

反応拡散—高分子系における生物のパターン形成

東京工業大学 総合理工学研究科 知能システム科学

○小川 健一郎 三宅 美博

Biological Pattern Formation in Regulated Reaction-Diffusion Models by High Molecule's Dynamics
Tokyo Institute of Technology, Department of Computational Intelligence and System Science

Ken-ichiro Ogawa and Yoshihiro Miyake

Abstract: Over the past few decades a considerable number of studies have been made on the mechanism of biological pattern formation. In general, biological pattern formation refers to the processes in development by which ordered structures arise within an initially homogeneous or unstructured system. What seems to be lacking, however, is understanding the rule of cells. It is absolutely essential for understanding the realistic biological patterns. Here we will be particularly concerned with the rule of high molecules in a cell for the biological pattern formation.

1. はじめに

生物の体は膨大な数の細胞からできている。これらの細胞はばらばらに存在するのではなく、似た機能を持つグループ（組織）にわかれ、さらにそれらが集まって脳や腸といった器官を形成する。生物の個体発生は単一の受精卵から始まり、細胞分裂を繰り返す、その後の細胞分化を経て形態を形成するという非常に複雑で動的なプロセスである。このような個体発生の過程において種類を異にする細胞群が時間的、空間的な秩序を保ちながら、種に特異的な組織パターンや形態をつくるメカニズムの全貌は未だに明らかにはなっていない。これを形態形成の問題 [1] という。この問題の解明は生命の多様性や進化の仕組みを知る上で重要であるだけでなく、エコロジーや自律分散システム等への応用の道を切り開く可能性がある。

以降では、形態形成の化学的な側面のみならず、生物学的なパターン形成と呼ぶことにする。もちろん実際の形態形成には力学的な側面が重要な役割を果たしている [2] わけだが、問題を限定するために本研究では考慮しないことにする。

2. 現在までの試み

現在までに行われている形態形成の問題に対する理論的アプローチの前提となっているのは、1969年にイギリスの L. Wolpert が提唱した「位置情報仮説」 [3]

である。この仮説は「個々の細胞は空間に存在する何らかの情報（位置情報）を取り入れることによって、細胞分化を行い形態をつくる」というものである。

この仮説に先だって 1952年にイギリスの A. Turing が初期に一樣な状態から様々なパターンを形成する数理モデルとして「反応拡散モデル」 [4] を提出していた。そして 1972年にドイツの A. Gierer, H. Meinhardt は生物学的なパターン形成のモデルとして、位置情報の担い手としてある種の拡散する低分子を仮定し、反応項を非線形に拡張させた「活性-抑制因子モデル」 [5] を提唱した。このモデルの内容は「短距離活性物質と長距離抑制物質の局所的な化学反応とそれら2種類の化学物質の細胞間拡散現象によって空間的な濃度勾配が形成され、それが位置情報となる」というものであり、位置情報の生じるメカニズムについて一つの説明を与えた。このモデルに基づき現在までにヒドラの再生、移植実験の再現、葉脈の形状等の多くの数値シミュレーションが行われている。これらの結果はそれぞれの事実をうまく説明できる。

以降の議論のため、ここで活性-抑制因子モデルに代表される反応拡散モデルについて簡単に説明する。初期に一樣な状態から秩序立ったパターンを形成するための条件は3つある。

・最低2種類の化学物質が存在する必要がある。

・それらの物質の拡散定数はある程度異なる必要がある。

・それらの物質は各物質の生成消滅の割合に相互に影響を及ぼす必要がある。

これら3つの条件を満たす一般的な方程式は

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= D_A \nabla^2 A + F(A, B) \\ \frac{\partial B}{\partial t} &= D_B \nabla^2 B + G(A, B) \end{aligned} \quad (1)$$

と表すことができ、これを反応拡散方程式と呼ぶ。ここで2式とも右辺第1項は拡散項、第2項は反応項である。さらにパラメータDは拡散係数であり、反応項の中のパラメータをまとめてkと書くことにする。これらの方程式からどのような定常的に安定したパターンが生じるかはパラメータD、kの値に依存する。すなわち、パラメータの値に応じて異なるパターンが得られるわけである。(図1)

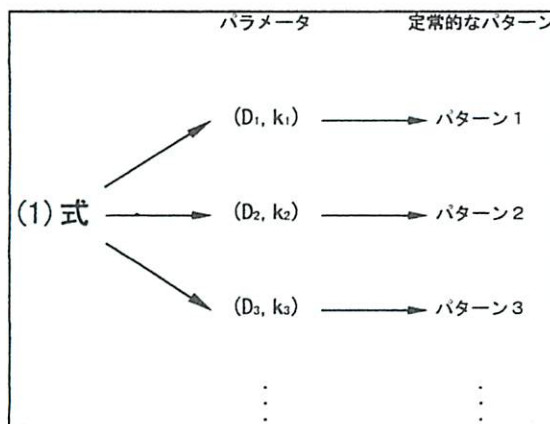


図1：パラメータと定常解との関係

さらに F. Crick によれば生物のパターン形成に関与する拡散分子は分子量にして数百のオーダーの低分子であるとの見積もりがなされている。[6]以上のことをまとめると、反応拡散モデルから得られる結論は「生物のパターン形成は低分子レベルの反応拡散現象が引き起こすものであり、それによって初期に一樣な状態から定常的に安定したパターンが得られる」ということになる。このようなモデルの意義は形態形成の巨視的かつ後生的な側面に光を当てたことであり、生物学

的なパターン形成も物理化学的に説明できることを示した点にある。

一方、実験生物学の方面では、形態形成の問題は分子発生生物学の分野で微視的かつ前生的な側面から研究されてきた。そして現在までにホメオボックス等の生物の形態形成に関わる重要な遺伝子の発見がなされている。

3. 問題点

2. で述べた反応拡散モデルは物理化学系におけるパターン形成の研究に対する非常に優れたモデルであり、現在でも革新的に進歩を遂げている活発な分野である。自己組織化現象が生物系に限定される性質ではないという事実を提供するという意味において、反応拡散モデルは理論生物学者にとっても興味深い。しかし物理化学系におけるパターン形成のモデルが生物学的なパターン形成の理解に対してそのままの形でよいモデルになりえるかどうかはいまだに開かれた問題である。なぜならば、現在の発生生物学の分野において、遺伝子の分析を研究の核に据える分子生物学者の研究結果と巨視的な組織化のメカニズムに興味を示す理論生物学者の研究結果との間に満足いく対応が得られていないからである。ここで我々は次の3つの点を問題にする。

(1) 既存の反応拡散モデルには生物の基本構成単位である細胞の概念が考慮されていない。

このことは、大域的に拡散する低分子のダイナミクスのみで生物学的なパターン形成を考えているということに対応している。細胞の役割の一つは膜による区切りである。これは細胞内部から拡散できない物質を考慮することに対応する。したがって細胞間を自由に拡散できる低分子は細胞を特徴付けるのに最も適した分子だとは考えにくい。確かにパターン形成の出発点としてはそれでもよいと思われる。しかし実際の多細胞生物は細胞膜で仕切られており、それによって個々の細胞は、細胞内部に独自のダイナミクスをもつことになる。その上で全体として統一的なパターンを構成

しているわけである。

(2) 既存の反応拡散モデルには遺伝子やその発現物質である高分子(タンパク質など)の概念が考慮されていない。

この問題は(1)の問題と必然的に関係してくる問題である。すなわち、細胞が考慮されていないので細胞を特徴付ける遺伝子やその発現物質である高分子も必然的に考慮されていないことになる。Wolpert や Meinhardt らの研究は、生物学的なパターンや形態はそのすべてが遺伝子プログラムの詳細によって決まるわけではなく、反応拡散のような物理化学的なメカニズムによって生じうるということの基盤を提供したわけである。しかし、それと同時に実際に遺伝子が発生のプロセスにおいて重要な役割を演じていることも無視できない事実である。

(3) 既存の反応拡散モデルはパターン形成についての理論であり、パターン進化については考慮されていない。

このことはパターンの多様性の起源に関わる問題である。ここで既存の反応拡散モデルでのパターンの多様性は何に起因しているのかを考えてみる。図1で述べたことを物理的に考えてみると、(1)式でパラメータを変えることは分子の種類、反応率そして境界での吸い込み、わき出しの値などを変えることに他ならない。しかし既存の研究においてこれらの値は与えられたものとして固定されている。よって従来の反応拡散モデルは単一パターンの形成についてのモデルではあるが、パターンの多様性のメカニズムについては説明できない。しかし、単一のパターンを形成すること、パターンの多様性とはメカニズムの上で分けて考えられない問題である。その理由を考えるにあたって、物理化学的なパターンと生物学的なパターンとの相違点について考えてみる。両者の違いは後者においては「個体発生と系統発生の歴史を共にもつ」ということである。これが意味することは単一の安定したパターンを形成するためのメカニズムの中に系統発生の歴史

が何らかのかたちで入ってくるということである。その歴史は遺伝子またはその発現物質であるところの高分子タンパク質に関わると考えるのが自然である。よって単一のパターン形成のメカニズムとパターンの多様性のメカニズムとは切り離して考えることはできず、その両者とも高分子と低分子の両方が関わるのである。

4. 研究の方向性と仮説

これらの問題はそのすべてがかなり難しい問題なので、すぐに解決できるものではない。したがって現時点でアプローチが可能なように問題をかみくだく必要がある。この問題を解決するためのモデルを構成するにあたって、我々は3. で述べた問題点に対してそれぞれ次の点に的を絞ることとする。

(1) に関して:

細胞の特徴として、細胞膜を取り上げることにする。細胞膜の役割の中で特に物質の選択的透過性のみを焦点を絞ることとする。

(2) に関して:

理想的には遺伝子レベルとパターンとを結びつけるのがベストであるが、現時点でそれは困難なので、遺伝子の発現物質である高分子レベルでの事象を取り入れることにする。[7] 一般に細胞内部の高分子のダイナミクスは非線形である。(例:カスケード反応など)

(3) に関して:

これに関しては、(2)で取り入れる高分子のダイナミクスと低分子の反応拡散との相互作用により安定したパターンが形成されると考える。これによって、パターンの多様性の後生的な側面について考えるための下地が作られる訳である。

我々は「生物のパターン形成には低分子からの位置情報とパターン形成をつかさどる遺伝子の発現結果である細胞内部の高分子のダイナミクスの両方が本質的に重要である」と考えている。この立場からモデルを

構成するうえで上の3つの点を考慮して次の仮定と仮説を導入する。

仮定：拡散する2種類の低分子（活性因子と抑制因子）が存在し、それがパターン形成の大局を決める。

仮説1：細胞膜上で活性因子がシグナルとなるような、局所的な、すなわち位置に依存した高分子のカスケード反応のような非線形ダイナミクスが存在する。

仮説2：仮説1に基づく一連のダイナミクスの結果、抑制因子が調節を受ける。その結果として、低分子のつくる位置情報の安定したパターンが形成される。

我々のモデルを図示すると次のようになる。(図2)

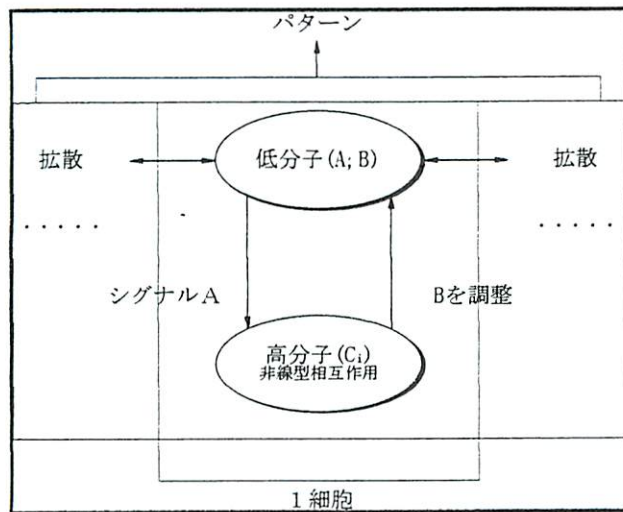


図2：モデル

現在、このモデルを数式化したものを数学的解析と数値的解析の両方面から解析中である。

本研究は、理論生物学における最大のテーマである形態形成と形態進化の両方を高分子と低分子の相互作用により統一的に記述するための第一歩を目指すものである。

参考文献

- [1] 柴谷篤弘, 1979, "発現現象の細胞生物学," 講談社サイエンティフィック.
- [2] 形態形成の力学的なメカニズムについては、アメリカの G. Oster, J. Murray, A. Harris が細胞基質間相互作用によるモデルを提唱した。G. Oster, J. Murray and A. Harris., 1983, "Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis" J. Embryol. exp. Morph. 78, 83-125
- [3] Wolpert, L., 1969, "Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation," J. Theor. Biol. 25, 1-47.
Wolpert, L., 1971, "Positional Information and pattern formation," Curr. Top. Dev. Biol. 6, 183-224.
- [4] Turing, A. M., 1952, "The chemical basis of morphogenesis," Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B 237, 37-72.
- [5] Gierer, A. and Meinert, H., 1972, "A theory of biological pattern formation," Kybernetik. 12, 30-39.
- [6] Crick, F., 1970, Nature. 225, 420
- [7] 低分子と高分子の両方を考慮したモデルがないわけではない。ベルギーの A. Babloyantz, J. Hiernaux は、遺伝子のオペロン調節モデルにアロステリック効果をもたせ酵素（高分子）にオン・オフ的な振る舞いをさせるようにした「反応拡散-酵素モデル」を提唱した。これにより濃度勾配がある閾値を越えると酵素が急激に発現するという描像が得られている。
Babloyantz, A. and Hiernaux, J., 1975, Bull. Math. Biol. 37, 637