

数理の目で生物を『観る』～実験と理論の融合を目指して～



研究ノート

中 口 悦 史 *

Collaboration of biology and mathematics

Key Words : mathematical biology, modeling and simulation

はじめに

近藤と浅井による反応拡散型モデルを応用した動物の表皮模様形成メカニズムの解明⁽¹⁾以来、生物現象の理解のための数理的手法の活用にますます注目が集まっている。生物現象を数理的手法によって理解するためには、その現象の要因となる生体因子と、因子間相互作用の主要なものを取り出し、システムとして記述する必要がある。そして生物現象であることを一旦忘れ、抽象的に捉えて考察することにより、システムを記述するメカニズムの本質を見だし、未知の現象を類推することを可能にする。またコンピュータシミュレーションを用いれば、現実の生物実験では操作・観察できないような状況を設定して、現象を仮想的に観ることができる。

生命現象に対する数理モデルにはよく知られているものが数多くあるが、多くはさまざまな実験によって測定された物理量を元に詳細な変動を再現する、定量的なモデルといえる。しかし、技術的境界により物理量の測定が困難だが、観察される現象の本質的な部分を理解したいという要請もあり、この場合は、想定される物理量の変動の傾向のみを捉えるための、定性的なモデルを提示する必要がある。

ここでは生命科学への数理的手法の応用の一事例として、マウスの左右軸決定機構に関する、本学・

生命機能研究科の濱田博司教授らとの共同研究について、論文^(2,3)などをもとに概説する。

マウス初期胚の左右非対称な遺伝子発現

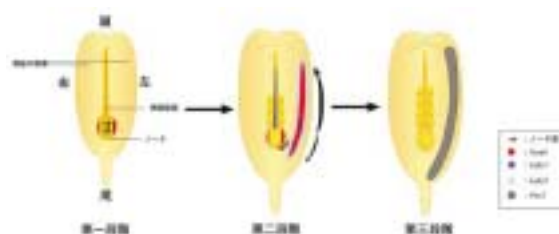


図1. 左右軸形成時の遺伝子発現

われわれ脊椎動物の体は外見からは左右対称にみえるが、体の内部ではさまざまな臓器が左右非対称に形成されている。マウス胚では発生初期に、前後（頭尾）軸と背腹軸が確立した後、左右軸が形成されることが知られており、その詳細な分子メカニズムも解析されている^(3,4)。この左右軸形成過程において *Nodal* と *Lefty 1, 2* の3種の遺伝子が以下のような特徴的な発現を示す。まず初期体節期にノード（結節）内部に存在する左右非対称な水流を受けて、ノードの両脇で *Nodal* が左右非対称に発現する（図1左）。この非対称性を反映したシグナルが左右の側板中胚葉へ伝わり、3体節期ごろには左側側板中胚葉のノードに近い領域で *Nodal* が、予定神経底板の左側に *Lefty 1* が発現する。その発現は前後軸に沿って広がり、左側側板中胚葉の全域で *Nodal* と *Lefty 2*、さらに *Nodal* の下流にある転写因子 *Pitx 2* が発現する（図1中）。6体節期頃には *Nodal* と *Lefty* の発現が消え、しばらく持続する *Pitx 2* 発現が臓器の左右非対称な形態形成を促す（図1右）。

すでにさまざまな遺伝子的事実をもとにして、*Nodal* と *Lefty 1, 2* の働きの一部が明らかにされている^(3,4)。*Nodal* と *Lefty 2* の発現は共通の転写因子



* Etsushi NAKAGUCHI

1971年2月生

大阪大学大学院工学研究科応用物理学専攻博士後期課程修了（1998年）

現在、大阪大学、大学院情報科学研究科情報数理学専攻、助教、博士（工学）、応用数学（非線形解析・数理生物学）

E-mail : nakaguti@ist.osaka-u.ac.jp

FoxH1によって活性化される．NodalはFoxH1の転写制御を活性化し、またLefty1,2は、受容体においてNodalと拮抗してFoxH1の活性化を阻害する．またLefty1発現はNodalシグナルによって誘導されるが、Lefty1もNodalに対して抑制的に働くことがデータから示唆されている．つまりNodalはポジティブループによる自己制御機構を、Lefty1,2はそれに対する抑制機構をもつことがわかる．これらの機構の動作には左右差はないと考えられる．またNodal, Lefty1,2シグナルが拡散的に胚内を伝搬できることもデータから示唆されている．

数理モデルの構築

この図式はNodalを活性因子、Leftyを抑制因子にもち、一様な拡散場と、左右対称な反応場の上で、わずかな左右差をもつシグナルによって左右非対称なパターンを生みだす、反応拡散型のシステムとして捉えることができる．そこで前述の特徴をもとに、さらにいくつかの仮説を立てて数理モデルを構築し、数的手法と実験の両面からこの機構について研究をおこなった．ここではNodalとLeftyの発現制御関係と拡散に焦点を絞るために、大胆な仮説を立てて簡略化、抽象化を行い、次のような連立非線形偏微分方程式によるモデルを作成した⁽²⁴⁾．

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = f(u,v) + a\Delta u \\ \frac{\partial v}{\partial t} = g(u,v) + d\Delta v \end{cases}$$

ここで変量 $u=u(x,t)$ と $v=v(x,t)$ はNodalとLeftyの時刻 t における濃度分布を、定数 a と d はNodalとLeftyの拡散の強さを、関数 $f(u,v)$ と $g(u,v)$ は発現制御によるNodalとLeftyの単位時間当たり増加量を、それぞれ表す．ただしマウス胚の実験では遺伝子発現の有無を見るのは容易だが、その発現量や分泌因子の分布量の測定が困難なので、このモデルでは因子濃度の時空間変化の定性的性質のみを議論の対象として、現象と比較することにする．

一般に上述の(RD)のような方程式を数理系の研究者は「反応拡散方程式」と呼んでいる．反応拡散という用語はBelousov-Zhabotinsky反応系などの

化学反応に基づく散逸系から来ているが、やはり(RD)の形に定式化されるため、同様の方程式の総称として扱われている．反応拡散方程式は非線形項が加わった拡散方程式の数本の連立系という比較的単純な形をしているが、非線形項のために理論解析は容易ではなく、その時空間ダイナミクスを調べるにはコンピュータシミュレーションが欠かせない．

反応拡散方程式が広く知られるようになったきっかけは、約50年前のAlan Turingの論文⁽⁹⁾と約10年前の近藤滋らの論文⁽¹⁾であろう．Turingは細胞内の2種の仮想的な化学的因子によるモデルを立て、因子の安定な均一分布状態を拡散が不安定化させ、逆に不均一な状態を安定化させることにより細胞分化を促しうるといふ、数学的考察を示した．それを応用して近藤らは、熱帯魚の表皮模様の成長に伴う変化をシミュレーションによって再現した．この論文が脚光を浴び、反応拡散とTuringパターンという名前が広く知られるようになった．

理論解析とシミュレーションによる再現と予測

反応拡散方程式などによるダイナミカルシステムの定性的な性質は、微分方程式あるいは非線形力学系の理論を用いて説明することができる．詳細は割愛するが、上で提示したモデルは、初期シグナルのわずかな左右差を興奮型反応と拡散の効果によって顕著な左右差に拡大することが分かる．

この理論的考察を裏付けるために、理論解析の結果をふまえて数式中の係数の値を適切に設定し、コンピュータシミュレーションをおこなった．結果、左側にわずかに多く初期シグナルを与えると、野生型胚で観察されるものと同様のパターンが、また逆

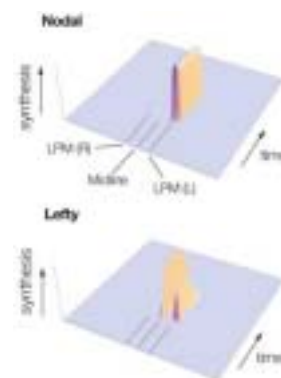


図2．シミュレーションによる左右非対称発現の再現

に右側にわずかに多く与えると、それを左右逆転したパターンがみられた(図2)。両側にほぼ同量の初期シグナルを与えると、シグナルが多いと両側ともパターンが現れ、少ないと発現しなかった。このようなパターンの逆転や両側発現、消失は、左右性のランダム化や内蔵の逆位を示す*iv*あるいは*inv*変異胚でみられる現象に対応する。また数式中の係数の値を操作すれば、ほかの既知の変異胚のパターンも再現することができる。

数理モデルを用いて既知の現象を再現するだけでなく、現実の実験系からの推論により、このモデルの妥当性を検証しなければならない。例えばシミュレーションにおいて側板中胚葉におけるNodal合成を弱めると、Leftyの濃度が下がって抑制効果も弱まり、右側のNodal合成をわずかに増加させることがわかった。この結果は転写因子FoxH1のモザイク抑制の実験結果とよく合致した。またLefty合成を弱めたシミュレーションを行うと、野生型胚より小さな初期左右差でもNodalが生成しやすくなり両側発現パターンがおこりうることがわかった。この結果は*iv*, *Lefty*二重変異胚の実験によって裏付けることができた。最後に、野生型胚では観察できないNodalの右側発現が、数理モデルのシミュレーションで微量ながら現れることについて、現実の系でより感度のよい方法で確認する実験を行ったところ、確かに微量のNodalのmRNAを右側の側板中胚葉から検出した。以上の事実によりNodalとLeftyの制御機構が反応拡散型のメカニズムで確かに説明できることが分かった。

おわりに

欧米では近年、生命科学と数学・数理科学との連携を推進するための、様々な科学技術政策が検討されているという⁶⁾。本稿で紹介したような研究が世界中で進められているということであろう。このような取り組みのためには、実験研究者が数理的手法に、同時に数理分野の研究者が実験や現象に、それぞれ興味を抱き、互いの分野を理解しながら、議論を重ねることが必要である。もちろんそれには相当の時間を費やす必要があるが、それを乗り越えてこそ新たな研究への道が切り開かれるものと思う。

参考文献

- [1] S.Kondo and R.Asai, Nature 376 (1995), 765-768.
- [2] T.Nakamura, N.Mine, E.Nakaguchi et al, Developmental Cell 11 (2006), 495-504.
- [3] H.Hamada, C.Meno et al, Nature Review Genetics 3 (2002), 103-113.
- [4] 中村哲也, 中口悦史, 「マウス胚の左右軸形成過程に数理モデルで迫る」, バイオニクス 2007年3月号, 70-75.
- [5] A.M.Turing, Phil. Trans. Royal Soc. London B 237 (1953), 37-72.
- [6] 伊藤 裕子, 「米国における数学と生命科学の研究協力促進のための科学技術政策」, 科学技術動向月報 2005年4月号, 文部科学省科学技術政策研究所.