

適応ダイナミクスに基づく細胞の計算能力

中垣俊之^{1,2}, 手老篤史³, 小林亮^{2,4}

¹Research Institute for Electronic Science,
Hokkaido University, Sapporo, 060-0812, Japan

²JST, CREST,
5, Sanbancho, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-0075, Japan

³PRESTO JST,
4-1-8 Honcho Kawaguchi, Saitama, Japan

⁴Department of Mathematics and Life Sciences,
Hiroshima University, Higashi-Hiroshima 739-8626, Japan

概要

生物システムがどのように問題を解いているかを学ぶことが、新しい計算方法をデザインすることに役立つかもしれない。単純な単細胞生物における情報処理は興味深い。なぜなら、単純な情報処理系を用いて約10億年の年月を生き抜いて来たからである。ここでは、よく研究されている一つのモデル系について議論する。それは、巨大なアメーバ様生物である真正粘菌フィザルム *Physarum* の変形体である。このアメーバは、迷路や最短ネットワーク問題を解くように、組み合わせ最適化問題の近似解を見つけることができる。このレポートで、我々は、このアメーバによる問題解決とそのアメーバ行動から抽出された計算法について述べる。フィザルムに基づいてデザインされたアルゴリズムは、単純でありかつ、なかなか有用であるようだ。

1 はじめに

生きたシステムは、様々な機能を発揮する。取り巻く環境をセンシングしたり、情報を処理したり、移動したり、エネルギーを代謝したり、生殖をしたり、恒常性を維持したり、形態を形成したり、感染症に対して防御したり、養分を循環させたり、などなど。細胞は、生体システムに必要な十分な構成からなる。だから、生体システムに本質的な機能性の全てが細胞の中に見いだせるはずである。概して、たった一つの細胞にできることなど、たかが知れていると思いがちである。しかし、単細胞生物が何億年も昔から存在していることを改めて思い起こすと、私たちは単細胞の底力を侮るべきではないかもしれない。

い。本当にたいしたことないのなら、果たしてそれほどの長い年月を生き延びることができただろうか？　そもそもなぜ私たちは、単細胞を「単細胞（それほど賢くないという意味）」と思っているのだろうか。一見すると単細胞に現れる機能性の姿形は、高等動物などのそれとは大きく異なる。それは一つの原因であろう。しかしである。生物進化の観点からすれば、見ようによっては共通の基盤があってもそれほど不思議ではない。

細胞のおもしろさは、なんといっても「単なる物質が集まって生きたシステムに化ける」ところにある。細胞の行動に現れる問題解決能力が、どのような物質過程からもたらされるのか？　自然にこのような疑問がわいてくる。この問題は、考えれば考えるほど捉え所が判然とせず、きわめて悩ましい。そう遠くないところに、モノとココロの問題も寄り添ってもある。こんな大問題にストレートに答えることは、筆者の力量を超える。ただ、そんなことをどこか頭の隅に残しつつ、単細胞生物の行動生物学を地道に押し進めていきたいと思う。

単細胞生物の問題解決能力を考える時、行動生物学（エソロジー）でよく用いられる評価法を思い出してみるのも良い。一つの典型例は迷路解きである。実際、2000年に、原生生物（大雑把にいうと真核単細胞生物）であるフィザルムが迷路の最短経路を見つけることがわかった[1, 2]。その能力の背後には、解を求める何らかの「計算」がはたらいっているはずである。「解にたどり着く過程を計算と見なそう」といった方が自然かもしれない。細胞レベルの情報処理能力は、迷路の例に見るように、案外高い。このような洞察は、これまでも（例えば100年前のジェニングスによるゾウリムシの研究など）繰り返し強調されては来たけれど、まだまだ十分には解き明かされてはいない。洞察の域を出ない場合も多い。単細胞の潜在能力については、具体的なところはまだまだはかり知れない。そこで、このレポートでは、具体的な問を二つ掲げて、それに向かってできるだけ突き進んでみたい。一つ目は、問題解決能力の高さ（ここではそれを細胞の「賢さ」と呼ぶことにする）を実験により評価すること。そのために、細胞に問題を解かせるようにしむける（なんとか工夫を凝らす）。二つ目は、それらの賢さがどのようなしくみで実現されているかを知ること。ここでいうしくみは、細胞のダイナミクスとしてはどうなっているのか、運動方程式のようなものを書き下すことであり、また計算過程として見て解法アルゴリズムを抽出することである。

生物による情報処理の重要な特徴の一つは、計算の並列性である。異議有り、脳は中枢ではないか、と思うかもしれないが（それはそうなのであるが）、脳自身の中にはそのような中枢は（たぶん）ない。むしろ、脳は同様な要素の並列回路（神経細胞のネットワーク）からなっていて、情報処理はそれら同質要素の局所かつ非局所的な相互作用に基づいている。脳が並列計算機としてどのように作動するかを解明しようとする多くの研究がなされている。一方、脳や神経系を持たない原始的な生物では、どうだろう。情報処理に特化した器官がないため、システムの分散処理性はより際立ってくる。そのような生物において、身体運動は情報処理のアウトプットでありながら同時に処理の過程そのものでもある。目に見える形で現れる身体運動、特にアメーバでは原形質と呼ばれる粘った物質の（大変形を伴う）運動を捉えると、そこには情報処理の過程も「もれなくついてくる」と期待できる。これは、モデル実験システムとしては得難い利点である。

ここで一つ注意をしておこう。細胞の計算という時に生じる一般的な混乱がある。「計

算する」という動詞の「主語は何か？」である。一つは「細胞」自身であり、もう一つは「人間」である。後者の場合は、人間が解きたい問題を細胞の何らかの性質を利用して解く場合である。生き物の性質がより深く理解できれば、それを利用して計算の可能性は広がる。我々の理解は常に不完全なので、細胞を使って計算する時には予期せぬことや制御しきれないことが必ず生じる。実際、そのような想定外のことを積極的に活用してある種の創発的な計算を行おうという試みもなされている [3, 4, 5, 6, 7, 9, 10]。それらも興味深いのであるが、ここでは触れない。

ここで述べる話は全て、「計算するのは細胞自身である」という立場のものである [11]。細胞が、その問題を解くことによってどのようなありがたい味があるか、を解釈の中心に据える。「細胞は生存機械である」という前提からスタートし、生存タスクをどれほど最適化したかという視点で評価する。これが、私たちの研究の基本的な立場である。そのあと、知り得た粘菌の解法を利用して、我々が解きたい問題に応用することも考える。

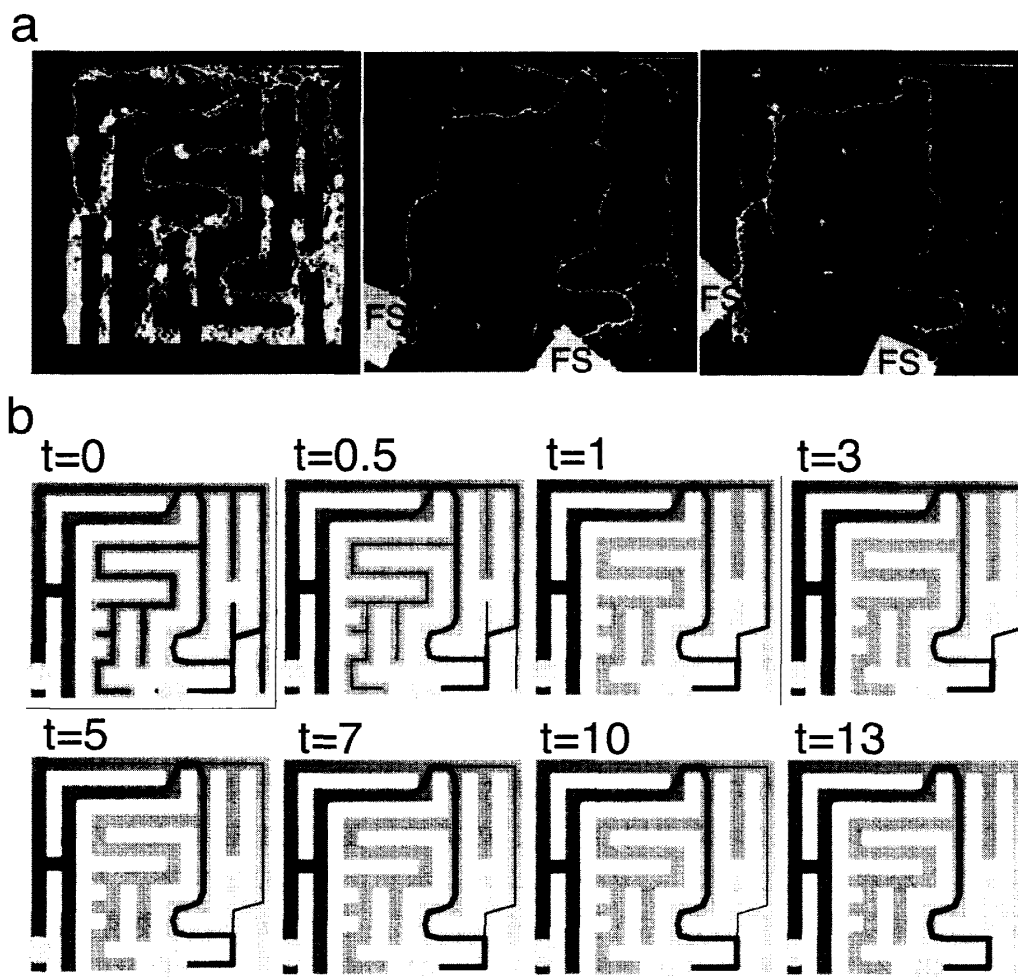


図 1: 粘菌の迷路解き。(a) 現実の粘菌による解、(b) 粘菌の挙動から導かれた経路探索法、すなわちフィザルムソルバー。適当にとった時間単位 $t=0$ から $t=13$ までの、ネットワーク形の時間経過。四角形の一辺はほぼ 4cm。FS: 餌場所。

2 迷路解き

実験生物は巨大なアメーバ様生物である真正粘菌 (true slime mold) モジホコリ (*Physarum polycephalum*) の変形体 (plasmodium) である [12, 13, 14, 15]。数センチにも及ぶほど巨大であるが、単細胞である。ただし、多核体である。数センチともなれば、おびただしい数の核が含まれている。変形体は原形質の塊で、シート状に広がりながら同時にそのシートのなかに管の複雑なネットワーク構造を有している。二つの個体が出会うと自然に融合して一つの個体になり、逆に一つの個体を小さく切り刻んでも、切り取られた小片は生きて完全な (大きさは小さくなるが) 個体になる。変形体は、もし十分に栄養が与えられれば、成長して約 10 時間ごとに核分裂をおこし、核の数を倍化させる。変形体は、多細胞体制と単細胞体制の間にある体制を持つ。

図 1 は粘菌の迷路解きの行動を示す。あらかじめ用意しておいた 30 センチ四方ほどの粘菌から 3 ミリ角ほどの小片を 30 個ほど切り出し、その小片を迷路のあちこちに万遍なく置いた。数時間後、その小片は再生して広がり始め、互いに出会い融合して、一つの大きな個体になった。最終的には、迷路全体が一匹の粘菌によって満たされた。そこに、餌の小塊 (FSs) を迷路の二つの場所にセットした。粘菌は餌場に向かって移動を始め、体の形は劇的に変化していった。初め、粘菌は行き止まりの経路に伸びていた体をすっかり引き上げて、その引き上げ分で餌場に伸び出していった。その間、粘菌は、迷路の各経路に一本づつ太い管を作った。次に、二つの餌場をつなぐ経路のうちで長い方に残っていた管がやせ細って切れてしまい、ついには消滅した。最後には、餌場をつなぐ一つの経路が残った。その経路はしばしば最短であった。この実験から、粘菌には迷路の最短経路を求める能力があると結論づけられた。

なぜ粘菌は迷路の最短経路に管を残したのか。粘菌の生理的欲求を考慮すると、つぎのように解釈できる。今の場合、粘菌は前もって餌を与えられていないので、かなり空腹である。そこで、粘菌の体のどの部分も餌場の方に移動していった養分を吸収しようとする。しかしながら、一方で大きな一つの体を維持しようとして、なるべく分裂しようとはしない。分裂したくないのは、二つ目の要請である。迷路の最短経路だけ体を残すことは、どちらの要請もともに満たすことを可能にする。つまり、餌場に常駐する体を最大化して、かつ、つながりを保つための体を最小化することになるからである。養分の取り込みは、可能な限り活発である。さらに、化学信号による細胞内のコミュニケーションは高度に効率的でもある。なぜなら、細胞内の原形質の流れは短くて長い管ほど活発であるからである (たとえばポアズイユ流の場合、流れの抵抗は長さに比例し太さの 4 乗に反比例する)。このような考えに立てば、この節の始めに示した疑問に答えることができる。粘菌は、迷路の中で餌が離れてあるという状況において、自身の生理的要請を最適化した。その結果が最短経路に管を残すことであった、と。この能力は、我々自身の問題を解くことにも利用できる。迷路実験で達成されたこととは、迷路を解くという我々の問題を、粘菌の生理的要請の満足と一致させたことである。ひとたび粘菌行動の一つの規範がわかれば、その性質を利用するという可能性は大いに広がる。

粘菌の実験で用いたものと全く同じ迷路は、ある化学反応の性質を用いて解かれている。実はこちらの実験の方が粘菌の実験よりも先である。ペローソフ- ジャボチンスキー

反応（Belousov-Zhabotinsky (BZ) reaction）によって迷路をナビゲートするという話である[16]。この反応では、ある化学物質の濃度が空間的に一様にならず、自発的に濃淡ができ、それが波のように伝播する。この濃淡の波は、化学興奮波と呼ばれている。その由来は、神経細胞の膜電位興奮現象とのアナロジーからきている。化学興奮波が迷路の入り口で人工的に作り出されると、通路にそって波は一定速度で伝播する。化学興奮波は通路の分岐点で分裂してそれぞれ伝播する。後に、通路の合流点には、短い経路を通過して来た波が先に到着し、どんどん先に進んでいくが、同時にまだ波が来ていない長い経路を逆流もして行く。逆流した波は、遅れてくる波とやがて衝突し、対消滅する。従って、ゴールに到着した波が通過してきた経路は、最短経路だったことになる。BZ 反応による迷路解きは、*natural computing* のエレガントな事例である。ちなみに、粘菌の迷路解きは、BZ 反応の例とは異なり、最短経路を指し示すところまでオートマチックに行ってくれる。

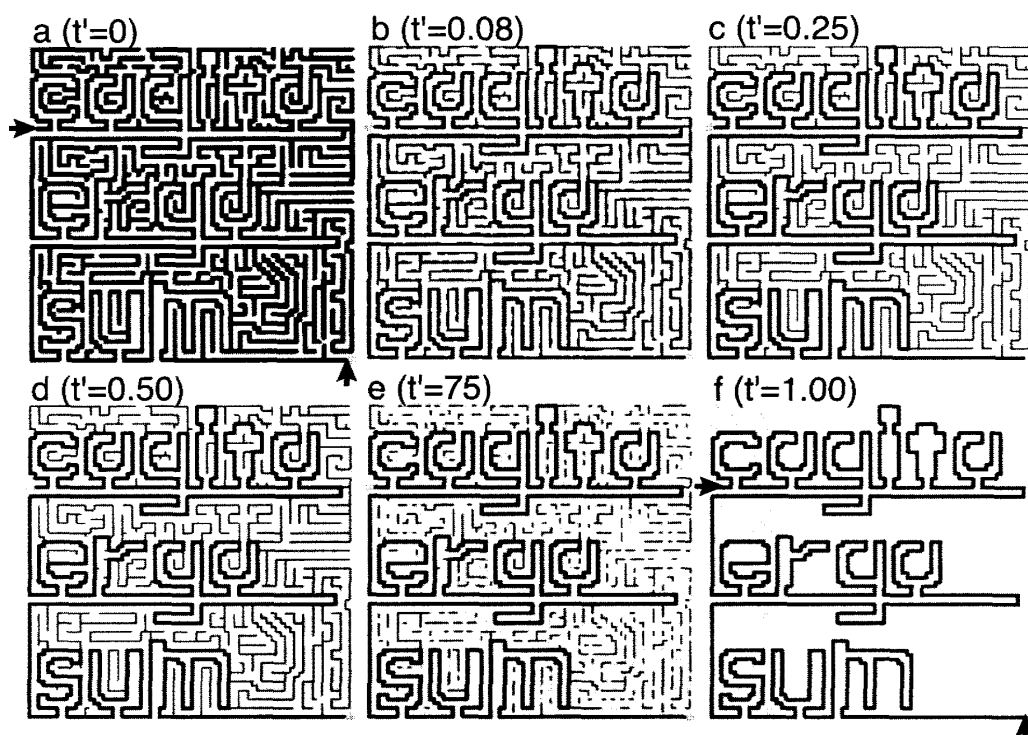


図 2: フィザルムソルバーで得られた複雑な迷路の最短経路。ネットワークの時間経過を (a) から (f) まで、任意の時間単位 t' で示す。矢印は二つの出口を示す。

3 迷路解きの計算方法

粘菌の迷路解きは、管構造の形態形成によっていた。管の形態形成について、鍵となる生理現象が知られていた。管の太さは、その管自身を流れる流れに応じて変動する。流れが十分多い（少ない）時、管は太く（細く）なっていく[17, 18]。これは、管の流れに体する適応性であり、より使われる管はより成長するという規則である。この適応性を

取り入れて、単純な数理モデルを提案した。モデルでは多くの現実的な要素を無視した。例えば、管の粘弾性や流れる原形質の非ニュートン流体性など。その代わりに、流れに対する適応性の効果だけが見えるようにした。まず、粘菌の管ネットワークを水道管のネットワークのようなものと想定する。そして、ネットワークの流れを最初に計算し、次にその流れに依存して管の太さのダイナミクスを決める。

一つのモデルが、手老篤史と小林亮らによって考案された[19]。このモデルは二種類の方程式からなる。ネットワークの流れと管の太さの適応性を記述したものである。基本的に実験事実に基づいているが、数学的に扱いやすいようにできる限り単純にしてある。概略は以下の通りである。詳細は文献[19]を参照されたし。

粘菌の体をグラフで表す。グラフの辺は粘菌の管、節点は管のつなぎ目である。実験で用いた餌場所に相当する節点を N_1 と N_2 とし、その他の節点には $N_3, N_4, N_5, \dots$ と番号をふる。節点 i と j を結ぶ辺を M_{ij} とし、もしその節点对が複数の辺で結ばれていれば $M_{ij}^1, M_{ij}^2, \dots$ と表す。

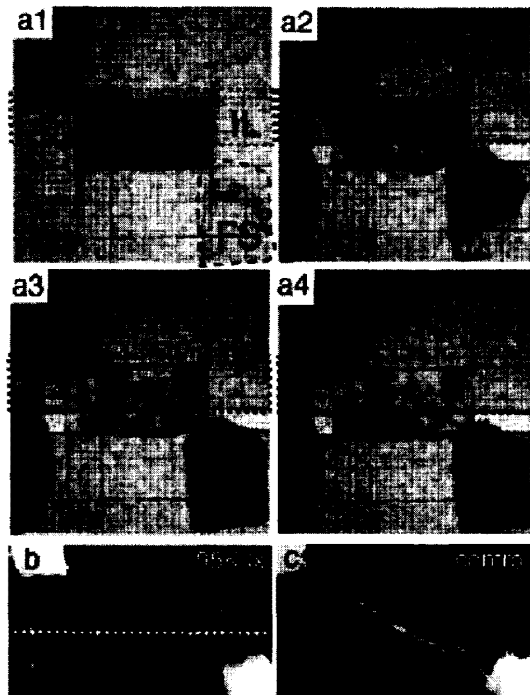


図 3: 非一様な危険度の空間における、危険度最小経路の探索（実際の粘菌による）。(a) 管ネットワークの時間経過。(a1) 長方形の粘菌 ($1 \times 2 \text{ cm}^2$) で、餌場所 (FS) と光照射を与える直前の様子。照射する光は白色光で粘菌にとって障害性を有する。照射部位 (IL) は点線で示した。(a2-a4) 多くの部位は餌場所に移動し、数本の太い管が二つの餌場所をつなぐように残った（例えば、a3 の矢印参照）。(b) 典型的な接続経路 (95 Klx)。餌場所をつなぐ経路の全長は長くなったが、照射部位を通過する経路はむしろ短くなった。一回一回の実験では、接続経路はかなり大きく蛇行する。(c) 光を一様に照射した場合の経路（対照実験）。二つの餌場所をだいたい真っすぐに結んだ（ただし蛇行はみられる）。

節点 i と j の圧力が p_i と p_j であるとし、辺 M_{ij} は長さ L_{ij} と半径 r_{ij} の円筒形の管であるとしよう。想定する流れは低レイノルズ数のものなので、ポアズイユ流が成り立つとして、辺 M_{ij} を流れる単位時間あたりの流量 Q_{ij} は、

$$Q_{ij} = \frac{\pi r_{ij}^4 (p_i - p_j)}{8\xi L_{ij}} = \frac{D_{ij}}{L_{ij}} (p_i - p_j), \quad (1)$$

とする。ただし、 ξ は流体の粘性率であり、 D_{ij} はコンダクタンスを表す指標であり

$$D_{ij} = \frac{\pi r_{ij}^4}{8\xi} \quad (2)$$

である。ここで、流れは常に定常状態になっているとしたが、それはこの後考える管の適応性の時間スケールが十分遅い（10 から 20 分程度）ことから来ている。ネットワークの状態は、 Q_{ij} と D_{ij} で表される。

ネットワーク全体を流れる流量は一定（保存される）なので、各節点 i ($i \neq 1, 2$) では、

$$\sum_j Q_{ij} = 0. \quad (3)$$

餌場所の節点 ($i = 1, 2$) は、流れの沸き出し点と吸い込み点であるので

$$\sum_j Q_{ij} = \begin{cases} -Q_0 & \text{for } i = 1, \\ Q_0 & \text{for } i = 2, \end{cases} \quad (4)$$

である。ここで、全流量 Q_0 は定数である。本来、粘菌の原形質流動は 1、2 分の周期で周期的に流動の向きを変えるが、管の適応はそれに比べて十分ゆっくりなので、一方向性の流れとして扱う。 D_{ij} や L_{ij} により管の太さと長さが与えられると、流れ Q_{ij} を計算することができる。

粘菌の管は流れによって太さを変えるので、コンダクタンス D_{ij} は流れに依存したダイナミクスを持ち、それを次のように記述する。

$$\frac{dD_{ij}}{dt} = f(|Q_{ij}|) - aD_{ij}. \quad (5)$$

コンダクタンスダイナミクスは、二つの拮抗する過程のバランスによって決まるとする。右辺の第一項は、流れによって管が太る過程である。関数 f は単調増加であり $f(0) = 0$ である。右辺第二項は、一次過程で管がやせ細る効果を表す。もし、流れがなければ、管は指数関数的にやせ細っていく。十分やせ細った管は、消滅したものと見なす。それぞれの管は、ネットワーク全体を流れる流量 Q_0 が一定であることを介して、相互作用している。ある管の流量が多ければ、その影響は他の全ての管に及ぶ。

電気回路とのアナロジーを考えるのもよい。管は抵抗器とする。ただし、その抵抗は、 L_{ij} と D_{ij} に比例する。管のネットワークは、抵抗器からなる回路というわけだ。 Q_{ij} は、抵抗器をながれる電流であり、餌場所には定電流電源がつながっているとする。圧力は電圧である。電流が十分流れると、抵抗器の抵抗が減少する (D_{ij} が増加する)。

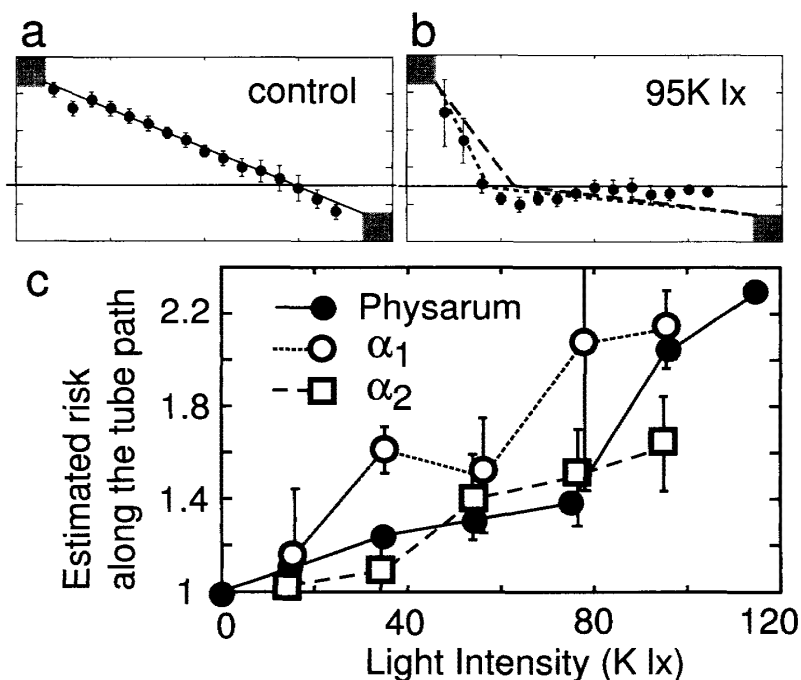


図 4: 粘菌の経路と危険度最小経路の比較。約 10 回の実験による平均的な経路を黒丸印でしめす。対照実験 (a) と照射 95,000 lx (b) の結果。点線と破線は、それぞれ、原形質厚みの減少率 α_1 と移動速度 α_2 の実験から見積もった危険度最小経路を示す。危険度 α は、95 Klx で $(\alpha_1, \alpha_2) = (2.14, 1.62)$ である。(c) 見積もった危険度最小経路と現実の粘菌の経路との比較。白丸印と白四角印は、それぞれ α_1 と α_2 から見積もった危険度である。黒丸印は、実際の粘菌から求めた値（粘菌のとった経路が危険度最小経路だと仮定して逆算した危険度）である。多少の不一致もみられるものの、大雑把には一致していると見なせる。

図 FigMazeb は、モデルシミュレーション（単純化のため $f(|Q_{ij}|) = |Q_{ij}|^\mu$, $\mu = 1$, $\alpha = 1$ とした）のスナップショットを示す。迷路の各通路は、ほぼ同じ初期太さをもつ管とする。ほぼ同じといったのは、微小なランダム揺らぎを導入したからである ($t=0$)。行き止まりの経路の管は、やせ細り ($t=0.5$)、やがて消滅した ($t=1.0$)。餌場所をつなぐ全ての経路では、管が成長した。次に、長い経路の管が先に消滅し ($t=7$)、最終的には最短経路の管のみが残った ($t=13$)。このモデルシミュレーションにより、管の適応性が迷路の最短経路を導くことがわかった。

このモデルから、解法のエッセンスを抽出しよう。式 (5) より、各管は自身を流れる流量にのみ依存してその太さを変える。これは、各管がその太さの適応的变化に使う情報が局所的なものであることを意味する。一方、各管の流量 Q_{ij} を式 (1)(3)(4) より求める際には、圧力に関するネットワーク上のポアソン方程式を解いており、これは大域的な計算である。

ここで強調すべき点は、大域的に最適な解が同質な要素（管）の集団挙動から得られるという事実である。すでに述べたように流体の保存則を介して管が間接的に相互作用するので、そのことがおそらくこの系の鍵になっている。保存量の存在は、粘菌における計算で重要な役割を演じている。

4 フィザルムソルバー：粘菌型の経路探索法

関数 f を次のようにとる。

$$f(|Q_{ij}|) = |Q_{ij}|^\mu. \quad (6)$$

このモデルは、 μ の値に依存して三つの異なる挙動を示す。 $\mu = 1$, $\mu > 1$, $\mu < 1$ の場合である。詳細は論文 [19] を参照されたい。単純さと数学的な扱いやすさから、 $\mu = 1$ としよう。

$\mu = 1$ のモデルは、粘菌の迷路解きを再現する [19]。最短経路探索の方法は、図 2 のような、もっと複雑な例題でテストしてみた。実際、この系は最短経路をもたらしことが、大西らにより示された [20, 21]。私たちはこの最短経路探索法を、フィザルムソルバーと呼んでいる [23]。この節では、フィザルムソルバーのアルゴリズム的な特徴と性能について考える。

4.1 非一様な場における最適経路探索

迷路とはまた違ったタイプの経路探索問題を粘菌に問いかけてみよう。場所により、好き嫌いの程度が異なるような空間を作り出して、その中で経路を決めるような問題である。粘菌はある波長の光を嫌い、積極的に逃避する。十分強い光を照射する場所、しない場所を作る。具体的には、図 3 のように、長方形の粘菌に対して点線でかこった部分にだけ光を照射した。光の照射開始と同時に、対角の位置に二つの餌場をセットした。粘菌は光を避けるのだから、餌場をつなぐ経路は直線ではなく、何らかの意味で空間の非一様性に反応するものと思われる。実際、粘菌は、危険度最小の経路に管を残した (図 3)。危

危険度最小とは、経路にそって場の量である危険度を積分した時、その積分値が最小になるという意味である ([24])。以下、フィザルムソルバーが、非一様空間での経路探索にどのように適用できるかを示す。

どのようにして解いたのか？ 迷路解きのモデルは、この問題にも有効である。式5は、右辺第二項 $-aD_{ij}$ にしたがって管がやせ細ることを示している ($\mu = 1$ とする)。ここで a は、やせ細りの速さをきめる係数である。この係数は、どれほど速く逃げていくかを示すのだから、場の危険度を反映するものである。従って、迷路解きの場合とは異なり、 a は場所の関数 a_{ij} となる。今の場合、光が照射されている場では高い値をとる。詳細は論文 [24] を参照されたし。式5は、管の厚み (直径) R_{ij} を用いても表せて、 $\frac{dR_{ij}}{dT} = -aR_{ij}$ (ただし $D_{ij} = (\pi r_{ij}^4)/(8\xi)$, $r_{ij} = R_{ij}/2$, $t = 4T$ である) と書ける。ここでは、 $|Q_{ij}|$ は無視されている。モデルシミュレーションでは、光のあたっていないところでは $a_{dark} = 1$ とし、当たっている場では $a_{bright} = \alpha_1$ or α_2 とした。

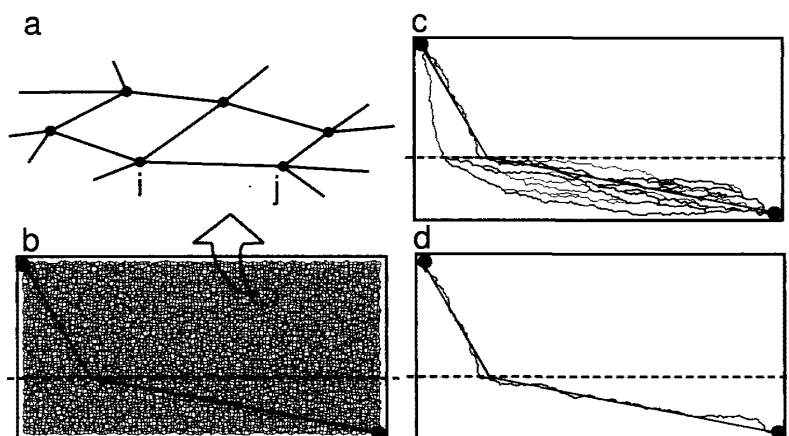


図 5: 危険度最小化経路の解法。(a-b) 数理モデルの概念的説明。粘菌の管ネットワークをランダムメッシュの格子で表す。節点 (または格子点) i と j を結ぶ管 ij は、円筒形で管の長さ L_{ij} と半径 r_{ij} 、コンダクタンス $D_{ij} \propto r_{ij}^4$ をもつ。全ての管は初めにほぼ同様な太さ r_{ij} をもつ。ほぼ同様という意味は、平均値のまわりで微小な揺らぎを持たせたことを意味する。(c-d) シミュレーションの結果。一定の流れが左上角の節点から流入し、右下角の節点から流出する。危険度最小化経路を含むいくつかの経路が現れ (c)、最終的に危険度最小化経路のみが残った (d)。破線の上側 (光照射された領域) では、管が細くなる (逃げていく) 効果を表す係数が $a = 2$ であり、破線より下側では $a = 1$ である。このシミュレーションでは、十分細かいメッシュワークを生成するために、10,000 個の節点を用いた。節点の数を増やしても、定性的挙動はかわらない。節点をつなぐ辺 (管) の太さは、その辺のコンダクタンスを示す。

モデルシミュレーションによる、ネットワークの時間発展を図 5(b-d) に示す。途中の段階で、危険度最小経路を含む複数の経路が現れ、互いに流量を取り合うかのように競合する。これはしばらくのあいだ継続し、最終的には危険度 (a) 最小化経路が残る。フィ

ザルムソルバーは、経路にそった a の積分値を最小化する。

シミュレーション結果から、この危険度最小化経路探索の性能はポアズイユ流の部分的な性質 $D \propto R^4$ の真偽には依存しない。モデルの定性的な振る舞いは、 R の指数にはよらない（4でなくて、3や2でもよい）。変わるのは最終的な経路への収束時間である。フィザルムソルバーがもたらすものは、 $a_{ij}L_{ij}$ が最小な経路が残ることである。

4.2 カーナビゲーションへの適用可能性

フィザルムソルバーが、カーナビゲーションに使えるかを検討した [23]。図 6 は、アメリカのインターステートハイウェイを通過してシアトル（図中の矢印）からヒューストン（図中の星印）にいたるルートを示している。この経路は、フィザルムソルバー ($\mu = 1$) で求めたものである。初め、全ての道路は同様の太さを持つものとする。ただし、微小なランダムノイズが導入してある。計算が進むにつれ、道路がどんどん消滅していく。この時、きわめて大雑把にいて、より長いルートから消滅していく。つまり、ルートの大雑把な序列が成し遂げられている。最終的には、最短な経路が残る。このシミュレーションでは、 a の値は時間的にも空間的にも定数である。

ここで今一度、長い経路が先に消滅するという性質を強調しておこう。この性質により、例えば、ベスト 10 % や 5 % の経路を求めることは、単に計算をある適当な時点で（最短経路に到達する前に）止めれば、自ずと実現される。このことは、計算時間というコストと、得られる解の質というベネフィットとの間で良いトレードオフがはたらいっていることを意味する。

この性質に関連して、フィザルムソルバーは、「大雑把であるが素早く答えを導く」という潜在能力を秘めている。この特性は、生物の情報処理に見られる一つの特徴的なあり方である。ヒトとフィザルムソルバーのどちらも、比較的短い時間のうちにほとほとどの答え（例えば、ベスト 20-30 % のうちの一つ解）を導くことができる。これは、いわゆる直感的で素早い認知、ヒトの情報処理でうまくはたらいっているような認知過程に現れている。その意味で、フィザルムソルバーは、ヒトの認知や判断の方法を何らかの意味で模倣できるかもしれない。

実際の道路ネットワークでは、渋滞の問題が深刻である。そこで必要なのは、交通渋滞の状況、時間とともにかつ場所ごとに次々に変動する状況に対応することであり、最短経路というよりはむしろ別の意味で（たとえば所要時間という意味で）最適な経路を求めることである。フィザルムソルバーは、この種の要求に対応できる。まず、単純な場合から考えよう（図 6i-p を参照）。ヒューストンに向かってソルトレイクシティに来たところで（矢印で示した地点）、予定されたルートが交通事故により、X 印のところで通行止めになったとしよう。フィザルムソルバーでは、このような状況では、通行止めになった道路を取り除いてしまうか、またはその道路の a の値を非常に大きくすることにより表現される。このような条件に変えて、再び計算を継続する。すると、図 6n のような最短の迂回路が得られる。より一般的に、もし a 値が交通渋滞の程度に合わせて決められたとしたら、 a の最小化（ルートにそった a の積分が最小な、よりきちんといえば、 $\min \sum_{path} a_{ij}L_{ij}$

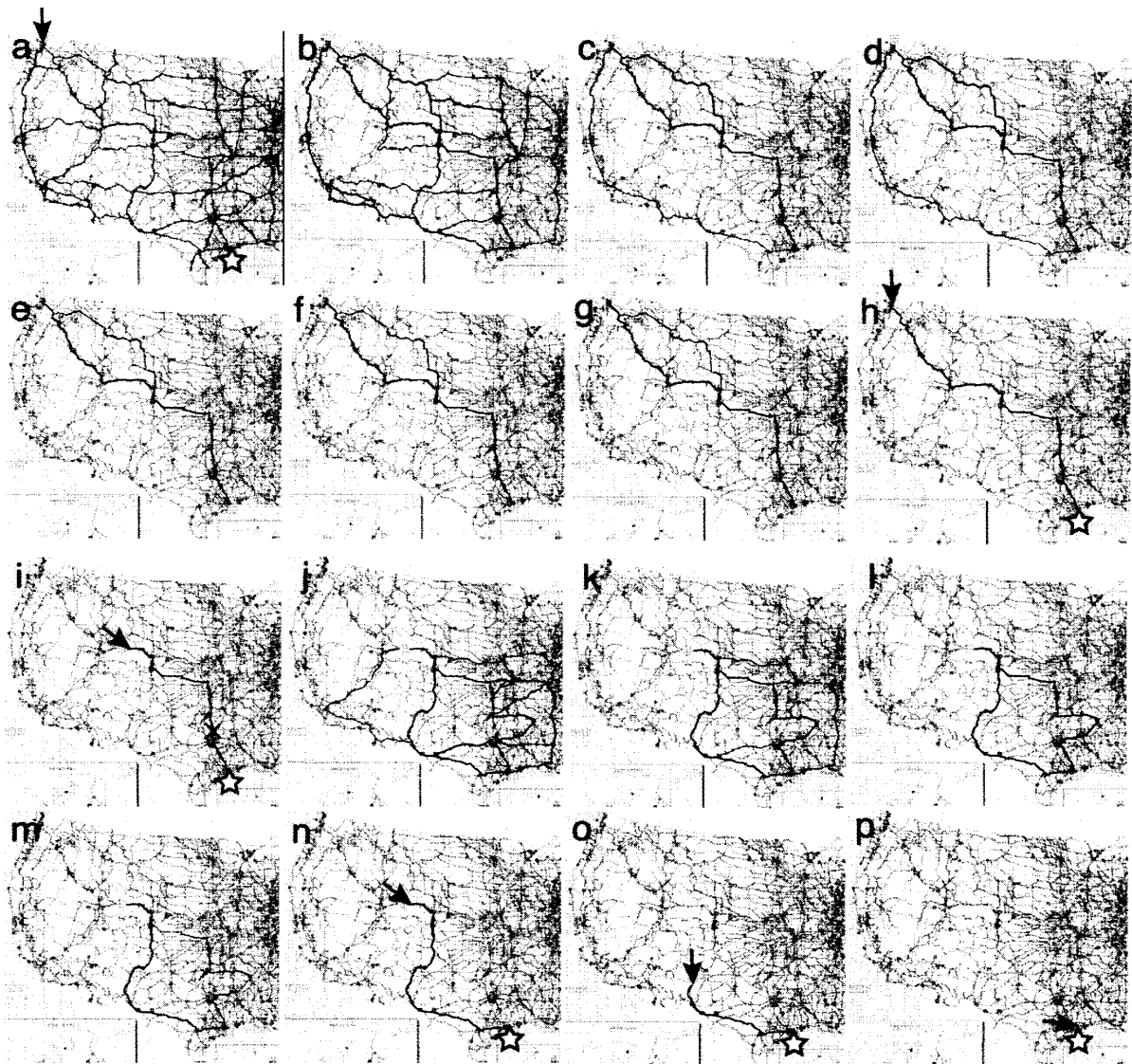


図 6: 米国の州間高速道路網における、フィザルムソルバーによる経路探索。(a) 州間高速道路網を太い黒線で示す。出発地シアトルを黒矢印で、目的地ヒューストンを白星印で示す。(b-g) 経路探索の途中段階。(h) 得られた最短経路。(i) ソルトレーク付近 (矢印で示す) まで来たとき、X印で示した先の地点でひどい交通事故が発生して渋滞が生じたでしょう。そのような場合には、出発地を現地点にリセットし、渋滞のひどさを a_{ij} の値 (先に見た危険度の大きさと同様に考えて) で表現し、再び計算を続行すると別の経路が浮かび上がる。(j-m) ヒューストンへの迂回路探索の途中段階。(n) 交通渋滞を迂回する最短経路。(p) ヒューストンに到着。道路の太さはコンダクタンスを示す。渋滞状況が各道路で時々刻々と変動しても、各計算ステップごとに a_{ij} 値を更新し続けることで自然に対応できる。状況の変動に対する自在な応答性は、生物のもつ適応性の現れと理解できる。生物型解法の特徴といえる。

な) ルートが得られる。これは、最短時間ルートと関連する。

a 値により渋滞を表すことにして、もし各道路の渋滞を時々刻々アップデートしていけば、フィザルムソルバーは渋滞の変動に対応できる。既に求めたルートは、その影響で消滅し、あらたな別のルートが現れるかもしれない。このような過程は動的最適化と呼ばれ、実社会に多くの適用事例を抱えており、フィザルムソルバーはある特定の種類の動的最適化問題に利用できる潜在能力を持っている。ちなみに、フィザルムソルバーは、任意のグラフ上で二つの節点間の最短経路を示すことが数学的に示されている（文献 [20], [21], [22] などを参照）。

5 三つまたはそれ以上の餌場所をつなぐネットワーク

粘菌は、沢山の（三つ以上の）離れた餌場所を効果的につなぐような管ネットワークを形成する。粘菌に餌をあちこちに与えると、粘菌はそれぞれの餌場所に集まって来る。と同時に、餌場所に駐在する体を結ぶように数本の太い管を作る。管のネットワークの形は、餌場所の数とその位置に依存する。統計的な解析により、ネットワークの形は機能的なネットワークが持つべき性質を満たしていることがわかった。次のような三つの性質である。一つ目は、ネットワークをつくる管の全長であり、一般的なネットワーク理論でいえばコストに相当するものである。二つ目は、任意の二つの餌場所がどれほどの距離でつながっているかという性質で、ネットワークの効率というべきものである。三番目は、仮に事故によってランダムに管が断線したさいに、なおかつ全ての餌場所がつながっているという性質（断線に対する補償性）であり、一つの耐故障性である。これら指標の詳細は論文 [25, 26] を参照されたい。ここでいうコストと効率は、またはコストと耐故障性は、どちらもトレードオフの関係にあるので、全てを完全に満たすことはできない。そこで、どの指標もそこそこに満たすことが期待される。このような問題は、多目的最適化（multi-poupose optimization, multi-objective optimization）と呼ばれている。以上のように考えると、粘菌がどのように多目的最適化問題を解いているか興味深い。

次に、ダイナミクスの視点から、ネットワーク形成の機構を考える。先の節で考えた数理モデルは、以下に示すように、ここでも依然として有効である。

5.1 フィザルムソルバーの拡張

先のモデルが、三つ以上の餌場所がある状況に対しても使えるように拡張する [27, 28]。関数形 $f(|Q|)$ をベキ関数からより現実的なシグモイド型関数 $f(|Q|) = |Q|^\gamma / (1 + |Q|^\gamma)$ に変更する。実際に存在する粘菌の管には、個体の大きさに関わらず上限が存在するので、管が太る効果もまた飽和すべきであろう。これまで流速は圧力に比例すると仮定して来たが、原形質にはチキソトロピーという性質（非ニュートン流体として扱うべき一つの性質で、激しく揺さぶると液体のように流れるがそっと扱うと個体のように形を留めるような性質）があるので、圧力が十分小さい時にはほとんど流れない。以上が、シグモイド型関数がより現実的であるという理由である。原形質の複雑なレオロジーをモデル化するの

は、ここではさておき、原形質の性質を定性的に反映させるためにシグモイド型関数の指数を $\gamma > 1$ と置く。こうすることにより、低圧力の時には流れにくく、また流れが大きいと飽和することを表現できる。

次に、どの餌場所が流れの沸き出し口で吸い込み口かを決める必要がある。しかしながら、それに関して実際の粘菌で知られていることは非常に限られている。そこで、思い切ってえいやっと仮定をおく。どの時点でも、一つの吸い込み口と一つの沸き出し口のみが存在するとする。そして、その沸き出し口はランダムに選び、吸い込み口は確率 $d_{ij}^\beta / \sum_{i \neq j} d_{ij}^\beta$ で選択することとする。しかも数値計算ステップごとに選び直すこととする。ただし、 i と j は沸き出し口と吸い込み口の節点における圧力、 β は正定数、 d_{ij} は沸き出し口と吸い込み口の間の経路長である。つまり、沸き出し口から遠い餌場所ほど吸い込み口選ばれやすい。具体的な手順を以下に示す。

- 手順 1: 餌場所節点の中から、ランダムに一つ選び N_j と名前を付けて、吸い込み点とする。
- 手順 2: 残りの餌場所節点の中から、沸き出し点 N_i を確率 $\frac{d_{ij}^\beta}{\sum_{k \neq j} d_{kj}^\beta}$ で選ぶ。ただし、 d_{ij} はユークリッド空間での N_i と N_j との距離、指標 k は餌場所節点全てにわたり和をとることを意味する。吸い込み点から遠い餌場所ほど沸き出し点になりやすく、その成り易さは β が大きくなるほど強くなる。沸き出し点と吸い込み点を決めたら、フィザルムソルバーに従い計算できる。
- 手順 3: 数値計算の時間ステップ Δt の一回分だけ、フィザルムソルバーを計算する。
- 手順 4: D_{ij} がほぼ収束するまで、手順 1, 2, 3 を繰り返す。通常、二三千回の時間ステップで十分である。

今、モデルには三つのパラメタ γ, Q_0, β がある。これらのパラメタは沸き出し口と吸い込み口の決定に関わるので、十分に調べる必要がある。

5.2 モデルシミュレーションと粘菌ネットワークとの比較

図 7 は三つの餌場所の時のシミュレーション結果を示す。モデルは実験で観察された様々なネットワークパターンをよく再現した [27]。パターンの違いは、パラメータ値の違いによる。概して、辺の数は、ある固定した $\beta (=1)$ において、 Q_0 の上昇とともに増える。 Q_0 の依存性は、実験結果と一致している。すなわち、ネットワークは、初めに用意する粘菌の量が多いと（だから、餌場所間を流れる原形質流量が多くなる。 Q_0 が大きくなることに相当する。）、より密で複雑になる。

三つの餌場所の実験について、ネットワークの機能性を二つの基準で評価した。ネットワークの全長と断線に対する補償性である。図 8 は、粘菌の結果とモデルとの比較を示す。明らかに良い一致が認められる。

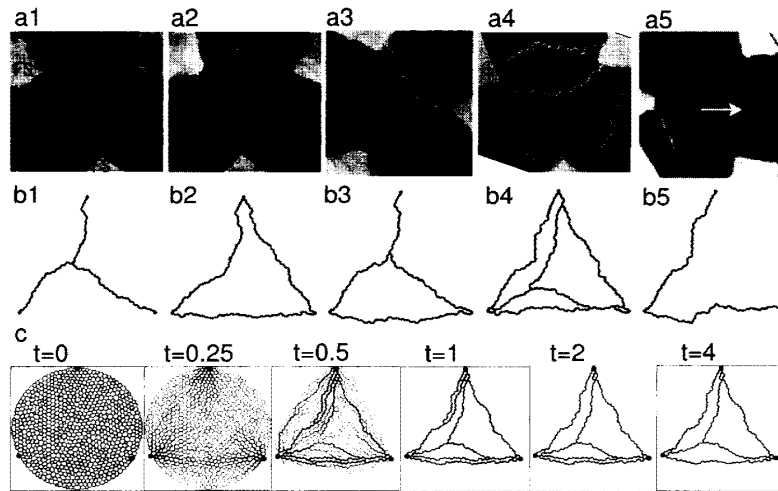


図 7: 現実の粘菌によるネットワーク問題の計算 (a) とそこから抽出された解法によるネットワーク (b)、シミュレーションによるネットワークの時間発展 (c)。三つの餌場所の場合のシミュレーション。餌場所は正三角形の各頂点に位置する。(a) 現実の粘菌のネットワーク。(b) シミュレーションにより得られたネットワーク。(c0) 全ての辺が同じ太さ $D_{ij} = 1.0$ もつ初期状態。パラメタ値 (Q_0, γ, β) は、b1, b2, b3, b4, b5 でそれぞれ、 $(1.5, 3.5, 1.0)$, $(6.0, 3.0, 1.0)$, $(5.0, 3.5, 1.0)$, $(6.0, 2.5, 1.0)$, $(3.0, 4.0, 1.0)$ である。そして、 $a = 1.0$ である。ネットワークの形は実験ごとに様々であった。(a5) 矢印で示した右側の辺は残っているように見えるが、実際は既に断線していて、粘菌の残した粘物質だけが残っている。FS は、餌場所。

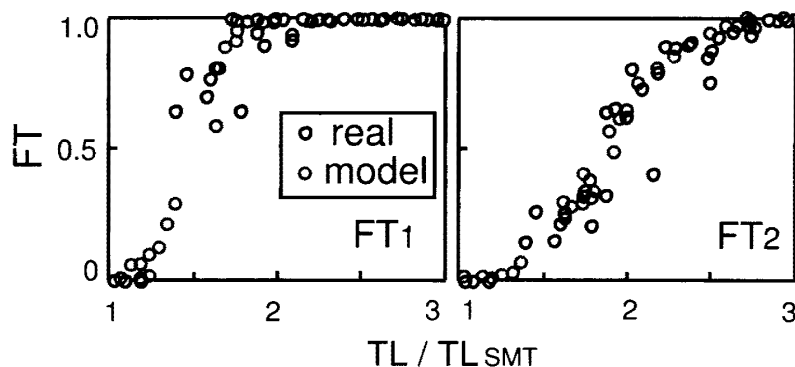


図 8: 実際の粘菌とモデルの断線補償性。断線補償性：何らかの事故によりどこか一カ所に辺の断線が生じた場合、それでも全ての節点が連結されているという性質 (FT1)。耐故障性の一つである断線が二回だった場合の連結補償性 (FT2)。パラメタ Q_0 と γ の値は、それぞれ、 $3.0 < Q_0 < 8.0$ と $2.0 < \gamma < 4.0$ の間でランダムに選んだ。 $\beta = 1.0$, $a = 1.0$ である。

6 最短ネットワーク問題（スタイナー問題）への応用

この節では、現実の粘菌から離れることもよしとして、最短ネットワーク問題への展開を考える。最短ネットワーク問題とは、いわゆるスタイナー問題と呼ばれる古典的な平面幾何学の問題である。スタイナー問題とは、「有限個の点を平面上の任意の位置に与えた時、全ての点をつなぐ最短な経路を求めよ」、という問題である。あらたに分岐点を設定しても構わないので、グラフになぞらえていえばサイクル経路を持たない「木」の構造をとる。最短ネットワーク問題は、その名の示す通り現実社会の問題と深い関わりをもっている。交通や水道等のライフラインなどのネットワークでは、まず第一にコストの面から最短な形を知ることが重要となろう。粘菌の多点ネットワーキングの機構をヒントにして、この問題を近似的に解く有用な解法を考えてみたい。したがって、もはや現実の粘菌に即したダイナミクスを考えるのではなく、むしろ必要とあらば積極的にそこから離れるだろう。

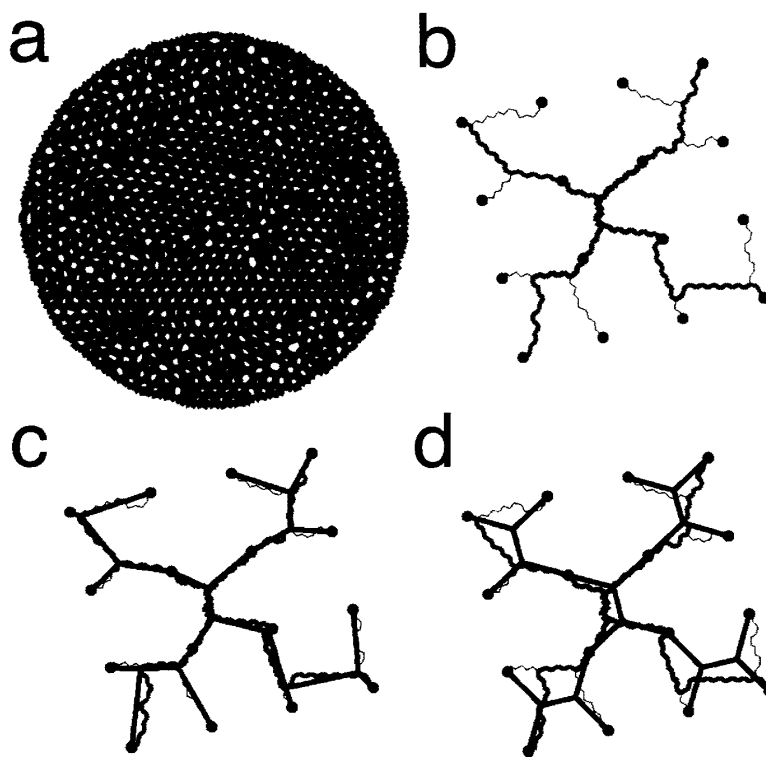


図 9: 4×4 の正方格子点の問題（16 点の問題）に対する最短ネットワーク問題（スタイナー最小木（SMT）問題）への適用。(a) 初期条件。(b) 第一段階後（勾配法による局所的最適化を行う前）のシミュレーション結果。(c) 第二段階後（勾配法による局所的最適化を行った後）のシミュレーション結果。(d) PASP による正解（太い実線）。 $\mu = 7.0$ である。

本来、スタイナー問題は連続的な平面上で考える問題であるが、ここでは非常に細かいメッシュワークのグラフ上で考えることにする。連続平面をランダムメッシュにより離

散空間に置き換えたわけだ（図 9a 参照）。そこで、大きく分けて二段階の手順で問題を解く。初めの段階では、フィザルムソルバーを改良した方法により経路のつながりのトポロジーを求める。次の段階で、第一段階で求めた解を局所的な最適化（勾配法）により解を改良し、スタイナー問題の解とする。

まず、図 9a のように、細かいメッシュの空間を用意する。節点と辺はそれぞれ N_i と M_{ij} とする。スタイナー問題で与えられた平面上の点は、餌場所に相当する節点とする。実際、スタイナー問題の点には、離散空間の節点がきっちり乗るように離散空間を作っておく。

解法の第一段階を説明する。微小な時間間隔 Δt を単位にして時間を離散化する。どの時刻でも、ただ一つの吸い込み節点（餌場所）と沸き出し節点（餌場所）しか存在しないとする。その場所の選び方は、節 5.1 に示した通りである。図 9b に見るように、全ての餌場所をつなぐ「木」構造のネットワークが求められる。このネットワークの形には、元々の餌場所とあらたに求められたジャンクション点の場所の情報と、それらの点がどのようにつながっているかという情報が含まれている。

一度、このような情報が得られると、第二段階へと進む。餌場所点の位置（ $\bar{\mathbf{r}}_i$ （定数ベクトル））とジャンクション点の位置（ $\mathbf{r}_j$ ）の情報とそれらのつながり方の情報のみを取り出し、それを連続平面上に改めて描き直す。以後、考える空間は離散空間ではなく連続空間とする。各点をつなぐ線は、第一段階では離散空間にそって折れ曲がっていたが、ここでは直線でおきかえる。全長 L_{total} は、

$$L_{total} = \sum_{i \sim j} |\bar{\mathbf{r}}_i - \mathbf{r}_j| + \sum_{j \sim k} |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k|. \quad (7)$$

と計算される。ここで、指標 i は元々与えられた点（餌場所点）にわたり和をとることを表し、指標 j と k はジャンクション点にわたり和をとることを表し、 $i \sim j$ は点 i と点 j がつながっていることを表す。 L_{total} は全ジャンクション点の位置の関数である。よって、ジャンクション点を適当に動かすことにより L_{total} の極小値を探すことができる。その探索方法は、勾配法である（詳細は付録を参照されたい）最適化過程を図 9c-d に示す。

最終的に得られたネットワークは、真の最短ネットワークになったり、そうでなかったりした。真の解ではなくても、全長はたかだか数パーセント長いだけであり、概ね良い近似解を与えた。この近似解法をスタイナー問題に対するフィザルム型アルゴリズム（the *Physarum algorithm for the Steiner problem (PASP)*）と呼ぶことにする。

7 PASP の性能

PASP のシミュレーション結果を示す前に、モデルの詳細をもう少し述べておく。パラメータは、 $\alpha = 1.0$, $\beta = 20.0$, $Q_0 = 1.0$, $\Delta t = 0.01$ とする。管が太くなる様子を表す関数形は、 $f(Q) = Q^\gamma / (1 + Q^\gamma)$ とする。 γ は、各シミュレーションで $[2.0, 9.0]$ の間のどれかの値とした。 D_{ij} の初期値は、 $[0.75, 1.25]$ でランダムにとった。

PASP の性能評価のために、図 9 に示すような 16 点の問題を用いた。図 9 は、PASP により得られた正解（SMT）を示す（ $\gamma = 7.0$ ）。1000 回の試行で正解は 9 回だったので、

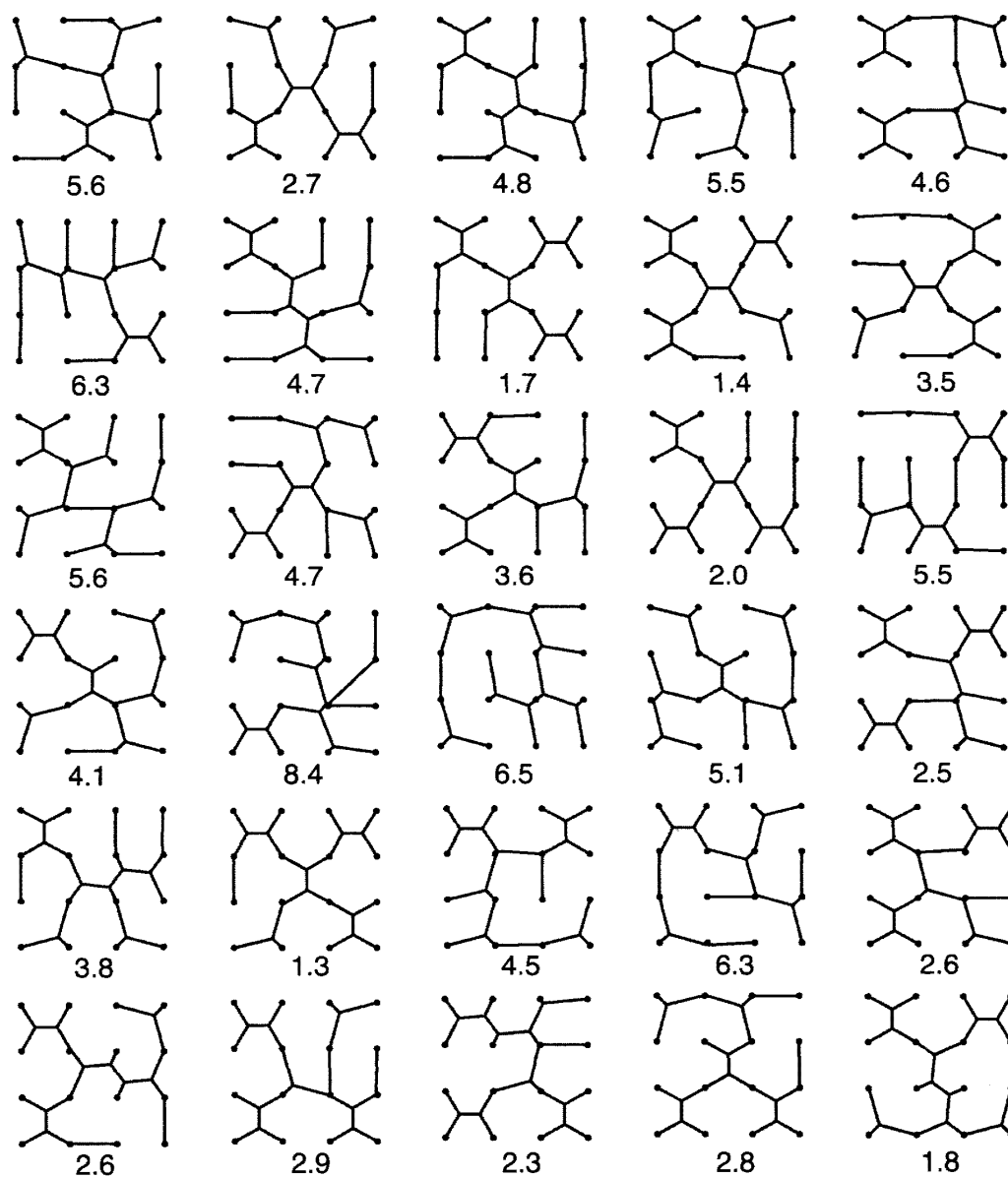


図 10: 16 点問題に対する、PASP による不正解の 30 例。各不正解図の数字は、その不正解が最短ネットワーク (SMT) に比べて何パーセント長いかを示す。 $\mu = 7.0$ 。

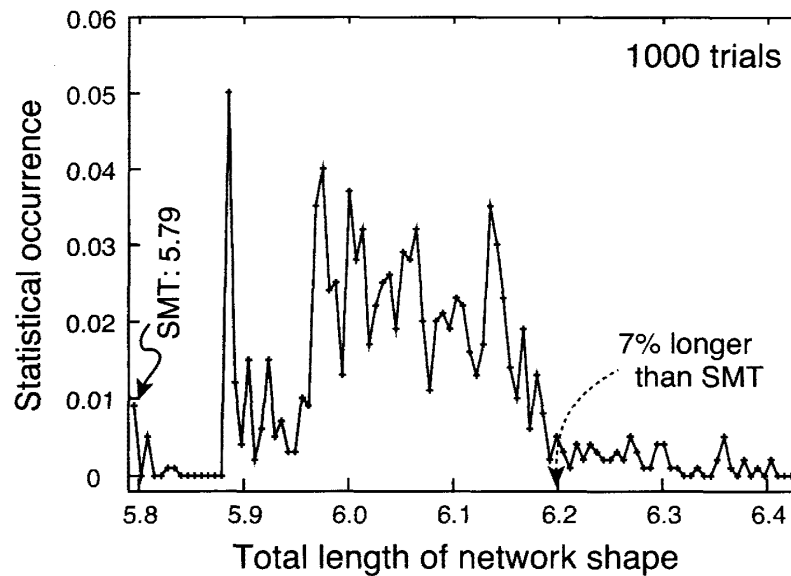


図 11: PASP により得られた解の全長とその発生頻度の関係。1,000 回の試行を行った。SMT の長さは、5.79 であり、その発生頻度は 0.009 であった。ほとんど全ての試行において、全長は 6.1 以下であった。この全長は、正解に比べてたかだか 7% しか長くない。 $\mu = 7.0$ 。

正解率は 0.009 である。正解ではない解には多くの種類があり、図 10 はその内の 30 の例を示す。図中の数字は、不正解が正解に比べて何パーセント長いかわを示す。そのエラーは、ほとんどの場合それほど大きくはない。PASP は常に正解をもたらすわけではないが、16 点の問題でも確かに正解をもたらすことがある。

図 11 は、16 点の問題における、PASP で得られた解のエラーとその頻度の関係を示す。正解の長さは、5.79 であり、その頻度は 0.009 である。この頻度はそれほど高くないかもしれない。しかし、ほとんど全ての不正解において、長さは 6.1 より短い。その誤差はたかだか 7% である。PASP は誤差を小さくすることに成功している。PASP は粗く速い計算であるが、解はかなり良い。このような性質は、最適化計算のコストと利益が適当なところでバランスしていることを示唆しており、生物的な解法の注目すべき特徴であると思われる。

最後に、解の得られる時間経過を見ておこう。図 12 は、16 点問題における D_{ij} の時間経過を示す。100 個の管を適当に選んで、その D_{ij} を図に重ね書きしてある。最後まで残る管や、途中で消滅する管が含まれている。 D の時間発展は、時間の経過にたいして一様に起きるのではなく、急激に成長したり消滅する時期をもつ。図 12 の一番下側の時間経過グラフに見るように、消滅する管の多くは、似通った時間経過をたどるようである。

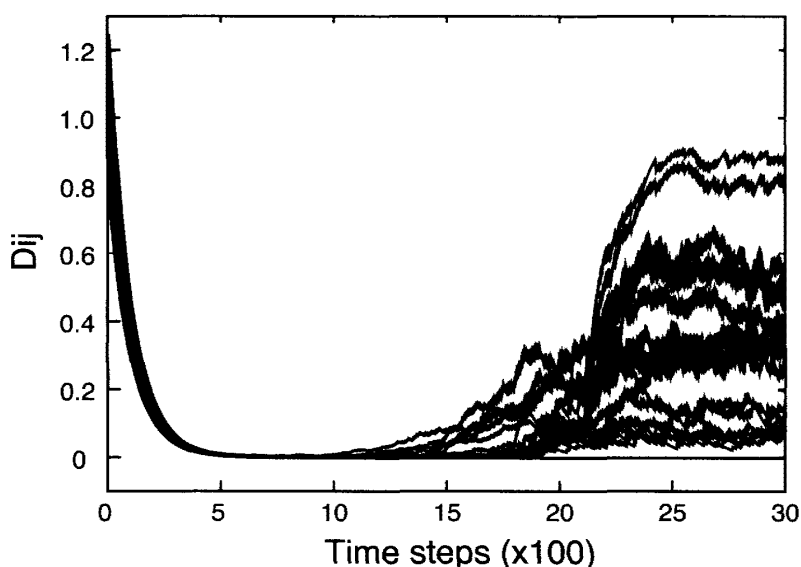


図 12: PASP によるネットワークの時間発展。合計で 40 本の辺のコンダクタンス D_{ij} を一つの図に重ね書きした。この中には、最終的に残るものと途中で消滅するものが含まれている。 $\mu = 7.0$ 。

8 まとめ

道路網やインターネット網のような大規模かつ複雑なネットワーク上の経路探索テクノロジーは、現代社会では根本的に重要である。最短経路単探索の現行技術は、ダイクストラのアルゴリズムである。これは、基本的にあらゆる組み合わせのなかから（ただしネットワークのつながり具合から組み合わせ数を大幅に低減できる）最短なものを選び出すという方法である。この方法は確かに最短経路を示すが、節点数の増加に伴い計算に要する時間が大幅に増えてしまう。この問題を克服するために、生物系にヒントを得た二つの方法、遺伝的アルゴリズムと蟻アルゴリズムが提案されている [33, 34]。

粘菌フィザルムの経路探索やネットワークングについて述べた。生物実験で観察された現象は、数理モデルで再現できた。そのことから、経路探索などの新しい方法を学び取った。すなわち、粘菌という生物にヒントを得た細胞計算法、フィザルムソルバーと PASP について紹介した。

9 謝辞

この研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 No. 20300105 & No. 19340023、Human Frontier Science Program (No. RGP51/2007) のサポートを受けた。

10 付録：PASP で用いた勾配法の詳細

M 個のトリプルジャンクションがあるとする。各トリプルジャンクションは、餌場の節点や別のトリプルジャンクションとつながっている。そのトリプルジャンクションの位置を、勾配法に従ってネットワークの全長 L を最小化するようにずらす。この付録ではその詳細を述べる。

$\mathbf{r}_j$ を j 番目のトリプルジャンクションの位置ベクトルとし、そのトリプルジャンクションは餌場所 $\bar{\mathbf{r}}_1, \dots, \bar{\mathbf{r}}_m$ や別のトリプルジャンクション $\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n$ とつながっているとする。ここで、 $m+n=3$ である。 j 番目のトリプルジャンクションに関して、節点の集合

$$F_j = \{\text{node(s) of food location connected with the } \mathbf{r}_j\}, \quad (8)$$

$$J_j = \{\text{node(s) of triple junction connected with the } \mathbf{r}_j\}, \quad (9)$$

がある。ネットワークの全長 L は、

$$L(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_M) = \sum_{i \sim j} |\bar{\mathbf{r}}_i - \mathbf{r}_j| + \sum_{j \sim k} |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k|, \quad (10)$$

となる。ただし、 $i \sim j$ は節点 i と j がつながっていることを示す。節点の位置 $\mathbf{r}_j$ をずらす方向を

$$\frac{dL}{d\mathbf{r}_j} = \sum_{i \in F_j} \frac{\mathbf{r}_j - \bar{\mathbf{r}}_i}{|\mathbf{r}_j - \bar{\mathbf{r}}_i|} + \sum_{k \in J_j} \frac{\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k|}, \quad (11)$$

ととり、 $\mathbf{r}_j$ を $\Delta\mathbf{r}_j$ だけ $\Delta\mathbf{r}_j = -\epsilon \frac{dL}{d\mathbf{r}_j}$, ($\epsilon \ll 1$) のように移動する。この時、 L の変化は

$$L(\mathbf{r}_j + \Delta\mathbf{r}_j) = L(\mathbf{r}_j) + \frac{dL}{d\mathbf{r}_j} \cdot \Delta\mathbf{r}_j + O(\epsilon^2), \quad (12)$$

であるから、長さの変化分は近似的に

$$\frac{dL}{d\mathbf{r}_j} \cdot \Delta\mathbf{r}_j = -\epsilon \left| \frac{dL}{d\mathbf{r}_j} \right|^2 \leq 0, \quad (13)$$

となり、結局、 $L(\mathbf{r}_j + \Delta\mathbf{r}_j) \leq L(\mathbf{r}_j)$ である。

$\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_M$ の初期位置を $\mathbf{r}_1^0, \dots, \mathbf{r}_M^0$ としよう。 $\mathbf{r}_j$ ($j = 1, \dots, M$) の位置を先に述べたようにずらすとして、 N 回のずらし操作の後には、 $\mathbf{r}_j^{N+1} = \mathbf{r}_j^N + \Delta\mathbf{r}_j$ に移動する。この移動を以下が真となるまで繰り返す。

$$L(\mathbf{r}_1^N, \dots, \mathbf{r}_M^N) - L(\mathbf{r}_1^{N+1}, \dots, \mathbf{r}_M^{N+1}) < \xi, \quad (14)$$

ただし、 ξ は正の小さい数である。

参考文献

- [1] T. Nakagaki, H. Yamada and A. Tóth, Maze-solving by an amoeboid organism *Nature* **407**, 470 (2000).
- [2] T. Nakagaki, H. Yamada and A. Tóth, Path finding by tube morphogenesis in an amoeboid organism *Biophys. Chem.* **92**, 47-52 (2001).
- [3] Aono, M., Gunji, Y-P. (2003). Beyond input-output computings: Error-driven emergence with parallel non-distributed slime mold computer, *BioSystems*, *71*, pp. 257–287.
- [4] Tsuda, S., Zauner, K. P. and Gunji, Y-P. (2005). Robot Control with Biological Cells, In: *Proc. IPCAT*, pp. 202–216.
- [5] Aono, M., Hara, M. (2006). Dynamic Transition among Memories on Neurocomputer Composed of Amoeboid Cell with Optical Feedback, In *Proc. NOLTA 2006, Bologna, Italy*, pp. 763–766.
- [6] Aono, M., Hara, M. (2007). Amoeba-based Nonequilibrium Neurocomputer Utilizing Fluctuations and Instability, In: Aki, S. G., et al. (eds.) *UC 2007, LNCS 4618*, pp. 41–54. Springer-Verlag, Berlin.
- [7] Aono, M., Hara, M., Aihara, K. (2007). Amoeba-based Neurocomputing with Chaotic Dynamics, *Comm. ACM*, *50*(9), pp. 69–72.
- [8] Adamatzky, A. (2007). Physarum machine: implementation of a Kolmogorov-Uspensky machine on a biological substrate. *Parallel Processing Letters* (in press).
- [9] Shirakawa, T., and Gunji, Y. -P., (2007) Emergence of morphological order in the network formation of *Physarum polycephalum*, *Biophys. Chem.*, *128*, 253-260.
- [10] Aono, M., Hara, M. (2008). Spontaneous deadlock breaking on amoeba-based neurocomputer, *BioSystems*, *91*, pp. 83–93.
- [11] Special issue on *Physarum Computing* in *Int. J. Unconventional Computing* (2008)
- [12] N. Kamiya, Protoplasmic streaming, Springer, 1959, Lewis Victor Heilbrunn, 8, Protoplasmatologia.
- [13] D. Kessler, Plasmodial structure and motility, in *Cell biology of Physarum and Didymium*, Academic Press, 1982, edited by H. C. Aldrich and J. W. Daniel, 145-196, New York
- [14] T. Nakagaki, Smart behavior of true slime mold in labyrinth, *Res. Microbiol.* **152**, 767-770 (2001).

- [15] J. Narby, *Intelligence In Nature -An Inquiry Into Knowledge-*, Penguin Group Inc., New York, 95-121 (2005)
- [16] Steinbock, O., Tóth, Á., and Showalter, K. (1995) Navigating complex labyrinths: Optimal paths from chemical waves. *Science* **267**, 868-871.
- [17] T. Nakagaki, H. Yamada and T. Ueda, Interaction between cell shape and contraction pattern, *Biophys. Chem.* **84**, 195-204 (2000).
- [18] Nakagaki, T., and Guy, R. (2008). Intelligent behaviors of amoeboid movement based on complex dynamics of soft matter. *Soft Matter*, **4**, 1-12.
- [19] A. Tero, R. Kobayashi and T. Nakagaki, Mathematical model for adaptive transport network in path finding by true slime mold, *J. Theor. Biol.* **244**, 553-564 (2007).
- [20] Miyaji, T., and Ohnishi, I. (2007). Mathematical analysis to an adaptive network of the Plasmodium system. *Hokkaido Mathematical Journal*, **36**, 445 – 465.
- [21] Miyaji, T., and Ohnishi, I. Physarum can solve the shortest path decision problem mathematically rigorously. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, in press.
- [22] Miyaji, T., Ohnishi, I., Tero, A., and Nakagaki, T. Failure to the shortest path decision of an adaptive transport network with double edges in Plasmodium system. *International Journal of Dynamical Systems and Differential Equations*, in press.
- [23] A. Tero, R. Kobayashi and T. Nakagaki, *Physarum* solver -A biologically inspired method for road-network navigation-, *Physica* **A363**, 115 (2006).
- [24] Nakagaki, T., Iima, M., Ueda, T., Nishiura, Y., Saigusa, T., Tero, A., Kobayashi, R., and Showalter, K. (2007). Minimum-risk path finding by an adaptive amoebal network. *Phys. Rev. Lett.*, **99**, 068104.
- [25] T. Nakagaki, H. Yamada and M. Hara, Smart network solutions in an amoeboid organism, *Biophys. Chem.* **107**, 1-5 (2004).
- [26] T. Nakagaki, R. Kobayashi, Y. Nishiura and T. Ueda, Obtaining multiple separate food sources: Behavioural intelligence in the *Physarum* plasmodium, *Proc. R. Soc. Lond. B* **271**, 2305-2310 (2004).
- [27] A. Tero, K. Yumiki, R. Kobayashi, T. Saigusa, T. Nakagaki: " Flow-network adaptation in *Physarum amoebae*", *Theory in Biosciences*. Vol. 127, 89-94 (2008)
- [28] A. Tero, T. Nakagaki, K. Toyabe, K. Yumiki and R. Kobayashi : " A method inspired by *Physarum* for solving the Steiner problem", *International Journal of Unconventional Computing* (2008), in press.

- [29] Nakagaki, T., Saigusa, T., Tero, A., and Kobayashi, R. (2007). Effects of food amount on path selection in transport network of an amoeboid organism. *Topological Aspects of Critical Systems and Networks*, 94-100.
- [30] Akiyama, J., and Graham, R. L. (1993). *Introduction to Discrete Mathematics*. Tokyo: Asakura Shoten, pp. 86-103, ISBN4-254-11419-2, in Japanese
- [31] W. Dijkstra, *Numer. Math.* **1**, 269 (1959).
- [32] Ouchi, A., Yamamoto, M., Kawamura, H., Shiba, T., Takayanagi, T., Toma, N., and Endo, S. (2003). *Paradigm of computing from living complex systems*. Tokyo: Morikita Shuppan, ISBN4-627-8502102, in Japanese
- [33] M. Dorigo and T. Stutzle, *Ant Colony Optimization*, The MIT Press, Massachusetts, USA (2004).
- [34] A. Adamatzky, B. De Lacy Costello and T. Asai, *Reaction-diffusion computers*, Elsevier, (2005).