

# 頭蓋骨の縫合線のフラクタル構造

三浦 岳

九州大学大学院医学研究院  
生体制御学講座 系統解剖学分野

## フラクタル幾何と「パターン形成」

生物は不思議なかたちをしている。この構造のでき方を研究するのが発生生物学という学問である。発生現象におけるパターン形成のメカニズムは未だに良くわかっておらず、様々な数理的な道具を用いて説明しようとする試みが続いている [1, 2]。

フラクタル幾何学は一時、生物の形づくりに応用可能ではないかと盛んに研究された [3]。生物の形の一側面を見事に再現してみせたことから、生物の構造のフラクタル性を論じた論文は数多く出版された。しかし、これらの研究は基本的に構造の特徴の記載にとどまっており、なぜそのような構造が形成されるのか、メカニズムはほとんど研究されてこなかった。例えば、過去の生体内のフラクタル構造の例の中には小腸の絨毛上皮のように、異なる空間スケールで別々のメカニズムが働いているだけのようなものも含まれている。

フラクタル幾何の中心的概念は、自己相似である。これは、構造の一部を拡大すると同じ構造が現れる、という性質である。また、フラクタル次元を計測するにはボックスカウント法という便利なやり方があり、ImageJ等の画像処理ソフトウェアで簡単に求めることができる。しかし、どんな支配方程式からフラクタル構造が形成されるか、生成メカニズムはよくわかっていない。

それに対して、応用数学の分野でのいわゆる「パターン形成」の源流は、Turingの拡散誘導不安定性である [4]。その最も基本的な考え方は、周波数に分解してそのうちどれが最も速く成長するかを線形近似して考

えるというものである。この道具を用いると、ほぼ全ての系で「パターン形成のごく初期ではどの波長が優先して出てくるか」を理解できる。

パターン形成の文脈でフラクタル構造を論じるため、フラクタル構造における周波数領域のスペクトルを調べてみる。フラクタル構造を取る分布  $u(x, t)$  のスペクトルを  $A_{k,t}$  とする。つまり

$$u(x, t) = \sum^k A_{k,t} \sin kx \quad (1)$$

とする。ある空間スケールで構造を観察するということは、ある周波数以上の構造を除いて考えることに相当する。観察スケールを変える操作は、このカットオフ周波数の値を変えることに相当する。この値を変えてもスペクトル  $A_k$  が相似形になっているためには、変換  $k \rightarrow \lambda k$  に対して  $A_k$  が相似形でなくてはならない。この分布は

$$A_k = bk^{-\beta} \quad (2)$$

の形に限られる [5]。つまり、パターン形成では特定の波数の振幅が優位になるが、フラクタル幾何では、波数と振幅の間に特定の関係が成り立つ、という見方ができる。次に、頭蓋骨の縫合線を例にとって、どんなメカニズムが考えられるか見てみよう。

## 頭蓋骨縫合線のパターン形成

我々の頭蓋骨は幾つかの骨が組み合わさって出来ており、その境目の組織を縫合線と呼ぶ。この組織は、細い一定幅の未分化な間葉組織からなる。縫合線組織は新生児ではほぼ直線で、発達につれて湾曲する (図 1a)。この湾曲がフラクタル構造を形成する可能性があることが知られている [6]。

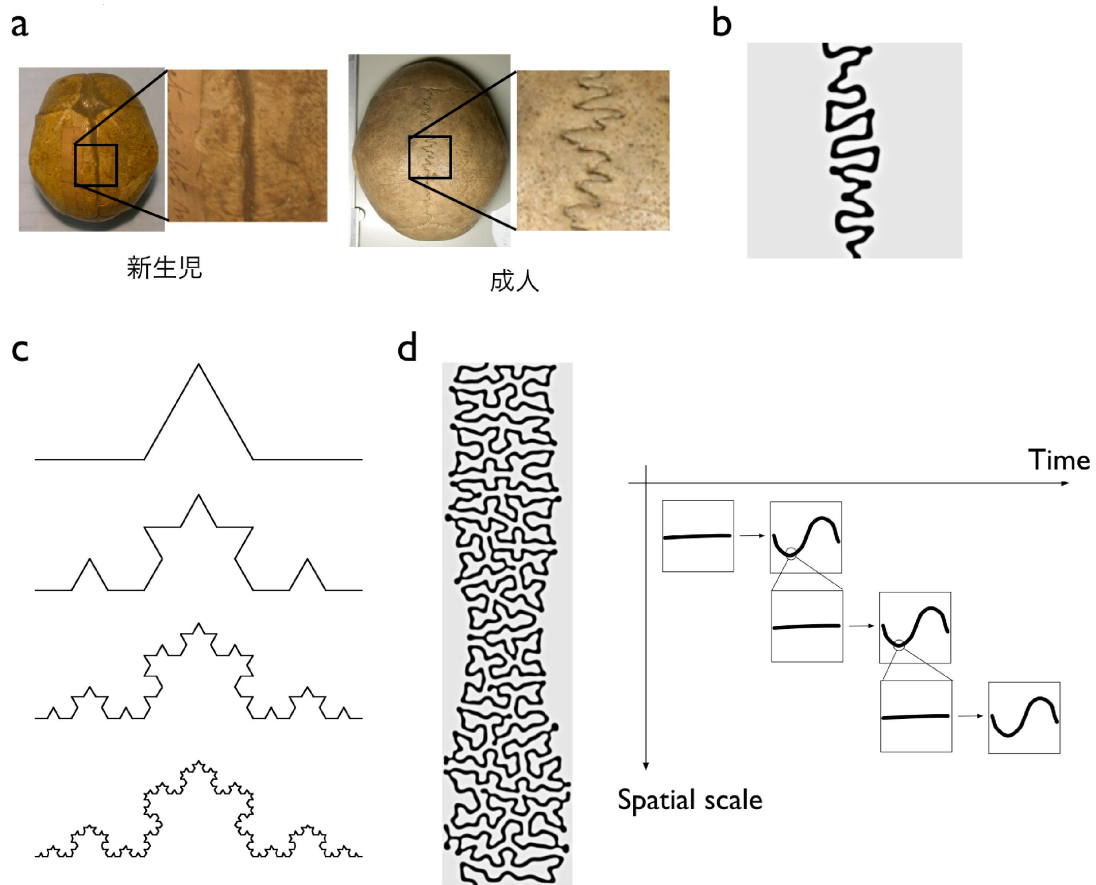


図 1: (a) 頭蓋骨縫合線のパターン形成。(b) モデル (3,4) が生成するパターン。(c) Koch 曲線。(d) 時間依存の拡散項で生じるパターンと直感的説明。

## フラクタル構造を生成するモデル

### 幾何的な繰り返しルール

我々はこれまで、このパターン形成現象を、反応拡散系で知られているバンド解の界面不安定性 [7] を利用したモデル

$$u' = u - u^3 + v + d_u \Delta u \quad (3)$$

$$v' = -u - v + d_v \Delta v \quad (4)$$

で表現してきた (図 1b, [8])。しかし、このモデルでは、基本的には縫合線組織の幅と湾曲の波長という 2 つの特徴長さしか出てこない。(3) を遅い反応、(4) を速い反応としてスケールを分離すると、 $v$  の拡散長は (4) の拡散と分解項から一つに決まってしまう。従って、モデル (3,4) では、縫合線の幅は  $v$  の拡散長、湾曲の波長は  $v$  の拡散長と (3) の  $d_u \Delta u$  由来の表面張力の効果で決まる。このモデルを修正してフラクタル構造を作らせることはできるだろうか？

フラクタル構造を形成する最も古典的なものは、特定のジオメトリのルールを繰り返し適用するものである。例えば Koch 曲線は、直線を 3 等分して、真ん中の線分を正三角形の二辺で置き換える、という操作を繰り返すことでフラクタル構造を作る (図 1c)。

我々の過去のモデルでは、このような幾何的な繰り返しルールを使っている。具体的には拡散項を

$$u' = u - u^3 + v + h(t)d_u \Delta u \quad (5)$$

$$v' = -u - v + h(t)d_v \Delta v \quad (6)$$

$$h(t) = e^{-t} \quad (7)$$

のように時間依存にすることで、小さな構造がだんだん大きな構造につけ加わっていく仕掛けでフラクタル構造を形成させた (図 1d, [8])。これは、Koch 曲線を作る手順と定性的に同じである。しかし、最近のマイクロ CT を使った実際の縫合線の計測から、この時間的に大きな構造から小さな構造へと順番に付け足していく現象は起こっていないことがわかってきた。

これまで提案されてきたモデルの中には、フラクタル構造を形成するようにデザインされているものがある。これらは、荒れた界面を生成する既存のモデルをうまく取り入れた形になっている。次に、これまで提案されたフラクタル構造の形成に重点を置いたモデルについて述べる。

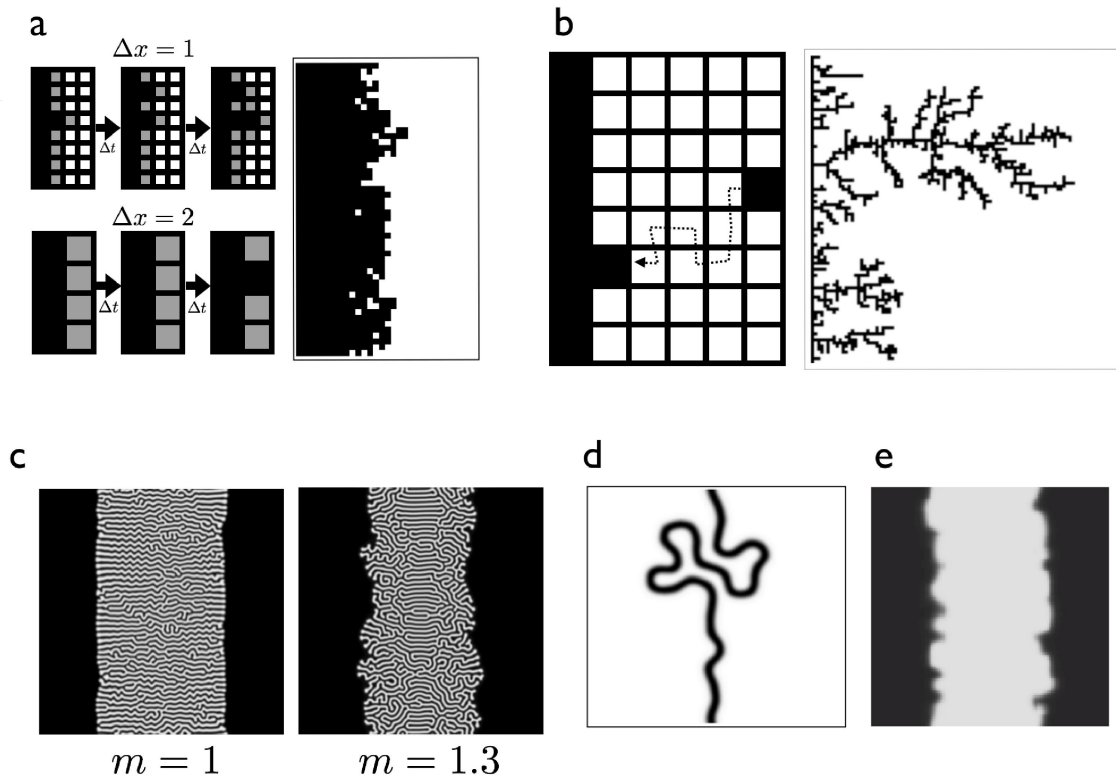


図 2: (a) Eden フロントのパターン形成とスケーリング。(b) DLA のパターン形成。(c) 異常拡散によるパターン形成。(d) モデル (3,4) に空間固定ノイズを加えたときのパターン形成。(e) 空間固定ノイズ付き Allen-Cahn 方程式の数値解。

## Eden フロント

2004 年に宮島らが発表した Eden 衝突モデルは、2つの Eden フロントが衝突することでフラクタル構造が形成されるという仕組みを使っている [9]。Eden フロントとは、まず正方格子の中に界面を定義し、その境界面にある格子をランダムに選んで成長させることで荒れた界面を成長させるというものである (図 2a, [10])。この系に関しては、KPZ 方程式という連続モデルが存在して、最近になって挙動が理解されつつある。ここでは、このモデルがなぜフラクタル構造を生成するか、直感的な説明を試みる。この成長プロセスを空間スケールを二倍に粗視化してみる。すると、粗視化した系でも「境界面をランダムに選んで成長させる」というプロセスがそのまま出てくる。ただし、元の成長と比べて成長速度は遅くなる (図 2a)。このように、異なる時空間スケールで同じルールが出現するモデルでは、フラクタル構造が出現する場合がある。

ただ、このモデルは、縫合線のフラクタル性は再現するものの、実際の縫合線の形成の時系列を再現しているとは言い難い。実際の頭蓋骨の発生では、骨化中心から骨が広がっていくが、その界面は平滑である。さらに、縫合線部分に細い未分化の間葉組織が存在するという事実もこのモデルには入っていないため、頭蓋骨早期癒合症のような病態も再現できない。

## 拡散律速凝集 (DLA)

2011年に Zollikofer らが提唱したモデルでは、拡散律速凝集 (DLA, diffusion-limited aggregation) が用いられている [11]。DLA では、同じく正方格子で縫合線を表す界面を定義し、この境界面に粒子を付加していくやり方で界面を成長させる。この際、成長させる場所をランダムに選ぶのではなく、遠方から粒子を拡散させて、界面にくっいたらその場所を成長させる (図 2b)。これによって成長させた界面は、Eden フロントよりもフラクタル次元の高い複雑な構造が生じる。Zollikofer らのモデルでは、界面の右と左から順番に粒子を飛ばして、付着したところの界面を移動させるというやり方で縫合線のフラクタル構造を再現した。

DLA モデルでは、拡散する粒子の存在確率は、ラプラス方程式  $\Delta u = 0$  の解で表せる。したがって、DLA モデルは上述の我々のモデル (3,4) と定性的にはほぼ等しいように見える。しかし、モデル (3,4) では、特徴長さは 2 つしか出てこない。一方 DLA ではスケーリング則が成り立つ。この差はどこから来るのだろうか？ 一つ考えられるのは、DLA のような離散モデルでは表面張力にあたる力が働かないので、波長が短ければ短いほど成長速度が速くなって、反応拡散では見られないスケーリングが表に出てくるという説明ができる。もう一つの可能性は、DLA では分解項にあたる効果がないので、経過時間によって拡散長が異なることを反映しているという理解ができる。

では、反応拡散に近い枠組みでフラクタル構造を出す工夫はあるだろうか？ 反応拡散系で明示的にフラクタル構造を出したのはパルスの分裂、衝突等のダイナミクスをうまく用いて Sierpinski gasket を出したもの [12] 以外あまり例がない。(バクテリアコロニーの DLA-like pattern [13] は DLA 様のパターンを出せるという記述があるが、数値計算の結果を見る限り本当にフラクタル構造なのかはつきりしない)。以下では、当研究室で行っている反応拡散系の修正でフラクタル構造を出す 2 つの工夫 - 異常拡散

とノイズについて述べる。

## 異常拡散

(3,4) のモデルで、シグナル因子の拡散 (10) に異常拡散

$$v' = d_u \frac{\partial v^m}{\partial x^2} \quad (8)$$

を用いて数値計算を行うと、不安定性よりも大きな空間スケールの構造が出現する (図 2c)。これは、支配方程式に適切なスケール変換を施すことで同じ支配方程式が現れることで実現されていると思われる。たとえば、(4) を Phase field とみなして界面方程式に書き換え、 $v$  の拡散を異常拡散として、 $v$  の分解が問題にならない時間スケールを考えると

$$V = av - \sigma\kappa \quad (9)$$

$$v' = d_v \Delta v^m \quad (10)$$

となる。 $\sigma$  は表面張力の強さを表わすパラメータ、 $\kappa$  は界面の局所曲率である。この場合、 $t \rightarrow \lambda^\alpha t$ ,  $M \rightarrow \lambda^\beta M$ ,  $x \rightarrow \lambda^\gamma x$  のように時間、濃度、空間のリスケールリングを行うと、

$$\beta - \alpha = m\beta - 2\gamma \quad (11)$$

$$\gamma - \alpha = \beta = -2\gamma \quad (12)$$

から、 $m = 1.5$ ,  $\alpha = 3\gamma$ ,  $\beta = -2\gamma$  のとき、スケール変換をしても同じ支配方程式が出ることを示せる。この場合、異なる時間、空間スケールで同じパターン形成が生じていることになるので、自己相似パターンを生成できる。特定の分子の拡散が異常拡散かどうかは、分子を蛍光ラベルして蛍光相関分光法 (FCS) などのイメージング技術を用いて計測することができる。しかし、縫合線のパターン形成を司っている主要な因子は 1 つに絞れないため、実験的な検証が難しい [8]。

## 空間固定ノイズ

モデル (3,4) で、activator の濃度に空間的に固定したノイズを足した場合、より複雑なフラクタル的なパターンが現れることがある (図 2d)。こ

これは、界面不安定性を加えず、Allen-Cahn 方程式で見ても Eden パターンに似た構造が現れる (図 2e)。これは、ホワイトノイズそのものにもフラクタル性があることによると思われる。ホワイトノイズを空間的に粗視化しても、分散が異なるホワイトノイズが現れるので、ホワイトノイズもフラクタル構造の特殊な例とみなすことができる。スペクトルで考えると、(2) の  $\beta = 0$  の特殊な場合と考えることができる。

## おわりに - フラクタル構造と支配方程式

これまで色々なモデルを見てきたが、要するにフラクタル構造を観察した場合、支配方程式にどのような性質があると考えべきだろうか？現状では

1. 支配方程式がスケーリング可能な形をしている (幾何的な繰り返し操作、DLA、異常拡散)
2. 系が外部からのノイズを含む (Eden フロント、空間固定ノイズ)

の 2 つの場合が考えられる。これらを区別して生体内で起こっているメカニズムを理解するには、それぞれのモデルでキーとなる性質をきちんと理解して実験をデザインする必要があると思われる。

## 謝辞

本稿を書くに当たって議論していただいた北海道大学の栄伸一郎先生、京都大学の吉村賢二さん、九州大学の奈路田悠桃さん、および原稿をチェックしていただいた九州大学の今村-滝川寿子さんに感謝します。

## 参考文献

- [1] 久夫 本多. 生物の形づくりの数理と物理. シリーズ・ニューバイオフィジックス II 6. 共立出版, 2000.
- [2] Takashi Miura. 発生の数理. 京都大学出版会, 2015.
- [3] 松下 貢. 医学・生物学におけるフラクタル. 朝倉書店, 1992.



- [4] A M Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 237(641):37, 1952.
- [5] 高安 秀樹. フラクタル. 朝倉書店, February 2010.
- [6] C A Long. Intricate sutures as fractal curves. *Journal of morphology*, 185(3):285–295, 1985.
- [7] T Ohta, M Mimura, and Ryo Kobayashi. Higher-dimensional localized patterns in excitable media. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 34(1-2):115–144, 1989.
- [8] Takashi Miura, Chad A Perlyn, Masato Kinboshi, Naomichi Ogihara, Mikiko Kobayashi-Miura, Gillian M Morriss-Kay, and Kohei Shiota. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation. *Journal of Anatomy*, 215(6):642–655, December 2009.
- [9] Y Oota, T Nagamine, K Ono, and S Miyazima. A Two-Dimensional Model for Sagittal Suture of Cranium. *Forma*, 19:197–205, 2004.
- [10] M Eden. A two-dimensional growth process. *Proc. Fourth Berkeley Symp. on Math. Statist. and Prob.*, 4:223–239, 1961.
- [11] Christoph P E Zollikofer and John David Weissmann. A bidirectional interface growth model for cranial interosseous suture morphogenesis. *Journal of Anatomy*, 219(2):100–114, May 2011.
- [12] Y Hayase and T Ohta. Sierpinski gasket in a reaction-diffusion system. *Physical Review Letters*, 81(8):1726–1729, 1998.
- [13] M Matsushita, J Wakita, H Itoh, I Rafols, T Matsuyama, H Sakaguchi, and M Mimura. Interface growth and pattern formation in bacterial colonies. *Physica-Section A*, 249(1):517–524, 1998.