

球面セルオートマトンとその応用

—メダカ初期胚の律動性収縮運動のシミュレーション—

Cellular Automaton on Spherical Surface and Its Application: Simulation of Rhythmic Contraction in the Embryo of Medaka

長谷川 聡^{†)}
Satoshi HASEGAWA

長谷川 昌 広^{‡)}
Masahiro HASEGAWA

†)名古屋文理大学情報文化学部情報文化学科

‡)名古屋大学大学院多元数理科学研究科

セルオートマトンによる球面上でのシミュレーションを目的に、球面にセルを配置する方法について検討し、実際に、メダカ初期発生卵の律動性収縮運動のシミュレーションに応用した。セルオートマトンによるシミュレーションの実現には、セルをできるだけ均等に配置することが必要であるが、球面上を均等にセルで覆う方法は単純ではない。ランダムにセルの位置を生成しポロノイ多角形により位置の最適化を図る方法の他、正多面体をもとにして幾何学的に整然とセルを配置する方法を検討した。メダカ卵の事例では、発生段階ごとの卵の極性（細胞の分布部位の偏りや球面上の胚体の位置など）を容易に再現するために幾何学的なセル配置を採用し、表面波の発生源がリズムのペースメーカーとして働くことなどの条件の下に、初期発生の各段階における波面伝搬をモデル化した。このモデルにより、発生が進んだ段階では収縮波が2点で発生し胚体の位置にも影響を受ける複雑な収縮運動の表面波の伝搬を再現することができた。この事例を通して、球面セルオートマトンの実現と応用の可能性について考察する。

キーワード：セルオートマトン、シミュレーション、球面、メダカ卵、律動性収縮

Cellular Automaton, Simulation, Spherical Surface, Embryo of Medaka, Rhythmic Contraction

1. はじめに

セルオートマトン (cellular automaton) は、ノイマン (J. V. Neumann) によって1946年頃から50年代にかけて考案された。1960年代にはチューリングマシン理論やコンピュータ回路の設計などへの応用研究がなされ、1970年、コンウェイ (J. H. Conway) がライフゲーム (game of life) を発表すると、コンピュータシミュレーションの方法として広く用いられるようになった。理論から導いた微分方程式を解くことによる従来のシミュレーションとは異なり、セルオートマトン法は、様々な複雑現象を単純 (かつ局所的) なルールを用いて再現できる点で、理論的解析が困難な

複雑系 (complex system) のモデル化の可能性を秘めていると言える¹⁾。

一般的なセルオートマトン法の基本原理は、以下の①から④の手順に基づいている。

- ①大きさの等しいセルを均一に配置する (正方格子、三角格子、六方格子など)。
- ②各セルがとることができる状態 (通常2～数種類) を定義しておく。
- ③セルの初期状態を与える。
- ④次世代 (シミュレーションの1ステップ後) のセルの状態を、そのセルと近傍セルの現在の状態によって決めるルールを定義する。

以上の原理によりシミュレーションで再現されるパターンは、セルの初期状態と適用する局所的なルールにのみ依存する。

これまでに、セルオートマトンによるシミュレーションで、単純な局所的ルールから、複雑な生命現象(生体表面の模様や生態系の時間変化など)および社会現象(経済現象など)の自己組織化が再現できることが報告されている。このように、セルオートマトンは、空間パターンの生成のみならず時間パターン(リズム)の生成にも応用され、また、平面上のシミュレーションのみならず3次元空間に拡張されている(格子ガスオートマトンによる流体シミュレーションなど)。

本研究では、3次元空間内の曲面の1つである球面上でのセルオートマトンの実現について検討し、実際の応用例としてメダカ初期発生卵の収縮運動における表面波の伝搬をモデル化した例を示す。

なお、球面セルオートマトンは、本研究で扱った卵の表面のような球状または球体近似可能な形状の生体組織²⁾の表面上での情報伝達や球状組織の発生および形体形成のモデル化の他に、地球をはじめとする惑星表面での生態系や気象現象・経済現象などのシミュレーションにも応用の可能性がある。

2. 球面上のセルの配置について

球面セルオートマトンを実現するためには、前節の基本原則①に挙げたように、まず球面上にセルを配置することが必要である。しかし、球面上にセルをできるだけ均等に配置し各セルの近傍セルの数を一定にして極性なく球面をセルで覆う方法は単純ではない^{3)~5)}。例えば、理想的には六方格子を球面に射影したいと考えるが、球面上を均一な正六角形で覆うことは不可能である。

球面上にセルを配置する方法には、大きく分けて次の2通りが考えられる。(I)ランダムに(かつ、なるべく均等に)配置する。(II)幾何学的に整然と配置する。

(I)の例としては、ポロノイ(Voronoi)多角形を利用した球面における準規則配置を生成する種村の方法^{3) 4)}を挙げることができる(図1参照)。種村の方法は、球面にランダムに配置した点を基準に球面をポロノイ分割し、なるべく点の距離が均一になるように点の位置を最適化する方法で、その結果、球面を多くの六角形とその間に散在する五角形や七角形からなるポロノイ多角形で覆うことができる。

この方法では任意の数のセルを配置することができ、かつ、単に2点間の距離に制約を持たせてランダムに点を配置するなどの方法に比べてはるかにセルの均一性を実現している点において、種村の方法は優れている。ただし、セルに隣接する近傍セルの数、および、セルとその近傍セル間の距離が一定でなく、形の異なるセルがランダムに配置されるため、セルオートマトン法に用いる場合は、セル配置の非対称性による影響を把握しにくい。

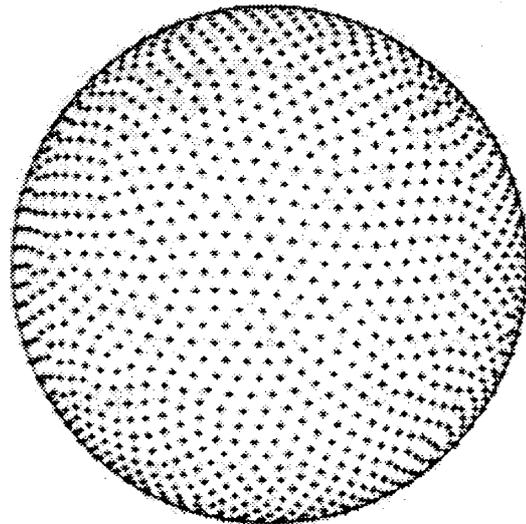


図1. ポロノイ多角形を利用した点の球面配置

出典:文献3)

球面上の各点がセルの中心点を表す。図は2000点を配置したもの。隣接する2点を結ぶ線分の垂直二等分線によって球面をポロノイ分割すると、球面は多くの六角形と散在する五角形や七角形のセルで覆われる。 n 角形のセルの近傍セル数は n である。

また、球面上にセルを配置する方法のうち、(II)幾何学的に整然と配置する方法には、正多面体を用いる方法などが考えられる。ただし、純粋な正多面体(プラトンの多面体)は面数が4, 6, 8, 12, 20のものしか存在しないため、任意の数のセルを配置するのは困難である。現実的な方法として、(i)正多面体の各面を細分する方法、(ii)正多面体をもとにした準正多面体(複数の種類の正多角形の規則的配置からなる多面体)を用いる方法などが考えられる。

上記(i)の例として「正20面体の三角形分割」が挙げられる。正20面体の三角形分割では、正20面体の各面(正三角形)を更に小さな正三角形に分割して行く。この場合、総セル数は $4^n \times 20$ となる(n は分

割回数)。また、細分化しても、もとの正20面体の構造の影響が残る。

前述(ii)の例としては、正20面体の頂点を切り落としてできる準正多面体(正六角形20面と正五角形12面の32面からなるサッカーボール型)などが挙げられる。なお、本稿で報告するメダカ卵のシミュレーションでは、(ii)の一例である「正12面体への正六角形の挿入」を提案する。本法では、挿入する六角形の数を変えることで(任意ではないが)多様なセル数に対応し、比較的球に近い構造を実現できる。本法の詳細は、4.1節に記す。

3. メダカ卵の律動性収縮運動

メダカ卵において、前中期囊胚期(受精後約15時間)からおよそ3日間にわたり律動性収縮運動と呼ばれる周期的な収縮運動^{6) 7)}が観察される。

我々は、この運動をタイムラプスビデオ撮影し、そのビデオ映像をもとに収縮運動による卵の変形を時系列で計測した^{8) 9)}。メダカ卵は球体近似できる立体であるが、通常の顕微鏡像においては、レンズの被写界深度の性質から、球体であるメダカ卵のある一断面を平面画像として観察することになる(図2参照)。この顕微鏡像の特性を積極的に利用し、卵の形状変化をある断面における円周の形状変化としてとらえ、円周上の4点のx軸方向またはy軸方向の移動を計測した。その結果、初期発生卵の運動が周期のある収縮運動であることが確認でき、発生段階によって周期が異なること、および、局所的な収縮にともなう卵全体の運動パターンにも発生段階による違いがあることが明らかになった^{8) 9)}。

また、タイムラプスビデオ撮影して60倍速で観察することにより、リアルタイムでは卵の変形にしか見えなかった現象が、周期的な収縮運動として確認でき、収縮運動にともなう卵表面を伝播する波の波面を観測することができた。この表面波では、水面波のように衝突するとお互いがすり抜ける性質を持つ一般的な波動とは異なり、波面どうしが衝突すると波が消えてしまう様子が観察された。発生の初期段階では波は被覆層の一端で1ヶ所より発生して、一方向に広がっていく。発生がある程度進むと波は胚体のそれぞれ両脇から、すなわち2ヶ所からの波面が同時に異なる周期で観察され、それぞれのペースメーカーから発せられた波がぶつかる様子が観察される。その波は、短周期の収縮の反復に加え、より長周期で波面の消滅位置が

変化するような、複雑な運動であることがわかった⁹⁾。

このように、これらの解析および観察結果は、律動性収縮運動の複雑さを示していた。

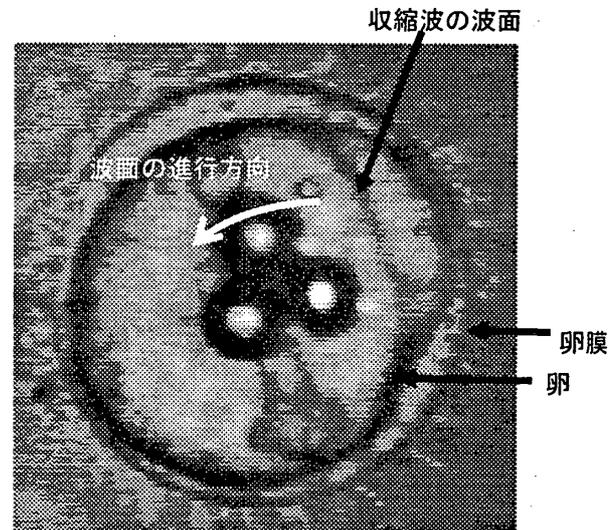


図2. 律動性収縮運動しているメダカ卵

顕微鏡像をタイムラプス撮影したビデオ映像の1コマ

さらに、これまでに報告された、種々の観察・実験に基づく研究により、メダカ初期発生卵に関して以下のことが明らかにされている。

- 1) 卵表の細胞は、律動性収縮運動が始まった後も胚盤葉の面積が増えるに従い数が増える。律動性収縮運動の初期には卵黄の動物極側(胚体が形成される側)約1/3の表面部分のみに細胞が存在し、発生の進行にともなう細胞数が増え、卵黄全体を覆う頃には約1600個となる¹⁰⁾。
- 2) 細胞1個あたりの面積は発生段階によらず、ほとんど変化しない¹⁰⁾。
- 3) 卵表の細胞の配置はランダムかつ均等に近いものである。(Kageyamaによる、実際の卵表細胞の染色観察から¹⁰⁾)
- 4) 律動性収縮運動は、各細胞の収縮により引き起こされている¹¹⁾。
- 5) 律動性収縮運動のペースメーカーである細胞が存在する¹¹⁾。

上記1)~3)は、「細胞配置に関する事実」であり、4)および5)は「波の伝播に関する事実」と言える。

4. 律動性収縮運動のシミュレーション

前述のように律動性収縮運動は複雑な運動である。しかし、この運動が卵表の各細胞の収縮に起因するものであることから、局所的かつ単純な規則によって律動性収縮運動の複雑な運動パターンを再現できる可能性があると考え、今回、セルオートマトン法を応用したコンピュータシミュレーションを試みた。

シミュレーションでは、前節で挙げた「細胞配置に関する事実」を考慮して、球面セルオートマトンの「セルの配置」を定義し、「波の伝播に関する事実」を考慮して「セルの状態を決めるルール」を定義した。

4. 1. シミュレーションにおけるセルの配置

実際のメダカ卵では卵表の細胞は、律動性収縮運動の初期段階では動物極側1/3の表面部分のみに存在し、発生の進行にともなって細胞数を1600個程度まで増やしながら球面全体に広がる。このことは、卵の発生初期の極性に加え、発生が進行した段階では胚体やペースメーカー細胞の位置が問題となる。以上から、発生の各段階の状況を再現するために、動物極から植物極への階層構造が表現しやすく、特定のセルの位置も指定しやすいセルの配置法として、幾何学的に整然と配置する方法（前述2節参照）を採用し、かつ実際の細胞数に近い数のセルを配置するために以下に示すような「正12面体への正六角形の挿入」による立体配置を用いることを考案した（図3参照）。

提案する「正12面体への正六角形の挿入」法では、正12面体を構成する、隣り合う正五角形の間任意の数の正六角形を挿入することで、多様な総数のセルによる球面被覆が可能になる。五角形の間挿入する正六角形の数を n とすると、総面数（セルの数）は、 $10(n+1)^2 + 2$ となる。なお、この方法は、 n がある程度大きい場合、正20面体の頂点に正五角形を配置し正20面体の正三角形の各面を正六角形で細分化したのと同じになる（図3参照）。

この方法により、実際のメダカ卵の細胞数に近い1692個のセルが設定できる ($n=12$)。さらに、この方法には以下の利点がある。正20面体のある頂点と、その頂点から多面体の中心に対して対称な頂点を結ぶ z 軸を考えると、頂点（セル）は z 軸に垂直な階層上に位置する。各階層のセル数は、上から $n+1$ 層目までは、 $1, 5, 10, \dots, 5n$ と増して行き、次いで $5n+5$ 個の層（最多層）が $n+2$ 層続き、その下層では順に $5n, 5(n-1), \dots, 10, 5, 1$ 個となる。

全部で $3n+4$ 層の階層構造である（図4参照）。

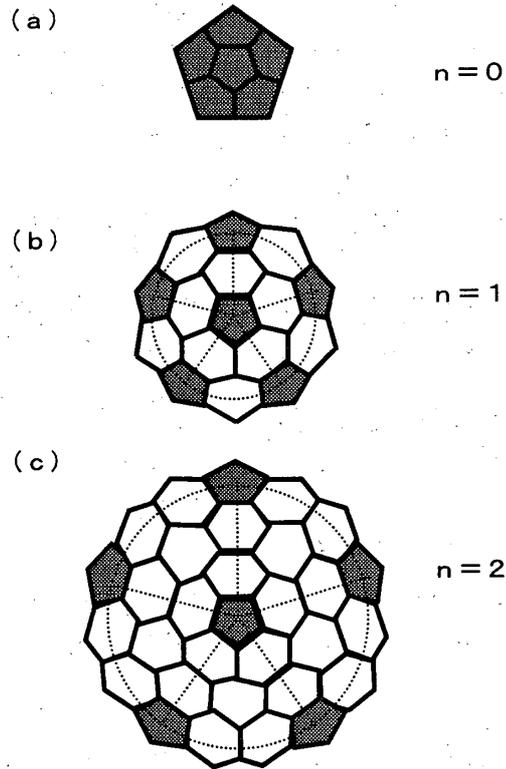


図3. 正12面体への正六角形の挿入

図は、正12面体を構成する任意の正五角形と、それに隣接する5つの正五角形（）の間への正六角形（）の挿入を表している。 n は正五角形の間挿入する正六角形の数。

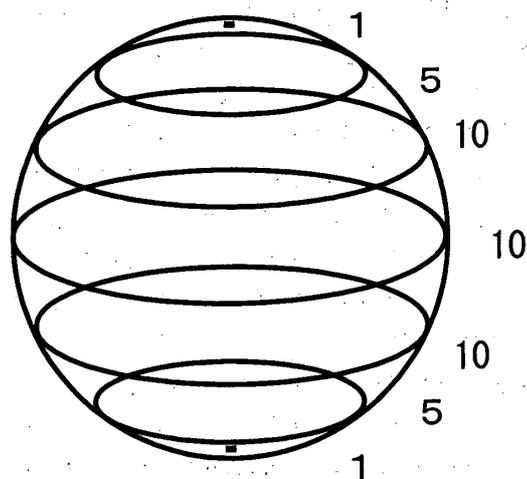


図4. 「正12面体への正六角形の挿入」法の階層構造 $n=1$ (n は、五角形の間挿入する正六角形の数) の場合の階層構造を表す。右の数字は各階層のセル数。

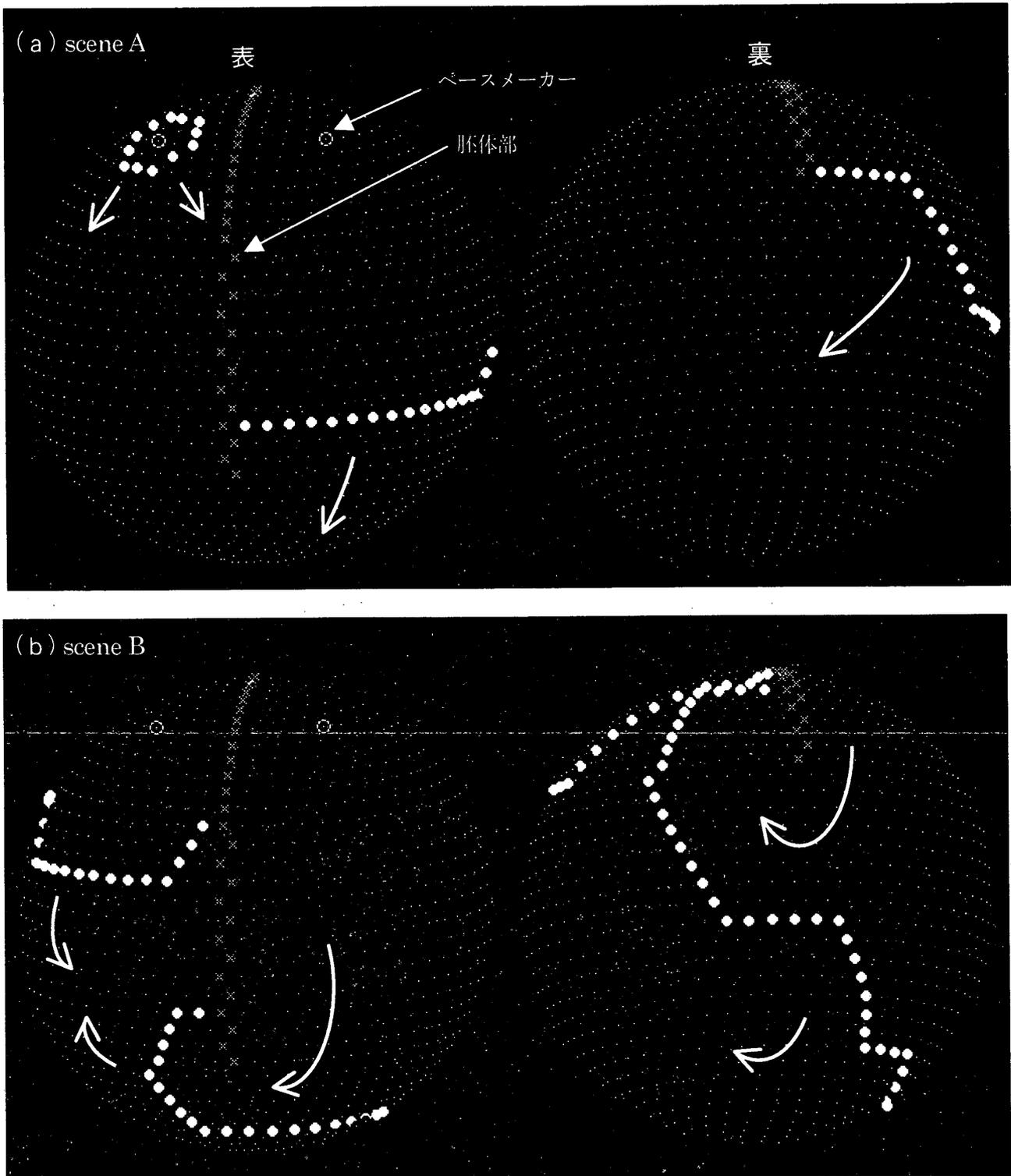


図5. 律動性収縮運動のシミュレーション

(a)と(b)は同じシミュレーション中の時間が異なるシーン。「正12面体への正六角形の挿入」法により球面全体に1692個のセルを配置してある。(a)(b)とも、左図が球面の表の面、右図がその裏の面を表す。どの図も上方が動物極(胚体がある側)、下方が植物極である。図中の・(小さな白点)はOFFまたはPRV状態のセル、●(大きな白点)はON状態のセルを表す。×はEMセル(胚体部分)、2つの○(黒抜き白丸)はPMセル(ペースメーカー細胞)を表す。

(a)は、2点のPMセルから発生した波面がそれぞれ広がっていく様子を示している。(b)は、波の発生周期にずれがあるため、波面が胚体を回り込んで伝播している様子を示している。波面は、衝突すると消える。

この階層構造により、メダカ卵の発生段階による細胞数の違い（細胞が動物極から1/3, 2/3, 全体を覆っている3パターン）、すなわちセル数の違いを、シミュレーションにおいて容易に再現できる。n=12のとき球面上には1692個のセルを配置でき、40層の階層構造をとる。その時、上から14層のみのセルを使えばセル総数は456個となり、動物極から1/3だけ細胞が覆っている状態を再現できる。上から26層のみのセルを使えば1301個となり、動物極から2/3だけ細胞が覆っている状態を再現できる。卵黄全体を細胞が覆っている状態は、全40層を使うことによって再現できる。また、セルが幾何学的に整然と配置されるので、セルの近傍数（6近傍または5近傍）も幾何学的に把握でき、胚体や波のペースメーカーの位置も設定しやすい。

4. 2. セルの状態を決めるルール

セルの基本状態として、以下の3つを定義した。

- ・OFF : 定常状態……収縮していない細胞で、刺激信号受容可能な細胞。
- ・ON : 興奮状態……収縮している細胞。
- ・PRV : 待機状態……前回 ON 状態であったセルで、収縮していないが、刺激信号に反応しない状態。

通常のセルでは、隣接するセルの状態により次世代の状態が、次の3つのルールで決定される。

1) 前回 OFF 状態の場合 :

- ・前回近傍に1つでも ON があれば、OFF 状態から ON 状態になる。(信号を受け取って興奮する。)
- ・前回近傍に ON がなければ OFF のまま変化しない。

2) 前回 ON 状態の場合 :

- ・無条件に PRV になる。(セルは続けて ON 状態にならない。)

3) 前回 PRV 状態の場合 :

- ・無条件に OFF (信号受容可能) に戻る。

ただし、通常のセル以外に、次の2つの特殊なセルを定義した。

- ・EM セル……常に OFF 状態で興奮しないセル。収縮運動しない胚体部に相当する。
- ・PM セル……ある周期にしたがって ON になる。それ以外は通常のセルのルールに従う。ペースメーカー細胞に相当する。

以上のルールは、次の1)～4)のような現象をモデル化していると言える。

1) 刺激信号受容可能な細胞が、近傍から信号を受け

た場合、興奮状態になり、次に、隣り合う全ての細胞に信号を伝える。

- 2) 前回興奮状態であった細胞は続けて興奮状態にならない。(待機状態の存在)
- 3) 胚体部は収縮しない。
- 4) ペースメーカー細胞が存在する。

また、シミュレーションの初期設定は、実際のメダカ卵の観察を反映して、発生の「初期」・「中期」・「後期」に応じて、それぞれ次のようにした。

●「初期」

全セル配置 : 上から14層目まで (456個, 上部1/3)。

EM セル : なし。

PM セル : 上から12層目 (456個のセルの端にあたる) に1点。

●「中期」

全セル配置 : 上から26層目まで (1301個, 上部2/3)。

EM セル : 最上層の点を中心に20点の連続する直線を球面上に配置(球の円周のおよそ1/3に渡る)。

PM セル : 胚体 (EM セルの列) の両脇に1点ずつ計2点, EM セルからセルを1つ挟んで配置。

●「後期」

全セル配置 : 全40層 (1692個, 球面全体を覆う)。

EM セル : 最上層の点を中心に直列する40点を球面上に配置 (球の円周のおよそ1/2に渡る)。

PM セル : 「中期」同様, 胚体 (EM セルの列) の両脇に計2点を胚体の端から約1/3の位置に EM セルから3つのセルを挟んで配置 (図5参照)。

以上のように初期設定を変えて、発生の各段階のシミュレーションを行った。

シミュレーションの初期状態は、全てのセルが OFF の状態であるが、周期的に PM セルが ON になることにより、ON 状態のセルが波面を形成して球面を伝播する様子が再現された。シミュレーションの実行例として発生後期の場合の実行画面の例を図5に示す。

4. 3. シミュレーションに関する考察

今回のシミュレーションでセルの配置に「正12面体への正六角形の挿入」による幾何学的な階層構造を採用したことにより、律動性収縮運動の3態(初期, 中期, 後期)のそれぞれの細胞数として妥当なセル数を設定することができ、各段階での収縮運動をモデル化できた。シミュレーションの結果、興奮状態(収縮状態)の細胞に沿った収縮波の波面が卵表面上を伝播する様子が再現できた(図5参

照). 発生「初期」では, 1点から発生して一方向に向かう波が再現でき, 「中・後期」では, 2点から発生した波が衝突すると消えてしまう様子が再現できた.

また, 「中期」のシミュレーションでは, 2つのPMセルの信号発信周期を調節し, さらにPRVの待機世代数(PRV状態が連続する時間数: 前述の初期条件では1世代)を長く(たとえば3世代に)することにより, この時期に特徴的な, 動物極から植物極に向かう軸を中心に波がぐるぐると回る様子が再現できた. 「後期」のシミュレーションでは, 中期と同様, PMセルのそれぞれの周期とPRVの待機世代数を調節することによって, この時期に特徴的な, 波が卵球のどこにも現れない休止期があることを再現できた. この現象は, PMセルが一定の周期でONになるにもかかわらず, PMセルにぶつかった波の影響でPMセルの近傍セルがPRV状態になることによって波が発生しない場合に起きる. この結果は, 実際の卵において, ペースメーカー細胞自身は一定の周期で収縮信号を発しているとしても, ペースメーカー細胞によって発せられた波がペースメーカー細胞自身に影響を与え, 結果的に波が発生する周期が一定でなくなる可能性を示唆している. 実際の律動性収縮運動においてこのようなメカニズムの報告は本研究以前には成されていない. 実際の卵において2つのペースメーカー細胞の周期に相関または相互作用があるかどうかは, 今後の研究課題である.

なお, 実際の卵における波面は滑らかな弧状であるが, 今回のシミュレーションでは波面はセル配置に依存して直線的である. また, 発生の各段階において実際には観察される長周期の卵の動きは, このシミュレーションでは原理的に再現できない. これらも今後の課題としたい.

5. おわりに

球面セルオートマトンのためのセルの配置法について検討し, セルを幾何学的に配置した球面セルオートマトンによりメダカ初期発生卵の律動性運動の表面波の伝搬をモデル化した. このシミュレーションにより複雑な表面波を再現することができた.

今後, 本事例のシミュレーションの改良・発展を図るとともに, 球面セルオートマトンの一般化と, 本研究の事例とは異なる現象への応用も検討したい.

謝辞

本研究の実施に当たってご指導ご助言をいただいた名古屋大学名誉教授の御橋廣眞先生に謝意を表します.

参考文献

- 1) 加藤恭義, 光成友孝, 築山洋: 「セルオートマトン法」, 森北出版, (1998)
- 2) 宝谷紘一, 神谷律 編: 「細胞のかたちと運動」, シリーズ・ニューバイオフィジックスII-5巻, 共立出版, (2000)
- 3) 種村正美: 球面における準規則配置の生成, 形の科学会報, 12巻1号, pp.27-28, (1997)
- 4) 種村正美: 空間のVoronoi分割の諸相と形の科学, 形の科学会誌, 13巻1号, pp.1-11, (1998)
- 5) 杉本晃久, 種村正美: 球帽のランダム逐次被覆, 形の科学会誌, 15巻3号, p.184-185, (2000)
- 6) T.Yamamoto: Medaka (killifish) - Biology and Strains. Keigaku Publ. Tokyo, 365, (1975)
- 7) Fluck, R.A., R.Gunning, J.Pellegrino, T.T.Barron & D.Panitch: Rhythmic contractions of the blastoderm of the medaka *Oryzias latipes*, a teleost. J.Exp.Zool., 226, 245-253. (1983)
- 8) 長谷川 聡, 長谷川 昌広, 下 理恵子, 御橋 廣眞: ビデオ顕微鏡像による生体運動の解析, 名古屋文理大学紀要, 創刊号, pp.93-101, (2001)
- 9) 長谷川昌広, 御橋廣眞, 長谷川勝夫, 四方義啓: メダカ初期胚の被覆層を伝播するパルス波, 形の科学会報, 11巻3号, pp.40-41, (1996)
- 10) T.Kageyama: Cellular basis of epiboly of the enveloping layer in the embryo of medaka, *Oryzias latipes*. II., Evidence for cell rearrangement. J.Exp.Zool., 219, pp.241-256, (1982)
- 11) B.Barber, M.J.B. Da Cruz, J. DeLeon, R.A. Fluck, M.P. Hasenfeld, L.A. Unis: Pacemaker region in a rhythmically contracting embryonic epithelium, the enveloping layer of *Oryzias latipes*, a teleost. J. Exp. Zool. 242, pp.35-42, (1987)