

分子通信を介して相互作用する バイオナノマシンの集団回転運動

王 潔文¹ 中野 賢^{1,a)}

概要: 分子通信とは、細胞間通信に着想を得た化学信号や化学反応に基づく通信方式である。分子通信では、送信機となるバイオナノマシンが情報を符号化した信号分子を受信機となるバイオナノマシンに届けることによって情報を伝達する。バイオナノマシンとは、生体分子で構成される微小サイズのデバイスであり、遺伝子改変細胞や人工細胞などを指す。本研究では、分子通信の応用範囲を拡大することを目的として、バイオナノマシンが回転する集合体を自己組織的に形成する手法を提案する。本研究ではまた、提案手法の数理モデルを構築する。さらに、数理モデルに基づく計算機シミュレーションによって、バイオナノマシンが回転する集合体を形成できることを示す。回転するバイオナノマシンの集合体は安定であるため、複雑で大きな構造体を作ることに利用できる可能性がある。

Collective Rotational Motion of Bio-nanomachines via Molecular Communication

1. はじめに

新しい情報通信パラダイムとして分子通信が注目されている [1, 2]。分子通信とは細胞間通信に着想を得たバイオナノマシンのための通信方式である。バイオナノマシンとは、生体分子で構成される微小サイズのデバイスであり、遺伝子改変細胞や人工細胞などを指す。分子通信では、送信機となるバイオナノマシンが、情報を符号化した信号分子（タンパク質などの化学物質）を受信機となるバイオナノマシンに届けることによって情報を伝達する。分子通信は、生体内分子計算、ドラッグデリバリー [3]、生体ロボット [4]、IoBNT (Internet of the BioNanoThings) [5] の実現に利用できると考えられている。

分子通信の応用範囲を拡大することを目的として、バイオナノマシン集団を用いた構造形成に関する研究が進められている。例えば、微小サイズのバイオナノマシンが分子通信を介して集合体を形成し、広い空間を自律的に移動したり、物質を輸送・収集したりすることが考えられている。しかし、既存モデル [6] に従って、バイオナノマシンが信

号分子を送受信し、信号分子濃度の高い方向に移動するだけでは、単純な構造しか作ることができない。

そこで本研究では、バイオナノマシン集団を用いて複雑な構造を作り上げることを目的として、バイオナノマシン集団が自己組織的に回転する集合体を形成する手法を提案した。一般に、回転する物体はジャイロ効果によって、静止している物体よりも安定である。回転するバイオナノマシンの集合体は安定であるため、生体内の動的な環境において自立する 3 次元構造体を作ることや成長する 3 次元構造体を作ることに利用できる可能性がある。また、回転するバイオナノマシンの集合体は動力として利用できる可能性もある。

回転する構造体を作る生物として、自然界には細胞性粘菌というアメーバ状の細胞が存在している [7]。細胞性粘菌は、cAMP と呼ばれる信号分子を介して相互作用し、回転する構造体を形成する。そこで本研究では、バイオナノマシンが信号分子を介して相互作用することにより、回転する構造体を形成する手法を提案する。

以下では、2. で細胞性粘菌について述べる。3. でバイオナノマシンが回転する集合体を形成する手法とその数理モデルについて述べる。4. では、3. で構築した数理モデルに基づくシミュレーション実験とその結果について述べる。

¹ 大阪公立大学情報学研究所
Graduate School of Informatics, Osaka Metropolitan University

^{a)} tnakano@omu.ac.jp

5. でまとめと今後の課題について述べる。

2. 細胞性粘菌の生物学

細胞性粘菌とは、単細胞のアメーバ細胞である時期と、その集合体によって子実体を形成する時期をもつ細胞生物である [7-9]。細胞性粘菌の一種である、キイロタマホコリカビは、食料とする細菌が十分に存在する環境では、単細胞として振る舞う。しかし、細菌が不足して飢餓状態に陥ると、数千から数万の細胞が集合して、多細胞構造を形成する。一連の中間段階を経て、数ミリメートルの長さをもつ柄と、数千の胞子が含まれる子実体（菌類が胞子を形成するために作る複合的な構造）をもつ立体構造を形成する。子実体に含まれる胞子は、硬い外皮に覆われており、乾燥や高温に対する耐性をもつ。環境条件が改善されると、胞子は発芽の過程を経て、単細胞として振る舞うアメーバ細胞となる。

細胞性粘菌の生活環は、単細胞期、集合期、マウンド期、移動体期、子実体期の 5 つの時期に分けられる。以下では、本研究で参考にしたマウンド期の細胞性粘菌の挙動について述べる。

細胞性粘菌は集合することでマウンドと呼ばれる半球状の構造を形成する。この時期には、マウンドの中央から cAMP 波が周期的に発生する。発生した cAMP 波は同心円状に広がったり、らせんを描きながら拡散したりする。また、マウンドを形成する個々の細胞は、マウンドの中央を中心とする円運動をしたり、マウンドの中央、あるいは、マウンドの頂点に向かってらせんを描くように移動したりする。

文献 [10] では、マウンド期に観察される集団回転運動を再現する数理モデルが提案されている。このモデルでは、細胞 i に働く走化性の力と周囲の細胞を追随する力を合わせた動力 f_i 、細胞が移動することにより発生する抗力 av_i 、および、細胞密度を一定にする斥力 T_i が考慮されている。

3. 提案手法

3.1 提案手法の概要

本研究では、細胞性粘菌の数理モデル [10] を参考にして、バイオナノマシンが分子通信を介して回転する集合体を自己組織的に形成する手法を提案する。提案手法において、バイオナノマシンは信号分子を放出して環境中に信号分子の濃度勾配を形成する。また、信号分子の濃度勾配の高い方向に移動する。さらにバイオナノマシンは、周囲のバイオナノマシンとの物理的な相互作用によって移動速度を変化させる。

本研究では、バイオナノマシン間の信号分子を介した相互作用を単純な力学モデルで表現する。バイオナノマシンは化学的相互作用により環境中の特定の場所に集合していること、集合場所の中心が頂点となるように信号分子の濃

度勾配が形成されていること、したがって、各バイオナノマシンには集合場所の中心に向かう力（中心力と呼ぶ）が発生することを想定する。また、物理的に接触しているバイオナノマシンの間には物理的な相互作用（接着力と斥力）が働くと考えて力学モデルを構築する。以下では、バイオナノマシンに働く 3 種類の力（中心力、接着力、斥力）について説明する。

- **中心力**は、バイオナノマシンが信号分子の濃度勾配に従って移動する際に使う力である。個々のバイオナノマシンが信号分子を放出する結果、環境中に信号分子の濃度勾配が形成される。本研究では、信号分子濃度が最も高い場所を座標系の中心（原点）とした。中心力によって、各バイオナノマシンは原点に向かって移動する。
- **接着力**は、バイオナノマシンが自身と接着しているバイオナノマシンを追従する際に使う力である。バイオナノマシン同士が物理的に接触すると互いに接着する。バイオナノマシン同士が接着している状態で一方のバイオナノマシンが移動すると、他方のバイオナノマシンが移動するバイオナノマシンを追従する。
- **斥力**は、バイオナノマシン間の距離が一定以下になると互いを排除するように働く物理的な力である。斥力はバイオナノマシン間の距離を調整する。

3.2 提案手法の数理モデル

ニュートンの第 2 法則に基づいてバイオナノマシンの運動方程式を組み立てた。時間 t にバイオナノマシン i に作用する中心力を $F_i^{\text{cent}}(t)$ 、接着力を $F_i^{\text{cont}}(t)$ 、斥力を $F_i^{\text{rep}}(t)$ とした。また、時間 t におけるバイオナノマシン i の速度ベクトル $v_i(t)$ とし、バイオナノマシン i には速度に比例する抗力 $-\alpha v_i(t)$ が作用するとした。ただし、 α は抗力の係数である。さらに、慣性の影響を無視することによりバイオナノマシンの運動方程式を単純化して、以下の等式を得た。

$$\alpha v_i(t) = F_i^{\text{cent}}(t) + F_i^{\text{cont}}(t) + F_i^{\text{rep}}(t) \quad (1)$$

式 (1) および図 1 に示される通り、本研究で構築した数理モデルにおいては、バイオナノマシンに働く中心力、接着力、斥力の合力が、抗力と常に釣り合っていることを仮定している。なお、中心力 $F_i^{\text{cent}}(t)$ 、接着力 $F_i^{\text{cont}}(t)$ 、斥力 $F_i^{\text{rep}}(t)$ を以下の通りに設定した。

中心力 $F_i^{\text{cent}}(t)$ は常に原点（信号分子の濃度が最も高い場所）の方向を向くとした。また、中心力の大きさを k^{cent} とした。時間 t におけるバイオナノマシン i の位置を $x_i(t)$ とし、中心力 $F_i^{\text{cent}}(t)$ を次式で表現した。

$$F_i^{\text{cent}}(t) = -k^{\text{cent}} \frac{x_i(t)}{|x_i(t)|} \quad (2)$$

接着力 $F_i^{\text{cont}}(t)$ は接着しているバイオナノマシンの速

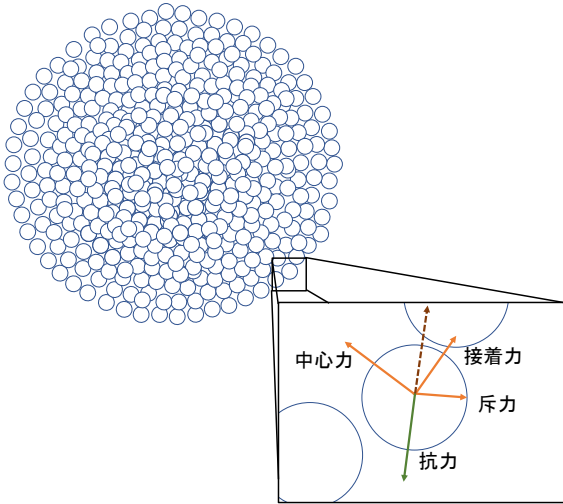


図 1 数理モデルの模式図。橙色の実線の矢印は、中心力、接着力、および、斥力を示す。茶色の点線の矢印は、中心力、接着力、斥力の合力を示す。緑色の実線の矢印は、抗力を示す。

度を足し合わせた速度の方向を向くとした。時間 t にバイオナノマシン i と接着しているバイオナノマシンの集合を $\mathcal{N}_i(t)^{\text{cont}}$ とした。なお、時間 t に、二つのバイオナノマシン i と j の間の距離が l^{cont} 以下のとき、 j が集合 $\mathcal{N}_i(t)^{\text{cont}}$ に属する。接着力の大きさを $k^{\text{cont}} (> 0)$ とした。また、時間 t におけるバイオナノマシン j の速度を $\mathbf{v}_j(t)$ とし、接着力 $\mathbf{F}_i^{\text{cont}}(t)$ を次式で表現した。

$$\mathbf{F}_i^{\text{cont}}(t) = k^{\text{cont}} \sum_{j \in \mathcal{N}_i^{\text{cont}}(t)} \mathbf{v}_j(t) / \left| \sum_{j \in \mathcal{N}_i^{\text{cont}}(t)} \mathbf{v}_j(t) \right| \quad (3)$$

斥力 $\mathbf{F}_i^{\text{rep}}(t)$ は時間 t にバイオナノマシン i と近接しているバイオナノマシン j から離れる方向を向くとした。時間 t にバイオナノマシン i からの距離が l^{rep} 以下であるバイオナノマシンの集合を $\mathcal{N}_i(t)^{\text{rep}}$ とした。また、 i が j から受ける斥力の大きさを $k^{\text{rep}} \frac{l^{\text{rep}} - |\mathbf{x}_j(t) - \mathbf{x}_i(t)|}{l^{\text{rep}}}$ とした。ただし、 $k^{\text{rep}} (> 0)$ は斥力の係数を表す。バイオナノマシン i は、近接する全てのバイオナノマシンから斥力を受けるとして、斥力 $\mathbf{F}_i^{\text{rep}}(t)$ を次式で表現した。

$$\mathbf{F}_i^{\text{rep}}(t) = -k^{\text{rep}} \sum_{j \in \mathcal{N}_i^{\text{rep}}(t)} \frac{l^{\text{rep}} - |\mathbf{x}_j(t) - \mathbf{x}_i(t)|}{l^{\text{rep}}} \times \frac{\mathbf{x}_j(t) - \mathbf{x}_i(t)}{|\mathbf{x}_j(t) - \mathbf{x}_i(t)|} \quad (4)$$

4. シミュレーション実験

シミュレーション実験では、式 (1) を用いて、バイオナノマシン集団 \mathcal{N} を構成する各バイオナノマシン $i \in \mathcal{N}$ の時間 t における移動速度 $\mathbf{v}_i(t)$ を計算し、バイオナノマシンの位置を更新することを繰り返した。シミュレーション実験ではまずバイオナノマシン集団が回転運動をするパラメータ領域を探索した。具体的には、接着力の大きさ k^{cont} 、接着力が働く距離 l^{cont} 、斥力の係数 k^{rep} 、斥力が働く距離 l^{rep}

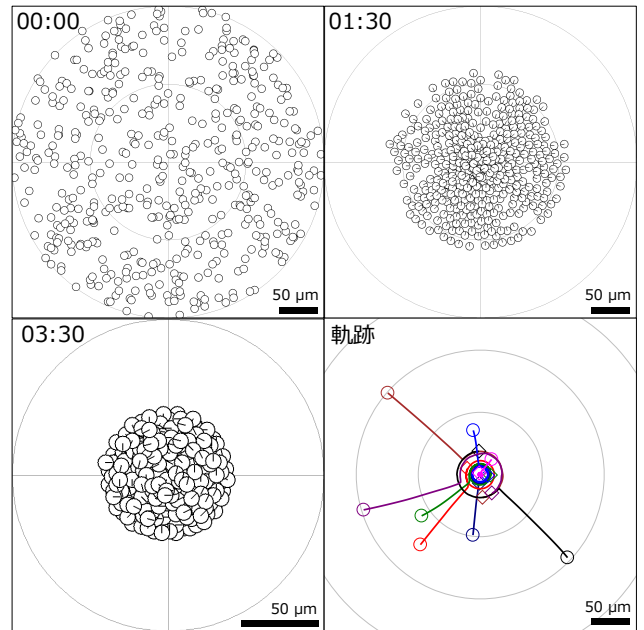


図 2 回転する集合体の形成

を変化させた。この実験により、 $k^{\text{cont}} = 0.2 \text{ ng} \cdot \mu\text{m}/\text{min}$, $k^{\text{rep}} = 0.2 \text{ ng} \cdot \mu\text{m}/\text{min}$, $l^{\text{cont}} = 4 \mu\text{m}$, $l^{\text{rep}} = 15 \mu\text{m}$ の場合にバイオナノマシン集団が回転する集合体を形成することがわかった。

図 2 に同定したパラメータ値を利用した場合に得られるシミュレーション実験の結果を示す。上段二つおよび下段左の図はそれぞれ初期状態、1 時間 30 分が経過した時点、3 時間 30 分が経過した時点でのバイオナノマシンの分布を示している。また、下段右の図は無作為に選んだ 8 個のバイオナノマシンの軌跡を示している。これらの図は $500 \mu\text{m} \times 500 \mu\text{m}$ の領域を表している。各バイオナノマシンは、半径 $10 \mu\text{m}$ の円として表されており、バイオナノマシンの移動方向が円内の線分で示されている。このシミュレーション実験では、時間 $t = 0$ に 500 個のバイオナノマシンが原点を中心とする半径 $200 \mu\text{m}$ の円領域内にランダムに配置される。シミュレーションを開始すると、バイオナノマシン集団全体が中心力によって原点に向かって移動する。バイオナノマシン集団全体が原点に向かって移動すると、バイオナノマシン間の距離は小さくなり、バイオナノマシン間には斥力と接着力が働くようになる。斥力が働くことによって、それまで原点に向かって移動していたバイオナノマシンの移動方向が変化する。斥力はまたバイオナノマシン間に一定の距離を保つように作用する。その結果、バイオナノマシン集団はある程度の大きさをもつ集合体を形成する。また、接着力が働くことによって、各バイオナノマシンは周囲のバイオナノマシンの速度と近い速度で移動しようとする。バイオナノマシンが同一の方向に円運動をするようになると、バイオナノマシンの集合体は回転する状態で安定する。

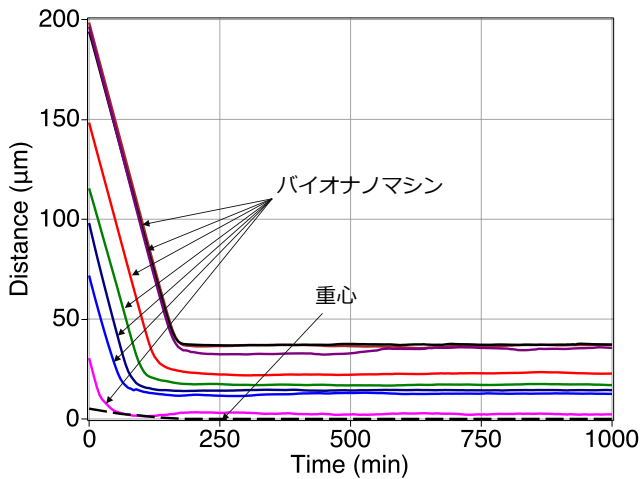


図3 バイオナノマシン・原点間の距離、および、バイオナノマシン集団の重心・原点間の距離の推移

シミュレーション実験ではまた、バイオナノマシン集団の重心の動きに着目し、回転する集合体の安定性を分析した。まず、時間 t におけるバイオナノマシン集団の重心 $\mathbf{n}(t)$ を次式で表した。

$$\mathbf{n}(t) = \frac{1}{|\mathcal{N}|} \sum_{i \in \mathcal{N}} \mathbf{x}_i(t) \quad (5)$$

また、時間 t におけるバイオナノマシン集団の重心 $\mathbf{n}(t)$ と中心力の発生源である原点 $\mathbf{0}$ との距離 $d^{\text{cent}}(t)$ を次式で表した。

$$d^{\text{cent}}(t) = |\mathbf{n}(t)| \quad (6)$$

そして、距離 $d^{\text{cent}}(t)$ が小さい値で抑えられているとき、回転するバイオナノマシンの集合体は安定であると考えた。

図3にバイオナノマシン集団の重心と原点の間の距離を時間の関数として示す。また、図2の軌跡に示した8個のバイオナノマシンのそれぞれと原点の間の距離も図3に示す。この図より、各バイオナノマシンは原点に接近した後、原点と一定の距離を維持していることがわかる。これは各バイオナノマシンは原点を中心とする円運動をしていることを示唆する。個々のバイオナノマシンがこのように動く結果、バイオナノマシン集団の重心はまず原点に接近し、その後、原点付近に留まる。重心と原点の距離 $d^{\text{cent}}(t)$ が小さい値で抑えられているため、バイオナノマシンは安定した集団回転運動をしていると判断する。

一方、パラメータの値を変化させると、中心力、接着力、斥力の関係が変わり、バイオナノマシンやバイオナノマシン集団の重心の挙動が変化する。バイオナノマシンが円運動をしないことや、バイオナノマシン集団の重心が原点付近に留まらず、移動し続けることがある。今後、バイオナノマシンが安定して回転する集合体を形成する条件の感度やロバスト性を分析する。

5. まとめ

本研究では、バイオナノマシン集団が回転する集合体を形成する手法を提案した。細胞性粘菌の構造形成原理に着目して、バイオナノマシン集団が分子通信を介して相互作用し、集団回転運動をするモデルを構築した。また、構築した数理モデルに基づく計算機シミュレーションによって、バイオナノマシンが回転する集合体を形成できることを示した。回転するバイオナノマシンの集合体は安定であるため、複雑で大きな構造体を作ることに利用できる可能性がある。本研究で得られた成果は、分子通信工学の発展に寄与することが期待される。今後の課題としては、バイオナノマシンが回転する集合体を形成する条件の感度分析、3次元モデルの構築、および、工学的応用の検討が挙げられる。

謝辞

本研究は JSPS 科研費 JP21H04876 の助成を受けて実施された。ここに記して謝意を表す。

参考文献

- [1] T. Nakano, A. Eckford, and T. Haraguchi, *Molecular Communication*. Cambridge University Press, 2013.
- [2] N. Farsad, H. B. Yilmaz, A. Eckford, C.-B. Chae, and W. Guo, "A comprehensive survey of recent advancements in molecular communication," *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, vol. 18, no. 3, pp. 1887–1919, 2016.
- [3] G. von Maltzahn, J.-H. Park, K. Y. Lin, N. Singh, C. Schwoppe, R. Mesters, W. E. Berdel, E. Ruoslahti, M. J. Sailor, and S. N. Bhatia, "Nanoparticles that communicate in vivo to amplify tumour targeting," *Nature Materials*, vol. 10, pp. 545–552, 2011.
- [4] D. Blackiston, E. Lederer, S. Kriegman, S. Garnier, J. Bongard, and M. Levin, "A cellular platform for the development of synthetic living machines." *Science Robotics*, vol. 6, no. 52, Mar 2021.
- [5] I. F. Akyildiz, M. Pierobon, S. Balasubramaniam, and Y. Koucheryavy, "The Internet of bio-nano things," *IEEE Communications Magazine*, pp. 32–40, 2015.
- [6] T. Nakano and T. Suda, "Modeling and simulations of bio-nanomachines for spatiotemporal pattern formation," in *The 5th ACM/IEEE International Conference on Nanoscale Computing and Communication (ACM/IEEE NanoCom 2018)*, 2018.
- [7] 漆原秀子, *細胞性粘菌のサバイバル*. サイエンス社, 2006.
- [8] C. J. Weijer, "Collective cell migration in development," *Journal of Cell Science*, vol. 122, no. 18, pp. 3215–3223, 09 2009.
- [9] —, "Dictyostelium morphogenesis," *Current Opinion in Genetics & Development*, vol. 14, no. 4, pp. 392–398, 2004.
- [10] T. Umeda and K. Inouye, "Possible role of contact following in the generation of coherent motion of dictyostelium cells." *Journal of theoretical biology*, vol. 219, no. 3, pp. 301–308, Dec 2002.