

# 1 反応拡散系による 位置情報の形成

ゲノム情報の利用が普通のことになって以来、生命科学は「システムバイオロジー」の時代に入った、とよく言われる。システムバイオロジーの思想を一言で言えば、単一の遺伝子・分子に着目するのではなく、多数の遺伝子や分子が作る複雑なネットワークを「システムとして理解する」ということになる。しかし、「システムとして理解する」という言葉は、わかるようでわからない。

たいていの生物学者にとっては、生命が「複雑なシステム」としてしか理解できないのは自明の話だ。いまさらそんなことを言われても……と思うに違いない。さらに、現状では、いろいろな方向性の生命科学研究が「システムバイオロジー」という名の下に展開しており、全体像を一言でまとめるのは困難になっている。筆者の考えとしては2つの方向性、すなわち「複雑な生命現象の操作・改変を目指す」研究と、「複雑な生命現象の動作原理そのものの理解を目指す」研究があると考えるのがよいと思っている。

## 1 | 基礎生物学者にとってのシステムバイオロジー

### 1-1 システムバイオロジーの2つの方向性

システムバイオロジー(systems biology)という言葉がこの研究分野で一般的なものにした仕掛け人である北野宏明氏は、生命をジャンボジェットに喩えて説明する(第2章参照)。すなわち、ジャンボジェットのような複雑な「システム」を理解するためには、すべての部品を調べ上げ、それらの間の関係性を知ったうえで、全体がどのように動作して「飛行する」という機能を生み出す

かを解析しなければならないと説く。これは、前者(複雑な生命現象の操作・改変を目指す研究)の考えに立ったものであろう。飛行機の設計者、工場関係者、パイロットにとっての「理解」はまさにこのようなものであるにちがいない。これは、生物学に当てはめれば、医者や製薬会社の立場といえるかもしれない。彼らは、恐ろしく複雑な研究対象である人体に何が起きているかを知らなければならず、そのために、網羅的な手法を使い、すべてをしらみつぶしに調べ上げることが必要になる。最近急速に普及してきた、マイクロアレイ解析の GeneChip や液体クロマトグラフ質量分析計 LC-MS による網羅的な解析が、この方向の研究を強力に後押ししている。

一方、パイロットでもなく設計士でもない、それ以外の人にとってはどうか。たとえば、「飛行機がどうして空を飛ぶのか?」ということを理解したい高校生にとって、学ばなければならない事項はまったく異なる。彼が知らなければならないのは、翼と浮力の力学であって、安全装置が3重になっていることでも、フラップがコンピュータ制御になっていることでもない。何が言いたいのかというと、立場と目的により、「理解」の意味がまったく異なり、当然そのための方策も違うということである。基本的な原理がかなりわかっている研究対象に対して「操作」あるいは「設計」をしたい人は、すべてを知る必要がある。しかし、基本的な原理そのものがわかっていない現象を理解したい人、つまり非常に基礎的な現象の理解を目指そうという人にとっては、個々の要素について詳しく知ることはほとんど意味がなく、逆に、「理解」するために必要でない情報は捨て去ることのほうが重要である。

## 1-2 システムの動的挙動を理解する手段

### —数理モデル化とシミュレーション—

不必要な情報をすべて捨て去ってしまうことができるのであれば、「システム」として考える必要がないと思われるかも知れない。しかし、要素の間に相互作用があるとそうならないことが多い。確かに、図 1-1 の左図のような上下関係がはっきりしたネットワークでは、入力が決まれば、下流でどのような反応が起きるかを想像するのはたやすく、特に「システム」としての理解は必要でない。しかし、右図のネットワークの場合はどうか。このネットワークは要

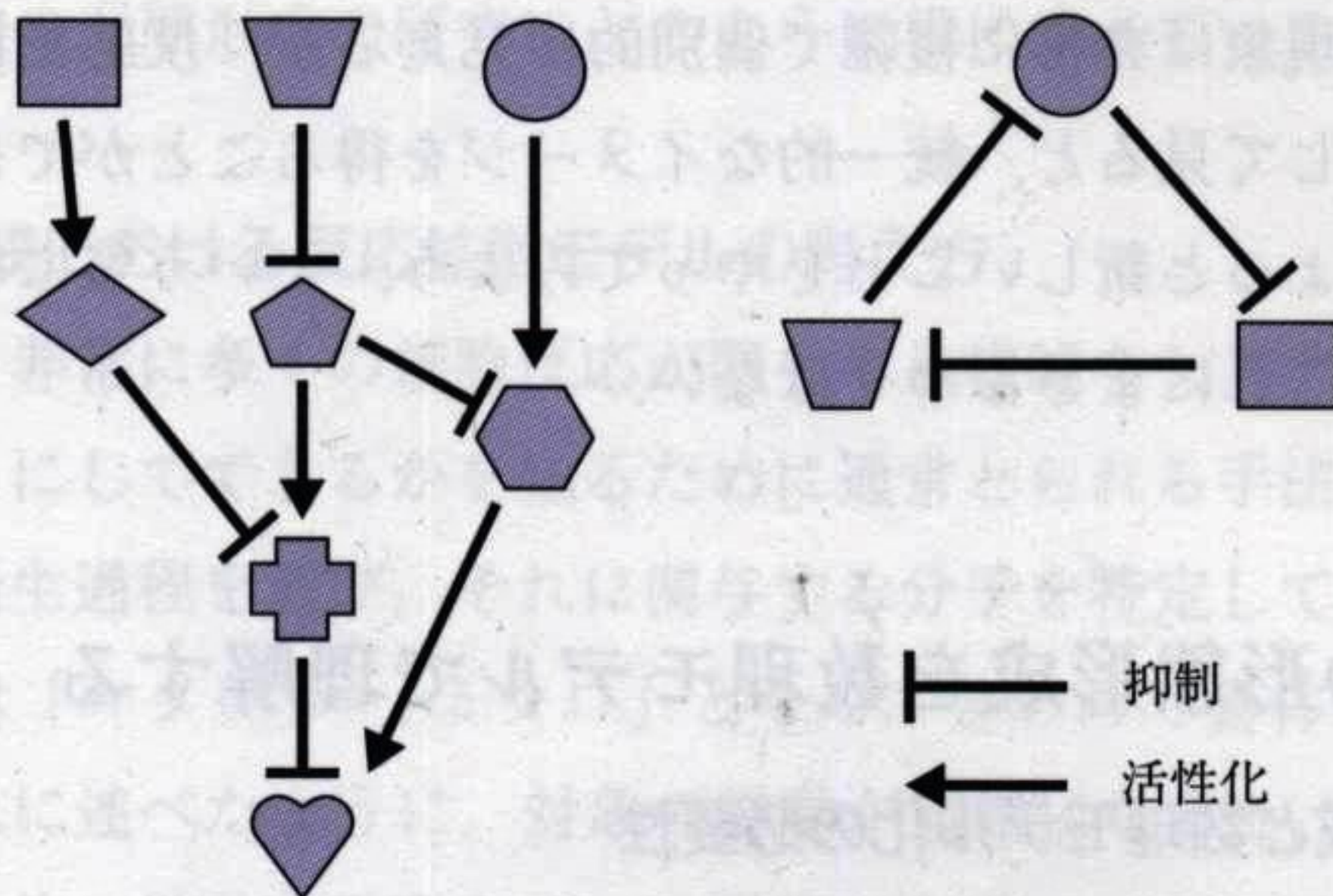


図 1-1 シグナル伝達のネットワークが生む複雑な挙動.

左図のネットワークは一見複雑に見えるが、上下関係がはっきりしている。そのため、上部の入力の情報があれば、最終的な結果(出力)を予測することは難しくない。それに対し右図のネットワークは、要素の数も少なく一見単純に見えるが、三すくみになっているので、何が起きるかを簡単には予測できない。

素がわずか3つであるが、個々の要素に上下関係がなく、互いが互いを調節する形になっているためシステム全体の挙動を予想することは難しい。しかし、このようなネットワークは、生命現象の特徴である動的で複雑な挙動を生み出す源となっているので(図のネットワークは振動を生み出す)、我々はなんとかして、このようなシステムの挙動を予想し理解する必要がある。そのために必要なのが、数理モデル化とシミュレーションである。シミュレーションはともかく、「数理モデル化」というと、「高度な数学を使った専門家にしかタッチすることができないもの」、というイメージを持つ読者もいると思う。しかし、ほとんどの場合、使われる数学は高校3年か大学の教養課程の最初で習うレベルで十分であり、生物学者が理解できないことはない。単に食わず嫌いなのである。

数理モデル化を行なうときにもっとも必要なのは、「対象となる生命現象の本質を見抜く洞察力」であり、これに関しては高度な数学を学んだからといって身につくわけではない。むしろ、実際に研究対象に肌で接している生物学者のほうがはるかに有利であろう。この章では「複雑なシステム」を「理解」するときに、モデル化とシミュレーションがどのように役に立つかの一例として、動物の形態形成(パターン形成)と反応拡散モデルについて解説する。形態形成

(パターン形成)現象は非常に複雑で個別的に見えるが、反応拡散モデルというフィルターを通して見ると、統一的なイメージを得ることができる。食わず嫌いをやめて、ちょっと新しいことをやってみよう、という気になっていただければ筆者としてこれにまさる幸せはない。

## 2 動物の形態形成を数理モデルで理解する

### 2-1 形態形成と数理モデル化の必要性

生命現象の中でももっとも複雑で精妙なものの1つが、動植物の形態形成であろう。単一の細胞から成体の複雑な形態ができていく過程は、自然の驚異というほかはない。なぜなら、通常の物理・化学現象においては、常にエントロピーが増加し、秩序が失われていくのに対し、生物の形態形成においては、非常に精巧な構造が勝手にでき上がってしまうのである。しかしながら、生物の中でも物理化学の法則はちゃんと成立しているはずである。発生学のゴールは、この生命の神秘を物理化学の法則から導くことである。

この30年間に、発生に関する分子遺伝学的な情報は飛躍的に増え、もはや発生を分子レベルで語るのは当然のことになっている。しかし、発生の経過に伴い空間的な秩序が増していくのはなぜかという問いは、依然として難問のまま残っている。発生現象を、時間的・空間的に切り取ったそれぞれの場面において、個々の分子・細胞の反応で起きる現象は、かなりのことがよくわかっている。にもかかわらず、それから体全体、臓器全体の形をどのようにして作り上げるのかを説明するのは至難である(それができれば発生学はほとんど終わったといってもよい)。

この問題が難しい原因は、形態形成の過程で、多くの反応が同時に、しかも互いに影響を与えながら起きるためである。個々の反応についての知識があったとしても、人間の頭で相互作用する複数(多数)の要素の挙動をイメージするのは困難である。

分子の情報を手にした今、発生学研究に必要なのは、この複雑さを克服するための何らかの手法である。この章では、空間の次元を含むような現象の解析に有用な「反応拡散系(reaction-diffusion system)」という数理モデルを紹介

し、それが動物の形態形成の研究にどのように役に立っているかを解説したい。

## 2-2 形態形成における反応拡散モデルの考え方

形態形成は、非常に多くの細胞反応が関与する複雑なシステムである。動物の形がどのようにしてできるかを知るために通常とられる手法は、何か研究しやすい動物・発生過程を選び、それに関与する分子を特定していく方法である。方向性としては「マクロ」→「ミクロ」となる。きわめて具体的かつ堅実な方法であるが、上に述べたように、対象の挙動が複雑になると、1個の分子の挙動のみから系全体の挙動を説明するには限界がある。一方、思考実験としては、これとは反対の手法も存在しうる。まず、胚の中で、細胞がどんな挙動を取るかを考え、それによってどのような形態が「作られうるか」を理論的に考えるのである。「ミクロ」→「マクロ」という方向になる。少し、わかりにくいと思われるので、図に示しながら解説していこう。

第一に、マクロなレベルで起きる形態形成といえども、それは、個々の細胞反応が原因となって起きることが前提となる。個々の細胞の動態については、これまでの分子細胞学的な知見の集積により、すでに多くのことがわかっている。それを図1-2に概念的に図示した。

細胞はいろいろな種類の刺激を受けとる。それはさまざまな生理活性分子のリガンド、イオン、電位変化、力学的な作用によって細胞内に伝達され、それが細胞内の分子ネットワークの特定の部分を活性化させる。細胞は、特定の遺

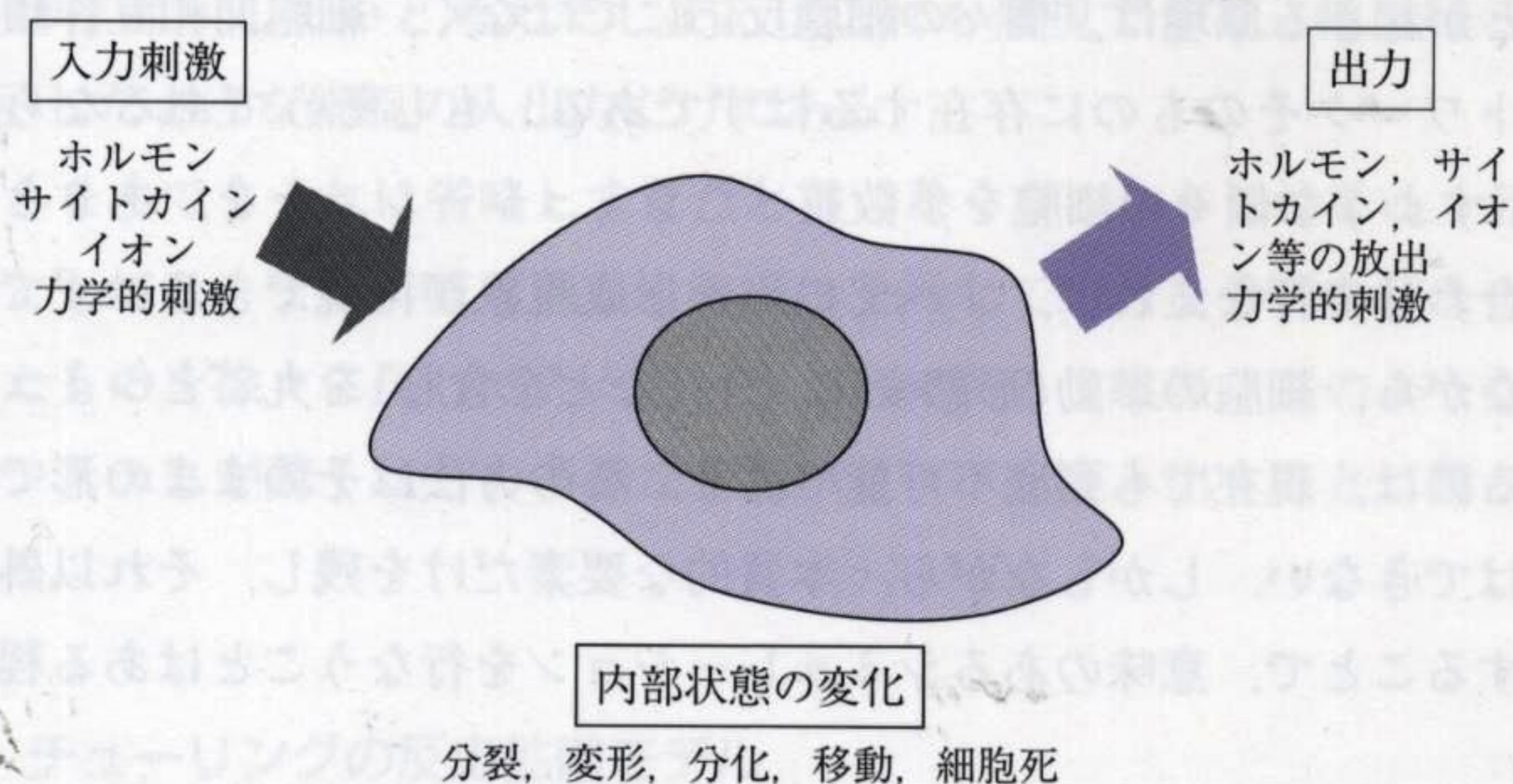


図1-2 細胞に対する入力と応答。

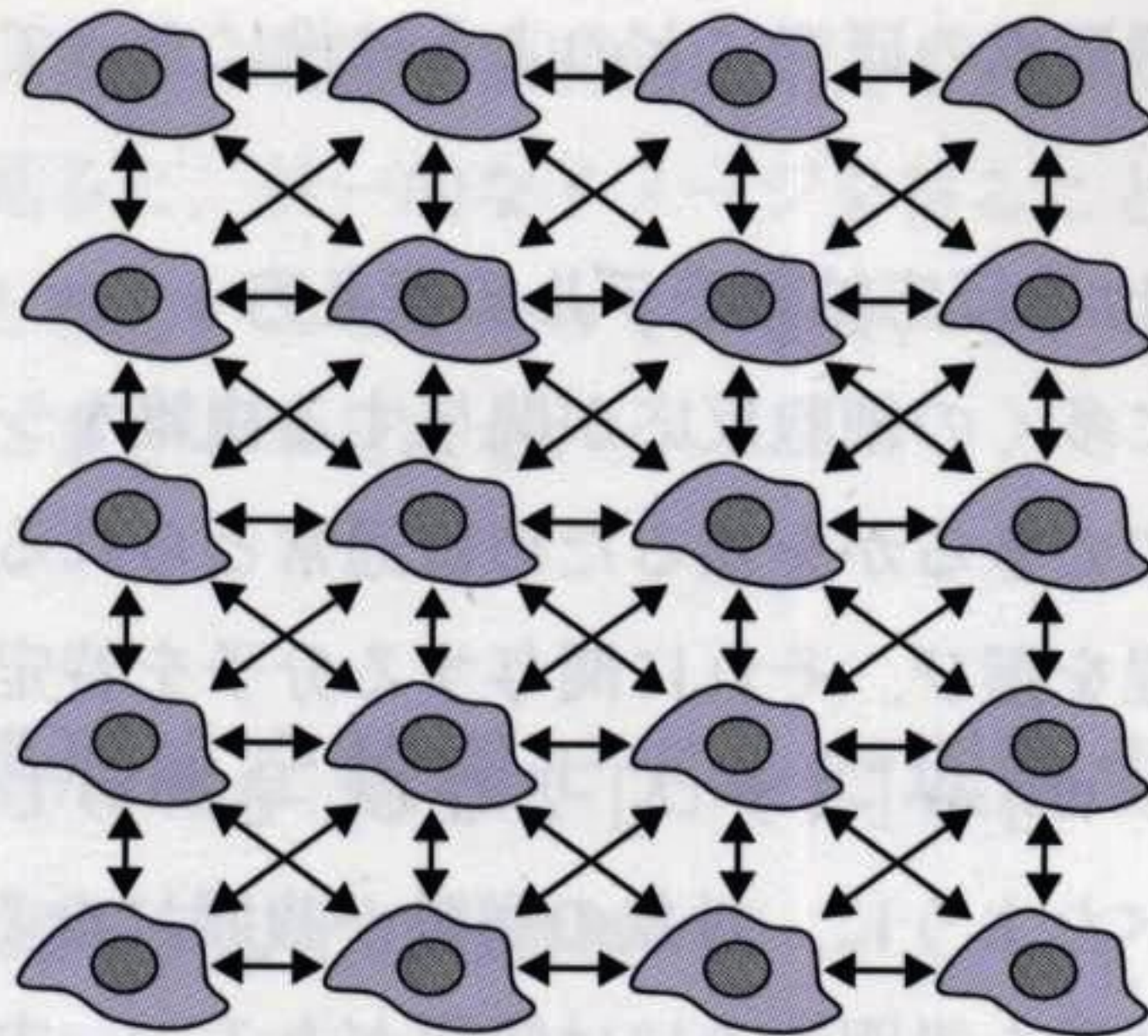


図 1-3 細胞単位のシミュレーションの概念図.

細胞の形態変化・移動・細胞死を無視できるとすると、個々の細胞は固定した位置にあり、周囲の細胞との間でシグナルの交換を常に行なっているという状態を考えればよい。シグナル伝達は複数の伝達物質により伝えられ、しかも双方向であるため、これだけでも十分に複雑な状況になることが予想される。

伝子発現、細胞骨格の組み換えなどにより、「細胞分化」「形態変化」「移動」「細胞死」などの状態変化を行なう。また、さまざまな手段で、周囲の細胞に刺激を与える。これを、「入力」「状態変化」「出力」という観点からまとめたのが図 1-2 である。

我々が現在知りうる限り、個々の細胞が「できること」は、このような単純な「入力→応答」の繰り返しにすぎない。複雑な形態形成を行なっている細胞でも同じである。したがって、全体として「形が自律的にできる」という驚異的なことが起きる原理は、個々の細胞反応にではなく、細胞間相互作用の複雑なネットワークそのものに存在するはずである。もしそうであるならば、図 1-3 に示すような個々の細胞を多数並べたシミュレーションを、ありとあらゆる組み合わせで行なえば、すべての形態形成現象が再現できるはずである。

残念ながら、細胞の挙動(形態変化、分化などを含む)を丸ごとシミュレーションするのは、現在でも到底不可能であり、この方法はそのままの形では行なうことはできない。しかしながら、本質的な要素だけを残し、それ以外の現象を省略することで、意味のあるシミュレーションを行なうことはある程度可能だろう。

まず、細胞の入出力を考える。細胞に与えられるシグナルでもっとも重要な

ものは、生理活性分子によるものであることは、ほとんどの研究者が同意するだろう。そこで、まず「シグナルは可溶性の分子で与えられる」と限定してしまう。活性分子にはいろいろな種類があるが、その到達距離の違いは、「拡散速度」の違いで代表される。低分子の拡散速度は大きく、高分子の拡散速度は小さい。また、膜に埋め込まれた分子による相互作用は、拡散速度を非常に小さくしたもので代用する。細胞は、与えられたシグナル分子の濃度と細胞の分化状態に従って、シグナル分子を放出する。概念的な式で書けば、

(個々の細胞が放出するシグナル分子)

$$= F(\text{近傍のシグナル分子の濃度, 細胞の状態})$$

となる。放出するシグナル分子の量が、与えられたシグナル分子の濃度と細胞の状態を変数とする関数で与えられるという意味である。

さて細胞の状態であるが、これが難問である。細胞が移動する動画を見たことのある人ならよくわかると思うが、細胞形態を正確に数値によって記述すること自体がほとんど不可能である。細胞内のオルガネラ(細胞小器官)などの状態・空間配置も時々刻々と変わるために、内部の状態を表現することもできそうにない。そこで、非常に大胆な省略を行なうことにする。どうするかというと、マクロな構造は、ミクロな細胞のスケールよりもはるかに大きいということにして、細胞の形・移動を無視することにする。つまり細胞は固定の「位置」でのみ表現され、形を持たないとしてしまう。細胞死も、全体の形に影響を持つほど寄与しないと考えてしまえばこれも無視できる。結局残るのは図1-2に示したような細胞の入出力だけである。

いくらなんでもそれは省略しすぎだと言いたくなるかもしれない。しかし、考え方としては、まず計算可能なものだけを残して十分な分析を行なったから、省略したものを徐々に戻していくということである。実際、このような単純化されたシステムが驚くほどの多様な空間パターンを生み出すことに驚かれるはずである。

### 2-3 チューリングの反応拡散モデル

上で単純化を行なったシステムの計算をするわけであるが、仮にシグナル分

子の数が2種類であるとすれば(これも大きな省略である), 以下のようになる.

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= X(u, v) + D_u \Delta u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= Y(u, v) + D_v \Delta v\end{aligned}\tag{1}$$

$u, v$  はそれぞれの場所(細胞の近傍)におけるシグナル分子  $U$ (活性化因子),  $V$ (抑制因子)の濃度を表わす. 左辺は, 濃度を時間で偏微分したもので, それぞれの場所(細胞)でのシグナル分子の濃度変化である. 右辺の  $X, Y$  は細胞に与えられたシグナル  $u, v$  から産生されるシグナルの量を計算する関数である. つまり, 「細胞の反応」と考えてよい.  $D_u, D_v$  はそれぞれの分子の拡散係数であり,  $D_u \Delta u, D_v \Delta v$  で拡散による増減が計算できる. 全体として濃度の変化が「反応」+「拡散」で計算されるため, 反応拡散方程式と呼ばれる.

反応拡散方程式は, 偏微分方程式で表わされているのでこれを積分することができれば, どのような空間パターンが作られるのかわかるはずであるが, その前に  $X, Y$  を定式化する必要がある.  $X, Y$  は細胞の反応である. それは, それぞれの位置での分子  $u, v$  の濃度(=細胞が受ける刺激)から, 細胞が産生(あるいは分解)する  $u, v$  の量を計算する式として表現される. ここで, どのような式を選ぶかが重要であるが, 仮に以下のような線形(一次式)で表わせるとする.

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= Au + Bv + C + D_u \Delta u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= Eu + Fv + G + D_v \Delta v\end{aligned}\tag{2}$$

ここで,  $A-G$  は定数を表わす.

これでやっと計算できる状態になった. この式がどのような空間パターンを作るかを解析的に導き出したのが, 有名なチューリング(A. M. Turing)の論文“The chemical basis of morphogenesis”である[1]. ここでは, この偏微分方程式の積分の過程ははぶき, チューリングが得た結果のみを解説する.

## アラン・チューリング

(Alan Mathison Turing, 1912-1954)

イギリスの数学者、計算機科学者。フォン・ノイマン(J. von Neumann)とともに、現代計算機科学の父と呼ばれる。第2次世界大戦の間、イギリスの暗号解読にかかわり、ドイツ海軍のUボートの暗号を解読する部門の責任者となった。そこで、ドイツの暗号作成機(エニグマ)の設定を見つけるための機械(bombe)を開発した。当時イギリスは、Uボートによる大西洋の輸送船攻撃のため、物資の供給に困っていたが、暗号解読の成功により、Uボートの威力が無力化され西側の優位が決定的になったとされる。また、「機械は知能を持ちうるか」という問題に対し、チューリングテストという知能の判定テストを考案し、人工知能研究に大きな貢献をした。

この章で扱う「反応拡散系」の論文は、チューリングが自殺により波乱の人生を終わらせる2年前に書いた、生物に関する唯一の学術論文である。本来、数学・情報科学の分野の科学者であったチューリングが、なぜ生物の形に興味を持ったのかは不明である。1954年の自殺に関してもいろいろな説が存在する。チューリングがホモセクシャルであったことは有名であるが、当時は同性愛は公式に処罰の対象であった。また、大戦の英雄であったにもかかわらず、情報機関の秘匿主義のため、その事実は一般の人には知らされておらず、逆に戦争に協力しなかった者と非難されていたらしい。裁判により有罪となり、ホルモン注射を義務づけられ、また当時の暗号や計算機研究の第一線からはずされたことが自殺の原因とされるが、チューリングは自殺当日にも計算機の使用の申請をしていたなど疑問も多い。自殺の手段も変わっていて、リンゴに青酸カリを塗ってかじった跡が発見されている。これは白雪姫の毒リンゴを真似たものと考えられる。アップルコンピュータのロゴのリンゴが少しかけているのは、チューリングがかじった(バイト)ためという説がある。このように、非常に数多くの謎とエピソードが満載の人物であったため、これまでに複数回映画化されているが、いずれの作品でも設定がかなり変えられており、チューリング本人の人物を知るには不向きである。チューリングに関する文献としては、星野力氏による『甦るチューリング』か、あるいは世界的なチューリング研究家ホッジス氏の“Alan Turing: The Enigma”に詳しい。

[1]星野力(2002):甦るチューリング—コンピュータ科学に残された夢,  
NTT出版.

[2]Hodges, A.(1983): Alan Turing: The Enigma. Simon & Schuster, Walker Publishing Company, 2000.

#### 2-4 チューリングモデルから導かれる6通りの安定な状態

チューリングは、式(2)で与えられる系が、無限時間後に安定する場合(つまり、予測不能の変化をし続けるのではなく、固定か振動状態に落ち着く場合)、パラメータの値により6通りの挙動がありうることを示した。図1-4にその6通りの場合を挙げる。

①は、すべての場所で一定の濃度に落ち着く場合である。自律的なパターン変化は起きないが、場の端に $u$ の高濃度の場所(モルフォゲンのソース)があると仮定すると、拡散のみにより1峰性の濃度勾配ができる。ショウジョウバエの母性遺伝子がつくる受動的な濃度勾配は、これに相当する。

②は、すべての場所で振動し、その位相も同期している場合である。③は、極小の波長の安定した波を作る場合。最小の空間単位が細胞であるとする、隣の細胞と逆の状態に落ち着くような状況を想像すればよい。実際の発生での例は、ハエの上皮から神経細胞が分化してくる場面がこれに当たる。神経に分化した細胞は、隣の細胞に対して「神経になるな」という刺激をnotch-deltaというシグナル(細胞分化に寄与する受容体notchとリガンドdeltaの組み合わせシグナル)によって送るため、安定状態では神経細胞が孤立した状態になる。④は、③の状態が振動する場合で、これに相当する発生現象は見つかっていない。

面白いのは、⑤⑥である。⑤は、有限の波長の安定した(移動しない)波が発生する場合であり、この波をチューリングパターン(Turing pattern)と呼ぶ。⑥は、有限の波長を持つ波が、場を移動する場合である。いずれも、初期条件への依存なしに、空間的な情報を「自律的」につくりだしている。以下、この2つがどのようなパターンを作るか、それがどのような形態形成現象をコントロールするかについて解説していく。

#### [注] 反応の非線形性について

安定な⑤⑥の場合とも、安定な波を作るためには、反応式に非線形性(この場合は入力に対して出力が頭打ちになること)が必要である。この点は物理学的には非常に重要であるが、生

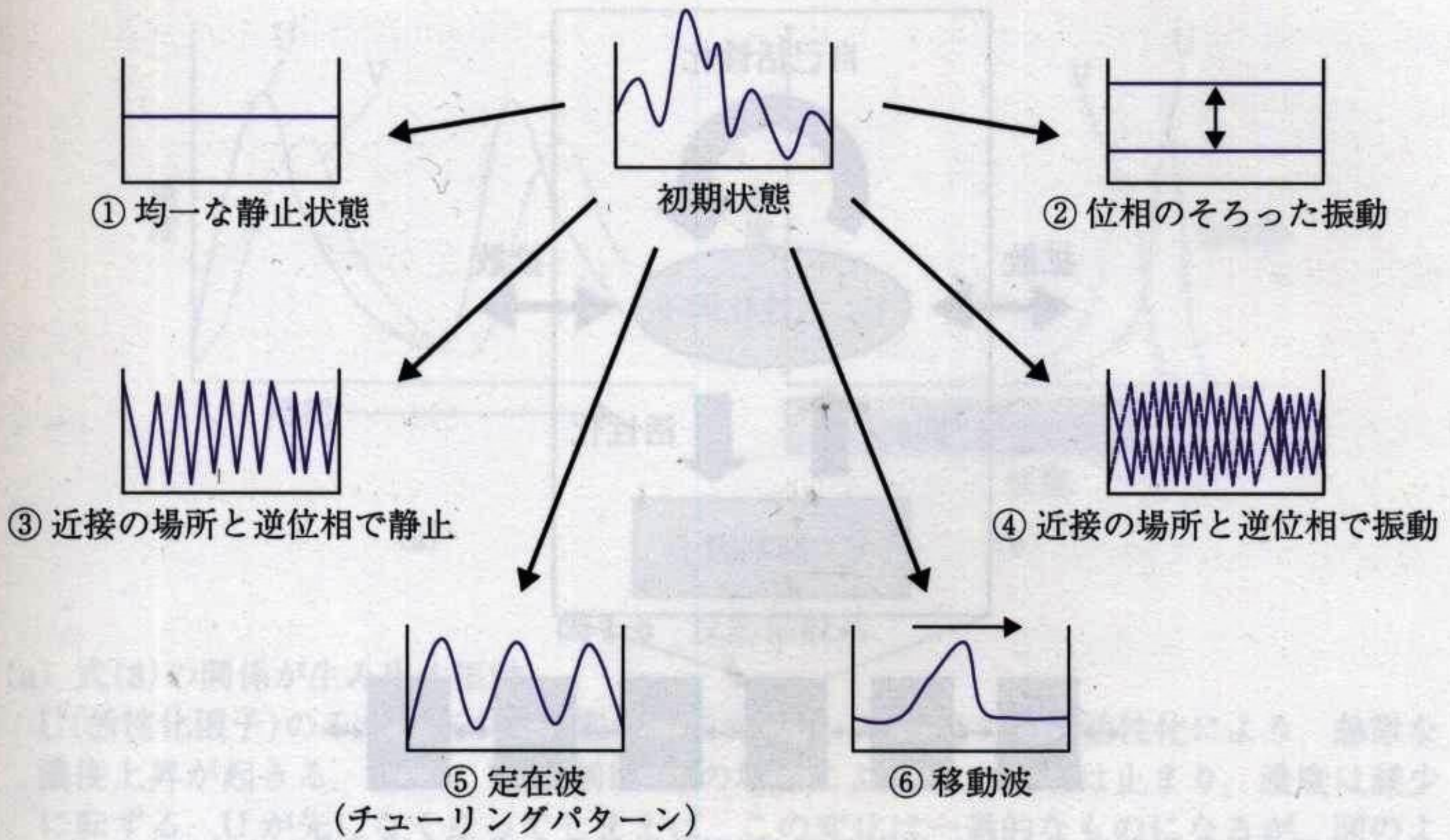


図 1-4 反応拡散モデルの 6 通りの解.

チューリングによる反応拡散方程式を解くと 6 通りの安定な状態がある. すなわち, どのような初期条件から出発しても, この 6 通りの状態のどれかに落ち着くということである.

物の反応として考えれば, 基質の量が有限であるため, むしろ当然の条件といえる. 詳しい解説は, 非線形物理学の専門書[2]を参照.

### 3 反応拡散系でできる移動波

#### 3-1 振動と移動波が生じる条件

図 1-4 の⑤の移動しない波はややイメージするのが難しいので, まず⑥の移動する波(移動波)について解説していくことにする.

移動する波を作る反応式は 1 通りではない. 一例を挙げると, 式(3)のようになる.

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= s_u \frac{u^2}{v} - r_u u + c_u + D_u \Delta u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= s_v u^2 - r_v v + c_v \end{aligned} \tag{3}$$

この式の関係性を模式図にすると, 図 1-5 のようになる.

上の式は,  $u, v$  の時間変化を表わしている.  $s, r, c, D$  はそれぞれ「 $u, v$  の濃

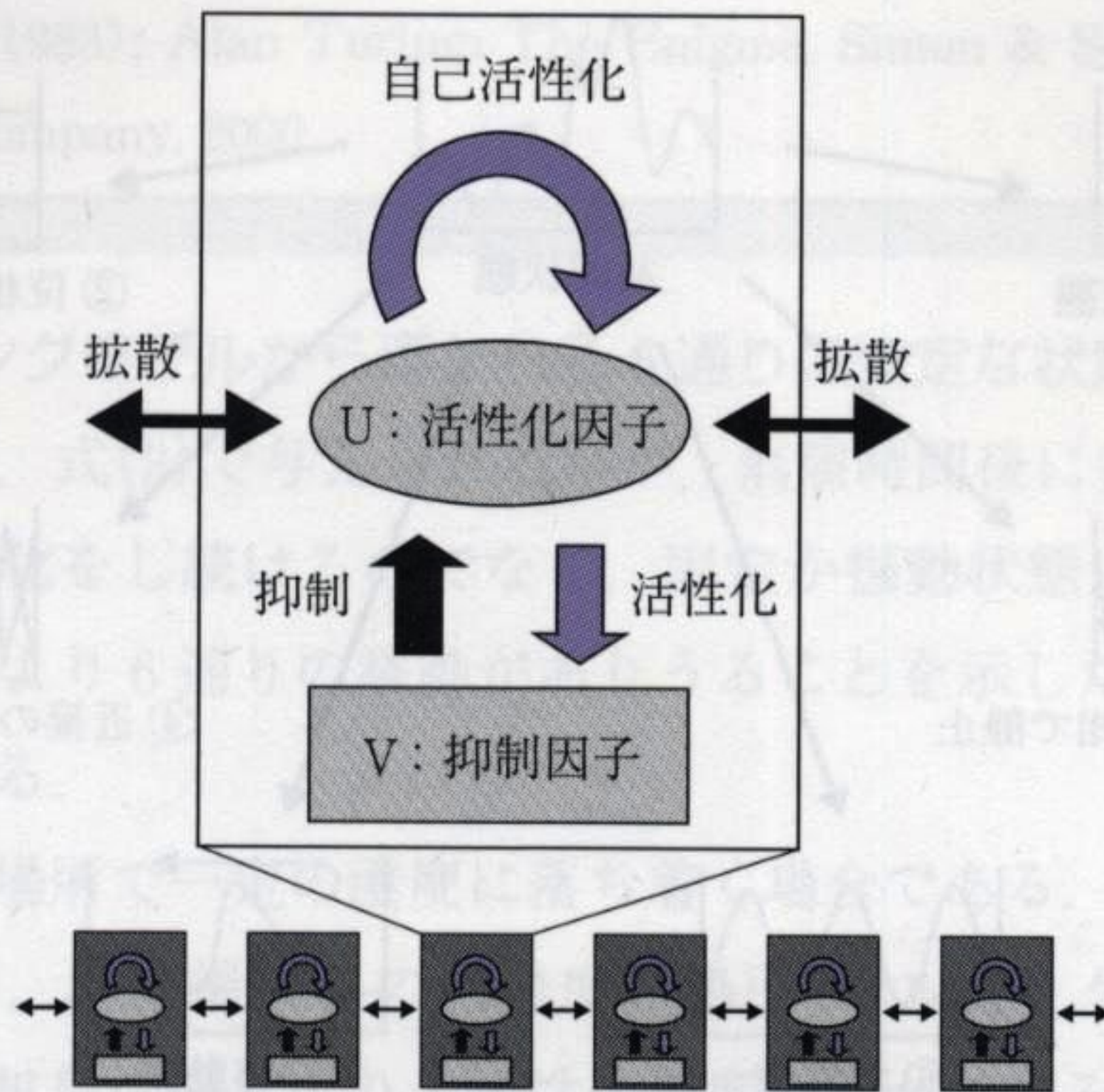


図 1-5 移動波を生じる相互作用(偏微分方程式の意味を模式化したもの).

度に依存する合成」, 「分解」, 「 $u, v$  の濃度に依存しない合成」, 「拡散係数」を表わす定数である. また, この式の場合, 拡散するのは  $u$  のみで,  $v$  は拡散しない.

$u$  の合成・分解は,

$$s_u \frac{u^2}{v} - r_u u + c_u$$

となっている. 最初の項は,  $u$  の合成が  $u$  の 2 乗に比例し,  $v$  の濃度に反比例することを示す. つまり,  $u$  は自身の合成に対して, 自己促進作用があり,  $v$  はそれを阻害する. この性質のため  $u$  は通常アクチベーター(activator),  $v$  はインヒビター(inhibitor)と呼ばれる. 第 2 項は,  $u$  が一定の速度  $r$  で自己分解により失われることを表わしている. 第 3 項は  $u, v$  の濃度によらず, 一定の量の  $u$  が系の外部から供給されていることを表わす.

次に  $v$  の濃度変化

$$s_v u^2 - r_v v + c_v$$

であるが, 大事なのはやはり第 1 項で, これは  $v$  の合成が  $u$  の 2 乗に比例することを示している.  $r, c$  に関しては上の式と同じである.

このような式で表わされる系が, どのような振る舞いを示すかを考えてみよ

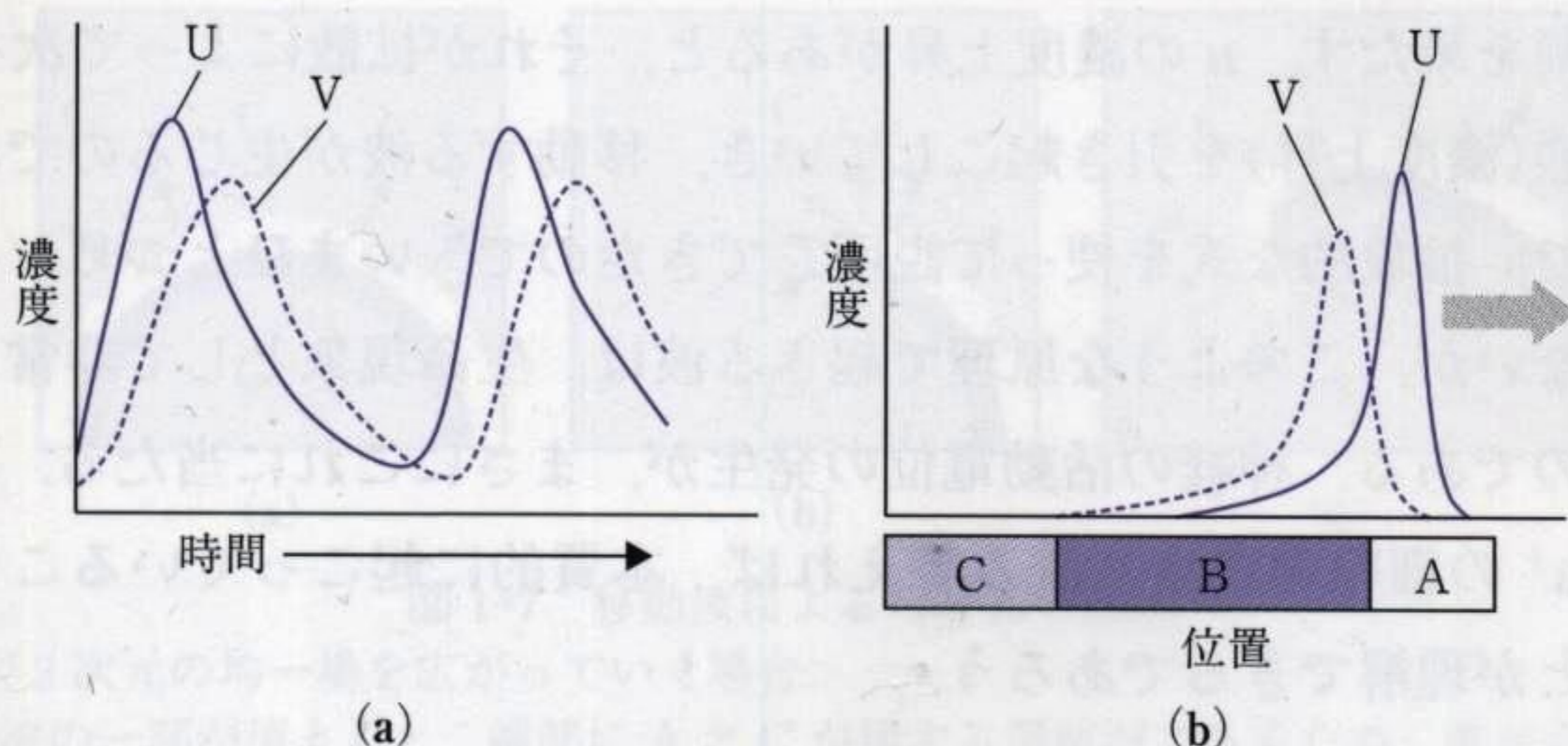


図1-6 反応拡散系.

(a) 式(3)の関係が生み出す振動.

U(活性化因子)のみが存在する状態が生まれると、U自身の自己活性化により、急激な濃度上昇が起きる。続いてV(抑制因子)の増加によりUの合成は止まり、濃度は減少に転ずる。Uが先になくなってしまえば、この変化は一過的なものになるが、図のようにVの減少のほうが速いと、再びUの活性化が起こり、時間的な振動が起きる。

(b) 式(3)の関係が生み出す移動波.

Uが周囲の細胞に拡散していくと、周囲の細胞を次々に活性化していくため、移動波が生じる。この図では、2度目のパルスは生じないことになっているので、移動する波は1つになるが、(a)のように振動を生む条件にすれば、連続波が得られる。

う。まず、初期条件として、 $u, v$  両方の濃度が低い状態を考える。そこに外部から  $u$  が与えられるとどうなるか。  $u$  の合成は  $u$  の2乗に比例し、  $v$  に反比例するので、  $u$  の濃度増加がさらに  $u$  の増加を促し、濃度が急激に上昇する。しかし、式(3)の第2式から、  $v$  の濃度も  $u$  から少し遅れて上昇することになる。抑制因子  $V$  の濃度が上昇すると、式(3)の第1式から、  $v$  が式の分母にあるので  $u$  の合成が抑えられることになる。合成の値が小さくなれば、  $u$  の分解(第2項)が利いてくるので、  $u$  は減少に転ずる。活性化因子  $U$  の減少に伴い  $v$  の合成も減少するが、  $v$  の合成の項には分母に  $v$  がいないので、減少の速度が  $u$  に比べて穏やかである。  $u, v$  ともに濃度が下がっていくと、濃度は  $c_u, c_v$  の値のバランスに依存するようになる。  $c_v$  の値が相対的に大きければ、系全体が  $u, v$  の低濃度の平衡状態に落ち着く。逆に  $c_u$  の値が  $c_v$  の値に比べて十分に大きいと、  $u$  の上昇傾向が再び生まれるので、同じ振動がもう一度起こることになる。時間経過を時間軸に対してグラフにすると、図1-6(a)のようになる。

このような過程が空間的に広がりのある場で起きるとどうなるだろうか。これを図示したのが図1-6(b)である。この場合、反応項だけでなく、拡散項が

重要な役割を果たす。  $u$  の濃度上昇があると、それが拡散によって次々に  $u$  の活性化状態(濃度上昇)を引き起こしていき、移動する波が生じるのである。

ここまで、抽象的な式を使って説明してきたので、いまひとつピンとこないかもしれないが、このような原理で起きる波は、生命現象として非常にポピュラーなものである。神経の活動電位の発生が、まさにこれに当たる。  $u$  の濃度上昇を  $\text{Na}^+$  の細胞内濃度に読み替えれば、本質的に起こっていることが同じであることが理解できるであろう。

### 3-2 移動する波の形

移動する波が、1次元の場(ちょうど神経の軸索のような)を伝われば、場の終端までたどり着いて、そこでおしまいになる。2次元の場だと、反応の開始点を中心とした円状の波が周囲に広がる。反応が一過性であれば1本のリングができるし、振動が続けば同心円状の広がっていく波が次々に生じる。

ここからが面白いのだが、この同心円の一部を乱してやったらどのような波になるだろうか。その結果が図1-7である。非常に興味深いことにらせんの中心ができて、これが安定に保たれるのである。

この現象は一見不思議に思われるだろうが、よく考えてみれば当然のことだとわかる。簡単にするために、振動する反応溶液を3つの状態に分ける。Aは、アクチベーター、インヒビターともに濃度が低く、活性化が起きていない状態。Bはアクチベーターの活性化が起きている状態。Cはインヒビターの濃度が高くなり反応が抑制されている状態である(図1-6(b)を参照)。それぞれの場所で、この  $A > B > C > A$  を繰り返しているのであるが、これが2次元で起きると、各状態の配置が意味を持つようになる。

図1-7(a)のようにA, B, Cの各状態が綺麗なストライプ状になっていれば、波は乱れることなくストライプに垂直な1方向に移動する。これは簡単である。しかし、波を乱すとどうなるだろうか。図1-7(b)のように進行している波の一部を消去しよう。すると、場にA, B, Cが1点で接する点ができることに気がつくだろう。これは、先ほどの綺麗なストライプにはなかった構造である。この点の周囲で波がどのように移動するかを矢印で示した。波は、このA, B, Cが接する点のまわりを回りだし、らせんができる(図1-7(c))。一度らせん

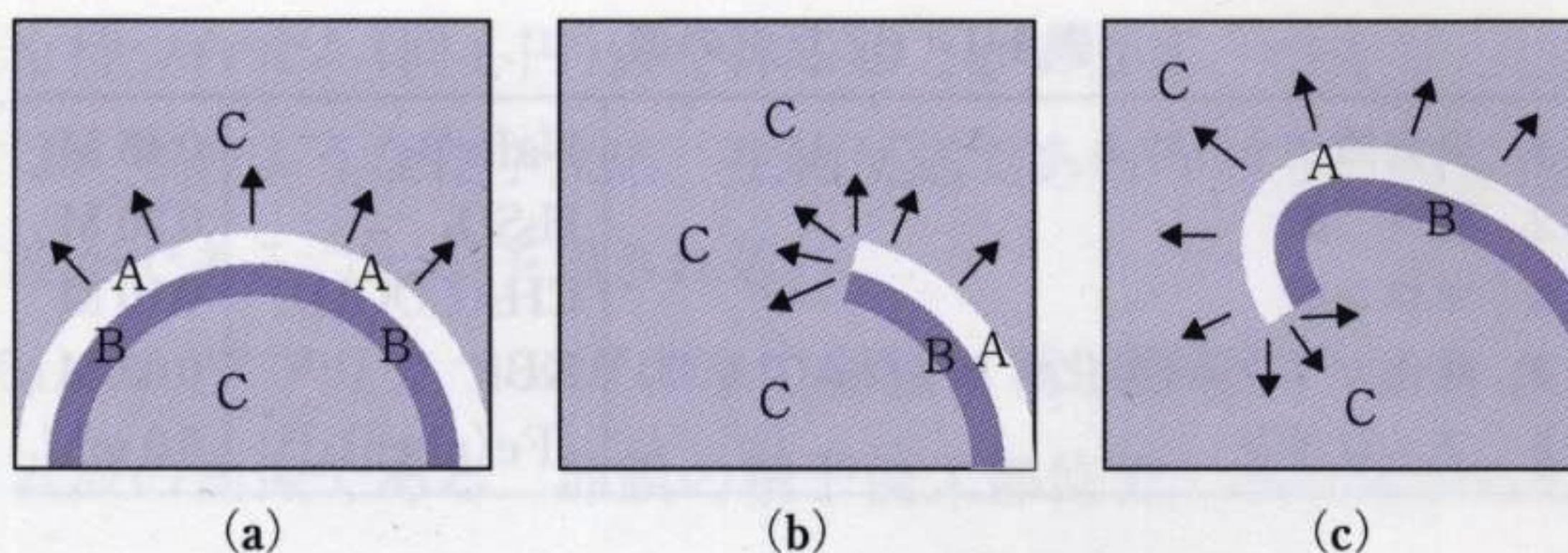


図1-7 移動波によるらせんの形成.

(a) 波が2次元の均一場を広がっていく場合.

(b)(c) 波の一部が消えると、端部にAとCが接する領域ができるため、波が巻き始める.

の中心ができると、これはそう簡単に解消できないことは自明である。また、進行波を乱すと、あちこちにらせんの中心ができることがわかる。

### 3-3 同心円・らせんの移動波を作る化学反応——BZ 反応

本当にそんな複雑なことが起きるのかとお思いの方もおられるかもしれないが、実は同心円・らせんは意外と簡単に発生する。最初に見つかったらせん波を作る反応は、BZ 反応(Belousov-Zhabotinsky reaction) [3]と呼ばれる純粋な化学反応である。この化学反応を例に、実際にどのような形の波ができるかを見ていこう。

BZ 反応は、表1-1のような組成の液体を混ぜたときに生じる「振動する」反応である。

詳細は割愛するが、インターネット上で検索すればBZ 反応に関するたくさんの解説、反応を録画したビデオを見ることができるので、ぜひ調べてみることをお勧めする。

この反応溶液は、酸化と還元が同時に起こり、また多くの中間体を作る非常に複雑なものであるが、上の数式で説明したシステムと同じように、反応の一部に自己触媒作用を持つ中間体が存在し、それがアクチベーターとして働く。また、アクチベーターの合成反応には  $\text{Br}^-$  が必要であり、 $\text{Br}^-$  が欠乏することで反応が止まるので、それがちょうどインヒビターと同じ効果を持つ。反応液の酸化還元状態が振動し、それが指示薬であるフェロインの色を変えるので、実際に目で溶液の状態が観察できるのである。

これらの薬品を、試験管の中で混ぜながら反応させると、酸化還元状態が振

表 1-1 BZ 反応の例.

1 臭素酸ナトリウム	NaBrO <sub>3</sub>	0.15 M
2 硫酸	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.30 M
3 マロン酸	CH <sub>2</sub> (COOH) <sub>2</sub>	0.10 M
4 臭化カリウム(臭化ナトリウムでも可)	KBr	0.03 M
5 フェロイン	[Fe(phen) <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup>	5.0 mM

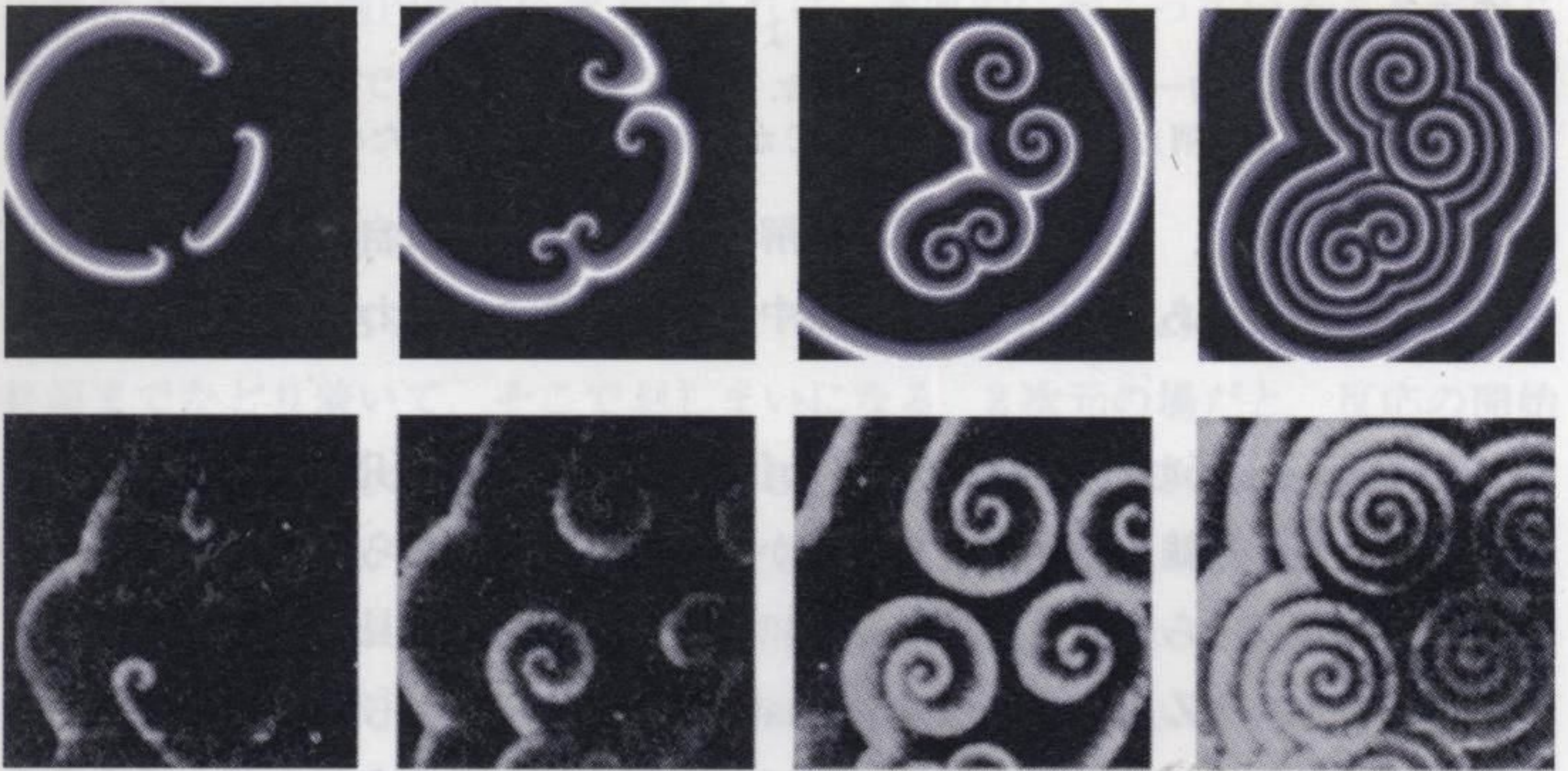


図 1-8 らせん波形成のシミュレーション(上段)と BZ 反応で形成される 2 次元パターン(下段)[4].

動し、色が周期的に変化する。この反応液をシャーレに薄く注ぎ、ほぼ 2 次元の場で反応を進行させたものが図 1-8 下である。低い温度で液体をシャーレに注いだ直後は、反応の速度が遅く、なかなか振動が起きないが、鉄粉などの触媒の粒を落とすと、そこから振動が発生しそれが周囲に伝わっていく。振動(波)はすべての方向に一様に伝わっていくため、同心円の連続した波が、ちょうど静水面に石を投げたように広がっていくのである。また、場を物理的に乱してやると、そこから安定したらせんの波が発生する。シミュレーションの結果(図 1-8 上)と酷似した波の形であることがわかる。

### 3-4 らせんの波を作る生命現象

シミュレーションを行なうと、「振動を起こす」+「反応(アクチベーター)が周囲に伝わる」の 2 つの条件をみたす反応であれば、どんなものでも、ほぼ

同じ性質を持つらせん(同心円)波を作ることがわかる。つまり、この条件さえ満たせば、どのような化学反応、生物反応であろうとも、同じ性質のらせん(同心円)波ができることが予想される。

図1-9(a)は、アフリカツメガエルの卵膜に精子が侵入したときに生じる、カルシウム波の画像である。卵膜の精子侵入部位で、小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ の流出が起きるが、それが近傍の $\text{Ca}^{2+}$ の流出の引き金になるため、刺激の連鎖が起き、らせんの波ができ上がる。侵入部位がらせんの中心に対応する。

生物の体は、細胞の集まりでできている。最近の研究で、細胞の活性がいろいろな周期で振動していることがわかり、生物学上の大きなトピックになっている。たとえば、哺乳動物の視交差上核の細胞は、24時間周期で休息と覚醒を促すホルモンを放出しているが、これは細胞が内部に持っている振動子(時計)によってコントロールされている。最近では、視交差上核だけでなく、個々の細胞の中にも同じ原理の時計が存在することが明らかになっている[5]。また、脊椎動物の初期胚でも、一部の細胞が数十分から数時間の周期で振動しており、その時間間隔が体節という等間隔の構造を作るのに働いている[6]。細胞はそれぞれ近傍の細胞と生理活性物質を仲介して相互作用をしているのであるから、「振動」「活性化」の要素はもともと備わっているわけである。波ができないほうが不思議といってよい。

最近発見された面白い例は、マウスの毛周期が作るらせん(同心円)パターン[7]である。哺乳動物の毛は、毛周期という時間的な振動にコントロールされている。毛を作る元になるのは皮膚にある毛胞細胞であるが、この細胞集団は刺激を受けていない状態では、半ば休眠している。しかし、いったん発毛の刺激を受けると、活性化して活発に分裂し、毛を構成するケラチンや色素などを作り上げ、完成すると再び休止状態に戻る。野生動物では、通常年に2回この周期が回るが、げっ歯類や羊などでは、数十日間隔の発毛の周期が存在することが観察されている。

発毛を刺激するシグナル分子は、細胞成長因子 Shh や FGF であることがわかっているが、面白いことにこれらを放出するのは、活性化状態に入った毛根である。つまり、活性化状態に入った毛根は、周囲の休止期の毛根を次々とリレー式に活性化していくので、発毛の波ができることになる。マウスでは普通、

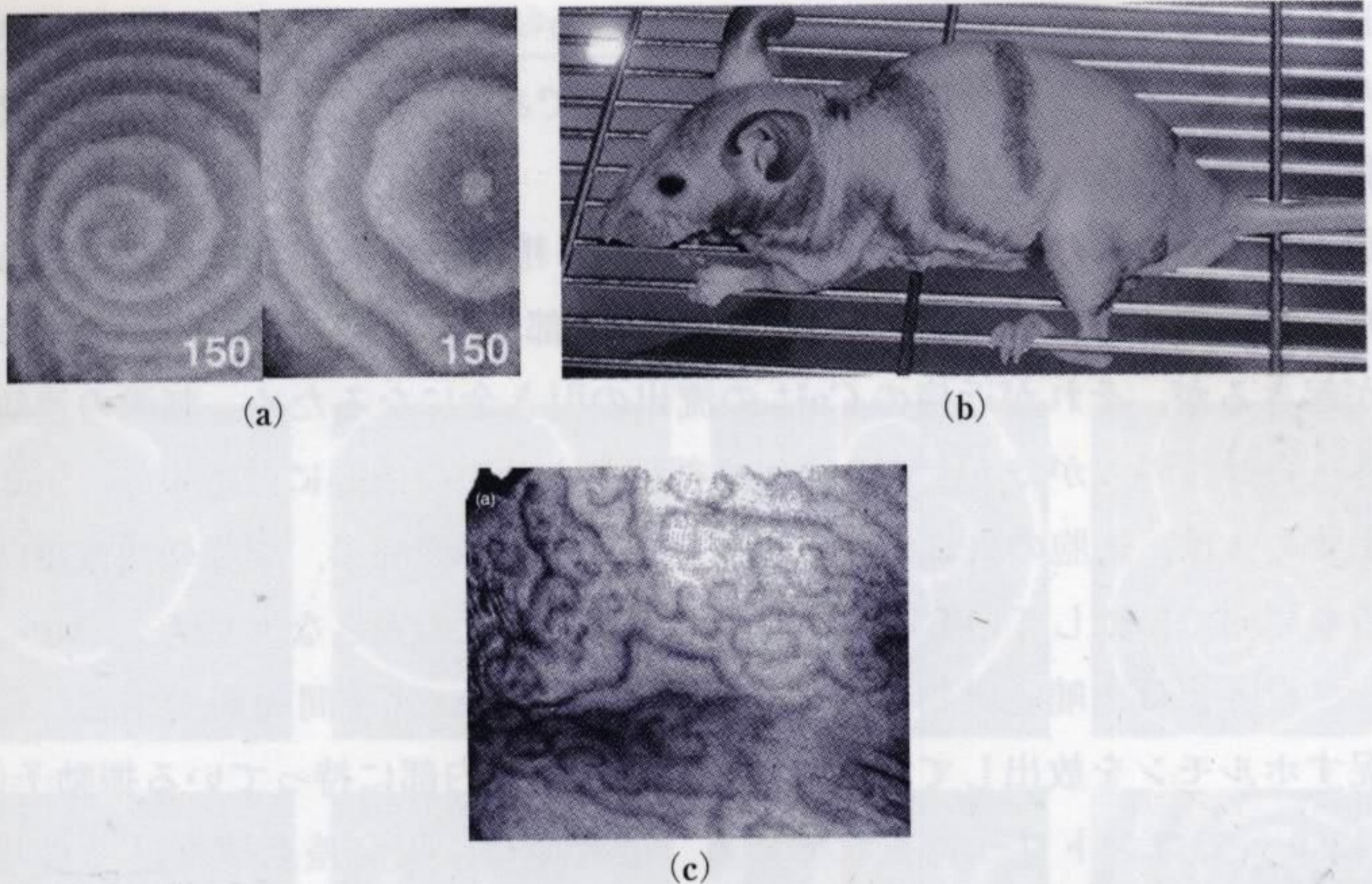


図 1-9 らせんの波を作る生命現象.

- (a) アフリカツメガエルの受精卵に発生するらせんのカルシウム波. (John, L. M., Lechleiter, J. D., Camacho, P.(1998): *J. Cell Biol.*, 142 963-73.)  
 (b) マウスの毛周期が作るらせんパターン[7].  
 (c) 旋回性紅斑 によって人の皮膚にできたらせんパターン. (Wakeel, R. A., Ormerod, A. D., Sewell, H. F., White, M. I.(1992): *Br. J. Dermatol.*, 126(2), 189-92.)

発毛は頭部から起こり、それが波のように尾部に移動することがわかっているが、正常な個体では、その波は以前からある毛に邪魔されてみる事ができない。

ところが都合のよいことに、この発毛パターンを見ることが出来る突然変異を持つマウスがいる。このマウス(bz マウスと呼んでいる)では、毛を作るために必要な遺伝子に欠損があり、毛根の形成が途中で止まってしまう。毛根の形成に失敗した毛胞細胞は、不完全な毛根を皮膚外に放出して、休止状態に入ることなく、再び一から毛根形成を始めるので、約 30 日周期で延々と毛形成の過程を繰り返すのである。しかも、毛形成の初期に作られる色素ではその部分の皮膚が黒くなるので、外から見るだけで振動の位相が一目瞭然である(図 1-9(b)).

なぜだかわからないが、bz マウスの毛根形成サイクルの振動は、常にわきの下あたりから始まり、すべての方向にリング状に広がっていく。前足に広が

った波は黒いリングを作り、それが足の先端のほうに移動していく。肩から体側に広がった波は首で2つに分かれる。背中に進んだ波は、背中の中心で左右の波が合体し、首を頭部へ向かう波と、腰を尾部に進む波を形成する。首からほほに伝わった波は、これも顔の中心で左右が合体し、複雑なパターンを作る。尾部に進んだ波は最後に尾に達し、次第に薄くなりながらも、3重か4重のリングを作る。

できたパターンを眺めてみれば、BZ反応のパターンと実にそっくりなことがわかる。もちろんこれは偶然ではない。反応の基になっている要素はまったく異なるが、波ができる原理は分子や媒質に依存しない。どちらも、連結した振動子が作る位相波なので、同じパターンになるのは当然のことである。

さらに図1-9(c)は、らせんのパターンを作る皮膚病である旋回性紅斑である。興味深いことに、患者の皮膚にらせん状の紅斑が現れ、BZ反応のようにぐるぐる回るといふ経過をたどる。この病気の原因はいまだに明らかになっていないが、以下のような経過でらせん波ができると考えられる。

- [1] 皮膚のある部位で炎症が発生
- [2] 炎症は、周囲の皮膚に炎症を起こさせる生理活性物質を放出
- [3] 周囲の部分に炎症が起きる
- [4] 元の部分の炎症は治癒する

この病気は遺伝性である点が非常に興味深い。

以上、生物の体にらせんの波が発生する現象を挙げた。おそらくこれらはごく一部の例に過ぎず、実際にはもっといろいろな場面でらせん波が発生していると思われる。また、上記の例では、らせんの波はできても生物にとって何も役に立っていないように思われる。しかし、まさしく役に立っている非常に見事な例がある。それについて次項で解説する。

### 3-5 らせん波と細胞の移動を生み出す細胞性粘菌の生活環

細胞性粘菌は、変形菌と同様に、アメーバとしての生活と、菌類のような子実体(fruit body)を、その生活環(図1-10)の中に持っている微生物である。餌が豊富にある状態では、細胞性粘菌は単細胞のアメーバとして振る舞い(同図(a))、周囲にある同種の個体(細胞)とはまったく関係なくランダムに移動しな

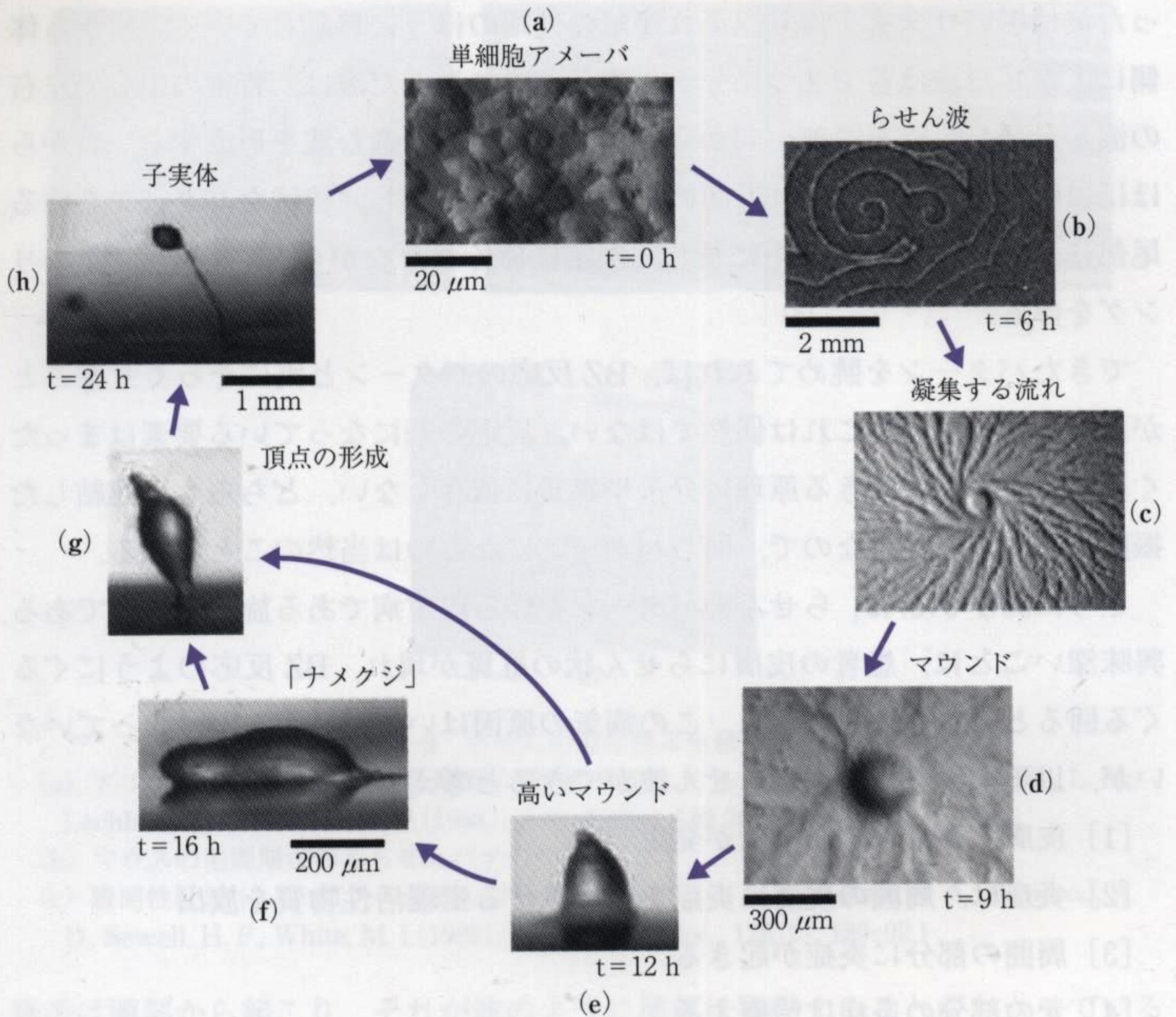


図 1-10 細胞性粘菌の生活環(Weijer 研の HP より).

細胞性粘菌は、栄養が豊富なときには単細胞アメーバとして行動する。しかし、貧栄養状態になると、それまでばらばらに行動していた個々の細胞が集合して塊を作り、ナメクジ(slug)様の移動体を形成する。

がら捕食活動を行なう。しかし、餌が足りなくなると、それまでとはまったく異なる行動をとるようになる。

餌が不足した細胞集団は、突如としてある 1 箇所を目指して集合するべく移動を始めるのである(同図(c))。集合した細胞塊は最初は厚みの薄い枝分かれ状であるが、中心に集まってくると「マウンド」を形成し(同図(d))、さらには全体が塔のように立ち上がる(同図(e))。細胞の塔が高くなりすぎると、それは横に倒れてちょうど「ナメクジ」のような形状になる(同図(f))。驚くべきことに、そのナメクジ様の細胞塊がほんもののナメクジのように動き出すのである。ナメクジ様の移動体は、孢子形成に適した場所に達すると移動をやめ、

再び上に向かって伸び始め、今度は上海の TV 塔のような形の子実体を作り (同図(g)(h)), その中に胞子を大量に産生する。その胞子がばらまかれると、再びアメーバとしての生活が始まるのである (同図(a))。

細胞性粘菌のこのような行動は、長い間謎であった。とにかく、最初の状態がばらばらのアメーバで、全体の統率を取るような「司令塔」が存在しない。このことが、この現象の謎を深めている。しかし、最近になってこの不思議な行動のかなりの部分が「らせんの波」の性質で説明できることがわかってきた。

細胞性粘菌が集合し始めるとき、周期的に移動状態と停止状態を繰り返す。それぞれの状態で細胞の厚みが異なるため、顕微鏡を暗視野照明にすると、2つの状態を区別することができる。それを行なったのが図 1-10(b)であり、我々には見慣れたらせんのパターンが浮かび上がる。このらせんパターンの中心はもちろん回転しており、それぞれの波は外側へと移動していく。なぜ、あるいはどうやって細胞はこのようなパターンを作るのか。

問題解決のきっかけは、このパターンに変異をもたらす突然変異の解析から生まれた。らせんパターンの形を変化させるような突然変異の遺伝子を調べてみると、その多くが環状アデノシン一リン酸 cAMP によるシグナル伝達にかかわるものであった。cAMP が重要な因子であることは明らかである。細胞性粘菌は、cAMP をシグナル因子として受容し、2つの反応を起こす。1つは cAMP を放出することであり、2つめは cAMP を感知した方向に少し移動することである。すでにマウスの毛根のところで説明したように、刺激を受けた細胞が、自ら同じ刺激を放出すれば移動波が発生する。cAMP 刺激のリレーが起きれば、らせんの波の出現は必至であり、ここまではそれほど複雑ではない。面白いのは、このらせんの波に細胞の移動がリンクしていることである。

らせんの波に細胞移動が誘導されると何が起きるだろうか。すでに述べたように、らせんの波ができると、それはきわめて安定に保たれることがわかっている。そのため、すべての細胞は波が来る方向(=らせんの中心)に向けて移動することになる。移動する細胞の集団は、最初は均一であるが、次第に枝分かれ上の放射パターンを作る。これは、細胞がより多く集まった場所では cAMP の濃度が上がり、それによって細胞の応答が速くなるため、波が速く伝わることから説明できる (図 1-11)。

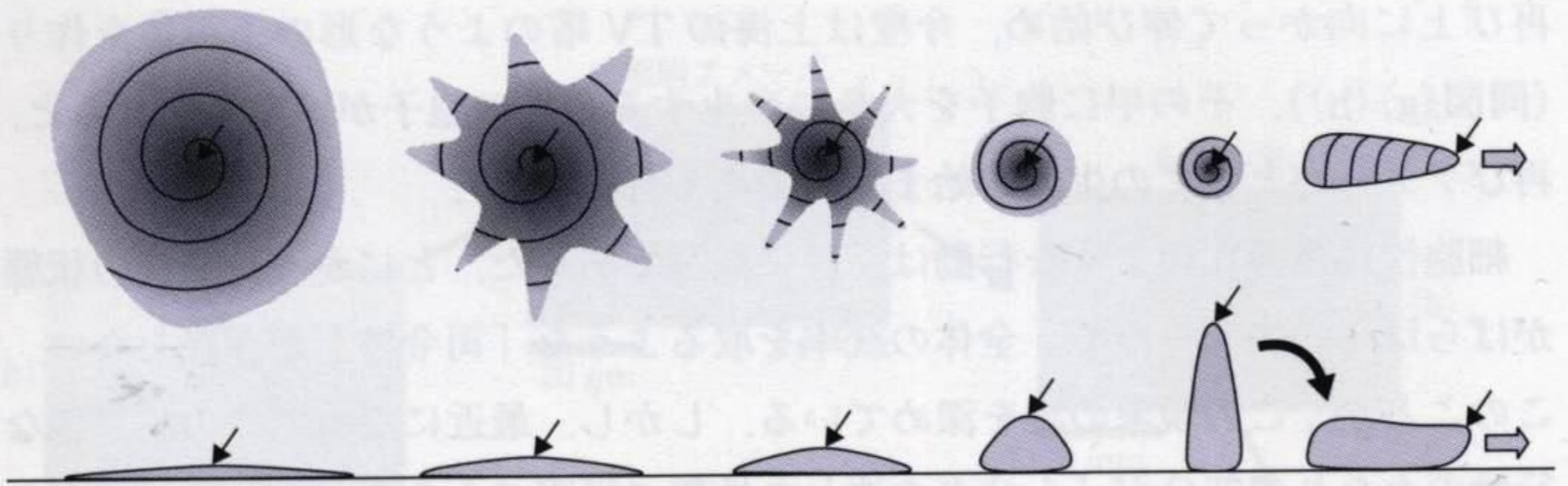


図 1-11 細胞性粘菌の挙動とらせん波の関係.

cAMP のらせん波は常に外側に広がって行くが、細胞は波が来る方向へ移動するので、細胞がらせん波の中心に集まり、マウンドを形成する。らせん波の中心はマウンドの頂点に存在し続けるので、マウンドはさらに高くなり、最後には重力で倒れる。倒れた後らせんの中心に向かって細胞が動き続けるので、結果として、ナメクジ様の細胞塊が地面を這って移動することになる。矢印は、らせんの中心の位置を示す。

さらに、細胞の集合は続く。細胞はらせんの中心に集まり、マウンドを形成するがらせんの中心はマウンドの頂点にあり続ける。マウンドを構成している細胞も頂点に向かって移動し続けるので、マウンドは次第に高くなり、ついには倒れてナメクジ様の細胞塊になる。しかし、それでもらせんの中心が、「ナメクジ」の先端に保たれればどうなるか。すべての細胞が先端の方向に移動するので、結果として「ナメクジ」は移動するように見えるのである。したがって、「ナメクジ」を作っている細胞は、周囲の細胞と結びついて移動体を作っているのではなく、ばらばらにらせんの波に誘導されているに過ぎない。実際に、緑色蛍光タンパク質 GFP により発色させた個々の細胞の移動体内の動きを観察すると、移動体の中をぐるぐる回っているのが見える。

以上のことは、英国ダンディー大学のヴィージャー (C. Weijer) らが中心となっ行なった実験とシミュレーションを組み合わせた研究で明らかになってきた。まだ、説明のできない現象も残されているが(たとえば、なぜ同心円でなくらせんが優先的にできるのかなど)、移動する波と細胞の移動の組み合わせが、驚くべき現象を生み出せることを指摘した意義は大きい(詳しくは、Weijer 研究室のホームページを参照。いろいろな動画、シミュレーションなどをすべて見ることができる)[8]。

## コラム 2 | 細胞性粘菌の衝撃

筆者が細胞性粘菌の話を知ったのは1997年のドイツ・チュービンゲンで開かれたシンポジウムであった。それこそ心臓が止まるくらい驚いたものである。細胞性粘菌の生活環は、当時の筆者のお気に入り、「こんな不思議な現象が説明できてしまったら発生学はもうやめてもいいな」と本気で思っていたからである。それが、こんなに簡単な原理で説明できてしまうなんて……。あまりのショックに、講演後にヴィージャーを捕まえて話を聞いてもらった。彼の意見では、「高等動物ではもっと面白いことがあるに違いないから、自分は形態形成の研究を続ける」とのことだった。それを聞いて少し安心することができ、今でも研究を続けている。とてつもなく複雑に見えた現象が、恐ろしいほど単純な原理で説明できてしまうというのは最高に美しい。何か自然の真理を1つ知ることができたという感慨がある。もう1つ付け加えれば、この研究は「システムバイオロジー」としての理想の姿でもある。分子レベルではcAMPのシグナル伝達系、細胞極性の形成、細胞骨格の変形と移動などが関わり多くの分子や遺伝子が関与していることは間違いない。しかし、その中から細胞集団の動態に必要な機構、つまり「システムとしてのキーファクター」だけを抽出すると、「移動波」と「細胞移動」だけになり、それをシミュレーションで再構成すると答えが出てきてしまう。まさに、要素の性質でなく「システム」としてしか理解できない現象である。

## 4 | 反応拡散系でできる定在波

話をチューリングの解析に戻そう。2分子からなる反応拡散系でできる波には、もう1つ定在波があり、こちらも移動波に負けず劣らず興味深い。いや、むしろ動物の形態形成の情報としては、こちらのほうがより重要である。

### 4-1 定在波パターン(チューリングパターン)の成立条件

図1-12に定在波パターンの形成条件を示した。移動波とほとんど同じと思われるだろうが、実際にほとんど同じである。違いはインヒビターがアクチベーターよりも速く拡散する(拡散速度大)ことだけである。これでどうして移動

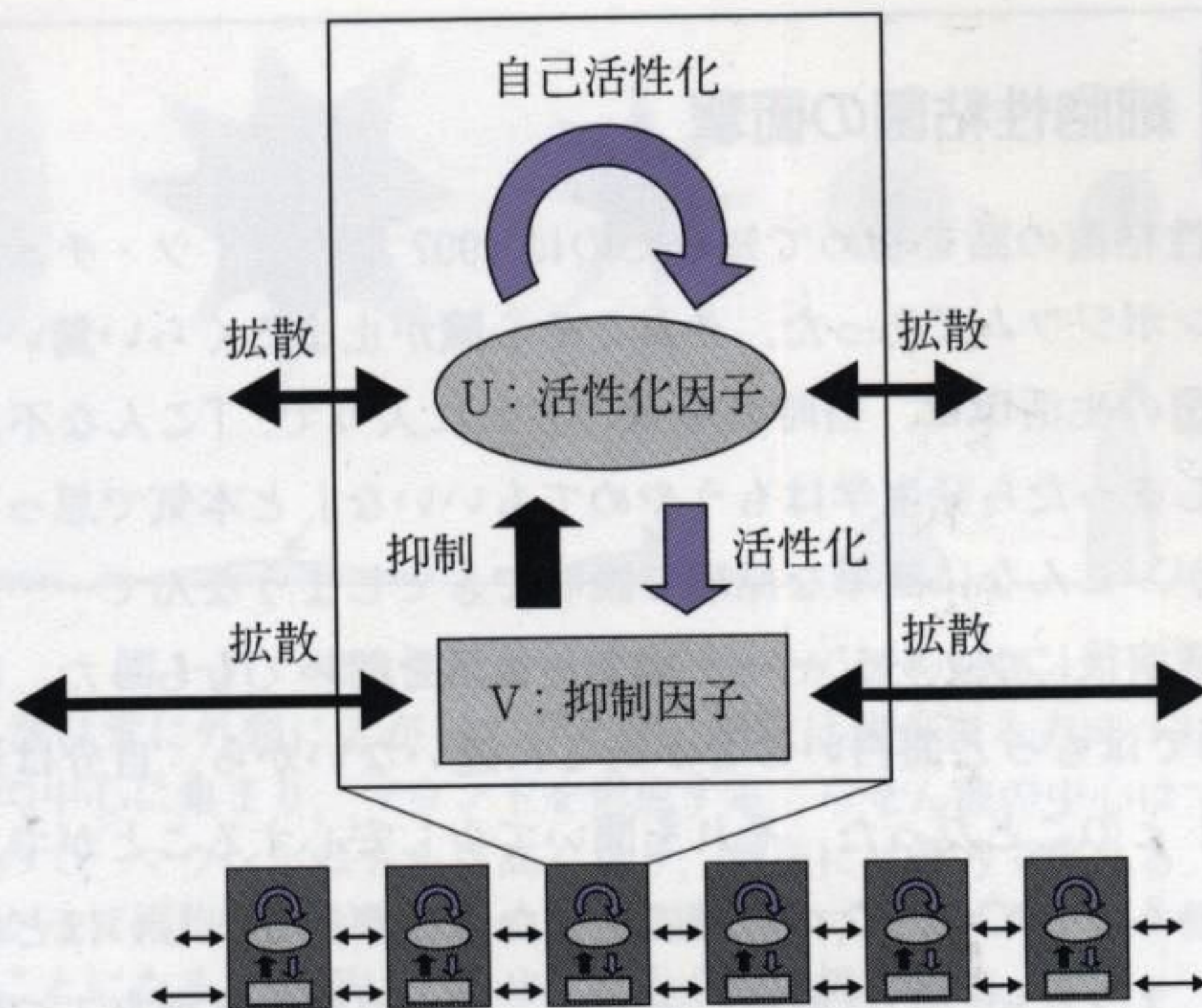


図 1-12 定在波を生じる相互作用(偏微分方程式の意味を模式化したもの)。

しない波ができるかを，図 1-13 で説明する。

概念的な説明ではあるが，イメージはつかめるだろう。移動波の説明のときと同じように，最初に，アクチベーター，インヒビターの両方が，ほぼ均一にある状態を想像して欲しい(図 1-13(a))。ここで，1箇所(図中→の場所)にアクチベーターを少し加え，濃度を上昇させる。すると，アクチベーターは自己触媒反応により，さらに濃度を増す。またゆっくり拡散する(拡散速度小)ので，急な勾配ができる。一方，アクチベーターの濃度上昇はインヒビターの濃度も上げるが，インヒビターの拡散速度が大きいいため，緩やかな勾配をつくり，遠くまで拡散していく。

ここで矢印①の場所をよく見て欲しい。インヒビターの濃度は拡散により上昇しているが，アクチベーターの濃度は変化していない(図 1-13(b))。したがって，アクチベーターの合成は減って，濃度がさらに減少することになる(同図(c))。すると，その領域で今度はインヒビターの合成が減り，濃度の減少が起きる。インヒビターの濃度が下がると，拡散により周囲からインヒビターが流入するが今度はその場所(矢印②)でインヒビターの濃度だけが下がることになる(同図(d))。するとそこでは相対的にアクチベーターの濃度が高いことになり，アクチベーターの濃度上昇が起きる(同図(e))。

以上のような過程を経て，最終的には等間隔の波パターンが生まれる。この

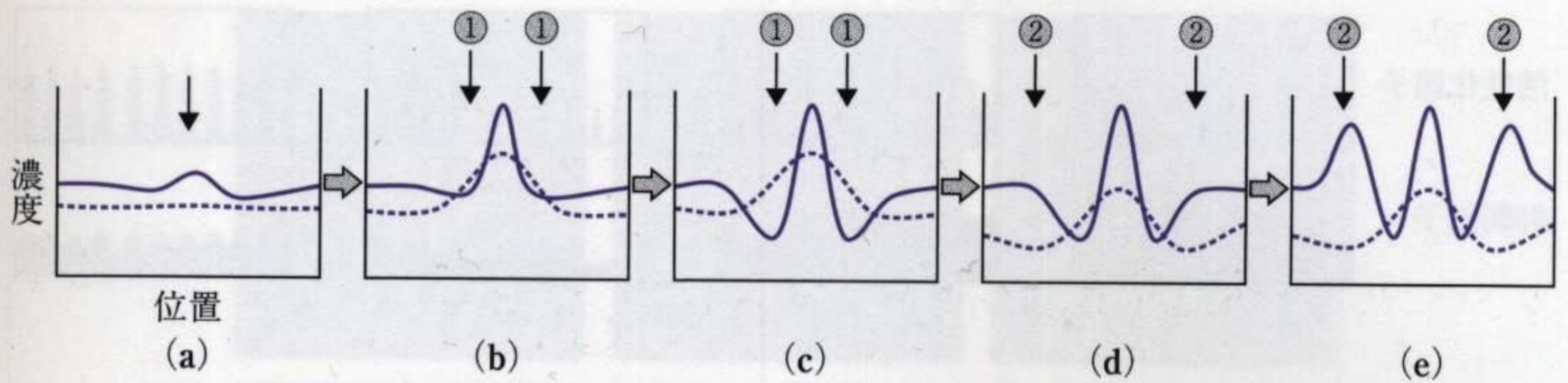


図 1-13 等間隔パターンができる原理.

実線がアクチベーターの濃度，点線がインヒビターの濃度を示す.

説明だけで理解することは難しい。しかし、実際に自分で計算機シミュレーションを動かして、波ができる様子を見れば、はるかに容易に理解することが可能である。筆者の研究室のホームページには、ネット環境で動くシミュレーターを載せてあるので、ぜひ波のできる過程を実感していただければ幸いである。また、もっといろいろな条件を試すことのできるシミュレーターのソフトも無償で配布している。いずれも、パラメータを自由に変えることができるので、移動波・定在波の両方の動態を観察することができる。

#### 4-2 反応拡散系でできる定在波の性質——自律性と自己修復能力

反応拡散系でできる定在波パターンには重要な性質が2つある。1つは、最終的にできる波の間隔は数式のパラメータ値のみに依存し、初期条件には依存しないことである。上の説明では、比較的平坦な初期条件からの波の形成を説明したが、図 1-14(a)のように完全にランダムな初期条件から始めても同じ間隔の波パターンができる。波の間隔を決めているのは反応の速度と拡散の速度の相対的な比率である。反応の速度を上げるか拡散の速度を遅くすると波の波長は短くなり、反応速度を遅くするか拡散速度を速くすると、できる波の波長は長くなる。

もう1つの重要な特徴は、自己修復能力があることだ。これは、どのような初期条件からでも同じ間隔の波ができることを考えれば当然のことではあるが、動物の形態形成現象への応用を考えると、非常に重要な性質である。なぜなら、多くの動物の初期発生において、人為的に攪乱<sup>かくらん</sup>を与えても、正しい形の成体ができ上がるからである。この自己修復を可能にする分子レベルの説明を、現代の生物学は持っていない。反応拡散系では、図 1-14(b)のように、できあがっ

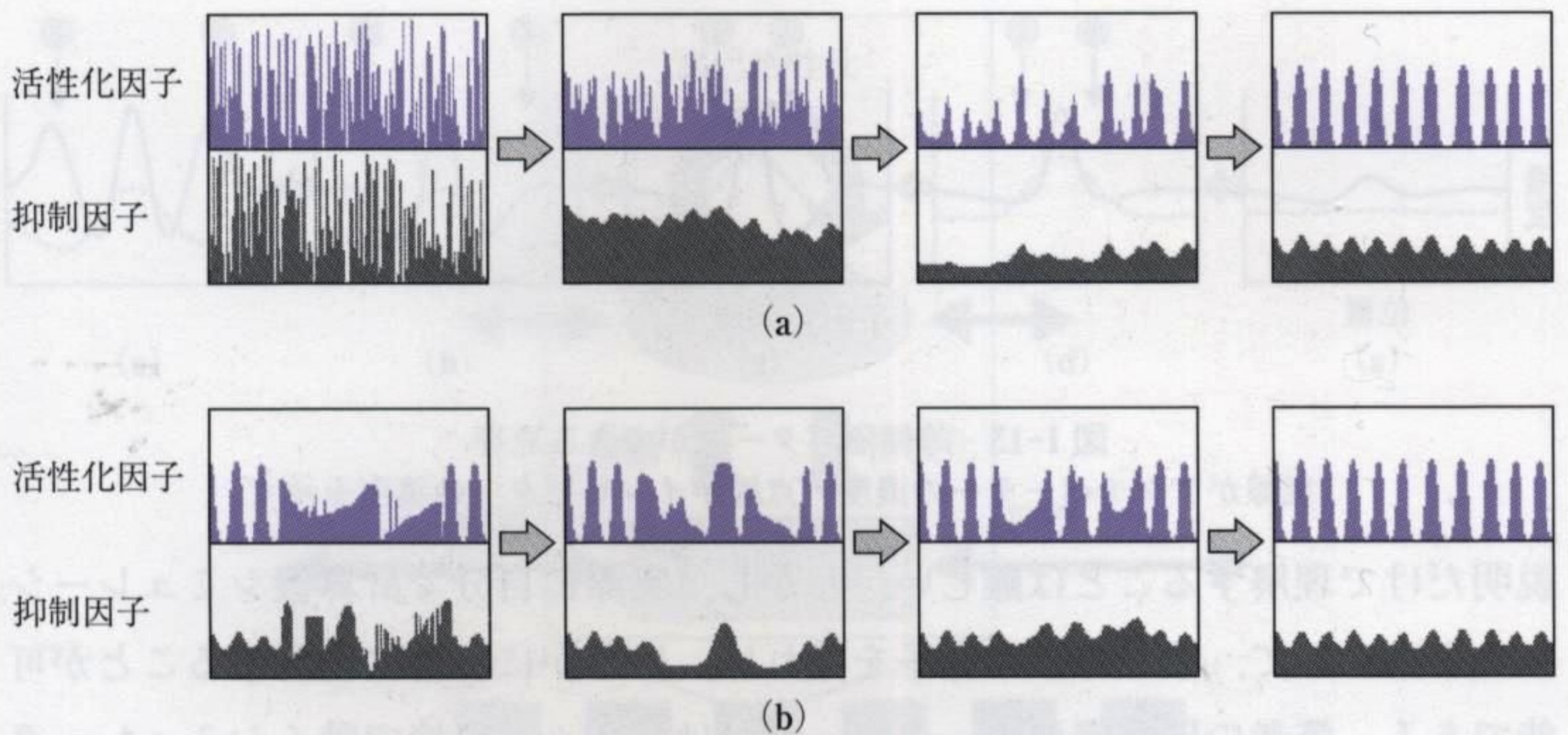


図 1-14 1次元の定在波パターン(チューリングパターン)形成のシミュレーション.

(a) ランダムな初期条件からのパターン形成.

(b) 人為的に乱したパターンからの再生.

たパターンを人為的に乱してやっても、すぐに自己修復が起こり、元のパターンに復帰する。修復の過程で等間隔でない波ができることもあるが、その場合でもそれぞれの波が横移動し、等間隔性を回復する。

#### 4-3 チューリング波が作るいろいろな2次元模様

移動波の場合、波が生きる場が1次元から2次元になると、同心円、らせんなどの意外なパターンが出現した。では、定在波パターン(チューリングパターン)の場合、どのような模様ができるだろうか。

図 1-15 に2次元のチューリングパターン模様を示した。色の濃さは、アクチベーターの濃度を表わしている。パラメータをわずかに変えただけのほとんど同じ式であるのにもかかわらず、多様なパターンを作れることがわかる。不思議に思われるかも知れないが、これらの異なって見える模様が、本質的には同じものであることが、同じ式で作った1次元のパターンと比較することで理解できるだろう。線模様の方角性に関しては、場に何らかの異方性(方向によって何らかの違いが存在する)を仮定するか、あるいは境界条件を設定すれば、波の方向を決めることができる。たとえば四角い場の上辺と下辺の近くにアクチベーターの濃度の濃い部分があると仮定すると、水平の縞になる。

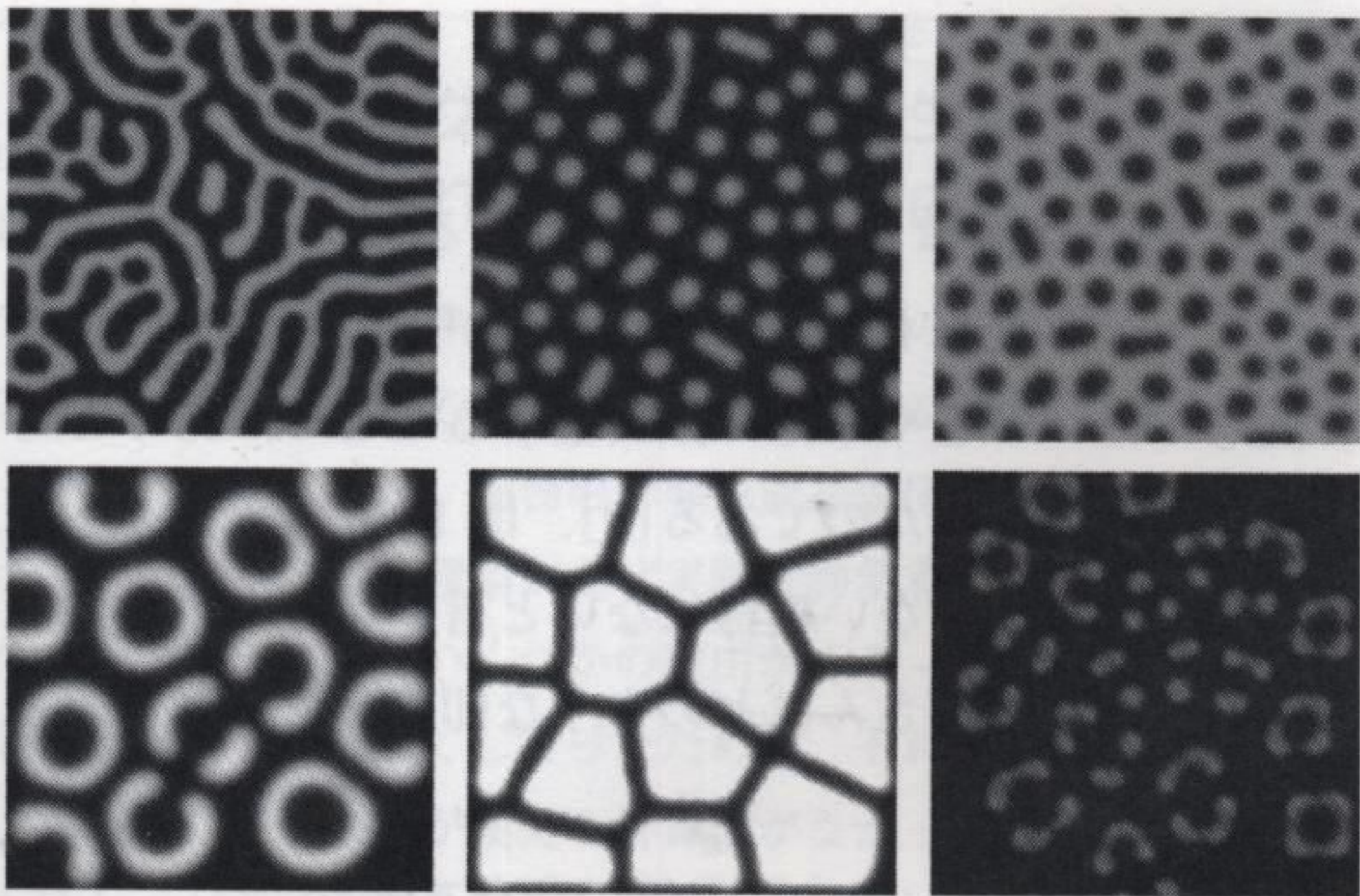


図 1-15 反応拡散系が作るいろいろなチューリングパターン。  
 同じ式を使っても、パラメータの値を変えると図のようないろいろなパターンを形成することができる。

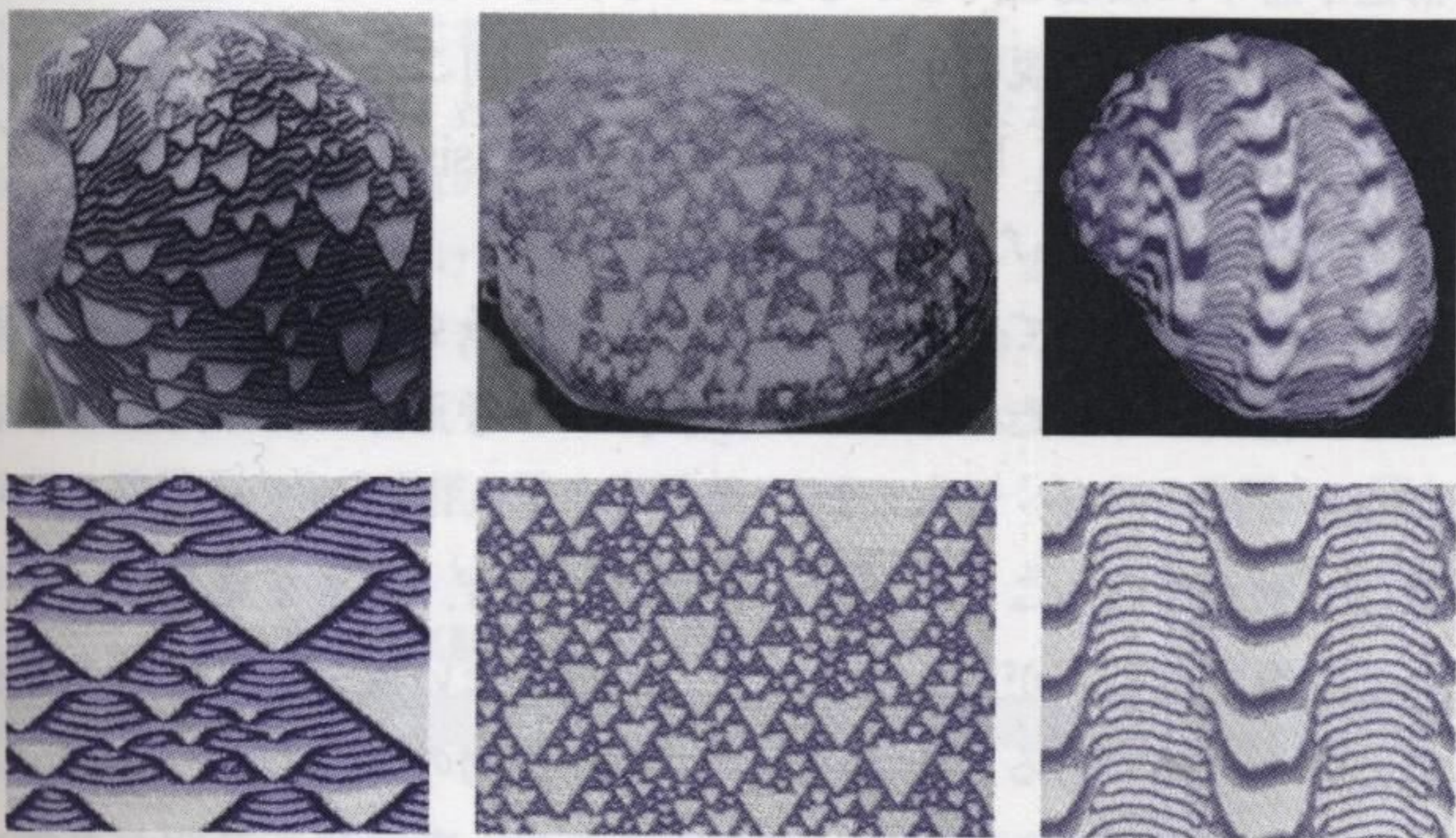


図 1-16 マインハルトによる貝の模様のシミュレーション。  
 簡単な反応拡散方程式のシミュレーションで、複雑な貝の模様(上段)に酷似したパターンが形成される(下段)。貝殻は、殻口に新しいカルシウムの結晶が付着していくことで成長する。模様はその成長部位で貝に固定される。したがって表面に見えている2次元の模様は、1次元の反応拡散パターンの時間経過である[9]。

動物の皮膚にできる模様の主なもの、斑点、縞、網目のどれかであるが、実際の皮膚模様を見ると、もっと細かいバリエーションがある。果たして反応拡散系は、もっと複雑な模様も作ることができるだろうか。10年ほど前に、ドイツの物理学者マインハルト(H. Meinhardt)がこの問題に挑戦した。彼は、反応拡散方程式をいろいろなやり方で微調整することで、ありとあらゆる貝の模様を作り出すことに成功したのである[9]。図1-16にそれを示す。この結果を見れば、反応拡散系でできない模様はないと言い切ってしまうのもよいように思ってしまうが、読者の皆さんはどのような印象をもたれるだろうか。

#### 4-4 チューリングパターンは生物の体に存在するか

これまで説明したように、チューリングパターンの性質は、動物の発生を説明するのにまさにうってつけである。初期条件に依存することなく、ありとあらゆる構造が勝手に出現し、しかも壊しても自分で元の形に回復してしまうのであるから、形態形成を説明する原理としては便利この上ない。もともとのチューリングの論文のタイトルも“The chemical basis of morphogenesis”(形態形成の化学的基礎)であった。

チューリング波によって動物の模様パターンの多くを作ることができるという理論からの指摘があったにもかかわらず、この考え方が長い間生物学者の間に広まらなかったのには、大きな理由がある。それは移動波と違って、チューリング波は「動かない」ことである。移動波の場合、動きを見れば誰でも「波がある」と理解することができる。しかし、動かない波を見て、波の存在を認知することは不可能である。チューリング波が動物の模様パターンをシミュレーションによって実現できるといっても、それは、そういう説明が可能であるということに過ぎず、万人を納得させる証明にはほど遠い。

#### 4-5 チューリング波の存在証明

くり返しになるが、チューリング波の理論が長い間ほとんど生物学者に認められていなかった原因は、波が動かないので波の存在を認知できないことであった。だとすれば、何とか波を動かすことさえできれば、存在を証明する重要な証拠になるはずである。上で説明したチューリング波の自己修復能力を思い

### チューリング波の理論が発生生物学の世界で 長い間知られていなかった理由

この章で紹介するように、非常にたくさんの動物の空間パターンが、チューリングの原理により作り出される。しかもそれらは、初期条件(プレパターン)を必要とせず、再生能力すらある。動物の形態形成を説明するのにこれほど都合のよいというか、ぴったりの基礎理論がなぜ実験生物学者の間では、長い間ほぼ無視されていたのか。そこには、いくつかの理由がある。第一には、チューリング自身が論文発表後直ぐに自殺してしまったために、それを広める時間がなかったこと、さらに当時は、一般の人が使える計算機がなかったため、計算結果を人に見せることもほとんど不可能であったことである。

1970年代に、何人かの数理学者、物理学者が反応拡散系による定在波パターン(チューリングパターン)形成を再発見し、さまざまな動物の形態、パターンと計算機シミュレーションによって得られるパターンが酷似していることを報告したが、それでも実験生物学者の反応は冷ややかであった。その理由の最大のものは「パターンが似ている」ということ以外に、根拠がなかったためである。化学反応が波を作り、それが体の形を決めるといのような、大胆な説を受け入れるのに、「似ている」というだけではさすがに無理がある。また微分方程式表記による数学的な表現に、生物学者がなれていないことも大きな要因であったと考えられる。生物におけるチューリング波の存在が誰にでもわかる形で示されたのは、1995年の熱帯魚の皮膚模様の変形が、シミュレーションの予測と一致したことによる[10]。その後、いくつかの形態形成の系で、チューリングの原理が働いていることを示唆する実験結果が得られている。

出して欲しい。ある等間隔パターンがチューリング波であれば、それは、壊しても元に戻るはずである。また、その元に戻る過程は、当然反応拡散系のシミュレーションで予測することができる。

このパターン修復の過程を一番簡単に見ることができるのは、やはり動物の皮膚模様である。何しろ、何の操作を加えなくても最初からパターンが見えているのであるから、観察するのが非常に容易である。波の動きを促すためには、波パターンに攪乱を与える必要があるがこれもほとんど手間は要らない。動物は黙っていても成長して大きくなる。成長は通常均等に起きるので、そのまま

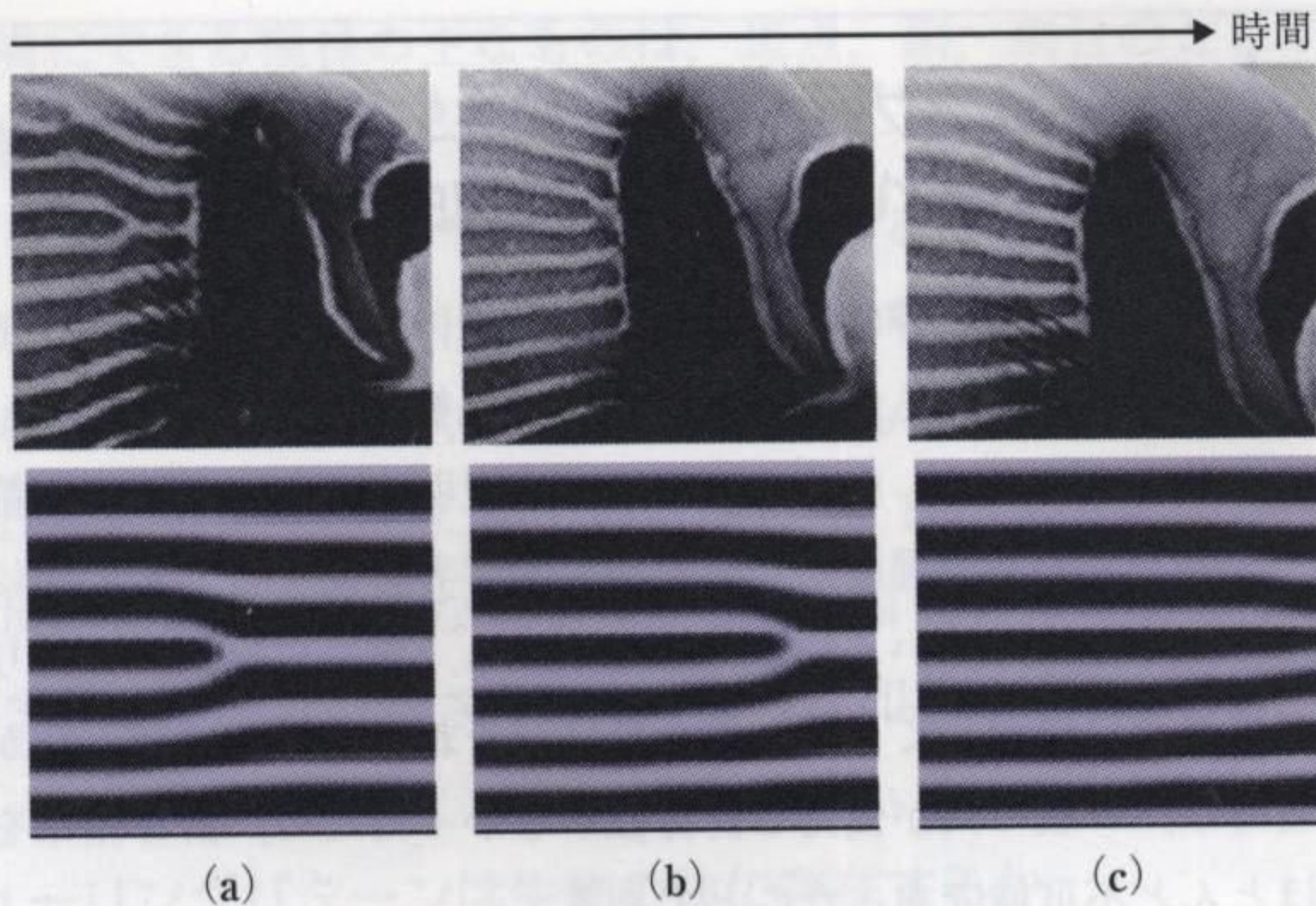


図 1-17 タテジマキンチャクダイの模様変化.

成長に伴い、縞模様の枝分かれ部分が水平にスライドし、その場所で縞が1本増え、縞の等間隔性が保たれる(上段). この動的な変化は、縞模様が固定したパターンでなく、常に等間隔性を保つように変化し続けていることを強く示唆する. また、このパターン変化が反応拡散原理によるシミュレーション(下段)と一致することから、チューリング波の存在を証明する実験結果となった[10].

にしておけば、縞模様の動物であれば縞の間隔が開いてしまう. しかし、もしそのパターンがチューリング波であれば、何とかして元に戻ろうとするはずである. その変化の仕方が、シミュレーションの予測とあう生き物を探せばよい.

図 1-17 が、最初に見つかった「動く縞模様」の例であるタテジマキンチャクダイの皮膚模様の変化である. 左の若い個体は体長 12 cm くらいで縞は 15 本程度、一方、右の成熟した個体は体長 30 cm くらいで縞は 40 本ほどである. どの大きさの個体を見ても、縞の間隔がほぼ同じなので、おそらく成長に伴い 1 本 1 本縞が増えていっているはずである. 実際にこの魚を飼って縞模様を観察すると、図 1-17(a) から (b) のように枝分かれ部分が水平に移動し、その結果として縞の数が増えていくことがわかる. また、この増え方は反応拡散系のシミュレーションで場を拡大していったときの変化と一致する(同図下).

さらに、似たような縞模様の動きを人的に誘導することもできる(図 1-18). ゼブラフィッシュの縞模様を構成する色素細胞の一部をレーザーを使って焼くと、色素細胞が再生してきて空白を埋める. その過程で、腹側の縞が湾曲しながら背側に移動していくという過程を見ることができる(同図上). これも計算

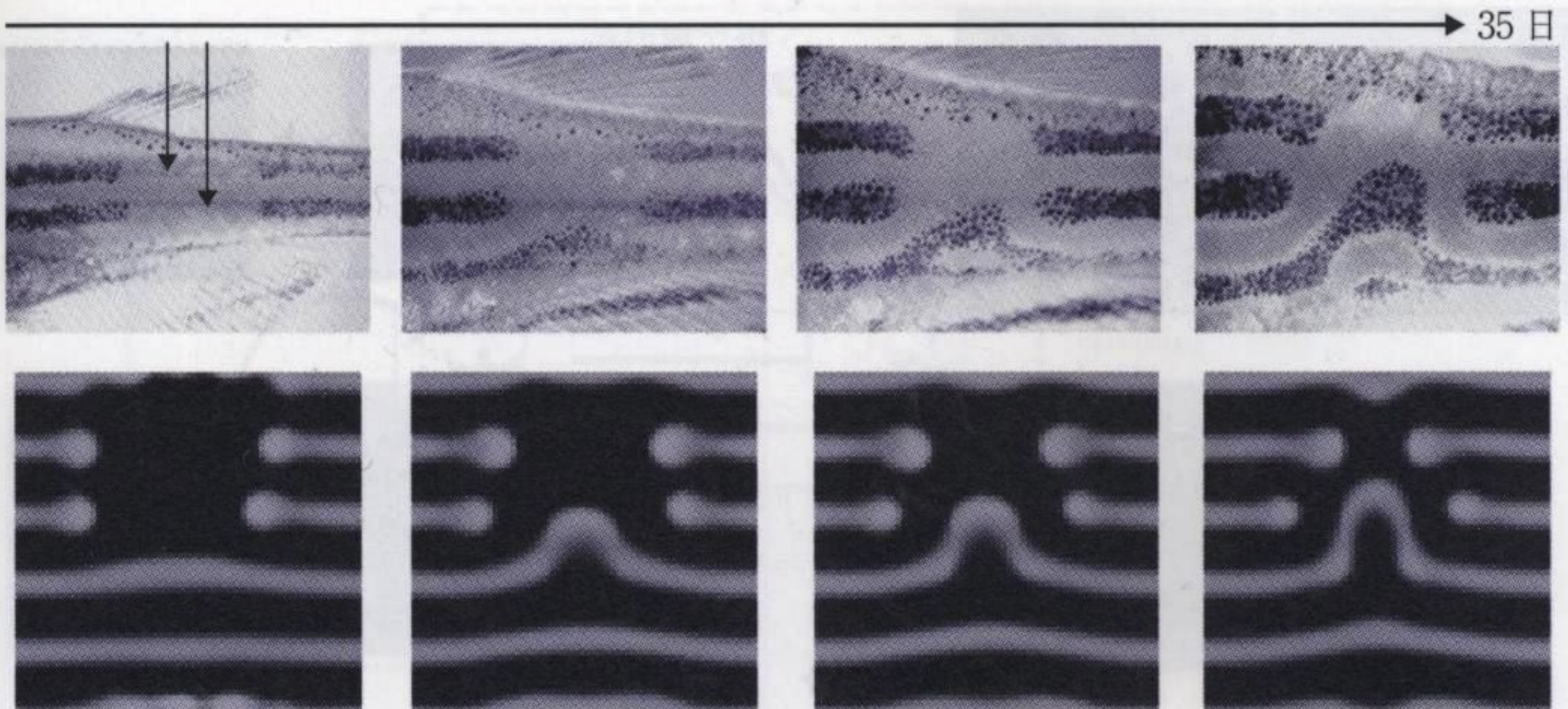


図1-18 レーザーによる色素細胞の消去により誘導された縞模様の動き。矢印に示す2本の黒い縞に存在する黒色素細胞をレーザーで消去し、その後もその領域に新生してくる黒色素細胞を消去し続けると、腹側の縞が湾曲しつつ背側に移動する(上段)。この複雑な変化も、反応拡散原理を使ったシミュレーションで予測した結果(下段)と一致している[11]。

機シミュレーションの予測(同図下)とぴったり一致する。以上のような実験結果から、少なくとも魚類の皮膚模様に関してはチューリング波がそのパターン形成の主要因であることが実験生物学者の間でもほぼ認められている。

#### 4-6 色素細胞の相互作用はチューリング波の形成条件をみたく

どのような細胞・分子の相互作用が動物の皮膚においてチューリング波を作っているかについては、現在研究の途上である。ただし、ゼブラフィッシュの皮膚模様については概要が判明している。ゼブラフィッシュの場合、縞模様は黒い色素細胞であるメラノフォアと黄色い色素細胞であるザンソフォアの2種類が、モザイク状に並ぶことによってパターンを作っている。これらは相互に生存・分化をコントロールし合っており、その結果としてパターンが形成される。

細胞間相互作用は、一部の細胞をレーザーで消去した後に起きる変化を見ることで推定できる。たとえば、図1-19(a)のように、メラノフォアがザンソフォアの領域に交じり合っている場所では、短時間でメラノフォアが消失するのに対して(対照群)、メラノフォアに接しているザンソフォアを消去すると、そのメラノフォアは生存を続ける。これは、近接状態ではザンソフォアがメラノ

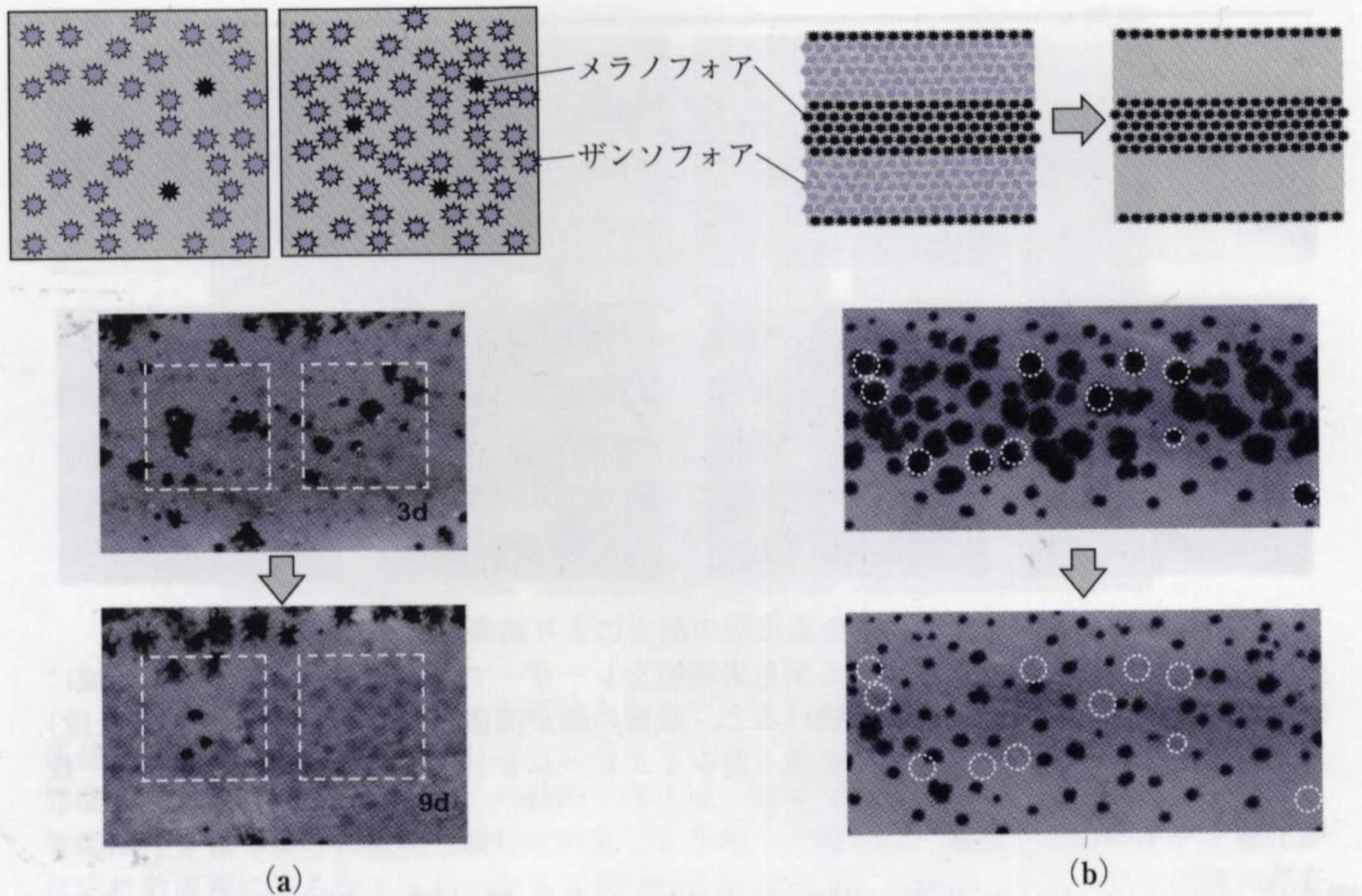


図 1-19 色素細胞間の相互作用を示す実験[12].

ゼブラフィッシュの生後約 3 週間の個体で，黒色素細胞(メラノフォア)，黄色素細胞(図では紫色で表示)(ザンソフォア)が混ざって存在している領域を選ぶ。

(a) 左の四角で囲まれた領域では，メラノフォアの直近に存在するザンソフォアをレーザーで消去してある。右は対照群。9日後，対照群のザンソフォアに囲まれたメラノフォアは死滅するが，直近にザンソフォアが存在しないメラノフォアは生き残る。この結果は，ザンソフォアが直近のメラノフォアを排除しようとしていることを示している。

(b) 広い領域でザンソフォアを消去すると中央の縞にあるメラノフォアが減少している。

フォアを排除しようとしていることを示す。一方，図 1-19(b)のように，中央の縞のメラノフォアをはさむ 2 本の縞のザンソフォアを消去すると，メラノフォアがある割合でアポトーシスを起こして死滅してしまう。先ほどとは反対に，メラノフォアの生存にザンソフォアが必要なのである。この場合，縞の真ん中においてザンソフォアに直接接していないメラノフォアもアポトーシスを起こすので，この効果は遠距離の効果である。

同様の実験をいろいろな組み合わせで行なうことで，色素細胞間には図 1-20 のような相互作用のネットワークがあることがわかった。これと，反応拡散系でチューリング波ができる条件を並べてみると，基本構造は同じであることがわかる。メラノフォアとザンソフォアは，互いに近距離で接していると，

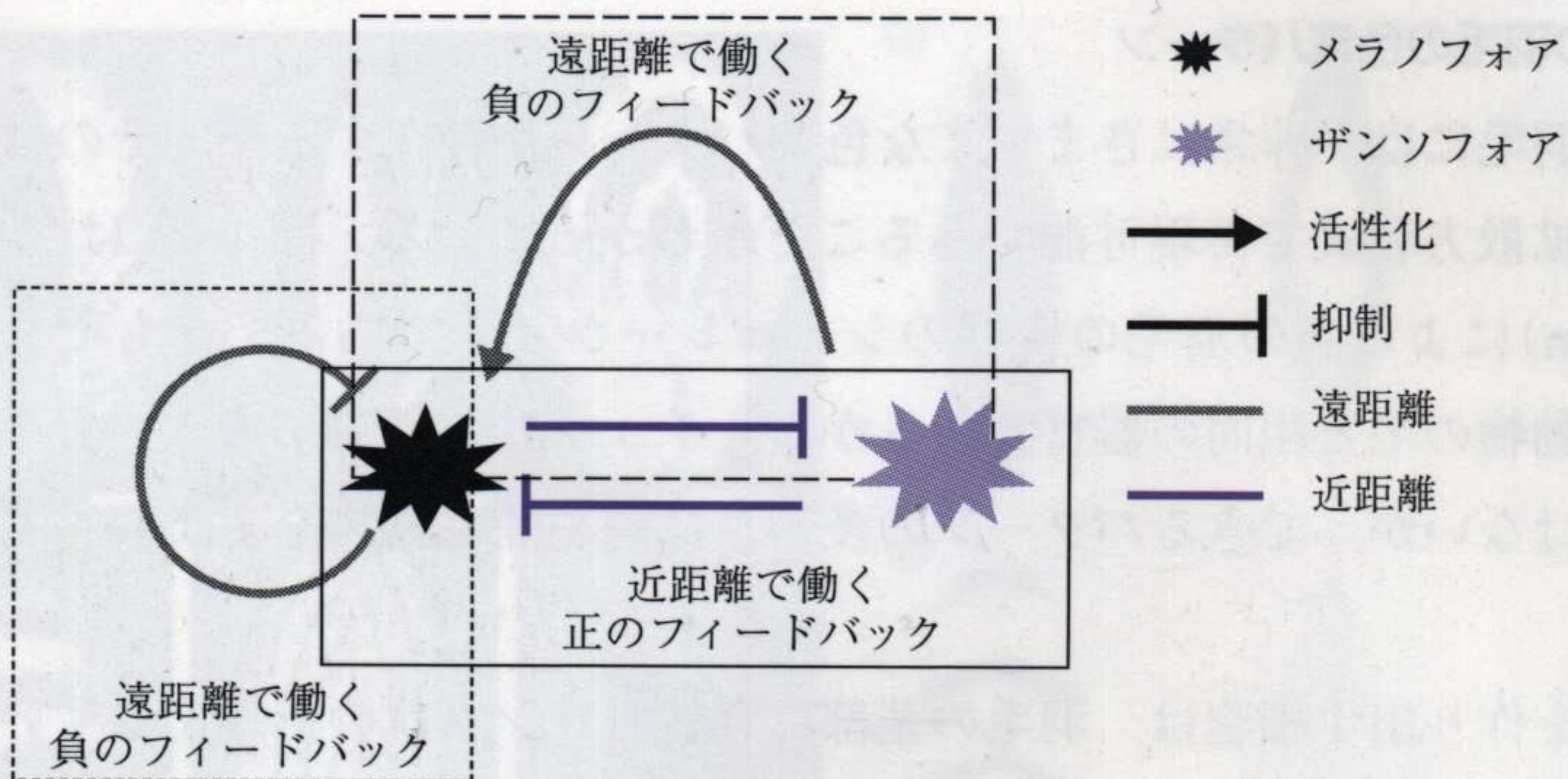


図 1-20 ゼブラフィッシュの皮膚模様における色素細胞間の相互作用ネットワーク。黒色素細胞(メラノフォア)と黄色素細胞(ザンソフォア)は、互いに生存・分化に影響し合い、パターンを作り上げる。近距離の効果と遠距離の効果は反対になる(ザンソフォアからメラノフォア)ため、全体としてチューリングパターン形成の条件を充たしている[12]。

相手を排除しようとする。この反応ループは、自分に戻ってくる間に2つの負の効果を含むため、全体として近距離で働く正のフィードバックとして作用する。メラノフォアが増えると、ザンソフォアが減りそのためさらにメラノフォアが増える。一方、細い点線で囲んだフィードバックループは、正の効果と負の効果を含み、全体として遠距離で作用する負のフィードバックになる。この2つを組み合わせれば、以前に説明したチューリングパターン形成条件とほぼ同じことになる。

#### 4-7 チューリング波が関与していると考えられるパターン形成現象

動物の体には、多くの繰り返しパターンが存在することから、それらの形成原理をチューリング波を使って説明しようという試みは、70年代から主に理論系の生物学者の間で盛んに行なわれてきた。実験生物学者の間では長い間あまり意識されてはいなかったが、最近になって、徐々に認知されてきた。その理由はいくつかあるが、分子生物学の解析技術、とくにルシフェリンやGFPなどのリアルタイム可視化技術により、多くの遺伝子発現が振動していることが明らかになったこと、魚類の皮膚模様においてチューリング波の存在が証明されたこと、ゲノム解析が終わり、生物学者が新しい概念を模索し始めたことなどがあげられる。魚の縞模様以外での研究例を以下に紹介する。

### (a) 鳥の羽毛の色素パターン

鳥の羽毛には、非常にさまざまな色素パターンが存在するが、そのほとんどが反応拡散方程式で再現可能であることがわかっている。図 1-21 はプルム (R. O. Prum) による鳥の羽毛の模様のシミュレーションである。そもそも、羽毛は哺乳動物の毛と相同の器官であるから、チューリング波ができてそれほど意外ではないが、できるパターンの多彩さは魚や哺乳動物を上まわるものがある。

羽毛を作り出す細胞は、羽毛の基部に存在しリング状の形態をしている。このリングで細胞が分裂し、分裂が終わった細胞は上に押し出されていくので、羽毛の長軸は時間経過を表わすことになる。先端部が古い細胞で、基部が新しい細胞である。成長のリングで色素産生の振動があり、しかも、それが同期していれば(図 1-4 のチューリングの解析結果の②の場合)、羽毛の軸と垂直の縞になり、移動波を作れば軸に斜めの、定在波を作れば軸に平行の縞になる。

しかも面白いことに、このようなパターンは、飼育されているニワトリの変種の中に見出すことができることから、単一の遺伝子の変異によるものである可能性が高い。残念ながら、これらの模様変異を起こす遺伝子は現時点でクローニングされていないが、ニワトリゲノムも公開されたことであり、今後の研究の進展が期待される。

### (b) 鳥の羽毛原基パターン

羽毛の内部でなく、皮膚の上に羽毛の原基がきれいに等間隔にできる原因も、反応拡散系によるものと考えられている。羽毛原基のパターンができるためには、真皮と表皮の相互作用が必要であるが、パターンそのものは真皮が作ることがわかっている。チョン (C.-M. Chuong) らは、真皮を一度ばらばらにした後、遠心機で寄せ集めたものを使っても、正常なパターンに近い原基パターンが作られることを証明した[13]。これは、真皮が等間隔パターンをゼロから作り出せることを示しており、チューリング波の関与を強く示唆する。この反応には線維芽細胞成長因子 FGF と骨形成因子 BMP がアクチベーター-インヒビターの役割を果たすという説が出されている。

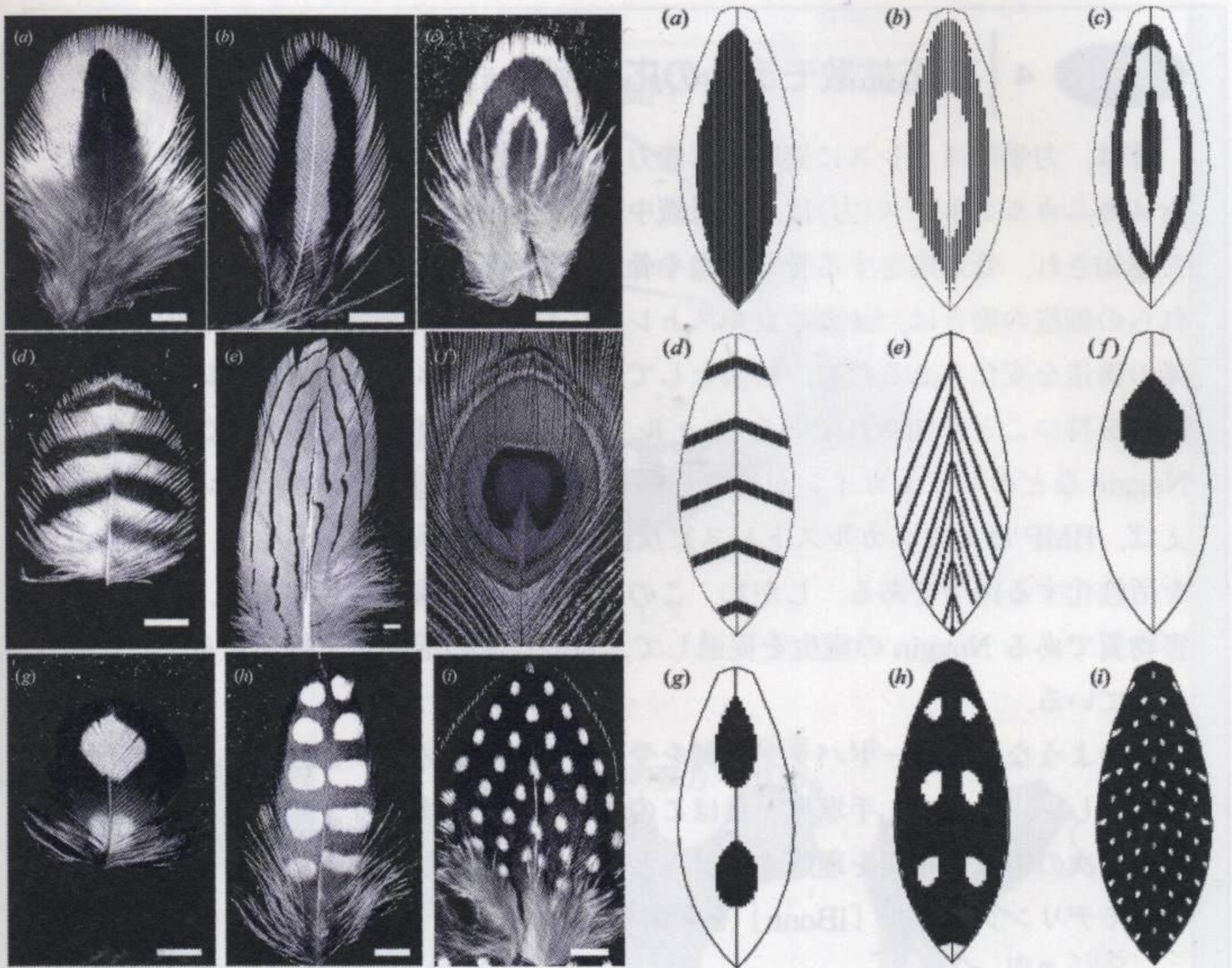


図 1-21 プラムによる、鳥の羽毛の模様と反応拡散系によるシミュレーション。  
 左側 3 列の羽毛の模様と右側 3 列のシミュレーションとが対応している。基本的に同じ反  
 応拡散方程式のパラメータを変えるだけで、いろいろな模様の羽毛が再現できている。  
 (Prum, R. O.(2002): *Proc. Biol. Sci.*, 269(1493), 781-92.)

### (c) 哺乳動物の左右軸

脊椎動物の左右は、原条のどちらかにのみ Shh や Nodal, Lefty などのシグナル分子が偏って発現することで成立する。一番最初に左右性を作り出す因子は鞭毛の回転による一方通行の細胞外液の流れであることがわかっている。しかし、流れによる方向付けがない場合でも Lefty などのシグナル因子は左右のどちらかにランダムに発現し、体が左右対称になることはない。濱田博司らは、この Lefty, Nodal の関係が、反応拡散系のアクチベーター-インヒビターと似ていることを実験的に証明し、左右性の確立にもチューリングの原理が働いているという説を提唱している [14].

## コラム 4 | 反応拡散モデルの応用例——骨梁構造シミュレーション

骨は、力学的ストレスに適応する能力を有した支持組織である。骨に与えられたメカニカルストレス(力)は、骨組織中の骨細胞が形成するネットワークによって感知され、骨形成をする骨芽細胞や骨基質を吸収する破骨細胞を制御する。これらの細胞の働きは、メカニカルストレスに対する抵抗を増すように骨内部の骨梁の構造を変化させるため、結果として骨はメカニカルストレスに適応した内部構造を持つことが知られている(ウォルフ(Wolff)の法則)。この過程で、BMP, Nogginなどのサイトカインが重要な働きをしていることがわかっている。たとえば、BMPはメカニカルストレスに反応して骨形成系細胞が産生し、自分自身を活性化する因子である。しかし、この局所因子が細胞に作用すると、今度は阻害物質であるNogginの産生を促進して、自分自身の活性化を抑制することが知られている。

このような、フィードバック制御を受ける細胞の働きは、直感的にとらえることが難しい。そこで、手塚建一らはこのようなフィードバック系と、骨の形態という高次の事象の相関を理解する試みとして、反応拡散系をもとにして、下記の骨リモデリングモデル「iBone」を考案した(図1-22)。

$$\frac{dA_i}{dt} = C_1 A_i + C_2 I_i + C_A + D_A \frac{d^2 A_i}{dx^2} - g_A + C_S S_i \quad (1)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = C_3 A_i + C_I + D_I \frac{d^2 I_i}{dx^2} - g_I \quad (2)$$

このモデルは、局所のメカニカルストレス  $S_i$  を有限要素法モデルを使って計算し、式(1), (2)によって仮想的な活性化因子/抑制因子の局所濃度 ( $A_i$  および  $I_i$ ) へと変換する。活性化因子と抑制因子の比がある閾値以上のときに骨形成が起き、それ以下の場合には骨吸収が起きると仮定して骨リモデリングを繰り返すと、力学環境に適応した骨の内部構造(骨梁構造)が再現できる。

### 参考文献

Tezuka, K., Wada, Y., Takahashi, A., Kikuchi, M. (2005): Computer-simulated bone architecture in a simple bone-remodeling model based on a reaction-diffusion system. *J. Bone Miner. Metabol.*, **23**, 1-7.

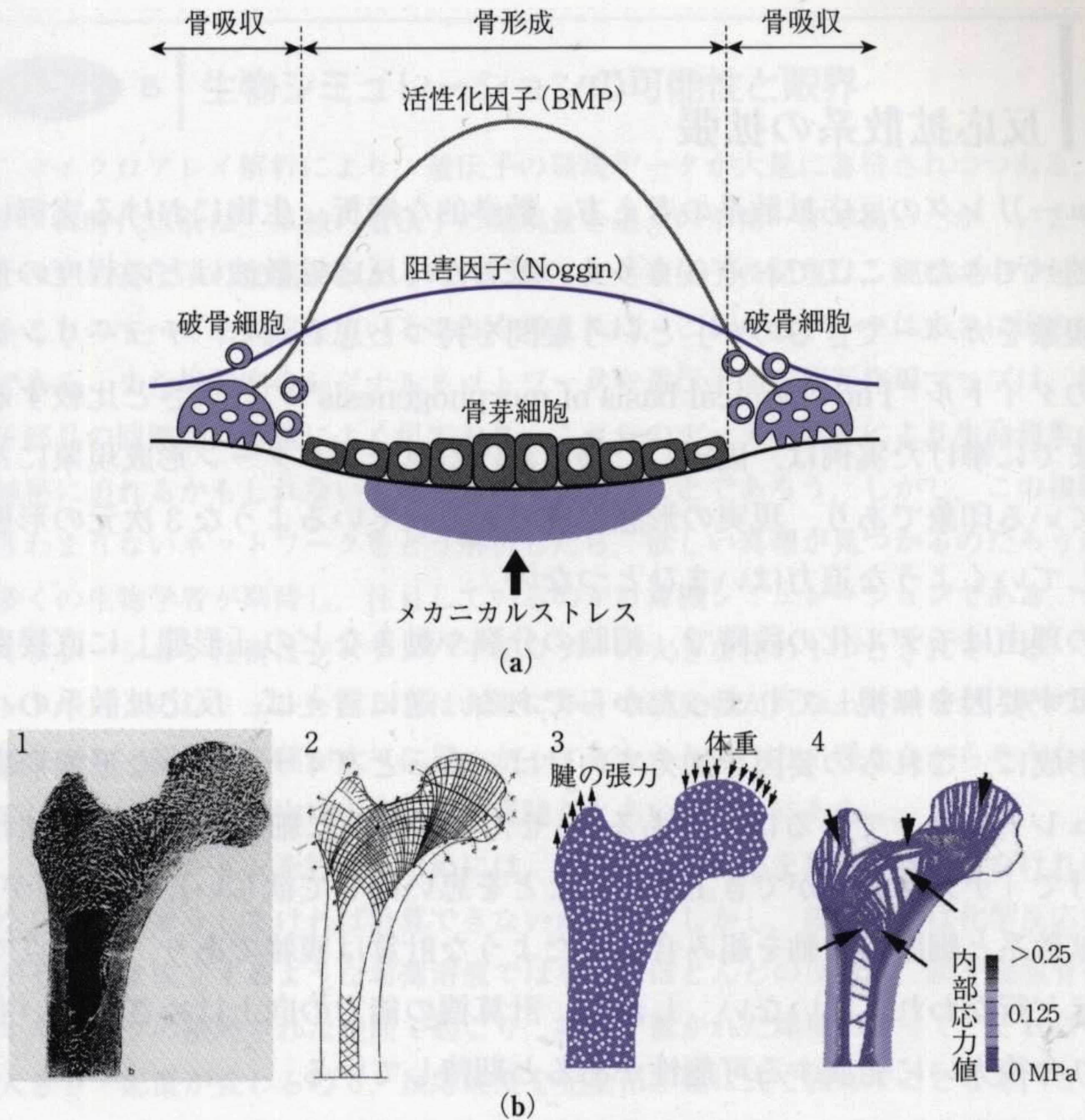


図 1-22 iBone の概念図.

- (a) メカニカルストレスに骨芽細胞が応答し、自己を活性化する因子(BMP)と阻害する因子(Noggin)を放出する. 2種類の分子の反応と拡散により、骨芽細胞の活性化している周辺で、破骨細胞が活性化する.
- (b) 実際の大腿骨の骨梁構造と iBone が生み出した骨梁のパターン.
- 1: 大腿骨(ヒト), 2: 大腿骨の骨梁パターン, 3: iBone の初期値と加える力, 4: iBone の計算結果, 実際の大腿骨に見られる骨梁パターン(矢印)が形成されて、内部応力の分布がなめらかになっている.

## 5 反応拡散系の拡張

チューリングの反応拡散系の考え方、数学的な解析、生物における実例について述べてきた。ここでおそらく多くの読者が「反応拡散波はどの程度の形態形成現象をカバーできるのか」という疑問を持つと思われる。チューリングの論文のタイトル“The chemical basis of morphogenesis”の壮大さと比較すると、これまでに挙げた実例は、固定した場における単なるパターン形成現象にとどまっている印象であり、現実の形態形成で起こっているような3次元の形態が成長していくような迫力はいまひとつない。

その理由はモデル化の段階で、細胞の分裂や動きなどの「形態」に直接変化を及ぼす要因を無視してしまったからである。逆に言えば、反応拡散系のパターン形成に、これらの要因を加えていけば、もっとダイナミックな形態形成がシミュレーションできるはずである(らせんの移動波に細胞の走化性が加わっただけで「ナメクジ」ができ上がったことを思い出して欲しい)。残念ながら、反応拡散系と細胞の挙動を組み合わせたような計算は複雑であり、現時点ではそれほど行なわれてはいない。しかし、計算機の実力の向上はめざましいものがあり今後大いに発展する可能性があるかと期待している。

## 6 数理モデルと生命現象の理解

複雑な「システム」の全体の挙動を理解・予測するときには、どうしてもシミュレーションに頼らざるを得ないが、シミュレーションをするには、まず現象を数式で書き表わさなければならない。このステップが数理モデル化である。実際に起きている現象はきわめて複雑・多様であり、すべてを式に取り込むことは現実的に不可能である。当然、現象の中でも重要なものだけを計算し、他の要素は無視することが必要となる。

この章で説明した反応拡散系の場合、シグナル伝達因子の「反応」と「拡散」以外の細胞の特性をすべて無視することで、逆にパターン形成の必須条件である「近距離で働く正のフィードバックと遠距離で働く負のフィードバッ

## コラム 5 | 生物シミュレーションの可能性と限界

マイクロアレイ解析により、遺伝子の発現データが大量に蓄積されつつある。ゲノム時代以前は、単独の遺伝子の発現量を追うのが精一杯であったが、いまやすべての遺伝子の動態がわかる時代になった。遺伝子の発現は、細胞の中で起きることのすべてを規定していることを考えれば、これらのデータはまさに宝の山である。また細胞内のシグナルネットワークや遺伝子間の相互作用マップは、電子部品の回路図に非常によく似ており、これらのデータの解析により生命現象の神秘に迫れるかもしれないと考えるのも妥当なことであろう。しかし、この複雑きわまりないネットワークをどう解析したら、欲しい真理が見つかるのだろうか。多くの生物学者が期待し、注目しているのが計算機シミュレーションである。シミュレーション技術はシステムバイオロジーの大きな柱の1つとされている。ネットワークのシミュレーションは非常に多くの研究者が行なっているが、その解析により、新たな真理が次々に見つかってきたかという点、残念ながらそうなっていない。その理由は生命現象の複雑さとあいまいさにある。

シミュレーションを行なうためには、それぞれの反応を数式で表わさなければならない。そうしなければ計算できないからだ。しかし、細胞の中は化学反応式がそのまま成立するような希薄溶液ではない。ほとんどの反応は、膜や細胞骨格、オルガネラの限局された空間で起こり、細胞が置かれた環境によって、それらの大きさ・配置が変わるので、反応速度を完全に正確に式で表わすことなど、とてもできない相談である。だから、それぞれの数式はどうがんばっても「粗い近似式」ということになり、そのような不確かなものを何百と集めてネットワークシステムの動態を計算したところで、予測などできようはずがない。式のパラメータの値を実測して、現実的な式に近づけることは可能だろうが、複雑な系では、パラメータ値のわずかな違いがまったく異なる挙動を生んでしまい、起こっている現象を「説明」することはできても、有意義な予測を導き出すことはきわめて難しい。

それでは、シミュレーションは役立たずかということ、そうでもない。現象の挙動をうまく抽象化し表現できる数理モデルと組み合わせることで、非常に有用な手段となりうる。この章で紹介している「反応拡散系」は、自発的なパターン形成を理解するうえで、パターン形成が起きるためにはどのような条件が必要かをあらかじめ与えてくれる。また、反応拡散系のシミュレーションで発生するBZ波、チューリング波の性質は、式のわずかの違いや、パラメータの値が変化して

もほとんど変わらないため、定性的な予測が可能である。ゼブラフィッシュやタテジマキンチャクダイの模様変化の予測は、チューリング波が共通して持つ性質を利用して行なっているために、基礎となる分子メカニズムの解明がなくても正しい結果を導き出せている。

ク」を導くことに成功している。モデル化の段階で不必要な要素を取り込んでしまうと、計算がむやみに複雑になり、また、小さな誤差が増幅されたりしてまともな計算結果を生まない。必要不可欠な、しかも最小限の要素のみを取り込んだシミュレーションがもっとも有用な結果を生む。

しかし、その取捨選択の判断はどのような基準でしたらよいのだろうか。もともと「原理がわからない」から研究しているのである。必要最小限の要素だけを選ぶなんて、答えを知っていない限り無理ではないのか。

残念ながら、その通りかもしれない。だから、数理モデル化は難しい。しかし、この難しさは数学的な難しさでなく、生物学者として何が本質的で重要な要素であるかを見抜くことができるかどうかという難しさである。この点を数学者、物理学者に求めることは(チューリングのような正真正銘の天才は別であるが)できないので、生物学者自身のインスピレーションに頼らざるを得ない。したがって、今後も生命科学研究は、実際の生き物を目にしている実験生物学者が主導権を握り続け、計算が得意な数学者・物理学者の脇に追いやられるということは(おそらく)ないはずである。モデル化もシミュレーションも、生物学者が恐れるほど難しい技術ではない。ぜひ思い切ってチャレンジしていただければと思う。