

生物のアロメトリック・スケール則は輸送管ネットワークの形状で決まるか?

Can allometric scaling law be derived from formation of transport networks in biological systems?

(日本生物物理学会)

代表研究者

早稲田大学            高松 敦子            Waseda University            Atsuko TAKAMATSU

共同研究者

お茶の水女子大学   仲矢 史雄            Ochanomizu University      Fumio NAKAYA  
北海道大学            中垣 俊之            Hokkaido University        Toshiyuki NAKAGAKI  
お茶の水女子大学   垣内 康孝            Ochanomizu University      Yasutaka KAKIUCHI

The relation of power law between body size ( $M$ ) and biological activity ( $B$ ) such as basal metabolism is well known as allometric scaling law described by a relation  $B=am^b$ . Recently, a theory that claims the allometric exponent  $b$  simply depends on geometrical dimension  $D$  and can be described as  $b=D/(D+1)$ , was proposed. Most of living bodies need to transport substances e.g. nutrients and oxygen through tubular networks e.g. vascular networks. It was assumed in the theory that fractal structure of tubular network (G.B. West et al., 1997, Science) or the most effective transport network structure (J. R. Banavar et al., 1999, Nature). In conventional animal, i.e. three-dimensional organism follow 3/4-power law, which is widely observed. This study show two-dimensional organisms can follow the rule of 2/3-power law by using a plasmodium of true slime mold, *Physarum polycephalum* that has a two-dimensionally spread tubular network.

#### (1)研究目的

基礎代謝や脈拍間隔を始めとした生物の活動や形態を表す変数とその生物体のサイズとの間には、アロメトリック・スケールという冪乗則が成立することが知られている。大きな体を持つ生物では栄養分や酸素など生体活動に必要な物質を血管や気管などの体内の管状組織ネットワークを通し体の隅々まで輸送する必要がある。最近になって、

管状ネットワークの輸送効率やフラクタル性に基づいた考察が行われ、冪係数が生物の幾何学的次元のみで記述出来るという理論的予測が提案された。この理論は3次元状生物に関してはこれまでの観測事実をうまく説明している。しかし、過去の実験データは3次元状の生物でかつ測定条件の統一が困難な種を超えた系での議論が中心であった。本研究ではこの問題に対し、真正粘菌変形体という管状ネットワーク構造を持ちなおかつ2次元平面状に広がる巨大単細胞アメーバを用いた実験を行う。この細胞の管状ネットワークの形状をマイクロ加工技術を用いて任意のサイズと形に人工的にパターンニングした条件下で代謝のサイズ依存性を調べる。これにより、長年の議論的であった管状ネットワークの形状や生物の幾何学的次元と冪係数関係について、実験による直接的証拠を提出することを目的とする。

## (2) 研究経過

真正粘菌変形体は多核単細胞生物であり通常湿った環境で2次元平面状に広がって生息している。そのサイズは $10\mu\text{m}$ オーダーから $\text{m}$ オーダーまでと幅広い範囲に渡っているため、単一種の2次元生物のアロメトリー・スケール則を調べるのに適している。また、細胞内には管状ネットワーク構造が形成されており管状構造内部では原形質流動が観察される。栄養分、生成されたタンパク質、酸素などが原形質流動によって巨大細胞体の至る所に輸送・供給され、生命活動がうまく維持されていると考えられる。

この細胞のネットワーク形状は、環境に応じて大きく変化することがわかっている。好環境下では細い管が密に張りめぐらされた形状であり、悪環境下では太い管による樹状構造をしている。最初の段階として、スケール則の係数がこのようなネットワーク形状に依存するかを調べるために、比較的好環境下における粘菌の酸素消費量の細胞重量依存性を調べた。

重量  $M=0.001-1(\text{g})$  の粘菌を1.5%寒天培地上で数時間培養して好環境のネットワークが形成された試料を温度管理 ( $25^{\circ}\text{C}$ ) した密閉容器にセットし蛍光式酸素センサーを用いて酸素濃度の時系列データを取得し、単位時間あたりの酸素消費量 ( $V$ ) を見積もった。その結果をプロットしたものが、Fig. 1である。アロメトリー・スケール則はこの場合、 $V=aM^b$  で表され、ここで注目すべき係数は冪係数  $b$  である。Westら [1] と Banavarら [2] は、輸送管ネットワークがフラクタル構造をとっているか、効率輸送の条件を満たしていれば、生物の幾何学的次元  $D$  のみに依存し、 $b=D/(D+1)$  であると理論的に予測した。粘菌はほぼ2次元生物と考えて良いので、 $b=2/3$  となるかが、本課題の焦点である。

通常、スケール則の式の両対数をとって  $\log V = \log a + b \log M$  の関係式を用いて線形回帰によって各係数を推定する。Fig. 1(a) は両対数で、(b) は通常のスケーリングで、 $M-V$  の関係を

プロットしたものである。通常の回帰解析では、 $x$ 軸データには誤差がなく、 $y$ 軸データの誤差は $y$ に依存しない正規分布に従うことが前提である。しかしながら、本実験では、 $M$ ,  $V$ の両データに同程度の誤差があり、また、 $\log M$ の誤差には $\log M$ 依存性があることがわかった(逆に、通常のスケールでは $V$ の誤差には $V$ 依存性があるが、対数をとることにより、 $\log V$ の誤差は一定とみなせる)。このような問題を簡易的に回避するために、最近ではReduced major axis (RMA)という手法がとられている[3]。しかし、対数スケールでの係数推定には次の「考察」の項でも述べるようにいくつかの問題があるため、非線形回帰でも係数の推定を行った。

以上の解析法による冪係数推定の結果をFig. 2にまとめている。通常の線形回帰の方法には、先ほど述べたような問題があり、2つの軸を交換した場合に結果が大きく異なり(Fig. 2 (d), (e))、両軸とも計測誤差が大きいこの系についてはこの方法は適さないことがわかる。非線形回帰でも計測誤差について同じ問題が残されているが、軸交換を行った場合でも結果に大きな違いが生じず比較的良い推定ができていると考えられる(Fig. 2 (b), (c))。RMA法による結果では、冪係数は非線形回帰と同程度となった。結論として、これらの比較的信頼のおける解析手法によって推定される冪係数は $3/4$ より $2/3$ に近いことがいえる。このことから、次元のみに依存するというwestらとBanabarらによる予想には反しないことになる。

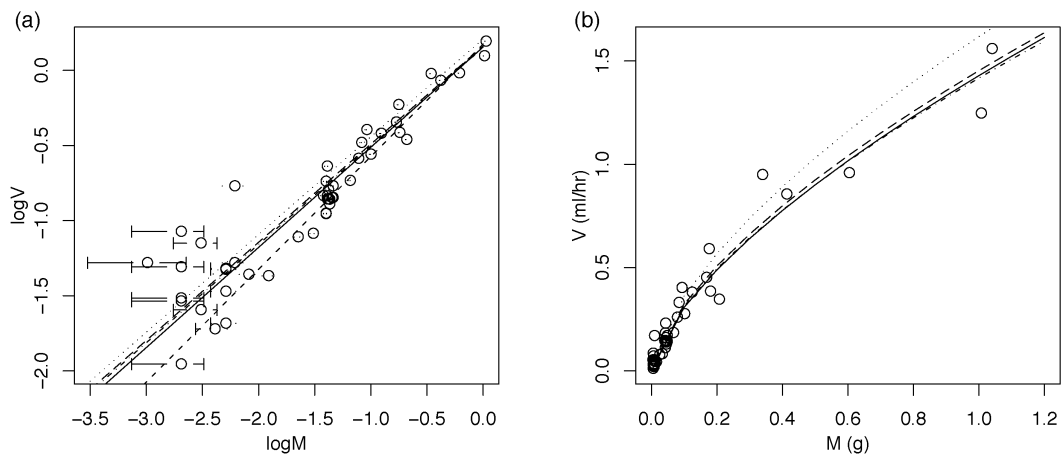


Fig. 1 Relation between weight and oxygen consumption in plasmodia of *Physarum polycephalum* on 1.5% agar media. (a)Log scale plot, (b) normal scale plot. Experimental data were fitted by nonlinear regression method (long dashed Fig. 2(a) and dot & dashed lines Fig.2 (b)), reduced major axis method (dotted lines Fig. 2 (c)),  $3/4$ -scaling line (dashed lines), and  $2/3$ -scaling line (solid lines). The  $3/4$ -scaling line was not shown in Fig. (b).

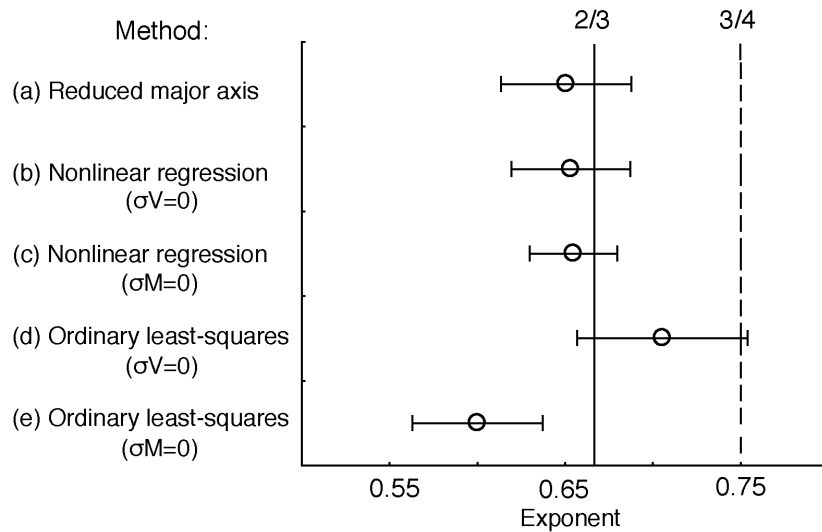


Fig. 2 Estimation of exponents in scaling law. Error bars are standard error of the exponents estimated by each method.

### 参考文献

- [1] G.B. West et al. (1997) Science, 276, 122-126; G. B. West and J. H. Brown (2004) Physics Today, Sep. 36-42
- [2] J. R. Banavar et al. (1999) Nature, 399, 130-132
- [3] C. R. White and R. S. Seymour (2005) J. Exp. Biol. 208, 1611-1619

### (3) 考察

数値上の結果は、フラクタル性または効率輸送を考慮したネットワークから導出される理論を支持する結果を得ている。しかし、以下の問題が残されている。

まず、上記の方法で見積もった係数値の信頼性の問題である。RMA、非線形回帰2つの方法でほぼ一致した結果を得たが、そこから推定された係数値を用いてプロットした結果を Fig. 1 に示している。点線が RMA による推定値、長波線、点波線が非線形回帰による推定値である。参考までに冪係数が  $2/3$  となる場合について実線で (Fig. 1 a, b)、 $3/4$  となる場合について短波線 (Fig. 1 a) で示している。

Fig. 1(a)に見るとおり、両対数プロットにした場合には各方法についてほとんど差がない。また、 $3/4$  則ではフィッティングできそうもないことは見て取れる。Fig. 1(b)の通常のスケールでのプロットでは、非線形回帰で推定した係数ではよくフィッティングできており、 $2/3$  に非常に近いことがわかる。しかし、RMA で推定した係数でははずれていることがわかる。この2つの図の比較から、このようなスケール則のフィッティング係数推定では、線形回帰や RMA 法など両対数データを用いる方法には危険性が伴うこ

とが示唆される。

その原因は、データ値を両対数に変換したとき、それぞれのデータ値の誤差も同時に対数スケールに置き換わっていることにある。計測誤差の分布が正規分布ではなくなることから、RMA法を持ってしても正しい推定ができなくなっていると考えられる。従って、非線形回帰を用いることがより望ましいと考えられるが、 $x$ ,  $y$  軸ともに同程度の計測誤差が含まれていることから回帰法は本来適した方法ではなく、両軸誤差も考慮できる非線形推定法を考案する必要がある。それについては、現在検討中である。

もう一つの問題は、2次元生物のアロメトリー・スケール則の冪係数が $2/3$ となることが実験的に示せたとしても、冪係数が幾何学的次元のみに依存することを証明したことにはならないことにある。本課題の当初の目的は、粘菌を1次元、3次元にパターンニングして、スケール則の冪係数が幾何学的次元依存で変化するかどうかを調べることであった。また、次元依存があるとすれば、それがフラクタル性を持たせたネットワーク構造に起因するものであるのか、または、他の原理による効率的輸送が実施できるシステムであれば良いのかを調べるために、意図的にネットワーク形状を制御して冪係数が影響を受けるかについても調べる予定であった。遺憾であるが、実験系の確立とデータ解析手法の検討に予想以上の時間がかかり、この問題については未解決であり、早急の課題としたい。

また、ここから派生する興味として次の課題がある。粘菌のネットワーク形状に環境依存があることを述べたが、酸素消費量のスケール則の各係数もネットワーク形状変化を受けて変化する可能性がある。もし、そうであれば、その性質は生物としてどのような利益があるのか、今後調べる予定である。

#### (4) 研究発表

##### 口頭発表

1. 伊藤昌明、高松敦子 真正粘菌の成長に伴って形成する管のネットワーク構造解析、第16回「非線形反応と協同現象」研究会、(日吉、2007)
2. 高松敦子、伊藤昌明 輸送機能のあるネットワークの解析-真正粘菌ネットワークを例として-、第16回「非線形反応と協同現象」研究会、(日吉、2007)