスをコンピュータ上で再現したものではない.

1.3 数理システム学と生物学の両アプローチの融合

数理システム学的な研究の流れと数理生物学的な研究の流れを融合するためのシステムバイオロジー分野が興隆しつつある[12]. 細胞の自己複製メカニズムの研究においてもこのシステムバイオロジーの流れを受け、数理的な側面と、分子生物学的側面からの研究の両者の知見を融合し、自己複製現象を実現するための一般化された必要十分条件の導出や、3次元の粒子-反応系で、細胞のような構造体が自己組織化され、自己複製していく現象を再現する研究が求められていると考えられる. 図1に細胞のシステムバイオロジーの流れをまとめたものを示す.

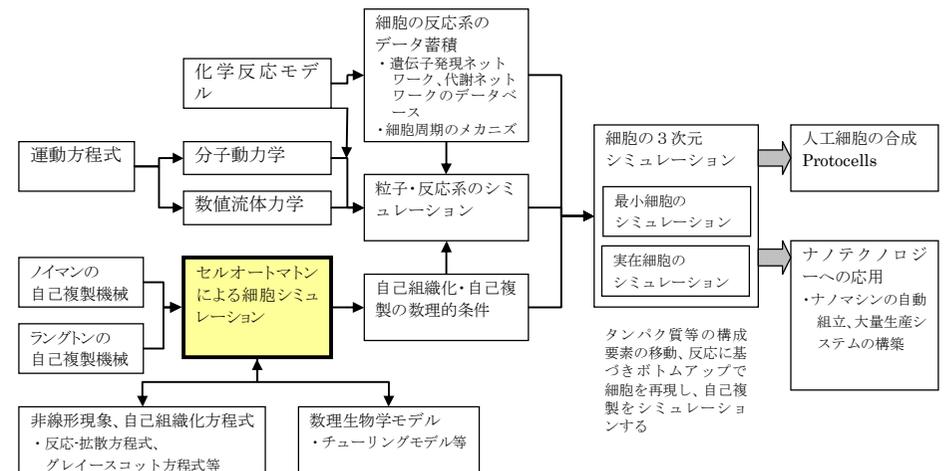


図1 細胞のシステムバイオロジー研究の流れ
 Figure 1 Perspective of systems biology of cells

2. 研究目的

本研究は、ノイマンに由来する2次元セルオートマトン上で自己複製現象をシミュレートするものである. セルオートマトン系において、自分のセルの状態と隣接セル

の状態から決まる遷移により以下の機能の実現が可能であることを示すものである。

- ①細胞膜に類する境界が形成される。
- ②内部に情報をもった担体（情報子）を保持し、自己複製することができる。
- ③全体の構造を維持しながら細胞のように自己複製して分裂していきことができる。

図2に研究の概要を示す。この研究の新規性は以下のとおりである。

- ①従来の自己複製機械は、非常に複雑なノイマン型のものか、ラングトンのような非常に簡単な形状の自己複製機械しか実現できなかったが、より細胞に近い形状の自己複製現象を初めて示すことができた点。
- ②遷移ルールのみで、全体の構造を維持しながら細胞のように自己複製していく現象を実現できた点

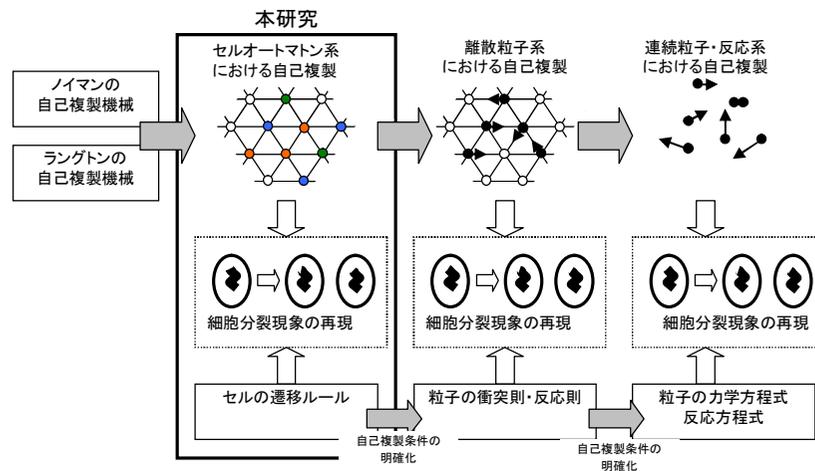


図2 研究の概要

Figure 2 Outline of our research

これは必ずしも自己複製の必要十分条件を全て明らかにするものではないが、この研究で明らかになった遷移ルールを離散粒子反応系や連続空間における粒子反応系に应用することにより、より現実に近い力学的な環境及び化学反応系の環境での自己複製現象の再現につながるものと考えられる。さらには、解明されつつある細胞周期の知見との照合により、生物の細胞分裂メカニズムのより深い理解につながると考えられる。

3. 研究方法

3.1 セルオートマトンモデルの構成

(1) 基本的構成

図3に示すように、2次元のセルオートマトン空間において、ある状態のセルが数個連続したものを遺伝的な情報コード（以下情報子と呼ぶ）とみなし、これが複製していく遷移則を整理した。さらにこの情報コードの周辺に細胞膜が形成され、維持されるモデルを考案し、このようなモデルの遷移則を整理し、シミュレーションすることで、細胞分裂をイメージした構造体の自己複製を再現した。

セルオートマトンモデルは、隣接セル同士の遷移ルールのみで、状態がきまるため遷移ルールと結果の対応が明確にわかるという特徴がある。また、セルオートマトンモデルは、流体などの離散粒子系のシミュレーションにも応用されており、遷移ルールを実際の空間の粒子が衝突する系や化学反応系に理論的に拡張することが可能となる。

このようなセルオートマトン空間で、細胞型の形状の自己複製を実現する遷移ルールを明らかにし、この遷移ルールを粒子の衝突・反応系に適用することで、より現実的な空間での自己複製現象を再現することができると考えられる。

(2) セルオートマトン系

本研究では、2次元の3角格子のセルオートマトン空間を考えた。2次元のセルオートマトンは、正方形格子のものを用いることが一般的であるが、以下の理由により3角格子モデルを用いた。

- ・正方形セルでは自身のセルと8近傍状態によって次のステップの状態が決まるが、遷移ルールの数が多くなり、遷移ルールが複雑になる。3角格子の場合、自身のセルと6近傍状態で決まり、ルールを簡素化できる。
- ・正方形セルの場合、縦横方向と斜め対角方向で等方性が保たれないが、3角格子だと等方性が保たれる。

このような2次元3角格子空間において、各頂点をセルとみなし（図4）、自分自身と6近傍の状態により、次のステップの状態が決定される遷移則によるモデルとした。各セルには状態（0~19）と、向き（6方向）を属性として保有している（図4）。状態は、以下のような役割が与えられているとした。

（セルの状態の種類）

- 1 : 遺伝的情報子（状態1のみ向き（6方向）を保持している）

- 2-10 : 遺伝的を取り巻く核膜に相当する状態
- 11-18 : 細胞内空間を構成する状態
- 19 : 細胞膜に相当する状態

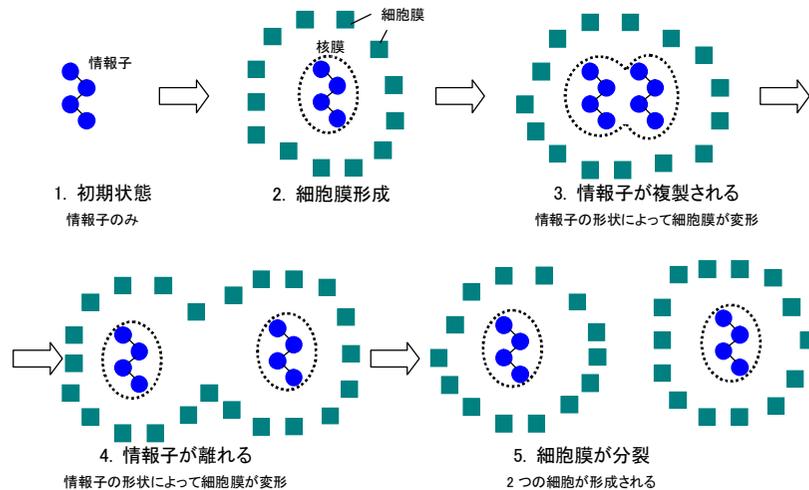


図 3 細胞型のセルオートマトンの自己複製のイメージ

Figure 3 Outline of Cell-type self-reproduction under the two-dimensional cellular automata

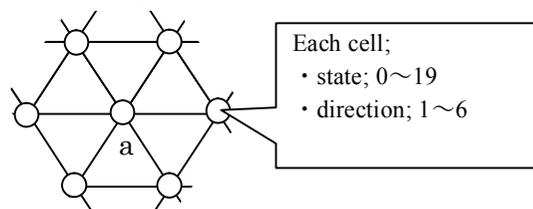


図 4 2次元3角形格子

Figure 4 Triangle grid model

(3) 計算のフロー

(2)で示した3角格子上で、ある初期状態から計算がスタートする。各セルは自身のセルの状態と近傍の6状態によって次のステップの状態が決まり、遷移は遷移ルール表に従う。本研究での計算フローを図5に示す。

図5に示すように、今回の遷移則の適用は、1つのステップを4段階に分けて遷移ルールを適用した。4段階とは、細胞壁形成に係る状態遷移、情報子分裂に係る状態遷移、情報子の移動、情報子周囲の膜の形成(核膜様物質の形成)である。すなわち細胞壁形成に係る状態遷移ルールを適用し全体の状態が確定したのちに、情報子間の分裂に係る遷移ルールを適用し、その後に移動の遷移ルール、核膜様物質形成の遷移ルールの適用を行った。

このようなセルオートマトン系の遷移ルールでは、目的の状態遷移を起こすために、不要な副作用を起こす場合が多く、一度に完全な遷移ルールの発見が困難であったため、4段階に分けて遷移ルールの発見を容易にするため、自己複製の再現を4段階にわけて実現した。

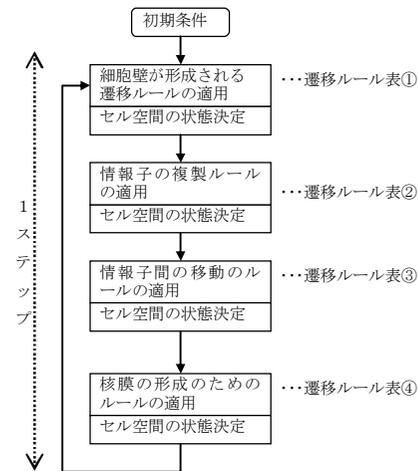


図 5 全体の計算のフロー

Figure 5 Calculation flow

(4) 遷移ルール

各セルの状態量は、当該セルと隣接する6近傍のセルの状態量によって書き換えられる。遷移則は表1~4のようにになっている。

遷移ルールの整備の方法については、現状では一般論化できていないため、一定の法則に従って自動的にルールを導出する手法などはみつからない。このため、目的の現象の再現を目指して、遷移ルールの設定と動作の確認をしながら揃えていく方法をとった。また、不必要な副作用反応への対応の遷移ルールを同時に設定した。

細胞的な形状の自己複製を実現するための遷移ルールは他にもある可能性が高く、ここに示したものが全てではないと考えられる。また境界上のセルは、反対側の境界に連続しているとして処理した。

表 1. 遷移ルール表① (細胞壁の形成、その他)

中心セル	6近傍セル	中心の遷移	捕捉
1 \neq ①~⑧	① \geq 1	③	核膜の形成
2 ⑩	③ \sim ⑨ \geq 1	⑩	核膜から細胞壁への反応
3 ⑩	⑩ \geq 1	⑩	"
4 ⑩	⑪ \geq 1	⑪	"
5 ⑩	⑫ \geq 1	⑫	"
6 ((⑩or⑬or⑱)	⑬ \geq 1	⑭	"
7 ((⑩or⑬or⑱)	⑭ \geq 1	⑮	"
8 ((⑩or⑬or⑱)	⑮ \geq 1	⑯	細胞壁の形成
9 ⑩	(③ \geq 1)and(⑪ \geq 1)	⑰	細胞内空間の反応
10 ⑩	(⑤ \geq 1)and(⑪ \geq 1)	⑰	"
11 ⑩	(⑥ \geq 1)and(⑪ \geq 1)	⑰	"
12 ⑩	(⑦ \geq 1)and(⑪ \geq 1)	⑰	"
13 ⑩	(⑧ \geq 1)and(⑪ \geq 1)	⑰	"
14 ⑩	(⑨ \geq 1)and(⑪ \geq 1)	⑰	"
15 ⑩	(⑰ \geq 1)and(⑱ \geq 1)	⑰	"
16 ⑩	(⑰ \geq 1)and(⑲ \geq 1)	⑰	"
17 ⑩	(⑰ \geq 1)and(⑳ \geq 1)	⑰	"
18 ⑩	(⑰ \geq 1)and(㉑ \geq 1)	⑰	"
19 ⑩	(⑰ \geq 1)and(㉒ \geq 1)	⑰	"
20 ⑩	(⑰ \geq 1)and(㉓ \geq 1)	⑰	"
21 ⑰	(⑲ \geq 1)and(① \sim ④ $<$ 1)	⑱	"
22 ⑰	⑲ \geq 1	⑱	"
23 ⑰	⑲ \geq 1	⑱	細胞壁から核膜への反応
24 ⑩	((⑩ \geq 1)and(⑲ \geq 1)	㉔	"
25 ⑩	((⑩ \geq 1)and(⑲ \geq 1)	㉔	" (副作用防止)
26 ⑩	⑰ \geq 1	㉔	"
27 ⑰	((㉔ \geq 1)and(③ \sim ⑨ \geq 1)	㉔	"
28 ㉔	(③ \sim ⑨ \geq 1)	⑮	"
29 ㉔	⑮ \geq 1	⑮	"
30 ⑩ \sim ⑮	(⑰ \geq 1)and(④ \sim ⑨ \geq 1)	⑰	" (副作用防止)
31 ⑩ \sim ⑮	(⑰ \geq 3)and(④ \sim ⑨ $<$ 1)	⑰	" (副作用防止)
32 ⑰	((㉔ $<$ 1)and(⑰ $<$ 1)	㉔	" (副作用防止)
33 ④ \sim ⑨	((㉔ \geq 1)and(⑰ $<$ 1)	㉔	情報子間の不要物除去
34 ⑰	((⑩ \geq 1)and(⑲ \geq 1)and((⑬+⑱)=6)	⑮	余分な細胞壁の除去

*丸印のついた数字は、各セルの状態を示す。(㉔は状態0のセル、①は状態1のセルなど)
 *条件の記述方法：例えば「① \geq 1」は6近傍に状態1のセルが1つ以上あることを示す。

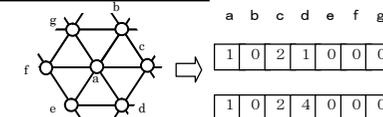
表 2. 遷移ルール表② (情報子の複製)

状態	方向	中心の遷移(状態)	中心の遷移(方向)
1 3300311	11	2	5
2 3300211	510	2	5
3 3300211	511	2	5
4 3303211	510	2	5
5 3303211	511	2	5
6 3003213	500	2	5
7 3300322	55	1	6
8 3303122	655	1	6
9 3003123	650	1	6
10 2213311	5560011	4	0
11 2211411	5566011	4	0
12 2211411	5566010	4	0
13 2311413	5066000	4	0
14 1136544	6600000	1	1
15 1137144	6600100	1	1
16 1133144	6600100	1	1
17 1637145	6000100	1	0

表 3. 遷移ルール表③ (情報子の移動)

状態	方向	中心の遷移(状態)	中心の遷移(方向)
1 8800811	11	1	1
2 1118544	1110000	4	0
3 8808111	111	1	1
4 1111444	1111000	4	0
5 8808111	110	1	1
6 1111444	1011000	4	0
7 8008116	100	1	0
8 1611445	1000	4	0
9 8008118	100	1	0
10 1811446	1000	4	0
11 1811448	1000	4	0
12 1118844	1110000	4	0

表 2, 表 3 の補足



中心セルから a ~ g の順番に各セルの状態量と方向を 7桁の数値で表記する。

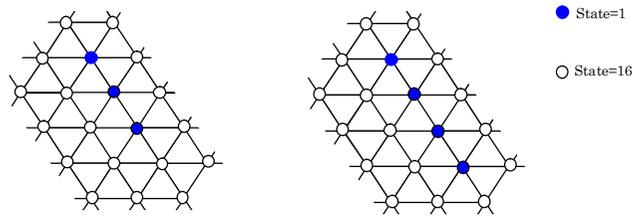
表 4. 遷移ルール表④ (核膜の形成)

中心セル	6近傍セル	中心の遷移	捕捉
1 \neq ①, ②, ④ \sim ⑨	① \geq 1	③	核膜の形成
2 \neq ①, ②, ④ \sim ⑨	② \geq 1	③	"
3 ③	④ \geq 1	⑤	"
4 ③	⑤ \geq 1	⑥	"
5 ③	(⑥ \geq 1)and(①(方向1) \geq 1)	⑦	"
6 ③	(⑦ \geq 1)and(①(方向1) \geq 1)	⑦	"
7 ③	(⑥ \geq 1)and(①(方向0) \geq 1)	⑧	"
8 ⑥	⑦ \geq 1	⑦	"
9 ⑦	⑧ \geq 1	⑧	"
10 ③	⑧ \geq 1	⑧	"
11 ④ \sim ⑨	((㉔ $<$ 1)and(㉔ \geq 1)	㉔	情報子間の不要物除去
12 ⑩	((⑰ $<$ 1)and(㉔ $<$ 1)	㉔	"
13 ⑩	㉔ \geq 4	㉔	"

*丸印のついた数字は、各セルの状態を示す。(㉔は状態0のセル、①は状態1のセルなど)
 *条件の記述方法：例えば「① \geq 1」は6近傍に状態1のセルが1つ以上あることを示す。

(5) 初期条件

図 6 に示すようなセル全体が状態 16 となっており、中央部に情報子となる状態 1 が 3 ~ 5 つ連なっている状態を初期状態とした。



(初期条件 1) (初期条件 2)

図 6 初期状態

Figure 6 Initial conditions

3.2 計算条件の設定

上記のアルゴリズムを C++Builder2007 を用いて、C++によりコーディングした。

本モデルにおいては、遷移ルールが固定されており、遷移ルール以外のパラメータ等が存在しないため、条件設定として可能なものは、初期状態の設定のみである。計算ケースのとして、初期状態が異なる以下の3つの状態を設定した。

- 初期条件 1 : 遺伝的情報子 3つの場合
- 初期条件 2 : 遺伝的情報子 4つの場合
- 初期条件 3 : 遺伝的情報子 5つの場合

本研究で示した遷移ルールは、2次元セルオートマトン空間で、自己複製を実現する遷移ルールを最低限1つでも見出すことを目指したものであり、任意の初期状態において自己複製を実現するまでには至っていない。

4. 結果

(1) 計算結果

3. で設定したモデルと遷移ルールを用いて、初期条件 1 において計算をした結果を図 7 に示す。図 7 に示すように、細胞壁が形成され、細胞壁を維持しながら情報子が分裂していく様子が再現できた。

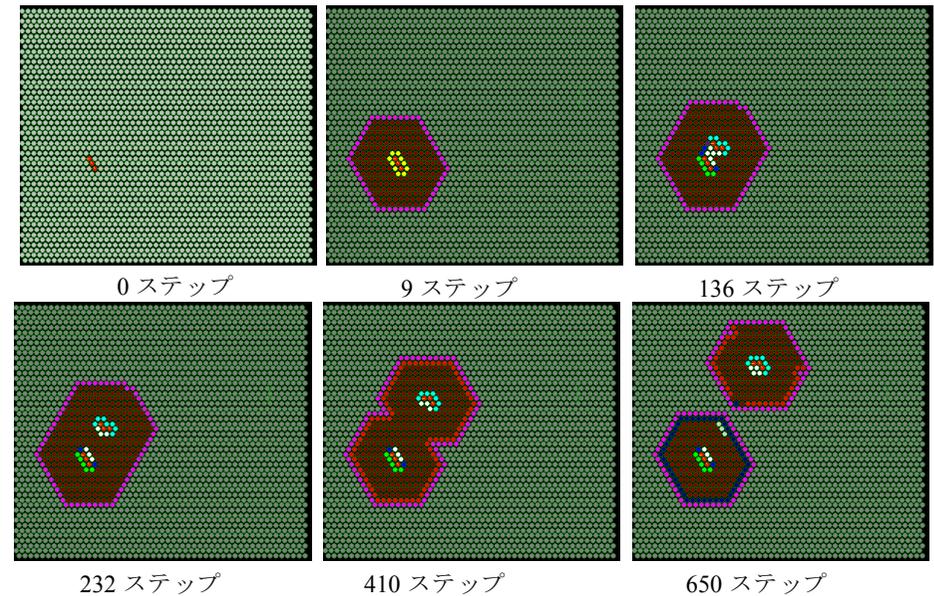


図 7 2次元セル空間での細胞分裂モデルの計算 (初期条件 1)

Figure 7 Calculation Results of Cell-type self-reproduction model of two-dimensional cellular automata (Initial condition 1)

(2) 分析・評価

初期条件 2 の場合の細胞分裂後の状態を図 9 に示す。分裂後、図中の上側の細胞が不安定になり細胞膜がうまく形成されない状態になっている。初期条件 2 の場合は、今回の遷移ルールでは、1 度の細胞分裂後、時間が経過すると細胞が安定になり形状を維持できない状態になることがわかった。このため、より細胞を安定化するための遷移ルールの調整が今後必要である。一方でこのような不安定さは、新たな進化や機能の創発につながることも考えられ、不安定さを利用する方法を考案していく必要がある。

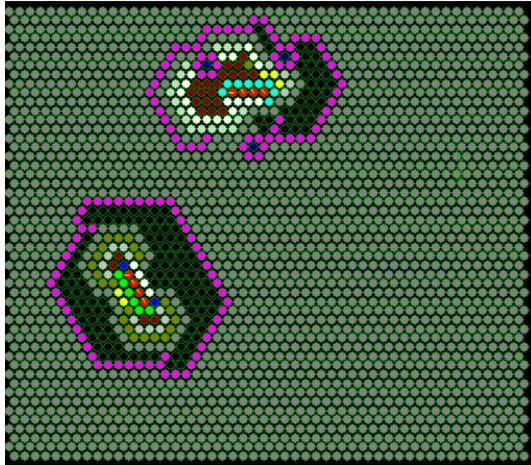


図8 上側の細胞が不安定になり形状が崩壊しつつある状態 (初期条件2)
Figure 8 The upper cell became unstable, and shape was collapsing (Initial condition 2)

また、初期状態の相違による遷移ルールの適用範囲を知るために、初期条件3の結果を図9に示す。初期条件2の場合は、細胞分裂までは順調にすすむものの、分裂後しばらくすると一方の細胞が不安定になり形状が崩れてしまった(図8)。また、初期条件3の場合は、情報子が分裂した時点で、不安定になり形状が崩れて、分裂がそれ以上進まない状況となってしまう。これは、情報子の複製・分裂が片方の端から起こるため、情報子の長さが長くなるにつれて、情報子の両端の反応のずれが大きくなり、不安定さが増大するためであると考えられる。

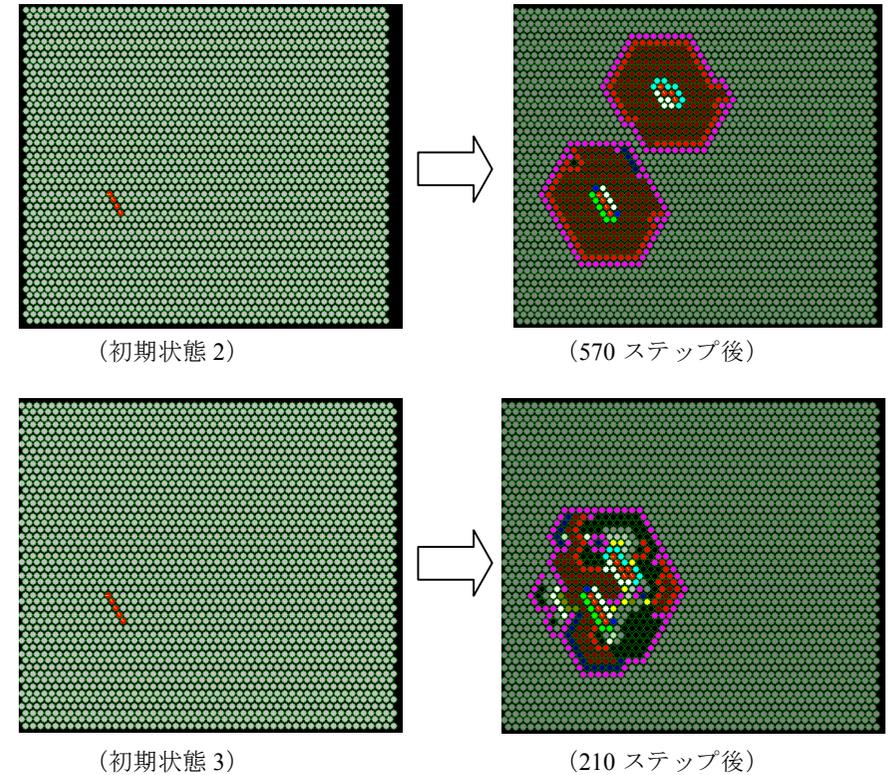


図9 初期条件2及び3の計算結果
Figure 9 Calculation results of initial condition 2 and 3

5. 結論と今後の課題

少数の遷移ルールの組み合わせで細胞分裂をイメージした形状の自己複製現象をシミュレーションすることができた。今回のモデルでは、遷移ルールが少数であるため、このルールを、粒子の衝突・反応系に置き換えて、連続力学系の空間での自己複製現象のモデルの構築が可能になっていくと考えられる。

- (1) 考察
 - ・従来の自己複製モデルに比較して、非常に少ない遷移ルールで自己組織化・自己複製現象を実現することができた。
 - ・実際の生物の細胞との対応について考察 → 合成生物学へ展開
- (2) 新規に明らかになった点
 - ・細胞壁をもった形状が、情報コードを保持しながら自己複製する過程を、隣接セル状態からの遷移ルールのみで記述することができた。
- (3) 今後の課題
 - ・実際の細胞の中での反応系との対応を明確にしていくこと、
 - ・このルールを、粒子の衝突・反応系に置き換えて、連続力学系の空間での自己複製現象のモデルの構築が可能になっていくと考えられる。

参考文献

- 1) J. von Neumann; Theory of Self-replicating Automata, University of Illinois Press, 1966
- 2) D. Mange, A. Stauffer, L. Peparodo, and G. G. tempesti; A Macroscopic View of Self-Replication, Proceeding of the IEEE, vol.92, No.12, Dec. 2004
- 3) C. Langton ed, Artificial Life, 1/48, Addison-Wesley, 1989
- 4) J. A. Reggia, J.D.Lohn and H. H Chou; self-Replicating Structures* Evolution, Emergence, and Computation, Artificial Life 4, 283, 1998
- 5) M. Sipper; Fifty years on Self-Replicating; An Overview, Artificial Life 4, 237, 1998
- 6) P. Gray and S. K. Scott; Autocatalytic reactions in the isothermal, continuous stirred tank reactor: oscillations and instabilities in the system $A+2B\rightarrow 3B$, $B\rightarrow C$, Chem. Eng. Sci., Vol.39, 1087-1097, 1984
- 7) J.E. Pearson ; Complex patterns in a simple system, Science Vol.216, 189-192, 1993
- 8) A. M. Turing ; The chemical basis of morphogenesis, Phil. Trans. Roy. Soc., 237, 37-72, 1952
- 9) F. G. Feugier, A. Mochizuki, Y. Iwasa; Self-organizing formation of vascular system of plant leaves: co-orientation between auxin flux and pump proteins, J. Theor. Biol. 236, 266-375, 2005
- 10) H. Suzuki, P. Dittrich; Artificial Chemistry, Artificial Life, Vol.15, No.1, 1-3, 2009
- 11) M. Tomita, K. Hashimoto, K. Takahashi, T. Shimizu, Y. Matsuzaki, F. Miyashi, K. Saito, S. Tanida, K. Yugi, J. C.Venter, C. Hutchison; E-CELL: Software environment for whole cell simulation, Bioinformatics, Vol.15, No.1. 1999
- 12) N. L. Novere, et al. ; The Systems Biology Graphical notation, Nature biotechnology, Vol.27, No. 8, 735-741, Aug. 2009