

時間遅れを含む Turing モデルについて：Multiscale モデリングから見た Turing パターンへの再考察

李 聖林* (S. Seirin Lee)

東京大学 大学院数理科学研究科

Graduate School of Mathematical Sciences,
The University of Tokyo

本題に入る前に「Multiscale Modelling」という概念を少し述べておく。生命体というのは、様々な時空間スケールを持つユニット（遺伝子やタンパク質 → 細胞 → 組織や器官）¹ から構成され、それらの緊密な相互作用によってうまく機能を果たしている（図 1）。しかし、既存の多くの数理モデルは多様なユニットを総括的に考えるのではなく、一つのユニットレベルでの相互作用を中心に現象を記述するのが主流であった。Turing モデル²を例としてあげよう。Turing モデルは、一様な状態である一つの細胞組織から様々な器官や他の組織に分化していくための初期過程となる pre-pattern の仕組み（空間非一様化の初期パターン）を細胞組織上に存在する二つの化学物質のダイナミクスだけで説明している。つまり、各々の細胞やその中にある細胞核などの働きは全く考慮してなく、細胞組織という一つのユニットレベルだけでパターンダイナミクスを議論している。一方、現代の科学技術の飛躍的な発展とともに、分子生物のようなミクロの世界からも様々なことが明らかになっている。これに従い、小さなスケールのものから大きなスケールのものまで、生命現象を考察する際にそれらの働きを統合的に考えていく必要性が一層高まっている。簡単に言えば、図 1 で描かれている生命ユニットを複数に取り入れて考えるモデリングが必要とされ、その概念を「Multiscale Modelling」という（これに関する面白い文献を紹介する。Schnell et al. (2007)）。

この研究の主な目的は、遺伝子発現の時間（図 1 の遺伝子レベル）と細胞膜でのシグナル伝達過程（図 1 の Subcellular mechanism レベル）という（組織より小さな）異なる 2 つのレベルを取り入れることによって組織上の Turing パターン形成における、それらの影響とパターン形成の仕組みを統合的に観察することである。パターン形成における既存の Turing 原理を Multiscale の視点から再考察していく。

*seirin.lee@gmail.com ; 日本学術振興会 特別研究員 PD

¹成長が終わった個体のサイズを $1m$ とした場合：遺伝子やタンパク質 ($10^{-3}\mu m \sim 10^{-2}\mu m, 10^{-6}s$)、細胞 ($10^{-1}\mu m \sim 10^2\mu m, 10^2s \sim 10^4s$)、組織や器官 ($1mm \sim 10cm, 10^5s \sim 10^7s$)

²ここでは発生学におけるパターン形成に限定して Turing パターンを議論する。

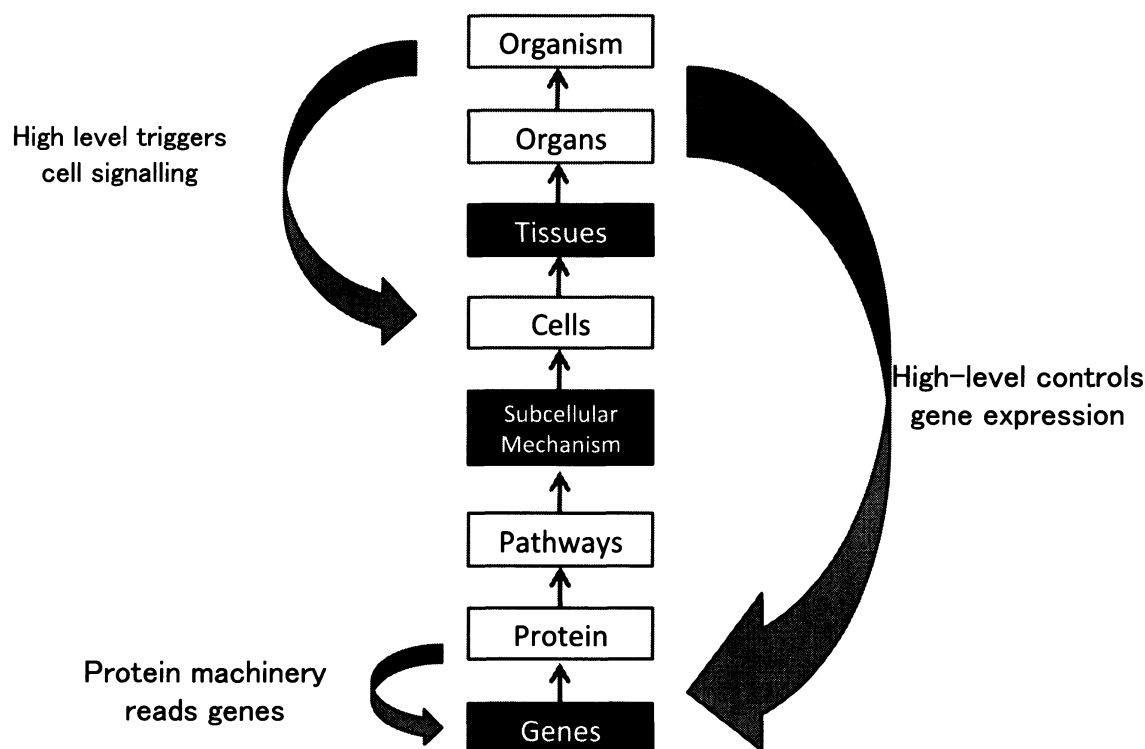


図 1: 生命体は様々な時空間スケールを持つユニットの相互作用を通じてうまくその機能を果たす。従って Multi-scale モデリングを用いるより統合的な観察が必要となる。色が付いたユニットはこの研究で考察したレベル。(図の元は *The Music of Life*, D. Noble から)

1 なぜ時間遅れが必要なのか。

細胞はどうやって自分の位置を把握し、的確な時間に正確な機能を果たすことができるのか。生命の自己組織化という深い謎に奇跡のような糸口を提示したのは生物学者ではなく、数学者 A. Turing (Turing, 1952) であった。Turing は 2 つの物質の反応に「拡散」が加わると、物質が空間的に一様に分布している状態の安定性が崩れ、空間的非一様性が生じること示した。しかし、拡散は空間一様性を促進するというのが常識であると思われていた時代に、Turing の考えはあまりにも画期的かつ議論が数学的であった為に評価される所か批判的となった³。その後、Turing のアイデアに 2 つの物質間の活性-抑制的相互作用⁴という新たな概念を導入することで様々な空間パターンを示すことができた (Gierer and Meinhardt, 1972; Segel and Jackson, 1972)。その後、パターン形成のメカニズムとして非線形反応拡散方程式系は新たな時代を迎えることとなる。

ここからは、活性因子-抑制因子概念まで含んだものを Turing 原理と定義し、それをもと

³Turing (1952) 論文では拡散がない時に安定な平衡状態が拡散によって不安定化することを線形反応拡散系で議論されただけで、実際の空間パターンができる事は示されなかった。

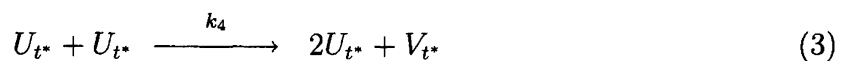
⁴より正確には、抑制因子の拡散が活性因子の拡散より速いという条件が必要 (short-range activation and long-range inhibition)。

に生成される空間パターンを Turing パターンと定義する。細胞間の情報伝達の働きをするタンパク質のような化学物質（モルフォゲン）を二つ考えよう（例えば活性因子 U と抑制因子 V ）。 U と V は細胞の外で一定の濃度で一様に分布していると仮定する。モルフォゲン U は細胞膜に存在するある特定の受容体と結合する事で各々の細胞にモルフォゲン U 自身を生産するように情報を伝達するとしよう。一方、モルフォゲン V はその働きを妨げるとする。このとき、抑制因子であるモルフォゲン V が活性因子であるモルフォゲン U より早く拡散するとモルフォゲンの空間一様性は崩れ、 U （又は V ）の濃度が高い場所と低い場所ができる。 U （又は V ）の濃度が高い場所にある細胞は濃度の低い場所にある細胞と（その濃度に応じて）違う情報を得ることになる。従って、違う機能を果たすこととなる。

このようなモルフォゲンの生産過程は Mass Action の法則を用いる微分方程式により記述される。Gierer-Meinhardt モデル (Gierer and Meinhardt, 1972) を例にあげて少し詳しく説明しよう。 $u(x, t)$ 、 $v(x, t)$ をモルフォゲン U 、 V の場所 x と時間 t における濃度とすると、最も簡単な Gierer-Meinhardt モデルは以下のように与えられる。

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + k_1 - k_2 u + k_3 \frac{u^2}{v}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + k_4 u^2 - k_5 v.\end{aligned}\tag{1}$$

ここで、 k_1 は単位時間あたりの U の生産率、 k_2 と k_5 は減衰率、 k_3 と k_4 はモルフォゲン相互作用による遺伝子産物の生成率である。 D_u と D_v は拡散係数で Turing 不安定性を満たすように $D_u < D_v$ と仮定する。 $U_s(V_s)$ を時間 s におけるモルフォゲン $U(V)$ と表記しよう。すると、モルフォゲン U による遺伝子産物（ここでは U 自身と V ）の生産項 $k_3 u^2/v$ と $k_4 u^2$ は Mass Action の法則に従って以下のように書き換えられる。



さて、ここではモルフォゲン U と V の生産過程が化学反応の時間スケールで記述されていることに注目しよう。つまり、モルフォゲン U 二つが受容体と結合したとたん、新しいモルフォゲン U と V が生産されることになる。ここで重要な疑問が生じる。細胞は化学反応のような瞬時の時間スケールで情報処理を行うだろうか。

1.1 遺伝子発現時間と Subcellular ダイナミクスを含む Multiscale Turing モデル

一つの細胞の中のシグナル伝達過程をみて見よう。細胞外のモルフォゲンから伝えられたシグナルは受容体によって細胞内に送られる。細胞内ではクモの巣のような複雑なネットワークが様々なタンパク質などの生体分子によって作られ、的確な分子同士の結合と分解を繰り返す。その過程の終点は必要とされる遺伝子の発現である。その結果、発現された遺伝

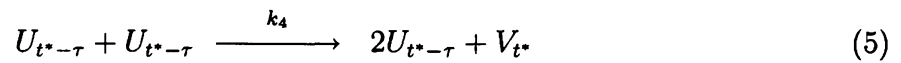
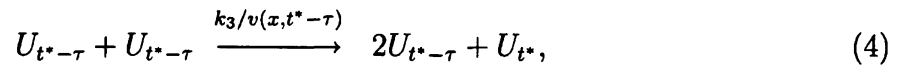
子の情報をもとに遺伝子産物（主にタンパク質）が作られ、最終的には細胞外にいるモルフォゲン自身を調節することになる。細胞内のシグナル伝達過程は大体数ミリ秒から数秒という短い時間スケールで行われている。しかしながら、遺伝子発現の過程はそう簡単には行かない。DNA がもつ遺伝情報は極めて莫大な量であり、的確な遺伝子を発現させるまでには一般的に数分から数時間かかると言われている (Lewis, 2003; Tennyson et al., 1995)。つまり、式 (2)–(3) で書いてある新しく生成されたモルフォゲンは同じ時刻 t^* のモルフォゲンから成るというよりは数分から数時間 (τ 時間) 前のモルフォゲンから生成されたと考えるのがより自然である⁵。

一方、ここで Subcellular mechanism レベルにおける細胞膜でのシグナル伝達過程を考えてみよう。細胞が外部から受け取るシグナルはリガンド（配位子）と呼ばれる分子やイオンが細胞膜にある受容体と結合をすることにより細胞内に伝わる。リガンドである U モルフォゲンのシグナル伝達過程において次の二つを考える。

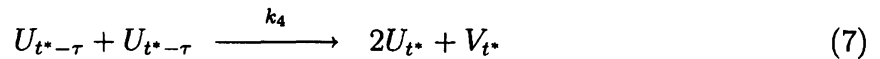
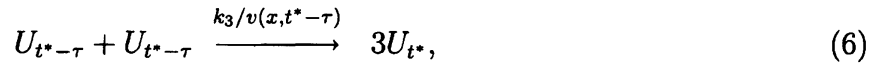
RLB (Reversible Ligand Binding) モルフォゲン U は何回も繰り返し受容体と結合してシグナルを送ることができる。

LI (Ligand Internalisation) 受容体と結合したモルフォゲン U は Endocytosis によって細胞内に移動し、細胞内で分解されて無くなる。

それでは、Mass Action の法則によるモルフォゲン U, V の生産過程 (2) と (3) を遺伝子発現の時間遅れと上記の二つの仮定を加えて書き直す。まず RLB の場合は



になる。LI の場合は



となる。ここで、受容体の量は十分にあると仮定する。また、少数のタンパク質だけで遺伝子発現に大きく関与する場合は除外する。従って遺伝子発現における確立的反応は考えない。

式 (4)–(5) から、遺伝子発現の時間を取り入れた Gierer–Meinhardt モデルは以下のようになる。式 (4)–(5) に従うモデルをこのモデルを RLB モデルといい、式 (6)–(7) に従うモデル

⁵もし、パターンが形成される時間スケールが遺伝子発現の時間スケールより十分長いのであれば、数理モデル上の時間スケールから遺伝子発現の時間はパターン形成に影響を与えない。つまり、無視してもよい要素となる。しかし、実際の embryo パターン形成の時間スケールも数分から数時間と観察される (Kimmel et al., 1995)。

をこのモデルを LI モデルという (Seirin-Lee et al., 2010)。

$$\text{RLB} \quad \begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + k_1 - k_2 u(x, t) + k_3 \frac{u^2(x, t - \tau)}{v(x, t - \tau)} \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + k_4 u^2(x, t - \tau) - k_5 v(x, t) \end{cases}, \quad (8)$$

$$\text{LI} \quad \begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + k_1 - k_2 u(x, t) + k_3 \left[3 \frac{u^2(x, t - \tau)}{v(x, t - \tau)} - 2 \frac{u^2(x, t)}{v(x, t)} \right] \\ \quad \quad \quad + 2k_4 [u^2(x, t - \tau) - u^2(x, t)] \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + k_4 u^2(x, t - \tau) - k_5 v(x, t) \end{cases}. \quad (9)$$

(初期値や境界条件等の数理的記述は省略する。より詳細は Seirin-Lee et al. (2010) を参照してもらいたい。) ここでは、空間 1 次元の一番簡単な場合しか述べていないが、Growing Domain の拡張や 2 次元上のモデルに関しては Seirin-Lee and Gaffney (2010), Seirin-Lee et al. (2011), Gaffney and Seirin-Lee (2011) を参照されたい。

2 Multi-Scale モデリングから見た Turing パターン

前節で紹介した「時間遅れと Turing パターン」に関する文献 (Seirin-Lee et al., 2010; Seirin-Lee and Gaffney, 2010; Seirin-Lee et al., 2011; Gaffney and Seirin-Lee, 2011) は主に Gierer-Meinhardt モデルを扱って議論している。しかしながら、それらの文献における結果は、特定のモデル式に限られるというよりは活性因子-抑制因子型の Turing タイプモデルにおいてより普遍的に観察される⁶。以下では、細かい結果の議論は省略して普遍的に観察された結果だけを簡潔に述べていく。

2.1 既存の Turing パターンのロバスト性は壊れる。

モルフォゲンの濃度に応じてシグナルを受け取る細胞の情報伝達においては、時間におけるモルフォゲンの濃度分布がある程度安定でないといけない。振動のような劇的なモルフォゲンの濃度変化は細胞の正確な情報処理を妨げる。無論、既存の Turing モデルではモルフォゲンの濃度分布が安定に形成されるので、モルフォゲンによるパターン形成の説明がうまくいく。しかしながら、この結果はあくまでも細胞内の過程を無視した仮定に基づいている。それでは、ここに Multiscale モデリングに基づいた遺伝子発現の時間を取り入れて

⁶ この結果は著者が研究を行っていた時、多くのシミュレーションから観察されたものであり、厳密な結果ではない (しかし、著者は直感的にその結果はより普遍的であると信じている)。これらの結果が普遍的である事を示す為にはより深い数学議論が必要であるだろう。興味のある数学者からの連絡を大歓迎する。出版された論文では特定のモデル式での結果だけをまとめた。

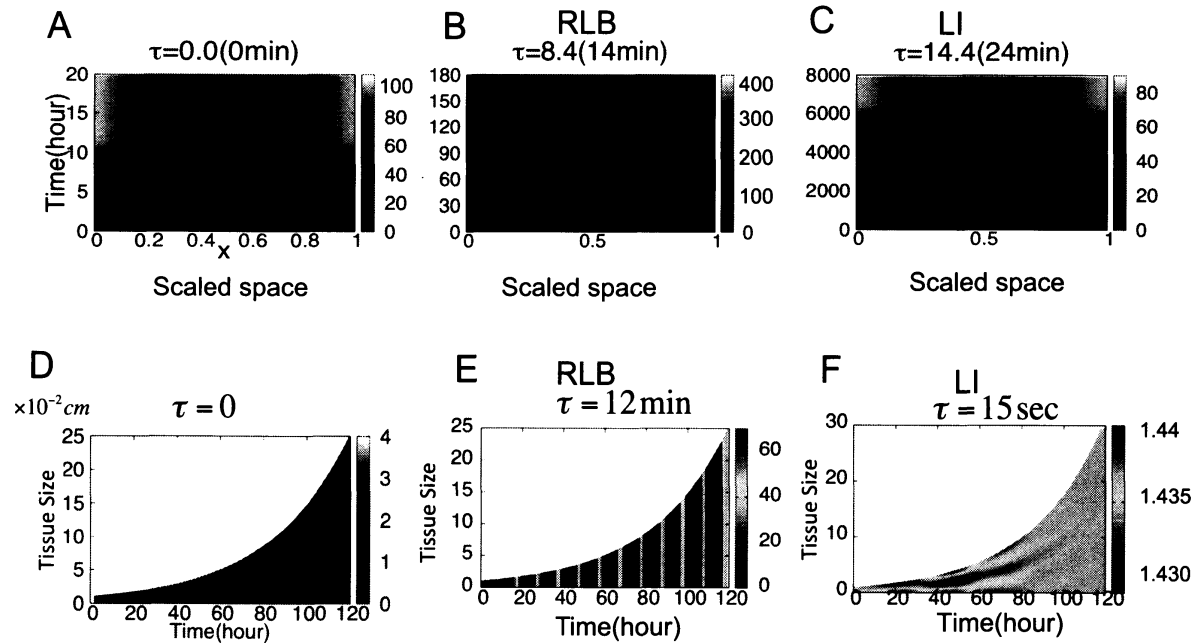


図 2: 図 A–C はモデル式 (8)–(9) の RLB モデルと LI モデルのシミュレーション結果である。図 D–F は Uniform growing domain (Exponential growing case) での結果で詳細なモデル方程式は Seirin-Lee and Gaffney (2010) を参照されたい。Stationary domain 上での LI モデルではパターンが形成されるまでの時間が異常に長くなる (図 C)。Growing domain 上の LI モデルではそれだけではなく、パターンが全く形成されなくなる (図 F)。RLB モデルの場合、両方とも振動が見られる (図 B、E)。

考えてみよう。もし、遺伝子発現の時間に対しても安定なパターンが得られるのであれば、Turing パターンを議論する上で遺伝子発現の時間は無視されてもよい要素ということになる。しかしもしそうでなければ、パターン形成における遺伝子発現の時間は重要な要素となり、その過程を無視したモデルでパターン形成の仕組みを議論することは真実から遠く離れた間違いを冒す危険性をもつことになる。

図 2 は実験で見られる遺伝子発現時間において、RLB モデルで振動するパターンが現れることを示している。Growing Domain においてもそのダイナミクスは変わらない。特に時間遅れのサイズが増加するとパターンは完全に消えて空間的に一様でカオス的に時間振動する解のみが観察される⁷。これらは拡散係数や反応項のパラメータを変化させても見られる結果である。さらに初期値に対する sensitivity は既存の Turing モデルより一層強くなり、温度や外部環境変化にロバストな生命のパターン形成仕組みを適確に議論することが極めて難しくなることを意味する。

⁷実験で見られる時間範囲内での増加

2.2 Sub-cellular ダイナミクスで異なるパターン全体のダイナミクス

RLB モデルで振動現象がよく見られる一方、一見非線形項が RLB モデルより複雑に見える LI モデルでは遺伝子時間を十分大きく入れても振動するパターンダイナミクスは見られない (図 2)。RLB モデルと LI モデルの違いは細胞膜におけるシグナル伝達仕組みだけである。これは何を意味しているのだろうか。

モデリングという手法は実験だけでは確かめることの難しい現象を重要と思われる要素の相互作用から予測し、答えを導いていくことである。モデリングの過程でもっとも重要なのはどこまでを仮定して議論を進めるのかである。すべての要素を取り入れた完璧なモデリングというのはそもそも不可能に近いし、複雑すぎるモデリングは返って現象の本質を見抜きにくくする。従って、まずは一番単純な場合から議論し、より深く広げていくことが定番である。この研究での Sub-cellular ダイナミクスは非常に単純な仮定ではあるが、それでも組織上の全体のパターンダイナミクスを大きく左右する事が観察された。言い換えれば、より複雑な Sub-cellular ダイナミクスを仮定した場合はより多様なパターンダイナミクスがあり得ることを意味する。つまり、実際のパターン形成を決める上で Sub-cellular dynamics レベルでの制御が大きく影響する可能性を示唆している結果であり、モデリング上で無視できない重要な要素であることを意味する。言うまでもなく、Multi-scale モデリングの重要性を明らかにする結果である。

2.3 空間だけではない！時間も重要！

パターン形成における様々な研究を見るとほとんどが空間的ダイナミクスだけに大きな重点をおいて議論をしている。しかしながら、生命体の実際のパターン形成の過程では細胞の位置判断やそれに伴って起きる機能の変化など、的確なタイミングや時間スケールも極めて重要なポイントであり、正常なパターン形成に大きく影響を与える。図 2 を見ると遺伝子発現の時間サイズやそれに伴うドメイン (組織) の成長がパターンが形成されるまでの時間に大きく関与していることが明らかである。特に LI モデルでの遺伝子発現の時間遅れの影響は極めて大きく、パターンが形成されるまでの時間を異常に長くすることが分かる。ドメインが成長する場合は、遺伝子発現の時間サイズによってはパターンが完全に消える場合も見られる。これは実際のパターン形成の過程がタイトな時間スケジュールで行われている実験結果 (Kimmel et al., 1995) から考えると、モデルで現れる時間スケールは現象を説明するのに適してない極めて長い時間スケールであり、厳しい結果である。単純な既存の Turing 原理だけではパターン形成における時間制御の仕組みを説明するのに不十分であることを意味する。一方、遺伝子発現の時間がパターン形成の時間において非常に重要な役割を果たするという可能性を示唆する結果でもある。理論におけるパターン形成の研究で Multiscale や時間という概念の重要性を示めず明確な結果である。

3 Turingモデルの再考察

Turing アイデアに対する完璧な生物的証拠はまだ発見されていない。多くの生物学者に Turing の原理は幻のようなものにすぎないかもしれない。しかし、近年多角な方面から Turing アイデアが生物実験に応用されて新たな脚光を浴び始めている (Harris et al., 2005; Solnica-Krezel, 2003; Miura and Shiotani, 2000; Nakamura et al., 2006; Nakamasu et al., 2009; Juan and Hamada, 2001; Jung et al., 1998; Kondo and Asai, 1995)。その一方、分子生物学の飛躍的な発達に伴ってミクロレベルでの仕組みも実験的に明らかになっている。これを踏まえてこれからのパターン形成における理論的研究はより多様なスケールで現象を考察し、それらを統合的に考えていく必要性がますます高まっていく。ひとつのスケール上で考える既存の Turing 原理もより多様なスケールで再考察する必要性が自然に浮かび上がる。その始発とも言える、遺伝子発現の時間遅れなど、細胞ダイナミクスに現れる様々な時間遅れを考察した一連研究から得られた重要な結論を以下簡単にまとめておく。

- 既存の Turing 原理だけでは Multiscale で起こるパターン形成の仕組みを捉えるに不十分である。⁸
- パターン形成に現れる遺伝子発現の時間や細胞のレスポンス遅れはモデリングにおいて極めて重要な要素である。
- 一つのレベルで物を捉えるモデリングから多レベルを統合的に考える Multiscale モデリングへの転換が必要である。

この研究の目的が単なる Turing モデルへの批判というふうに誤解されることが度々ある⁹。本研究は Turing アイデアが間違えていることを議論するのではなく、Multiscale モデリングの重要性やパターン形成における時間制御の重要性、それからパターン形成の仕組みを既存の Turing 原理だけで理解しようとする事の危険性を示唆するものである。

最後にモデリングの「妥当性」という概念に少し個人的な意見を述べたい。多くの人からモデルの妥当性はどうやって確認するのか？或はそのモデルは妥当ですか？等の質問をよく受ける。私の答えはこうだ：そもそも真実だけを語れる完璧な数理モデルは存在し得ない。つまりモデルの妥当性を証明すること¹⁰にそのモデルの価値があるのではなく、**未知の現象においてそのモデルからどのような可能性を導きだせるのか**に大きな意味がある¹¹。モデルから導いた結果が科学がより発展を遂げた未来には間違った事実になるかもしれない。しかし、全くの無知の中で、本当の真実に近づける一番の近道はあらゆる**可能性**を探ることから始まると私は考える。数理モデリングはその**可能性**を提示できる何より強力な手法であると信じている。

⁸第2の(普遍的な)メカニズム又は Turing のアイデアとは全く異なる新たな仕組みが存在するかもしれない。著者は後者よりは前者をより支持している。

⁹著者のプレゼンのやり方が良くなかった可能性もある。

¹⁰そもそもこれは証明不可能な真実である。実験結果やデータと一致すれば、そのモデルは妥当です！と言えるだろうか？

¹¹著者はこの議論を Turing パターンで有名な近藤滋先生から頂いた。滋先生との議論を通じて長年ずっと悩まされていた頭痛をすっきり取り除くことができた。

参考文献

- Gaffney, E. A., Seirin-Lee, S., 2011. The sensitivity of Turing self-organisation to biological feedback delays: 2D models of *Zebrafish* pigmentation. to be submitted in JTB.
- Gierer, A., Meinhardt, H., 1972. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik* 12, 30–39.
- Harris, M. P., Williamson, S., Fallon, J. F., Meinhardt, H., Prum, R. O., 2005. Molecular evidence for an activator–inhibitor mechanism in development of embryonic feather branching. *PNAS* 102 (33), 11734–11739.
- Juan, H., Hamada, H., 2001. Roles of nodal-lefty regulatory loops in embryonic patterning of vertebrates. *Genes to Cells* 6, 923–930.
- Jung, H. S., Francis-West, P. H., Widelitz, R. B., Jiang, T. X., Ting-Berreth, S., Tickle, C., Wolpert, L., Chuong, C. M., 1998. Local inhibitory action of BMPs and their relationships with activators in feather formation: Implications for periodic patterning. *Dev. Biol.* 196, 11–23.
- Kimmel, C. B., Ballard, W. W., Kimmel, S. R., Ullmann, B., Schilling, T. F., 1995. Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev. Dyn.* 203, 253–310.
- Kondo, S., Asai, R., 1995. A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish *Pomacanthus*. *Nature* 376, 765–768.
- Lewis, J., 2003. Autoinhibition with transcriptional delay: A simple mechanism for the zebrafish somitogenesis oscillator. *Curr. Biol.* 13, 1398–1408.
- Miura, T., Shiota, K., 2000. Extracellular matrix environment influences chondrogenic pattern formation in limb bud micromass culture: Experimental verification of theoretical models. *Anat. Rec* 258, 100–107.
- Nakamasu, A., Takahashi, G., Kanbe, A., Kondo, S., 2009. Interactions between zebrafish pigment cells responsible for the generation of turing patterns. *PNAS* 106, 8429–8434.
- Nakamura, T., Mine, N., Nakaguchi, E., Mochizuki, A., Yamamoto, M., Yashiro, K., Meno, C., Hamada, H., 2006. Generation of robust left-right asymmetry in the mouse embryo requires a self-enhancement and lateral-inhibition system. *Dev. Cell* 11 (4), 495–504.
- Schnell, S., Grima, R., Maini, P., 2007. Multiscale modeling in biology. *American Scientist*, Volume 95 95, 134–142.
- Segel, L. A., Jackson, J. L., 1972. Dissipative structure – explanation and an ecological example. *J. Theor. Biol.* 37, 545–559.

- Seirin-Lee, S., Gaffney, E. A., 2010. Aberrant behaviours of reaction diffusion self-organisation models on growing domains in the presence of gene expression time delays. *Bull. Math. Biol* 72, 2161–2179.
- Seirin-Lee, S., Gaffney, E. A., Baker, R. E., 2011. The dynamics of Turing patterns for morphogen-regulated growing domains with cellular response delays. to appear in *BMB*.
- Seirin-Lee, S., Gaffney, E. A., Monk, N. A. M., 2010. The influence of gene expression time delays on Gierer-Meinhardt pattern formation systems. *Bull. Math. Biol* 72, 2139–2160.
- Solnica-Krezel, L., 2003. Vertebrate development: Taming the nodal waves. *Curr. Biol.* 13, R7–R9.
- Tennyson, C. N., Klamut, H. J., Worton, R. G., 1995. The human dystrophin gene requires 16 hr to be transcribed and is cotranscriptionally spliced. *Nat. Gen.* 9, 184–190.
- Turing, A., 1952. The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. Lond* B237, 37–72.