

粒子間の関係性に基づくシンプルな人工化学モデル構築の試み

A simple artificial chemistry model based on the relationships between particles

浅田 祐樹 鈴木 麗璽 有田 隆也

名古屋大学大学院情報科学研究科

Yuuki Asada Reiji Suzuki Takaya Arita

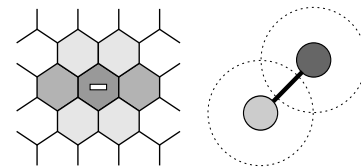
Graduate School of Information Science, Nagoya University

Abstract: The origin and evolution of life have been investigated by a constructive approach called artificial chemistry. However, there has been no model proposed to simulate the evolution, that happened in chemical evolution on the earth, from protocells to modern cells with genetic materials like DNA. In this research, we attempt to construct simple models based on the relationships between particles at a more microscopic level, and to simulate self-organization of protocells. We believe that these models will become a foundation to simulate the evolution from protocells to modern cells.

1 はじめに

生命の起源と進化は自然科学における最大の難問のひとつであり、生命らしい構造体を実験的に生じさせることは非常に困難である。これに対し、人工化学と呼ばれる自然界の化学反応系を抽象化したモデル [1] をもちいて生命の起源と進化を計算機上でシミュレートしようとする試みが行われている。Eigen のハイパーサイクル [2] や Kauffman の自己触媒反応ネットワーク [3] では原始の地球上での自己複製システムの起源について示されている。またそのようなシステムと膜構造を組み合わせたモデルとして金子らのモデル [4] や Gánti の Chemoton [5] があり、原始的な細胞レベルでの自己増殖や進化の可能性が示されている。ただし、これらのモデルでは膜構造や膜の分裂がモデルに明示的に組み込まれている。これに対し、Varela らのオートポイエーシスモデル [6] では膜構造が粒子レベルの相互作用から自発的に生じる点が興味深い。そして、そのようなモデルをさらに発展させたモデルに Ono らのモデル [7, 8] や Hutton のモデル [9, 10] がある。

Ono らのモデルでは化学物質を二次元三角格子空間中を拡散する抽象的な粒子で表現する。図 1(a) のような異方性を持つ疎水性粒子は、水粒子からなる溶媒中で同じ方向を向いて凝集、配列することで薄い層状の膜を形成する。図では中心の格子に存在する粒子が疎水性相互作用を強く働かせる格子ほど濃い灰色で示している。このような疎水性粒子を生成し、かつ自己触媒能力を持つ酵素粒子をもちいると閉じた膜の内側に高い濃度で酵素粒子が存在する構造の原始細胞が得られる。この原始細胞は成長し、あ



(a) Ono らのモデル (b) 提案モデル

Fig. 1: 膜を構成する粒子の表現

る大きさに達すると内部を区切る膜を形成して分裂する。このモデルをもちいて Ono らは、分子複製から細胞増殖への進化のシナリオを示した。

Hutton のモデルでは、粒子同士が結合を持つことができ、鎖状に連なる粒子で遺伝物質を表現する。遺伝物質は酵素を生成することができ、その酵素がどのような化学反応を触媒するかという情報が遺伝情報としてコーディングされている。Hutton は、そのような遺伝物質を持つ現代的な細胞が自己増殖を繰り返し、遺伝情報を複雑に進化させることができる可能性を示した。

これらのモデルの間には、原始細胞から現代的な細胞への進化というまだ明らかとされていない過程が残されている。Ono らのモデルでは、全ての化学物質を単一の粒子で表現していた。一方 Hutton のモデルでは、遺伝物質は鎖状に連なる粒子で表現され、その構造を少しずつ変化させることで進化する。Ono らのモデルではそのような物質を表現できない。そのような物質を表現するためには、複雑な構造の粒子をよりミクロな粒子間の関係性から定義する必要がある。そこで本研究では、複雑な粒子を粒子間の関係性で表現する人工化学モデルの構築を試みる。提案

モデルでは膜を構成する粒子を図 1(b) のように表現する．図では濃い灰色の円が親水性の粒子，薄い灰色の円が疎水性の粒子を表わし，粒子間を結ぶ実線が結合を表わしている．そして粒子を囲う破線が各粒子が相互作用を及ぼす範囲を示している．複雑な粒子をより単純な等方性の粒子同士の結合によって表現することで，Ono らの仮定したような異方性の粒子の構造が自発的に生じうる．本稿ではそのようなモデルとして，粒子の運動を実際に運動方程式をもちいて記述する運動モデルと，格子空間をもちいて計算を簡素化する格子モデルを構築し，その挙動を解析した．

2 運動モデル

2.1 モデル

運動モデルでは，Langevin 方程式 [11] をもちいて主要な粒子のブラウン運動のみを記述し，溶媒を非明示的に表現する．一般に Langevin 方程式は次式で表される．

$$ma = -\gamma v + R(t) \quad (1)$$

ここで， m は粒子の質量， a は加速度， v は速度， γ は溶媒の抵抗係数， $R(t)$ は溶媒から受ける力を表す．

2.1.1 粒子間相互作用

粒子同士がある範囲内に近づくと疎水性相互作用によってお互いに引き付け合うものとする．そして，その際に働く引力ポテンシャルを次式で表す．

$$V_a(r) = \begin{cases} M_a \left(r - \frac{r^2}{2R_a} - \frac{R_a}{2} \right) & (r \leq R_a) \\ 0 & (r > R_a) \end{cases} \quad (2)$$

ここで， M_a は引力の規模， R_a は引力の働く範囲を表す． r は相互作用を行う粒子間の距離である． M_a は粒子の持つパラメータ α によって決まるものとし， $M_a = \sqrt{\alpha_i \alpha_j}$ ($\alpha \geq 0$) とする．この値を大きくとることで疎水性粒子，小さくとることで親水性粒子を表現するものとする．

また粒子同士が近づき過ぎるとお互いに反発し合うものとし，その際に働く斥力ポテンシャルを次式で表す．

$$V_r(r) = \begin{cases} M_r \left(\frac{r^2}{2R_r} - r + \frac{R_r}{2} \right) & (r \leq R_r) \\ 0 & (r > R_r) \end{cases} \quad (3)$$

ここで， M_r は斥力の規模， R_r は斥力の働く範囲を表す． M_r は粒子の持つパラメータ β によって決まるものとし， $M_r = \sqrt{\beta_i \beta_j}$ ($\beta \geq 0$) とする．この値を大きくとることでサイズの大きな粒子，小さくとることでサイズの小さな粒子を表現するものとする．

そして粒子同士は結合を持つことができるものとし，その際に働く結合力ポテンシャルを次式で表す．

$$V_b(r) = M_b \left(\frac{r^2}{2R_b} - r + \frac{R_b}{2} \right) \quad (4)$$

ここで， M_b は結合力の規模， R_b は結合長を表している．

2.1.2 粒子の運動

粒子 i に働く全ポテンシャルは次式で得られる．

$$U_i = \sum_{i \neq j} V_a(r_{ij}) + V_r(r_{ij}) + B_{ij} V_b(r_{ij}) \quad (5)$$

ここで， B_{ij} は粒子 i と粒子 j が結合しているなら 1，そうでなければ 0 とする．

式 (1), (5) より，粒子 i に働く力は次式で得られる．

$$F_i = -\nabla U_i - \gamma v_i + R(t) \quad (6)$$

第 1 項は粒子間相互作用によって他の粒子から受ける力，第 2 項および第 3 項は溶媒から受ける力である．

2.1.3 化学反応

本モデルでは化学反応を粒子の種類と結合の確率的な変化で表現する．化学反応は，反応物となる粒子の半径 R_i 内に対となる反応物および触媒が全て存在するとき，確率 k で生じるものとする．

2.2 実験 1：両親媒性粒子の自己集合

自然界のリン脂質は親水性の頭部と疎水性の尾部を持つ両親媒性の分子である．リン脂質は水中で自発的に寄り集まり，脂質二重層膜を形成する [12]．自然界の細胞を取り巻く細胞膜はこの脂質二重層膜によって構成されている．この実験では，そのような両親媒性分子の水中での振舞いをシミュレートすることを試みる．

2.2.1 実験設定

本実験では両親媒性分子を親水性の粒子 H ($\alpha = 0.0$, $\beta = 2.0$) と疎水性の粒子 T ($\alpha = 0.75$, $\beta = 3.0$) を結合した粒子で表現するものとした．初期状態として両親媒性粒子 60 個をランダムに配置し，全粒子の初期速度は 0 とした．図 3(a) に初期状態の粒子の分布を示す．空間は大きさ 50×50 の二次元空間とし，境界条件は周期的とした．

粒子間相互作用のパラメータはそれぞれ $R_a = 5.0$, $R_r = 2.0$, $R_b = 1.0$, $M_b = 5.0$ とした．溶媒の抵抗係数は $\gamma = 2.0$ とし，溶媒から受ける力 $R(t)$ には平均 0，標準偏差 0.7 のガウスノイズをもちいた．また簡単のため，粒子の質量は全て 1 とし，計算にはオイラー法 ($dt = 0.3$) をもちいた．

2.2.2 実験結果

図 2 は各粒子種のポテンシャルエネルギーの平均の時間的変化を示している．図 3(b) が $t = 10000$ における二次元空間中の粒子の分布を示している．時間ステップを進めると両親媒性粒子の疎水性側粒子が寄り集まり，ミセルや二重層膜を形成していることがわかる．図で白色の矢印で指し示されているものがミセル，灰色の矢印で指し示されているものが二重層膜である．

2.3 実験 2：原始細胞モデルの構築

自然界の細胞の起源はいまだに明らかではないが，原始細胞はおそらく脂質二重層膜からなるベシクルが代謝機能

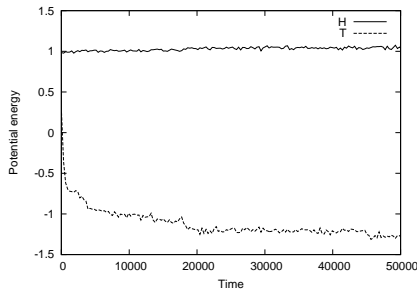


Fig. 2: ポテンシャルエネルギーの時間変化

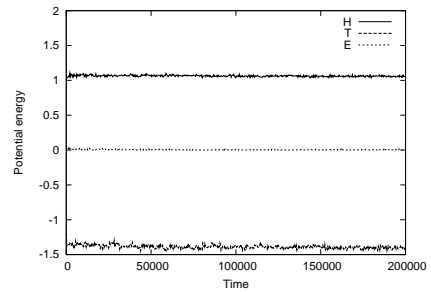


Fig. 4: ポテンシャルエネルギーの時間変化

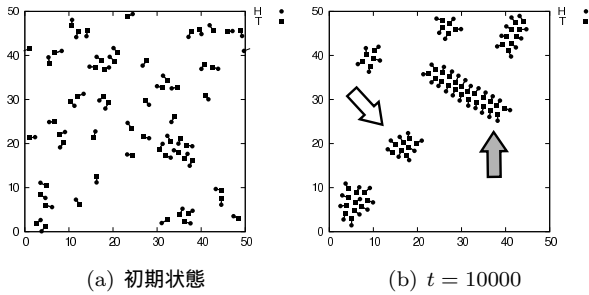


Fig. 3: 粒子の分布

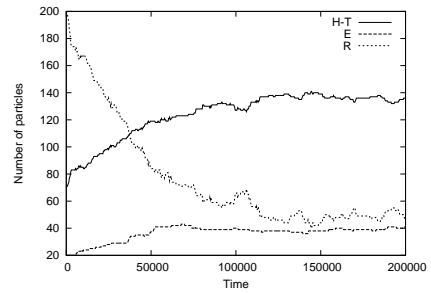


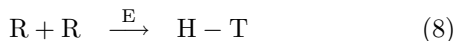
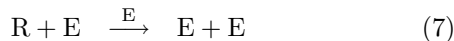
Fig. 5: 粒子の個数の時間変化

を有したものだだったと考えられる．そこでこの実験では，そのような原始細胞のモデルを構築することを試みる．

2.3.1 実験設定

本実験では原始細胞を酵素粒子を内包するベシクルで表現する．そして，ベシクルは両親媒性粒子による二重層膜で構成されるものとする．初期状態として70個の両親媒性粒子をベシクル状に配置し，20個の酵素粒子E ($\alpha = 0.0$, $\beta = 3.0$)をその内側に配置した．そして200個の資源粒子R ($\alpha = 0.0$, $\beta = 0.0$)をランダムに配置した．全粒子の初期速度は0とした．図6(a)に初期状態の粒子の分布を示す．空間は大きさ 60×60 の二次元空間とし，境界条件は周期的とした．

また代謝系として次のような化学反応をもちいた．



式(7), (8), (9)は，それぞれ，酵素粒子が別の酵素粒子を鋳型にして新しい酵素粒子を生成する反応，酵素粒子が資源粒子を触媒して両親媒性粒子を生成する反応，各粒子が自然に崩壊して資源粒子に戻る反応を表わす．

反応確率はそれぞれ， $k_E = 5 \times 10^{-5}$, $k_{H-T} = 5 \times 10^{-4}$, $k_R = 1 \times 10^{-6}$ とし，粒子の反応範囲は $R_l = 2.0$ とした．その他のパラメータおよび計算法には実験1と同じものをもちいて実験を行った．

2.3.2 実験結果

図4は各粒子種のポテンシャルエネルギーの平均の時間的変化を示している．この実験では初期状態から比較的安定な配置をとっているため，ポテンシャルエネルギーにはほとんど変化はみられない．図5は各粒子種の個数の時間的変化を示している．図6(b)に $t = 100000$ における空間中の粒子の分布を示す．時間ステップを進めるとベシクル内部で酵素粒子の個数が増加し，同時にベシクルのサイズも大きく変化していることがみてとれる．このことから，この原始細胞モデルが外部の資源粒子を取り込んで成長する機能を持つことがわかる．また長い時間に渡って構造が維持されることから自己維持の機能を持つこともわかる．

また，実験2と比べて酵素粒子の生成確率を低く ($k_E = 5 \times 10^{-6}$) 設定した実験では，両親媒性粒子の増加による膜の成長速度がベシクル内部の体積の増加速度を上回り，図7(a)のようにベシクル内部を二分するような膜が形成された．これは植物細胞の細胞分裂の際に見られる現象と

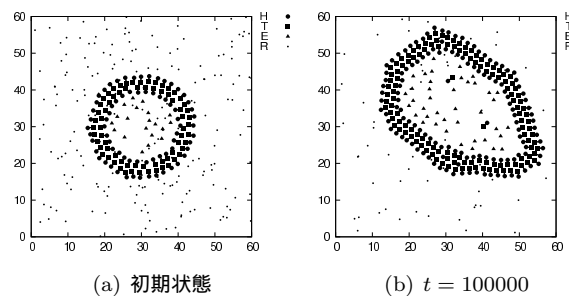


Fig. 6: 粒子の分布

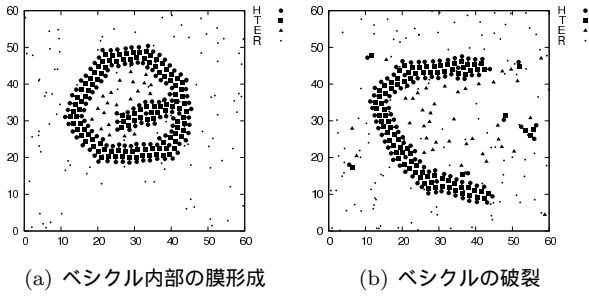


Fig. 7: 反応確率を変えた実験

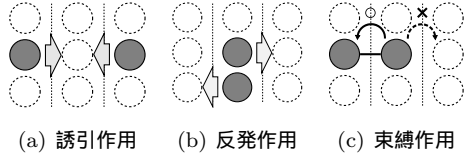


Fig. 8: 粒子間相互作用

よく似ており、原始細胞モデルの分裂の可能性を示す結果といえる。逆に酵素粒子の生成確率を高く ($k_E = 1 \times 10^{-4}$) 設定した実験では、酵素粒子の増加によるベシクル内部の体積の増加速度が膜の成長速度を上回り、図 7(b) のようにベシクルが破裂する様子も観察された。

3 格子モデル

3.1 モデル

格子モデルは、粒子が格子空間中をポテンシャルエネルギーにしたがって確率的に移動するモデルである。ひとつの格子内には複数個の粒子が存在できるものとする。

3.1.1 粒子間相互作用

粒子同士は親水性相互作用によって近傍格子へとお互いに引き付け合い (図 8(a))、同じ格子に存在する粒子同士はお互いに反発し合い (図 8(b))、結合を持つ粒子は結合相手の近傍格子から離れて移動できないものとする (図 8(c))。

これらの誘引作用、反発作用、束縛作用は、運動モデルにおける引力ポテンシャル、斥力ポテンシャル、結合力ポテンシャルにそれぞれ相当する。ただし、運動モデルにおける引力ポテンシャルは、親水性相互作用ではなく、疎水性相互作用によって引き付け合っていた点に注意されたい。本モデルでは溶媒を明示的に扱うものとするため、自然界と同様に、疎水性相互作用は親水性相互作用から間接的に生じるものとして表現できる。

本モデルでは粒子間相互作用を次式で表すものとする。

$$f(r) = \begin{cases} M_r & (r = 0) \\ -M_a & (r = 1) \\ 0 & (r \geq 2) \end{cases} \quad (10)$$

ここで、 M_r は反発作用、 M_a は誘引作用の強さを表す。こ

れらの値は運動モデルと同様に粒子の持つパラメータで決まるものとし、 $M_r = \sqrt{\beta_i \beta_j}$ 、 $M_a = \sqrt{\alpha_i \alpha_j}$ とする。

3.1.2 粒子の移動

粒子 i の全ポテンシャルエネルギーは次式で得られる。

$$E_i = \sum_{i \neq j} f_{ij}(r_{ij}) \quad (11)$$

粒子 i が近傍格子 x' へ移動する確率を次式で計算する。

$$P_i = \frac{D_i B_i \exp(-E'_i)}{\sum_{x'} D_i B_i \exp(-E'_i)} \quad (12)$$

ここで、 E'_i は粒子が近傍格子で受ける全ポテンシャルエネルギーを表す。 B_i は粒子の格子間移動の際の束縛作用の有無を表し、束縛を受けるなら 0、受けなければ 1 とする。 D_i は粒子の格子間移動のしやすさを表している。この値は粒子の持つパラメータ γ で決まるものとし、移動距離が 0 のとき 1、移動距離が 1 のとき γ_i とする。

3.1.3 化学反応

本モデルでは化学反応を、運動モデルと同様に、粒子の種類および結合の確率的变化で表現する。化学反応は反応物となる粒子の近傍格子に対となる反応物および触媒が全て存在するときに確率 k で生じるものとする。

3.1.4 シミュレーション手順

シミュレーションは次のような手順で行うものとする。

1. 初期状態として粒子を配置する。
2. 粒子 i の近傍格子への移動確率を計算する。
3. 乱数により粒子 i の移動格子を決定する。
4. 粒子 i を移動する。
5. 手順 2-4 を N 回繰り返す。
6. 粒子 i が化学反応を起こす確率を計算する。
7. 乱数により生じる化学反応を決定する。
8. 生じる反応があれば手順 9、なければ手順 6 へ戻る。
9. 化学反応を起こす。
10. 手順 6-9 を N 回繰り返す。
11. 手順 2 へ戻る。

ここで N は粒子の総数を表す。手順 2-11 を 1mcs (1 モンテカルロステップ) として繰り返して実験を行う。

3.2 実験 3: 原始細胞構造の自己組織化

実験 2 では、原始細胞の構造を初期状態として予め与えてシミュレーションを行っていた。しかし、そのような構造が自然界において偶発的に得られる可能性は低く、本来その構造は酵素粒子の働きによって自発的に形成されるべきである。そこで、この実験では本モデルをもちいて原始細胞構造の自発的な形成をシミュレートすることを試みる。

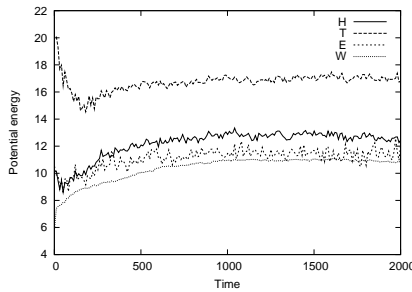


Fig. 9: ポテンシャルエネルギーの時間変化

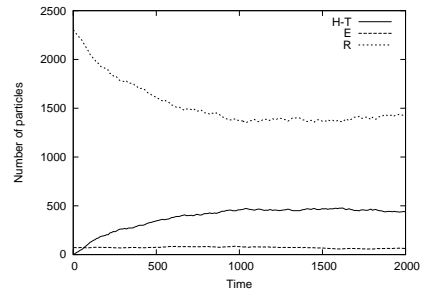


Fig. 10: 粒子の個数の時間変化

3.2.1 実験設定

本実験では酵素粒子と資源粒子および溶媒である水粒子のみからなる初期状態からシミュレーションを開始するものとする．初期状態として 70 個の酵素粒子 ($\alpha = 0.5$, $\beta = 5.0$, $\gamma = 0.01$) を格子空間の中心 7 セルにスポット状に配置し、一格あたり 4 個の資源粒子 ($\alpha = 0.0$, $\beta = 0.0$, $\gamma = 1.0$) と一格あたり 6 個の水粒子 W ($\alpha = 0.5$, $\beta = 5.0$, $\gamma = 1.0$) をランダムに配置した．図 11(a) に初期状態の酵素粒子の分布を示す．空間は大きさ 24×24 の二次元三角格子空間とし、境界条件は周期的とした．

化学反応には実験 2 でもちいたものと同じものをもちいた．両親媒性粒子は親水性粒子 ($\alpha = 0.5$, $\beta = 5.0$, $\gamma = 1.0$) と疎水性粒子 ($\alpha = 0.0$, $\beta = 2.0$, $\gamma = 0.1$) を結合した粒子とした．化学反応の反応確率はそれぞれ、 $k_E = 3 \times 10^{-6}$, $k_{H-T} = 5 \times 10^{-5}$, $k_R = 1 \times 10^{-3}$ とした．

3.2.2 実験結果

図 9 は各粒子種のポテンシャルエネルギーの平均の時間変化を示している．図 10 は各粒子種の個数の時間変化を示している．図 11(b) に 2000 ステップにおける格子空間中の酵素粒子の分布を示す．ステップを進めても酵素粒子はスポットを中心に高い濃度で保たれていることがわかる．また図 12(a) および図 12(b) に 2000 ステップにおける両親媒性粒子の疎水性側粒子および親水性側粒子の分布を示す．ステップを進めると両親媒性粒子が酵素粒子を包み込むようなベシクルを形成することがわかる．これらのことから、実験 2 で初期状態として与えていた原始細胞モデルの構造と同じ構造が自発的に形成されたといえる．

また実験 3 と比べて酵素粒子の生成確率を高く ($k_E = 4 \times 10^{-6}$) 設定した実験では、運動モデルと同様に、図 13 のようにベシクルが破裂する様子も観察された．

4 議論

4.1 運動モデルと格子モデルの比較

運動モデルでは運動方程式をもちいるため、時間発展を厳密に追うことができる．ただし、微分方程式を数値的に解く必要があるため計算はやや煩雑である．それに対し格

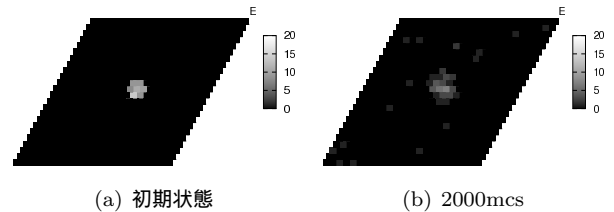


Fig. 11: 酵素粒子の分布

子モデルでは離散的な空間をもちいるため、計算は非常に容易である．しかし、ステップと時間との関係が曖昧であるという特徴も持っている．

運動モデルでは、溶媒を非明示的に扱うため、少ない粒子数で実験を行うことができる．しかし必然的に相互作用に関わる粒子数が少なくなるため、乱数による影響を受けやすいモデルともいえる．それに対し格子モデルでは、溶媒粒子も扱う必要があるため、実験で扱う粒子数は多くなってしまいが、多数の粒子間の相互作用を再現できる．

この差は原始細胞構造の自己組織化のシミュレーションにおいて顕著に表れる．格子モデルでは、実験 3 で示したように原始細胞構造の自己組織化をシミュレートすることができる．しかしながら、運動モデルで同様の実験を行っても原始細胞構造の自発的な形成はみられなかった．これは、運動モデルでは両親媒性粒子の生成される位置やタイミングが乱数に強く依存しているためであると考えられる．原始細胞構造が形成されるには両親媒性粒子が酵素粒子の周りで均一に生成されなければならない．格子モデルでは多数の粒子間の相互作用によりこれを実現している．

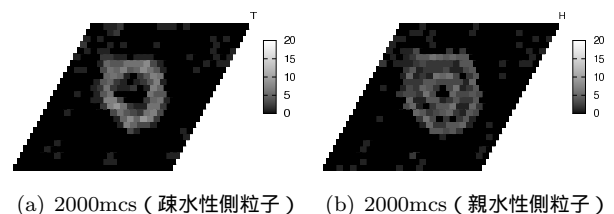


Fig. 12: 両親媒性粒子の分布

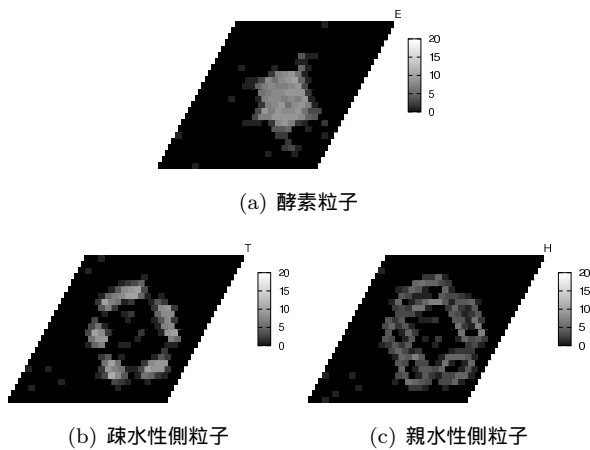


Fig. 13: ベシクルの破裂

4.2 先行研究との比較

Onoらのモデルでは原始細胞の膜を構成する粒子を異方性を持つ疎水性粒子で表現していた。彼らのモデルでは膜を構成する粒子の運動は単一の粒子の拡散と回転で表現できるため、膜が形成されやすく、ベシクル形成や分裂のシミュレーションに適したモデルとなっている。それに対し提案モデルでは、膜を構成する粒子である両親媒性粒子は親水性粒子と疎水性粒子を結合した粒子として表現するものとした。そのため、両親媒性粒子は常にふたつの粒子がバランスよく運動する必要があるため、膜が形成されにくく、いまだベシクルの分裂を完全には再現できていない。

しかしながら、Onoらのモデルでは、膜を構成する粒子に異方性を持つ疎水性粒子をもちいていたため、その複雑な粒子の構造を予め定義しておく必要があった。それに対し、提案モデルでは膜を構成する粒子である両親媒性粒子を等方性の親水性粒子と疎水性粒子を結合した粒子で表現するものとしたため、粒子の異方性の構造や回転の運動は粒子の結合によって自発的に生じるものとなった。また、このような表現方法をもちいても両親媒性粒子によるミセルや二重層膜の形成、原始細胞の成長や自己維持、自己組織化をシミュレートできることがわかった。

5 おわりに

本稿では、複雑な粒子を粒子間の関係性で表現する人工化学モデルの構築を試みた。そして、膜を構成する粒子である両親媒性粒子を等方性の親水性粒子と疎水性粒子を結合した粒子で表現し、ミセルや二重層膜の形成、原始細胞の成長や自己維持、自己組織化をシミュレートした。

両親媒性粒子の異方性の構造が粒子の結合によって自発的に生じたように、提案モデルでは、DNAのような遺伝物質を持つ鎖状構造も自発的に生じうる。鎖状構造の粒子に遺伝情報をコーディングする方法はHuttonによって示されている [9, 10]。Huttonのモデルでは巧妙に設計され

た細胞構造を初期状態として与える必要があった。しかしながら、提案モデルを拡張することでそのような構造の自己組織化をシミュレートできる可能性がある。以上のようなアプローチで、原始細胞から現代的な細胞への進化を示すことのできるモデルの構築を目指したいと考えている。

参考文献

- [1] P. Dittrich, J. Ziegler and W. Banzhaf: Artificial Chemistries — A Review, *Artificial Life*, Vol. 7, No. 3, 225/275 (2001).
- [2] M. Eigen and P. Schuster: The Hypercycle — A Principle of Natural Self-Organization — Part A: Emergence of the Hypercycle, *Naturwissenschaften*, Vol. 64, No. 11, 541/565 (1977).
- [3] S. A. Kauffman: Metabolic Stability and Epigenesis in Randomly Constructed Genetic Nets, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 22, No. 3, 437/467 (1969).
- [4] K. Kaneko and T. Yomo: Cell Division, Differentiation and Dynamic Clustering, *Physica D*, Vol. 75, No. 1–3, 89/102 (1994).
- [5] T. Gánti: Organization of Chemical Reactions into Dividing and Metabolizing Units: The Chemotons, *Biosystems*, Vol. 7, No. 1, 15/21 (1975).
- [6] F. G. Varela, H. R. Maturana and R. Uribe: Autopoiesis: The Organization of Living Systems, its Characterization and a Model, *Biosystems*, Vol. 5, No. 4, 187/196 (1974).
- [7] N. Ono and T. Ikegami: Self-Maintenance and Self-Reproduction in an Abstract Cell Model, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 206, No. 2, 243/253 (2000).
- [8] N. Ono and T. Ikegami: Artificial Chemistry: Computational Studies on the Emergence of Self-Reproducing Units, *Proceedings of the Sixth European Conference on Artificial Life*, 186/195 (2001).
- [9] T. J. Hutton: A Functional Self-Reproducing Cell in a Two-Dimensional Artificial Chemistry, *Proceedings of the Ninth International Conference on the Simulation and Synthesis of Living Systems (ALIFE9)*, 444/449 (2004).
- [10] T. J. Hutton: Evolvable Self-Reproducing Cells in a Two-Dimensional Artificial Chemistry, *Artificial Life*, Vol. 13, No. 1, 11/30 (2007).
- [11] 堀 淳一: ランジュバン方程式, 岩波書店 (1977).
- [12] B. Alberts, et al.: Essential 細胞生物学, 第2版, 南江堂 (2005).