

形態形成を遺伝子で説明するには数理モデルが必須である

神戸大学医学研究科 本多久夫

Hisao HONDA

Kobe University Graduate School of Medicine

hihonda[at]hyogo-dai. ac. jp

生物の形はおもに遺伝子に支配されているといわれるが、その道筋を知りたい。そこには Mechano-physical model とでもよぶべき数理モデルが必要なように思われる。我々は Cell-based vertex dynamics for tissue [Honda, 2012; Honda & Nagai, 2015]とよぶモデル系をつくり、これによっていくつかの多細胞体の形態形成を理解してきた。

生物の形は複雑で見ていて興味がつきないが、液滴や鉱物結晶の形成が物理化学の法則にしたがってなされるのと同じように、何かの法則にしたがって自立的にできると考えた[本多, 2010]。

ここでは遺伝子から発生初期の胚や器官の多細胞体の形態ができる道筋を考える。図 1 に示すスキームのなかの前半には、遺伝学・分子生物学・細胞生物学が寄与してきた。ここではカドヘリンなど細胞間接着に関与する分子や平面内細胞極性 (PCP, Planar

cell polarity)などを支配する遺伝子・分子についての研究成果が重要である。さて、スキームの後半、細胞が集まって形ができるところはこれまでの手法では進めない。細胞集合体が形成され変形するのはそこに力が働いているからである。力と形態の関係をあつかうには力学や幾何学を取り入れた数理モデルが必要である。その一つが Cell-based vertex dynamics for tissues である。

細胞の性質は遺伝子によってきめられるのだが、この性質をもつ細胞が集まって特有の形ができるのは、数理モデルを使ってはじめて理解できる。例えば細胞のある部分が収縮するとする。これにより細胞集合全体がどんな形に変わるかは数理モデルを使って計算できる。

数理モデルを細胞集団がおさまりのよい安定な形に落ち着くように設定して

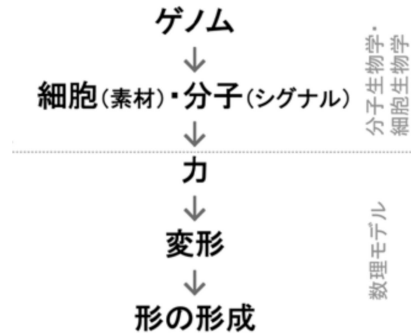


図 1

おくと、いったんシステムをきめればあとは形が自立的につくられる。物理化学をつかって水滴や氷の結晶のパターン形成を理解する方法に準じたやり方で、生物の形態形成が論じられることになる。

数理モデルとして **Cell-based vertex dynamics for tissues** [Honda & Nagai, 2015]をつかう。これは空間に隙間なく詰まった多面体や、3次元空間に展開する2次元曲面を考え、これに隙間なく詰まった多角形を取り扱う。 n_v 個の頂点の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ は次の運動方程式にしたがって動く ($i = 1, \dots, n_v$)。

$$\eta \, d\mathbf{r}_i/dt = -\nabla_i U$$

∇_i は座標に関しての偏微分演算子、 η は粘性係数である。 $\mathbf{r}_i$ がこの方程式にしたがって動くと $dU/dt = \sum_i \nabla_i U \, d\mathbf{r}_i/dt = -\eta \sum_i (d\mathbf{r}_i/dt)^2 \leq 0$ であるから、頂点は U が小さくなる（または大小の変化がない）ように動く。 U に多面体の表面積の総和をいれれば、表面張力が働いた場合の細胞集団の形が得られる。また、標準体積を仮定し各細胞の体積の弾性項（標準体積との差の2乗）の和を U に入れば、各細胞は一定体積を維持するような形になる。また、計算中に辺の長さがシステムで考えている最小長さより小さくなれば、頂点同士のつながりかえを行い多角形や多面体の形が変わったパターンのなかで、安定な形を求めるようにする。詳しくは[Honda & Nagai, 2015]を参照のこと。これが **Cell-based vertex dynamics for tissues** である。

遺伝子が、特定の方向の辺を特に強く収縮させるようなことが知られている [Nishimura et al, 2012]。 *Celser* とよばれる遺伝子は神経管形成時に体軸に垂直な方向の辺にだけ特に強く発現する (*Celser* は PCP を制御する遺伝子の一つである)。この遺伝子が発現する辺の周辺でいくつかの反応性たんぱく質・酵素が順々に働き (*Dsheelled*, *Daam*, *PDZ-RhoGEF*, *RhoA*) については *ROCK* とよばれる酵素が活性化しミオシンをリン酸化する。このリン酸化ミオシンはアクチンに作用してアクトミオシン収縮を行う。このように遺伝子が特定の方向に力を発生させる例が知られている。

細胞集団があつて、その細胞の水平方向の辺だけが収縮すると全体はどんな形になるだろうか。細胞一層でできた球殻に数理モデルを使ってこれを行ってみる [Honda, Nagai & Tanemura, 2008]。結果を図2に示す。球殻のオモテ表面とウラ表面を対にして示しているが、シミュレーションのステップが進むにし

たがって球殻が細長くなる。細胞が片寄った方向に収縮するなら（前項で述べたようにこれは遺伝子の指図で可能なのだが）、細胞集団は自分たちだけで変形して形をつくるのである。

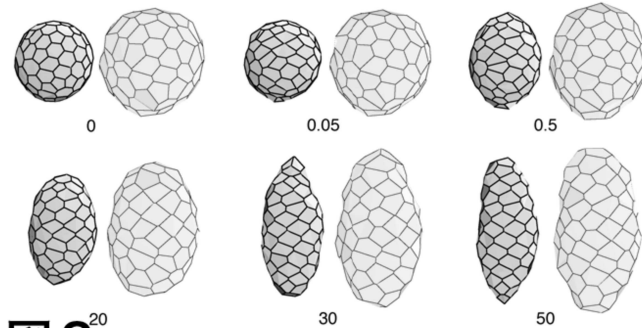


図2

個々の細胞が力を発揮したら全体が興味深い形になる例をもう一つ挙げよう。ここでは細胞が分裂するかしなかと、分裂細胞の分裂の方向が形をきめる例を述べる。哺乳類や鳥類の心臓は、はじめは単純なまっすぐな筒なのだが、筒の右半分と左半分で遺伝子の発現が異なっていることが知られている。その所為で片方は増殖が激しいとする（A belt of non-dividing cells の設定）。また細胞分裂の方向はほぼ筒の軸に沿うのだが、方向は少し左に傾いているとする（Anisotropic cell division の設定）。このような条件でシミュレーションを進めると図3に示すように筒は左ねじ方向にねじれる。この方向は実際の心臓形成と一致する。

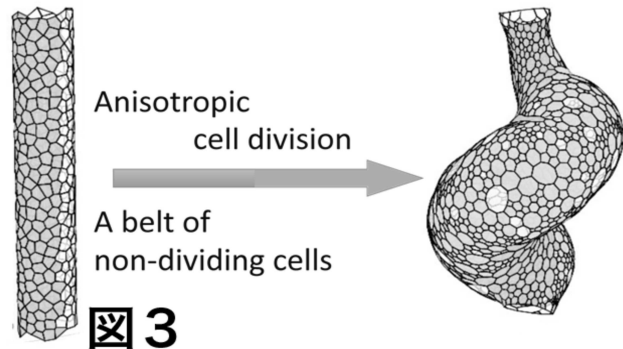


図3

ここで non-dividing cells の設定は実際の観察で見られるが、anisotropic cell division の設定は、はじめはこうに仮定すれば話が合うということでの導入だった。実際に測定してみるとその通り分裂方向は左に片寄っていた。これはモデルを使った研究で予想をおこない、その確認のための観察をしたらその通りだったという事例である。生物学の領域では理論的研究がどんな実験・観察をしたらよいかを指揮することはあまりない。ここに述べたのは珍しい例である [投稿中]。

このように細胞の集まりを一定の条件に置いておくと自立的に形を構築する（自己構築する）と考えてよい事例をいくつか見いだしつつある。しかし実際の生物の形態はとても複雑でこれでは単純すぎるという批判があるだろう。この批判に対して逐次的自己構築のスキームを提唱したい[Honda & Nagai, 2015]。図4に示すように細胞が遺伝子の指示で、ある性質を発揮し、

逐次的自己構築

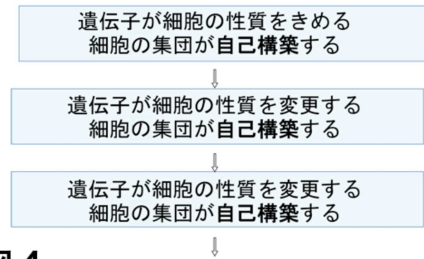


図4

その細胞の集まりがひとりでに形をつくる。これが1つのステップである。次のステップで細胞はまた新たな遺伝子発現により別の性質をもち、形はさらに込み入った形になる。このようなステップが逐次的に遂行される。例えば細胞塊が中空の袋になり、袋が長くなり、そこに陥入が起こって消化管のトンネルができたり、袋から突起が出て肢足になる。こうして我々が発生過程で見るような複雑で見事な生物の形ができると考えてよいのではないか。

文献

- Honda, H., Nagai, T. & Tanemura, M. *Dev Dyn* 273, 1826-1836 (2008).
 本多久夫『形の生物学』NHK ブックス (2010).
 Nishimura, T., Honda, H. & Takeichi, M. *Cell* 149, 1084-1097 (2012).
 Honda, H. *Forma* 27, S1-S8 (2012).
 <<http://www.scipress.org/journals/forma/pdf/27s1/27s10001.pdf>>
 Honda, H. & Nagai, T. *J. Biochem.* 157, 129-136 (2015).