

発生におけるパターン形成の数理解的研究

●望月 敦史

自然科学研究機構 基礎生物学研究所 (旧所属 九州大学大学院理学研究院)

〈研究の目的と進め方〉

本研究では、具体的な発生現象を取り上げて数理モデルを構築し、その解析により形態形成機構を解明することを目的とする。シミュレーター作成に留まらず、詳細な数学的解析を行う。これにより現象についての、一般的で検証可能な予測を導く。例えば、形態形成の具体的な例を取り上げ、生物学的知識に基づき、数理モデルを構築する。数理モデルを詳細に解析することによって、現実の生物で見られる形態が形成される条件を、決定することができる。例えば細胞間相互作用についての条件が得られれば、将来的には実験的に検証可能な予測を打ち出せる。

〈研究開始時の研究計画〉

以下の複数の生命現象を取り上げ、これらに働く機構を解明する。

〔1〕魚の体表模様形成：

魚類の表皮の縞模様は、チューリングの不安定性に基づく反応拡散機構によって自己組織的に作られると考えられている。しかし、実際の魚類の場合、縞の方向は種によって常に決まった方向にそろっており、縦縞と横縞に偏っている。また、近縁な種であっても、縞方向がまったく違っていることがある。これらの縞の方向性は、従来の反応拡散機構では説明できない。魚の縞の方向性を説明するために、境界条件、拡散の異方性などの影響を詳細に調べ、色素細胞に働く調節機構を解明する。

〔2〕魚類網膜の錐体モザイク形成：

ある種の魚類では、異なる光感受性を持つ4種類の錐体細胞(B、U、G、R)が網膜上で周期的に現れ正方形格子状に配列する。成長とともに新たな錐体が網膜の端で供給され、モザイク領域が拡大する。このパターンは古くから観察され、魚種間の違い等が詳細に記録されている。しかし形態形成機構は未だに分かっていない。各種の錐体が分化する際に空間的制御を受ける可能性と、形態形成において細胞が移動する可能性がそれぞれ実験から示唆されている。これを数理解的手法によって予測する。観察事実や実験に基づき複数の仮説を立て、それぞれに数理モデルを作る。形態形成の条件を仮説間で比較し、機構を明らかにする。

〔3〕葉脈パターン形成：

葉脈の形態は葉の成長に伴う分岐の繰り返しにより形成されるが、そのメカニズムはまだ明らかでない。実験的研究から auxin の流れが葉脈形成に重要であることが示唆されている。葉脈形成を説明する複数の有力な仮説が提唱されているが、いずれも形態の変異性を十分に説明できない。auxinとその輸送タンパク質の細胞内極性のダイナミクスを取り入れた数理モデルにより、葉脈の様々な形態変異を統一的に理解する。

〔4〕その他生物に見られる形態形成現象を取り上げ、反応拡散方程式やセルオートマトンを用いて、形態形成のメカニズムに迫る。

〈研究期間の成果〉

〔1〕我々は、縞の方向が異なる *Genicanthus* の近縁な2種のパターン形成の比較から、方向性を決めるメカニズムを探った。性転換後に生じるパターン形成過程では、2種ともに最初パッチ状に発生した斑点が次第に融合して枝分かれのある縞が生じ、最終的に枝分かれが解消されてきれいな縞になる。斑点の融合する方向性に違いがあるため、最終的に縞の方向性の違いが生じると考えられる。鱗の作り出す構造に注目し、皮膚中の空間相互作用に異方性があると仮定し、反応拡散機構をベースにしたモデルを、数値シミュレーションと数学解析により研究した(1, 7)。

その結果、モデル式のパラメータ、反応の違い、拡散の方法に関係なく、activatorとinhibitorの拡散異方性の差のみに依存して縞の方向が決まるということがわかった。activatorよりinhibitorが特定の方向に拡散しやすいとき、拡散しやすい方向と平行に縞が形成され、逆にactivatorよりinhibitorが特定の方向に拡散しやすい性質を持つときは、拡散しやすい方向と垂直に縞が形成される。そのような条件をいれてシミュレーションをすると、パターン形成時のダイナミクスの特徴も実際の魚と完全に一致する。また、縞に方向性を与えるために必要な拡散異方性は、小さい値で十分であった。

これらから、魚での縞模様形成に関わる因子の空間伝達のメカニズムについて考察した。数理モデルの結果は以下の様にまとめることができる。すなわち、縞模様形成に関わる複数の物質の間で、拡散の異方性がほんの少しでも異なる時に、縞模様が一定方向に作られる。このことから、拡散に影響を与えうる異方性のある構造、例えば鱗の形態や透過性のわずかな違いが、劇的な縞の方向の違いを生んでいると考えられる(7)。

また、通常の魚類の体表パターン形成では考えられないが、拡散しやすい方向を2つの物質で別の方向にとる計算を行った。縞の方向はそれぞれの異方性の強さを変化させるにしたがって、連続的に変化する。これは、拡散しやすい方向を同じにしたときに、縞の方向が不連続に変化する結果とはまったく異なる。つまり縦縞と横縞のみの普遍性は、拡散異方性の方向が因子間で完全に一致していたときのみ、見られることが分かった(1)。

〔2〕魚類錐体モザイクについて、細胞が接着力に基づいた再配列を行うと仮定し、細胞の配置を格子空間上で考えるセルオートマトンモデルを構築した。数値シミュレーションによるパラメータサーチによって、ゼブラフィッシュで見られるrow mosaicと、メダカで見られるsquare mosaicという、代表的な二つのパターンのいずれも形成できると分かった。このような空間分布を作り出すセルオートマトンモデルの最終状態について、数学的に解析する方法を開発した。その結果、実際に見られるゼブラフィッシュの配列が形成されるための、細胞間接着力の必要条件を数学的に定めることができた。より詳細な計算機シミュレーション解析によって、ゼブラフィッシュパターンを生成する、細胞間接着力のパラメータ

は必ず、この条件を満たしていることが分かった(3)。この解析をメダカパターンについても行った。両種で見られるパターンの違いは、細胞間接着力の条件の違いに依存していることを示した(5)。これにより、両種間での網膜錐体細胞間相互作用について、予測を導いた。また同様の解析を、未分化な細胞の将来の運命が最近接相互作用によって決まるとしたモデルで行った。

我々は格子モデルを解析し、細胞分化及び細胞再配列のいずれの機構でもこの配列が生成しようと示し、形成の為に細胞間相互作用の条件を導いた。しかし格子モデルでは細胞はあらかじめ正方格子状に配置しており細胞移動はその制約下で起こると仮定していた。そこで細胞が、離散的な構造を持った格子空間ではなく、2次元連続空間上を自由に移動するモデルを作り解析した。接触している2細胞間には距離に依存した反発力と、細胞の種類に応じた大きさの接着力が働くとする。計算機シミュレーションによれば、接着力が調整されていないときには、モザイク配列は形成されない。細胞間接着力が細胞種に依存して適当に調節されているときのみ、モザイク配列が維持されると分かった。細胞間接着力の条件は、これまでの格子空間モデルにより得られた条件と一致した。

[3] 葉脈の形態は葉の成長に伴う分岐の繰り返しにより形成されるが、そのメカニズムはまだ明らかでない。葉脈形成を説明する2つの有力な仮説が提唱されているが、いずれも形態の可変性を十分に説明できない。我々は、auxinとその輸送タンパク質の細胞内極性のダイナミクスを取り入れたモデルを構築し、葉脈の様々な形態変異を統一的に理解した。計算機シミュレーションを行うと、伸長と分岐の繰り返しにより葉脈が作られる一方で、全体として等間隔のネットワークが形成された。このモデルは従来仮説の特徴的な性質を合わせ持ち、これらを矛盾無く統合できる。それぞれの仮説で説明できないとされた課題も解決できた。わずかなパラメータ変化で、さまざまな葉脈パターンが形成できた。さらに種間多様性作り出せると期待できる。

[4] その他の課題として体内時計遺伝子の振動現象についても、数値的研究を行った。時計遺伝子を対象に作られた多数のモデルを一般的な視点から分類し、振動機構に必要な条件を定めた。また温度が変化しても振動の周期は一定に保たれるという、体内時計の重要な性質、温度補償についても、それが成立するための条件を計算した(4)。

また組織形態形成がなされる機構の一つとして、細胞間接着力に基づいて、組織分離が起きる過程を数理的に研究した。発生過程のさまざまな局面に於いて、もともとは連続した一つの組織が分離し、別の組織を形作ることがある。この過程に働く力については、まだ不明な点が多い。仮に細胞間接着力だけで組織分離が起こるとした場合、細胞間相互作用が満たすべき条件は、いかなるものであるか、数理的に解析した(6)。

〈国内外での成果の位置づけ〉

魚類の体表模様に関しては、特に関心が集まっている分野である。我々の成果に対して国際学会での評価も高い。また魚類錐体モザイクを説明した数理モデルは我々のものが初めてであり、関連する分野の研究者の注目を集めている。葉脈ネットワーク形成の問題は、植物発生生物学上の重要な課題であり、関連する分野の研究者の注目を集めている。また、応用数学の分野においても注目されている新しいモデル方程式であり、国際会議でも

高く評価された。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

ほぼ計画通りに進んだ。

形態形成場の形の多様性に対応することはできたが、凹凸をもった曲面での形態形成に関しては、現在解析中である。

〈今後の課題〉

新たな課題として凹凸を持った曲面上での形体形成を考えたい。具体的には、上皮上で等間隔に形成される原基やヒトの指紋形成などを取り上げたい。発生における形態形成の多くは凹凸を持った曲面上で起こると考えられる。そのような空間での形態形成の問題に取り組む。将来的にさまざまな現象に応用できるように、一般的な数値計算の手法を確立する。

また、今後は遺伝子ネットワークの理論的研究にも取り組みたい。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

- 202271315
Shoji, H., Mochizuki, A., Iwasa, Y. and Kondo, S. (2002) Directionality of Stripes Formed by Anisotropic Reaction-Diffusion Models. *J. Theor. Biol.* 214, 549-561.
- 202271321
Honda, H. and Mochizuki, A. (2002) Formation and maintenance of distinctive cell patterns by co-expression of membrane-bound ligands and their receptors. *Dev. Dyn.* 223, 180-192.
- 212051257
Mochizuki, A., Pattern formation of cone mosaic in zebrafish retina: A Cell rearrangement model, *J. Theor. Biol.*, 215, 345-361 (2002).
- 212051313
Kurosawa, G., Mochizuki, A. and Iwasa, Y., Processes promoting oscillations – comparative study of circadian clock models, *J. Theor. Biol.*, 216, 193-208 (2002).
- 0602101523
Tohya, S., Mochizuki, A. and Iwasa, Y. (2003) Random cell sorting can form cone mosaic patterns in fish retina and explain the difference between zebrafish and medaka. *J. Theor. Biol.* 221, 289-300.
- 0602101546
Ryohji, T., Mochizuki, A. & Iwasa, Y. (2003) Possibility of Tissue Separation Caused by Cell Adhesion. *J. theor. Biol.* 221, 459-474.
- 0602101531
Shoji, H., Mochizuki, A., Iwasa, Y., Hirata, M., Watanabe, T., Hioki, S. & Kondo, S. (2003) Origin of directionality in the fish stripe pattern. *Dev. Dyn.* 226, 627-633.