

魚類網膜で観察される錐体配置とその形態形成の数理モデル

望月敦史

九州大学大学院理学研究院生物科学部門

福岡市東区箱崎 6-10-1

amochscb@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

1. 導入

魚類の網膜では各種の錐体細胞が規則的に配列していることが知られており、魚種によって様々な配列パターンが報告されている。例えば Zebrafish の網膜上で観察されるパターンでは、青色、赤色、緑色、紫外線の各波長の光に反応する 4 種類の錐体細胞からなり、その各々が網膜の 2 次元面上で周期的に現れる (図 1 参照)。そのうちの青色細胞に注目した時、これは網膜面のある方向には 2 細胞周期で現れるが、別の方向には 6 細胞周期で現れる。このようにパターンに方向性が見られること、また比較的長距離の秩序をもっていることが Zebrafish の錐体パターンの特徴である。赤色感受性錐体と緑色感受性錐体細胞はつながってダブルコーンという構造を作っている。またこのようなパターンには、網膜上で各種の色に対する解像度を空間的に一様にする意味があると考えられる。

幾つかの実験が示す証拠から、このパターンは細胞分化と細胞移動の 2 つの過程により起きていると考えられる。しかしパターン形成のメカニズムは、まだ分かっていない。以下ではすでに分化した細胞の移動と細胞間接着力により、このパターンができるとの仮定に基づくモデル、細胞移動モデルを紹介する。

2. モデル

青、紫外線、赤、緑のそれぞれの光の波長に感受性をもつ 4 種類の細胞を考え、これらが 2 次元格子空間上に埋め尽くしているとみなす。隣り合う細胞 α と β の間には接着力が働くが、その大きさは細胞の組み合わせによって異なるとし、 $\lambda_{\alpha\beta}$ と表す。隣り合った 2 つの細胞が場所を入れ替えることによってパターンが変化すると考える。細胞間接着力の大きさがどの細胞間でも同じであったら、細胞の移動の速度は単位時間あたり一定で m とおける。しかし細胞間接着力に差が有った場合は、細胞の移動速度にバイアスが働くとする。移動速度は移動前後の接着力の変化の増加関数であるとして、

$$P(\pi \rightarrow \pi')\Delta t = \frac{2m\Delta t}{1 + \exp[-\Delta E/m]} \quad (1)$$

であると仮定した。ここで ΔE は細胞移動が起こった時の接着力の和の変化であり、パターン π の接着力の合計 $E(\pi)$ を用いて $\Delta E = E(\pi') - E(\pi)$ と表される。実は、このモデルで細胞間接着力を適当に選んでも、Zebrafish のようなパターンは実現されない。なぜなら接着力は最近接細胞間に働く相互作用であり、これによって特定の細胞が6細胞周期で現れるような長距離の秩序を実現することはできないからだ。そこでモデルにダブルコーンの仮定という一つの工夫を加える。すなわち、赤色感受細胞と緑色感受細胞の連結が形態形成の間中離れる事が無いと仮定する。つまりダブルコーンをあたかも極性を持った1つの細胞であるかのように考える。またダブルコーンは2つの細胞が連結したもののだが、青細胞や紫外線細胞1つ分と同じく、格子空間上で1サイトを占めるとする。ここで以前の単純な細胞移動モデルに加えて、ダブルコーンの回転も確率的に起こるようにモデルを拡張する。細胞の回転は(1)式と同様に、回転が起こることによって接着力の合計が増加するときは、それが高頻度で起こるとする。パラメータとして与えるべき細胞間接着力 $\lambda_{\alpha\beta}$ (α, β は細胞の種類) の種類は全部で10通りである。すなわち、青-青、青-紫外線、青-赤、青-緑、紫外線-紫外線、紫外線-赤、紫外線-緑、赤-赤、赤-緑、緑-緑の細胞間接触のそれぞれについて細胞間接着力を決めなくてはならない。ダブルコーンは細胞の半分が赤色細胞、残りの半分が緑色細胞としての接着力を持つと仮定した。

3. 接着力の推定

細胞間接着力が実際の生物でどのような大きさなのかは分からない。従ってなるべく様々な接着力の組み合わせを試し、Zebrafish と似たパターンを作り出せるものを探す。もしある接着力の組み合わせで Zebrafish と同じパターンが生成できたら、それはまさに現実の Zebrafish の網膜で働いているメカニズムである可能性が有る。

接着力のうち同種細胞間接着力（青-青、紫外線-紫外線、赤-赤、緑-緑）は計算時間の都合上0と固定し、それ以外の異種細胞間接着力の各々については0、2、3の異なる値を取り得るとし、すべての組み合わせ（3の6乗通り）を調べた。それぞれの接着力の組み合わせに対し、ランダムな初期状態を与えて細胞移動と細胞の回転を繰り返す。初期状態では細胞の配列は無秩序であるが、細胞の分化比は実際と同じく、青：紫外線：ダブルコーン = 1：1：2であるとしている。それぞれの接着力の組み合わせについて、複数の異なる

ランダムな初期分布からの計算を試みた。また、計算の結果得られたパターンについては、次のような統計量を導入することにより秩序を定量化する。

q_z =[現実の Zebrafish でも見られる細胞間接触の数]/[空間全体の細胞間接触の数]

初期状態のランダムな細胞配置では q_z の値は非常に小さい。各々の計算は q_z が 0.95 を超えるか、もしくは 500000 単位時間すぎるまで繰り返した。

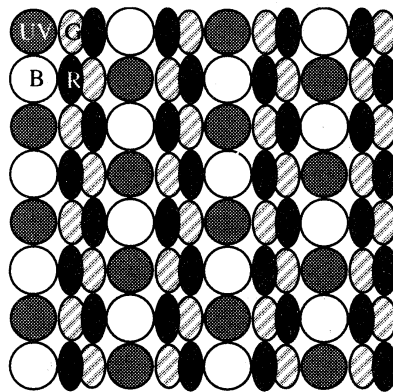


Figure 1 得られたパターンの例。 $q_z=1$ 。

得られたパターンの例を図 1 に示す。選ばれた細胞間接着力の組み合わせが、適切なものであった時には図のように Zebrafish とまったく同じパターンが得られた。興味深いことは、同じ接着力の値で異なる初期分布を与えた時、方向が 90 度異なる 2 通りのパターンが得られたことである。つまりパターンに見られる方向性は自己組織的に創発されると言える。接着力の値によっては、Zebrafish とはまったく異なるパターンが得られる。接着力の組み合わせの中で、ごく少数の適当なものだけが異なる初期値から常にきれいなパターンを形成する。またほとんどの場合は Zebrafish と異なるパターンしか得られない。

Zebrafish と同じ配列を生成できる接着力の組み合わせについて共通する特徴がないか調べてみた。すると青-紫外線、青-赤、紫外線-緑、赤-緑、の細胞間接着力が、青-緑、紫外線-赤、の細胞間接着力より大きいとききれいなパターンができるようだと分かった。これは「現実の Zebrafish で見られる細胞間接触が観察されない接触より大きい接着力を持つ」という意味だから、納得できる結果である。しかし、興味深いことには、Zebrafish で見られる細胞間接触（青-紫外線、青-赤、紫外線-緑、赤-緑）を同じように大きくするだけでは q_z の大きさはそれほど大きくならない。そのような接着力の値の時には、Zebrafish のパターンのみならず、青細胞紫外線細胞とダブルコーンが分離してしまったパターンも同じように作られるからである。つまり青-紫外線、青-

赤、紫外線-緑、赤-緑、の細胞間接着力の間に何らかの関係が成り立たないとききれいな Zebrafish パターンができないのである。そこでこれら4つの接着力の大きさを更に細かく変化させて、より詳しい解析を行った。

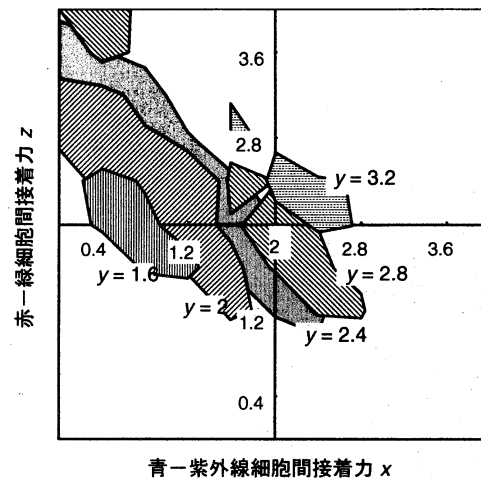


Figure 2 Zebrafish のパターンを実現する接着力の詳細な解析。

図2がその結果である。ここでは青-赤細胞間接着力が紫外線-緑細胞間接着力と等しいと仮定している。それらの値を y と置き、青-紫外線細胞間接着力を x 、赤-緑細胞間接着力を z と置き、 x, y, z のそれぞれの大きさを0から4.0まで刻み幅0.4で変化させて形態形成を行った。図2には y の値を様々に与えたそれぞれの時に、 q_z の平均を0.9以上にするような x と z の領域を示している。この図を見ると、青-赤、紫外-緑細胞間接着力の方が青-紫外、赤-緑細胞間接着力に比べて平均して大きい領域で Zebrafish のパターンが再現される事が分かる。さらに、その関係を保ったままで、青-紫外細胞間接着力と赤-緑細胞間接着力の間に線形の関係が成り立つ時に Zebrafish のパターンが再現できることが分かった。

将来的に、この予測が生物学的実験によって検証されるかもしれない。

参考文献：

- Mochizuki, A. (In Preparation). Pattern formation of cone mosaic in zebrafish retina: A cell sorting model.
- Tohya S., Mochizuki A. and Iwasa Y. (1999). Formation of cone mosaic of *Zebrafish* retina. *J. theor. Biol.* **200**, 231-244