

## 発生における位置情報形成の原理

近藤 滋

動物胚におけるパターン形成の原理としては、Wolpertによる濃度勾配モデルが通常用いられることが多い。しかし最近、再生現象や形態形成のロバストネスを説明できるモデルとして、Turingの反応拡散モデルに注目が集まりつつある。2つのモデルは、対立するものとして語られることが多いが、モデルをよく検討してみれば、濃度勾配モデルは反応拡散モデルの特殊な場合と考えることができる。反応拡散モデルが本当に動物のパターン形成の原理として使われているかどうかについては、いくつかの実験系で分子レベルの解析が続けられており、10年以内には結論が出ると期待される。

▶▶KEY WORDS : 濃度勾配 位置情報 パターン形成 Turing

### ■はじめに■

動物の形態形成が正確に起こるためには、個々の細胞が胚における自らの位置を正確に知る必要がある。そのため、「胚がどのようにして位置情報を作り出し」「個々の細胞がどうやってそれを読み取るか」が、発生学にとって最も重要な問題の一つとなっている。位置情報形成の原理として広く認められているのは、Wolpertによって提唱された、いわゆる濃度勾配モデル（あるいはFrench Flag Model）である。この原理は単純で理解しやすいため、多くのパターン形成現象の説明に使われているが、単純な分、能力的な限界があり、すべてをこのモデルで説明することはできない。なぜなら、Wolpertのモデルでは、卵の初期条件への依存度が強すぎて、プラナリアや両生類の初期胚でみられるような、調整的な形態形成現象を説明することができないからである。本稿では、Wolpertの濃度勾配モデルを理論的に検証し、その問題点、限界について述べる。そして、その不足を補う原理であるTuringの反応拡散モデルについて解説する。

これについて詳しく検討したい。

Wolpertのモデル<sup>1)</sup>では、モルフォゲンという位置情報分子の存在を仮定し、

(1) 胚の一部がモルフォゲンを放出する。モルフォゲン分子は、拡散により胚の中に安定した濃度勾配を形成する。

(2) 個々の細胞は、その位置におけるモルフォゲンの「濃度」から、自分の位置を知る。

という2つの部分からなっている。細胞が読み取るのは、あくまでモルフォゲンの絶対濃度であり、「勾配」ではない。このモデルをわかりやすくフランスの国旗を使って説明したので、別名「French Flag Model」とよばれる(図1)。勾配ができる場所の説明をWolpertの教科書(Principle of Development, 2nd ed.)から引用してみよう。

In the case of French Flag, We assume a source of morphogen at one end and a sink at the other end, and that concentrations of morphogen at both end are kept constant but different from each other...<sup>1)</sup>

### I. Wolpertの濃度勾配モデル

現在の分子発生学において、発生学者のWolpertが1970年代に提唱した濃度勾配モデルが、パターン形成現象を理解するうえでのドグマとなっているので、まず

濃度勾配ができる場の端に、モルフォゲンの放出源を置くわけであるが、もうひとつの端にシンクを置くとなっている。シンク？ 台所の流しのことをこういって、あまり聞きなれない言葉である。

Shigeru Kondo, 名古屋大学生命理学・理研CDB E-mail: skondo@bio.nagoya-u.ac.jp <http://www.bio.nagoya-u.ac.jp/~z3/index.html>  
Principle of pattern formation in morphogenesis

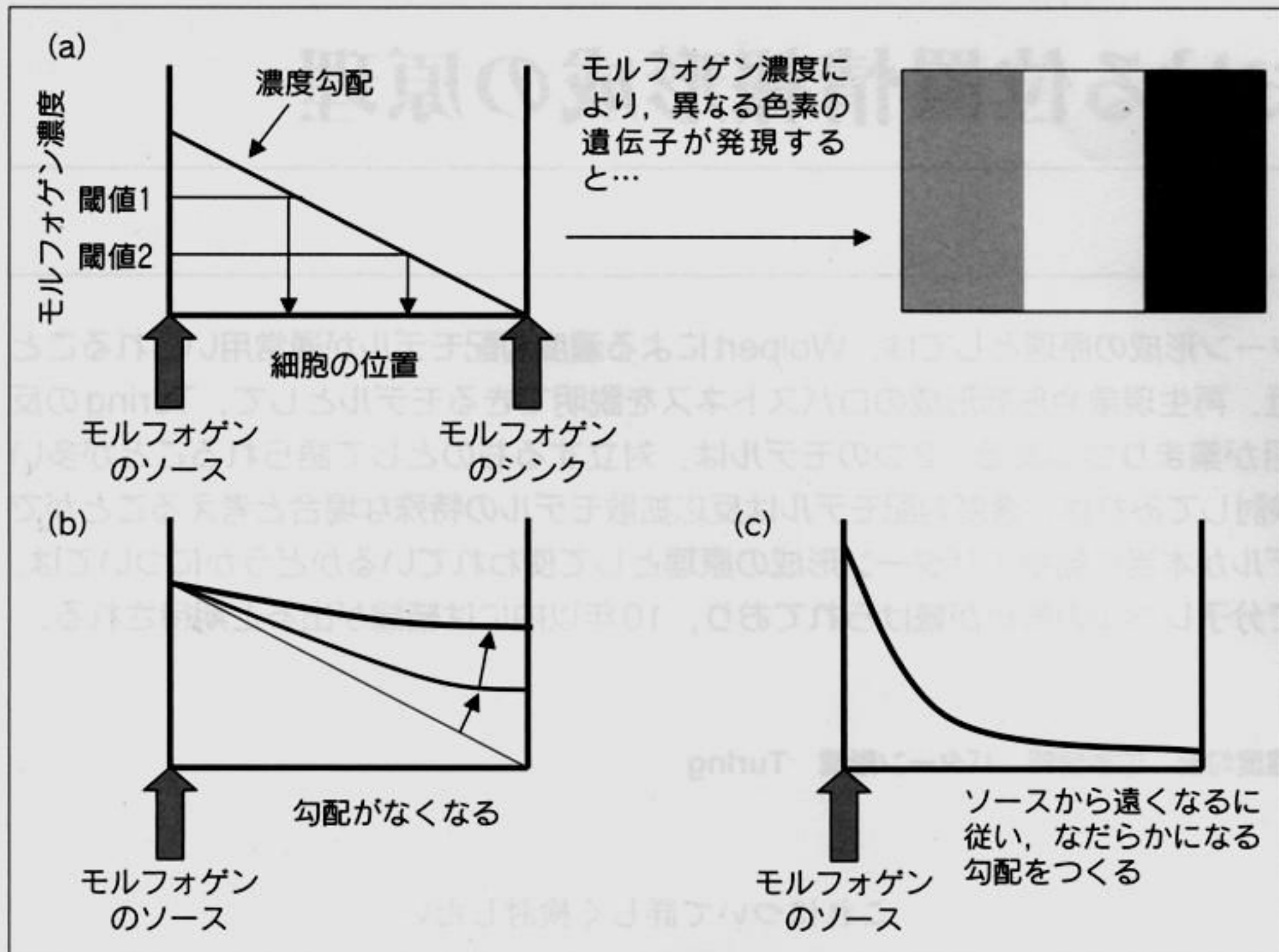


図1 French Flag Model

(a) オリジナル  
 (b) シンクがなくなった場合  
 (c) シンクはないが、モルフォゲン分子が、一定の速度で分解する場合  
 [口絵20 (p.500) 参照]

実は、ほとんどの人は意識していないが、シンクはFrench Flag Modelの直線的な勾配をつくるために絶対に必要なのだ。シンクのはたらきは、場の一方の端で、モルフォゲンを低濃度に保つことである。図1においては、右端の濃度は0であるから、シンクは拡散によって流れてきたモルフォゲンを一瞬にして消滅させるはたらきをもたねばならない。「そんな細胞は聞いたことがない」と思う人も多いだろう。にもかかわらず、シンクの存在を仮定しなければならない理由は、シンクがなかった場合を考えてみればすぐにわかる。シンクがないと、モルフォゲンがたまってしまい、濃度勾配そのものが維持できないのである(図1b)。

モデルでは「拡散によって濃度勾配ができる」というのが、「拡散」は常に濃度差を「消す」方向にはたらくものである。Wolpertモデルで濃度勾配を維持している原動力は、ソースとシンクの「濃度差が物質の拡散に抗して一定に保たれるという仮定」のためである。シンクがなければ、分子の総量がどんどん増えていって濃度勾配がすぐになくなってしまふ。川をせき止めると、ダムができてしまい水面の高低差がなくなるのと同じ理屈である。問題は、シンクのような効果をもつ細胞など、ほとんどの場合には存在しない(あるいは、見つからない)ことである。これではこのモデルを使うことができなくなってしまう。困った。何か、シンクを使わずに分子を減らす方法はないだろうか？

もっとも簡単かつ不自然でないのは、「モルフォゲン分子が一定の速度で分解していく」という条件を加えることである。この仮定により、放出源における生産量と、系全体の分解量がつりあった時点で安定した濃度勾配が成立する(図1c)。

理論としては、このほうが、現実に存在しないシンクを使わなくてよいためシンプルであり、問題も少ないと思うのだが、Wolpertはシンクにこだわっている。その理由は、おそらく分解を想定したモデルがつくる濃度勾配の形状が気に入らないからである。図1cを見ればわかるように、この方法でつくった濃度勾配はソースの近くで傾きが大きく、そこから離れるに従って急速に緩やかになる。この勾配から得られるイメージは、「ソースから離れた場所では、なだらかすぎて、位置情報としては使えない」、であろう。おそらくWolpertはこのようなイメージを嫌って、モデルにシンクを使うのだと思う。

そんな細かいことは、どうでもいいじゃないかと思う人も多いかもしれない。しかし、シンクのあるなしで勾配の形状が大きく異なり、そのために実験結果の解釈が変わることも結構あるのである。たとえば、胚の一部に拡散するモルフォゲン分子Aのソースがあり、それに応答する遺伝子Bが、中濃度のAによって誘導される、という場合を考えてみよう(図2)。ここで、モルフォゲン遺伝子Aの一方のアレルが変異を起こして、不活性になったとする。当然モルフォゲン分子Aの生産量も半分にな

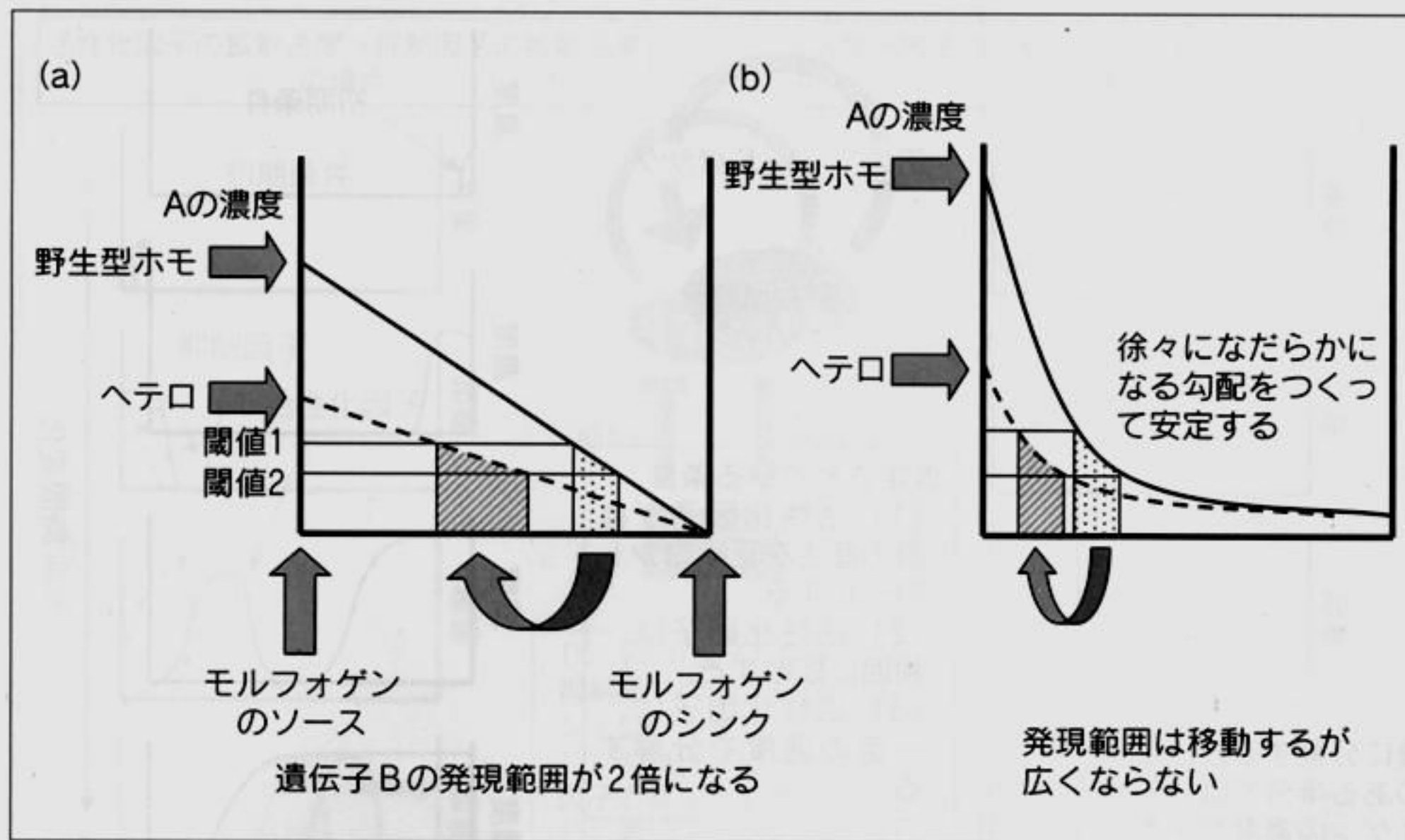


図2 モルフォゲンの産生量が半分になった場合の応答遺伝子の発現領域変化

(a) シンクのある場合  
(b) シンクなしで、モルフォゲンが分解する場合

なる。さて濃度勾配がどうなるか？ シンクがあれば、勾配は図2aのようになり、遺伝子Bの発現領域は2倍の広さになる。逆にシンクがなく、分子Aが一定速度で分解するという条件であれば、遺伝子Bの発現領域の幅は一定のまま、発現位置がずれるという結果になる(図2b)。

実をいうとこの例は、ある著名な発生学者(海外)のプレゼンテーションから採ってきたものである。その先生は、ある応答遺伝子の発現領域が倍くらい広がった理由を、直線的な濃度勾配の図を使って説明していた。しかし、この先生はシンクがなければ直線的な勾配ができないことをまったく知らない。だから、全然説明になっていないのだが、本人は説明できている気になってしまうのである。このような勘違いが起きる最大の理由は、Wolpertがモデルの説明に、現実的にはありそうもない直線的な勾配を使ったことにある。言葉や数式による説明よりも、図による直感的な説明のほうが与えるイメージが強いため、つい誤解が生じる。単なる濃度勾配とはいえ、実際は多くの人が思っているほど単純なものではないのである。

## II. Wolpertモデルの弱点

上に述べたような誤解も一部にあるが、Wolpertモデルが直感的にわかりやすく、多くのパターン形成現象の説明に使えることは確かである。しかし、このモデルだけで形態形成現象一般を説明しようとする、次の2つの大きな問題が生じる。

- (1) 調整的な発生(再生)を説明できない。
- (2) 後期発生のための位置情報も、すべて卵にある濃度勾配に依存することになってしまう。

このような問題が出てくるのは、Wolpertモデルでは、モルフォゲンをつくる細胞(器官)と拡散が起こる場の細胞を分けてしまい、後者から前者へのはたらきかけがないとしたことによる。上にも記したが、安定な勾配をつくるには、ソースにおけるモルフォゲンの産生量が一定であることが、前提条件となる。しかし、モルフォゲンの産生が一定ということは、パターン形成の起こっている「場」に変化が起こった場合、修正することができないということでもある。

プラナリアは、半分に切断しても前半部、後半部の両方から完全な前後軸をもつ個体が再生することで知られている。この前後軸が、Wolpert式の濃度勾配で維持されていると仮定し、切断実験を行ったときに濃度勾配がどのように変化するかを考えてみよう(図3)。前半分は、モルフォゲン分子が流れていく先がなくなるので、全体で濃度の上昇と勾配の平坦化が起こる。後ろ半分は、ソースがなくなってしまうために、速やかに勾配が消滅する。(勾配を成立させるには、拡散とともにモルフォゲンの自己分解は必要。)この状態から、前後とも元の勾配を作り出せるようなメカニズムを考えるのは相当厄介である。Wolpertの教科書には、複雑な仮説が載っているが、正直いって理論的な検討に耐えるものではない<sup>2)</sup>。

上記の実験のような極端な場合でなくても、肺の環境の違いなどにより、パターン形成には常に一定の誤差が生ずると考えるのが自然であろう。後期の発生の濃度勾配

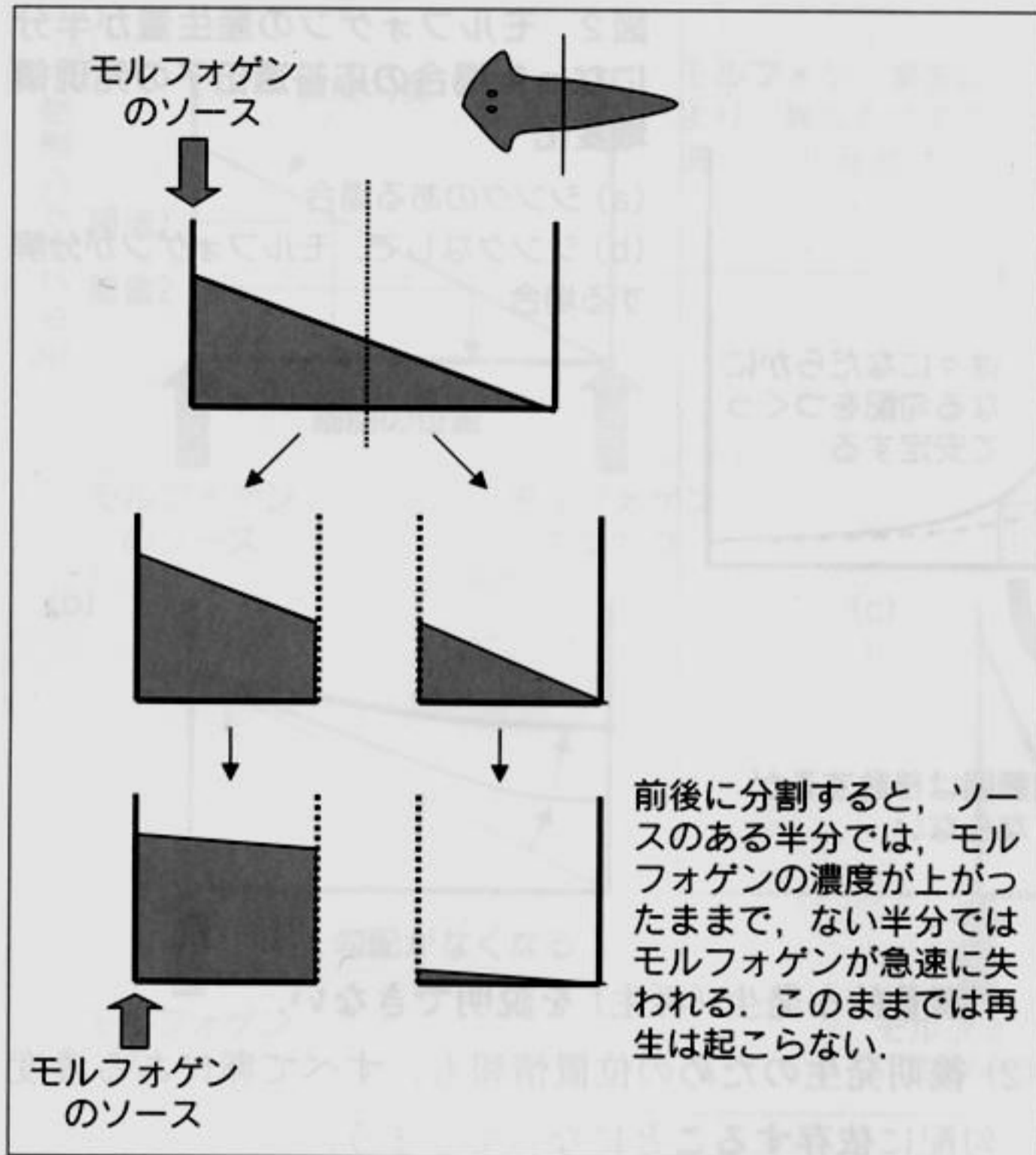


図3 前後に切断した場合のモルフォゲン濃度の変化 (Wolpert モデル)

配は、初期発生でつくられた形態 (ソース) に依存するのであるから、修正が起こらないと、誤差がどんどん拡大されてしまい、成体で正しい形態を保つことが不可能である。したがって、形態形成現象の一場面だけでなく、卵から成体までを説明しようとするとき、どこかに「攪乱に対して安定」なメカニズムをもってこなければならない。

### III. Turing モデル

以上、いわゆる濃度勾配説の能力的な限界を説明してきたのであるが、「新たな原理」が必要といわれても、釈然としない読者も多いかもしれない。

「胚の中の細胞がやっていることは、所詮、分子的なシグナルのやり取りであり、それ以上のものではない。それでも発生はちゃんと起こるじゃないか？」

まったくそのとおりである。ではなぜ濃度勾配説にはこんなにも能力的な限界があるのだろうか。それは、過剰の単純化をしてしまっているからである。具体的には「ソースと拡散が起こる場を切り離したこと」がもっとも大きい。

各細胞がモルフォゲン分子を産生できるという条件を

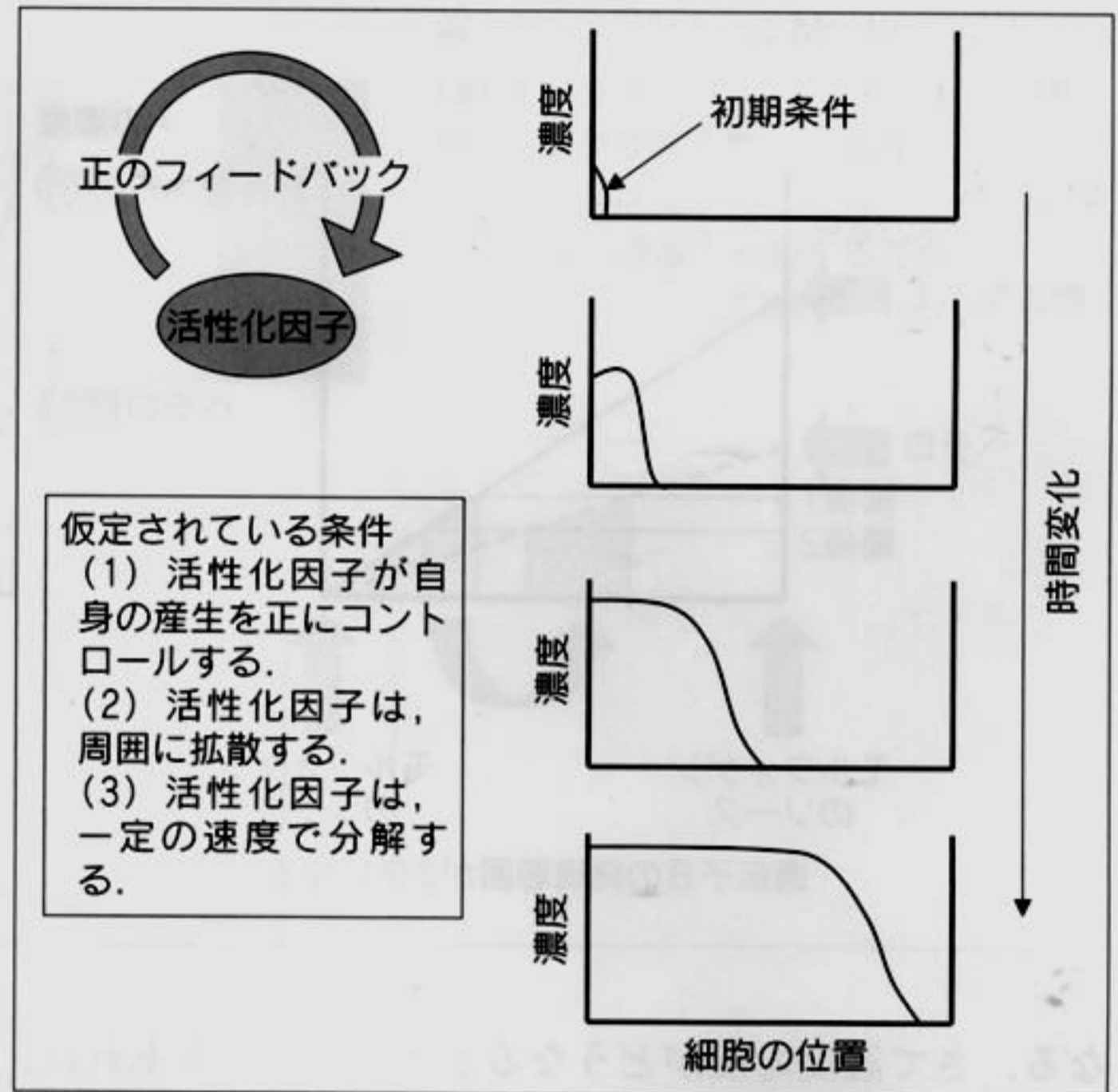


図4 細胞がモルフォゲンを産生する場合：その1

加えるだけで、系は動的な挙動をもち始め、自律的で自己修正能力をもつ濃度勾配をつくる能力を獲得する。(その代わりに、その挙動を頭で想像するのは多少厄介にはなるが……) そして、この考え方こそが反応拡散モデル (Turing モデル<sup>34)</sup>) とよばれるものにほかならない。以下、どのようにして「攪乱に対して安定な濃度勾配が「自律的 (外部からの助けなし)」につくられるのかを解説しよう。

まず、細胞によるモルフォゲン分子の産生であるが、産生速度が一定でなく、その細胞が受ける何らかの分子シグナルの量に依存すると考える。一番簡単なのは、オートクラインで自分自身の分子生産が活性化される場合である (図4)。自分の刺激で自分自身の生産を活性化するわけであるから、このモルフォゲンを「活性化因子」とよぶことにしよう。さて、何が起こるだろうか？ 適当な初期条件をおいて、頭の中でシミュレーションしてみよう。

初期条件として、場の左端の細胞にのみモルフォゲン分子が存在し、他の場所では存在しない場合を考える (図4)。分子が拡散すると仮定すれば、次々に横の細胞が刺激されてモルフォゲンを産生するようになるので、一過性の波ができ、すべての細胞がモルフォゲンを産生する状態になって安定する。もちろん、これだけでは、安定な「勾配」はできない。

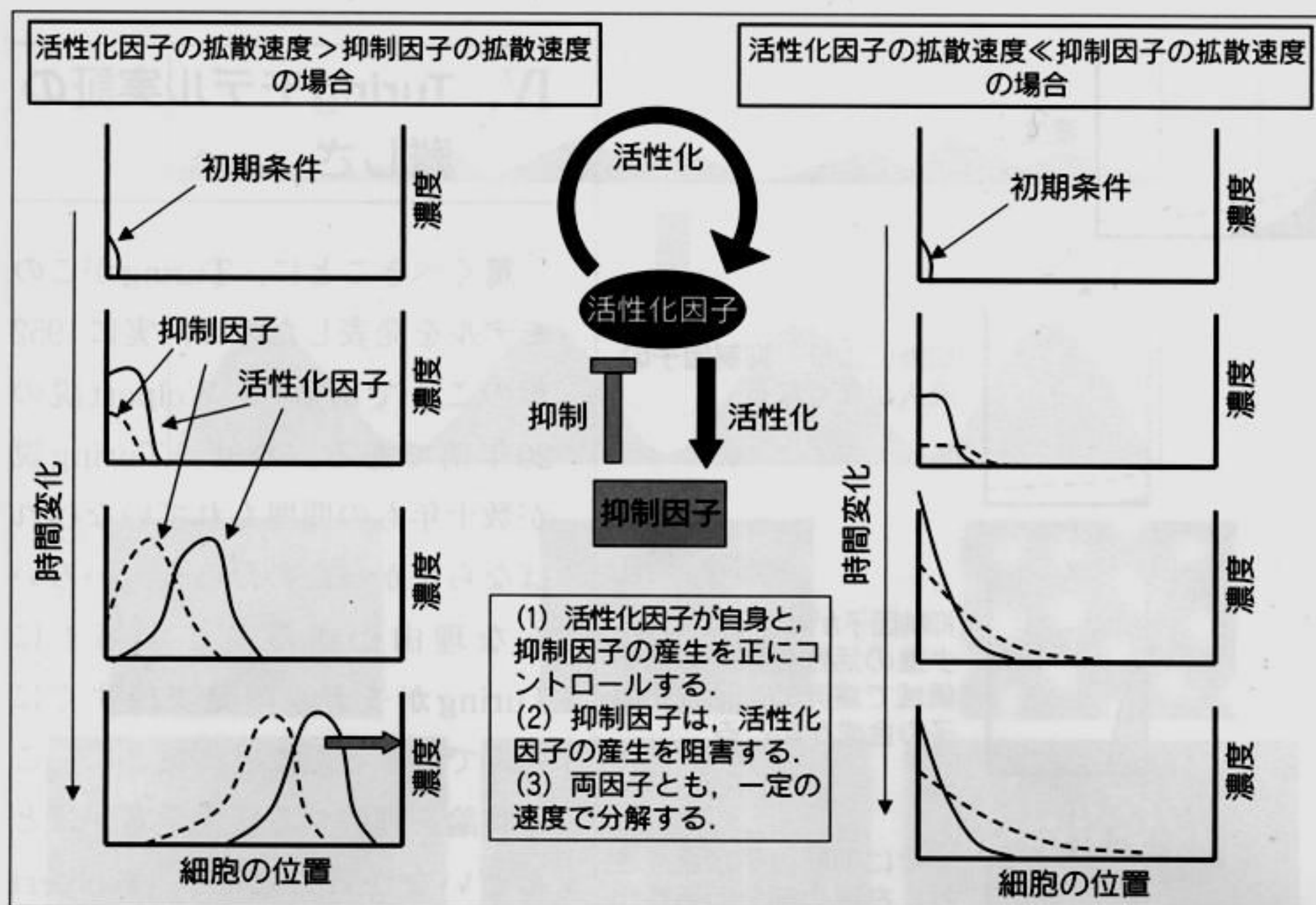


図5 細胞がモルフォゲンを産生する場合：その2

次に、第2の分子の存在を仮定する。第2の分子は活性化因子の存在によって産生が刺激されるとする。また、この分子は活性化因子の産生を抑制するはたらきをもたせよう(図5)。この第2の分子を抑制因子とよぶ。さらに、両方の分子は、一定の速度で自己分解し、同じ速度で拡散すると仮定する。さて、先ほどと同じ初期条件からスタートさせて、何が起こるだろうか？

活性化分子は、自己の発現を活性化することにより、周囲の細胞に同じ分子の合成を促していくが、すぐに抑制因子がつくられて活性化因子の合成を止める。そのため、この場合も一過性の波が発生するのであるが、波が通り過ぎると初期の状態(発現のない状態)に戻ってしまう。この場合も安定した波はできない(図4左)。

さて、話はもう少しだけ複雑になるが、がんばってついてきてもらいたい。次のシミュレーションでは、拡散の速度に差をつける。条件を復習しよう。

- (1) 活性化因子は、自分自身と抑制因子の両方の産生を活性化する。
- (2) 抑制因子は活性化因子の産生を止める。
- (3) 活性化因子、抑制因子はともに一定の速度で自己分解する。
- (4) 抑制因子の拡散は、活性化因子の拡散よりも(かなり)速い。

最後の条件(4)だけが新しく付け加わったものである。(ここで本当は数式で各条件を表現したいのだが、数式

アレルギーの人が多いと思うので、ここでは上の表現にとどめておく。詳しいことが知りたい人は文献3, 4か、Webサイトを見ていただければよいだろう。)

さて、この条件でどのような現象が起こるか想像してみよう。

初期条件は同じである。最初活性化因子だけがあるので、自身の合成が増え、それが周囲にも波及する(図5右)。と同時に、抑制因子の合成も始まるのであるが、ここで、拡散速度が抑制因子のほうが速いため、より遠くまで広がることになる。さて、この状態で活性化因子の広がりはどうなるだろう？ 広がっていくべき先に

は、すでに抑制因子が先回りしているわけだから、活性化因子はうまく広がっていくことができない。そのため、上の2つの場合のように移動する波は発生しない。また、最初に活性化因子の合成が起こった場所(図の左端)では、拡散により抑制因子の濃度が十分に上がらないために、活性化因子の減少を抑えられない。以上のような作用がうまく具合にバランスが取れると、図5右の図のような濃度勾配ができて、それが安定してしまうのである。

こうしてできた濃度勾配は、攪乱に対して、非常に安定である。たとえば、先ほどのプラナリアの実験と同じように、この勾配ができていた場を真二つに切ってみよう(図6)。左側の半分では、一時的に抑制因子の濃度が増えることにより、活性化因子の濃度が下がる。しかし、それは抑制因子自身の濃度低下を生むため、すぐに元に戻ってしまう。右半分では、逆の過程を経て、勾配が再生する。最初、抑制因子の流入がなくなるので、抑制因子の濃度が下がるが、それは活性化因子の増加を促すので、比較的活性化因子の量が多い左端で活性化因子が増大し、あとは図5に示した過程を経て安定した勾配を再形成する(図6)。

Wolpertのモデルでは、モルフォゲンのソースが外部にあり、個々の細胞では拡散のみが起こる。それに対してTuringのモデルでは、すべての細胞がモルフォゲン分子の産生源であり、同時に拡散も起こる。見方を変え

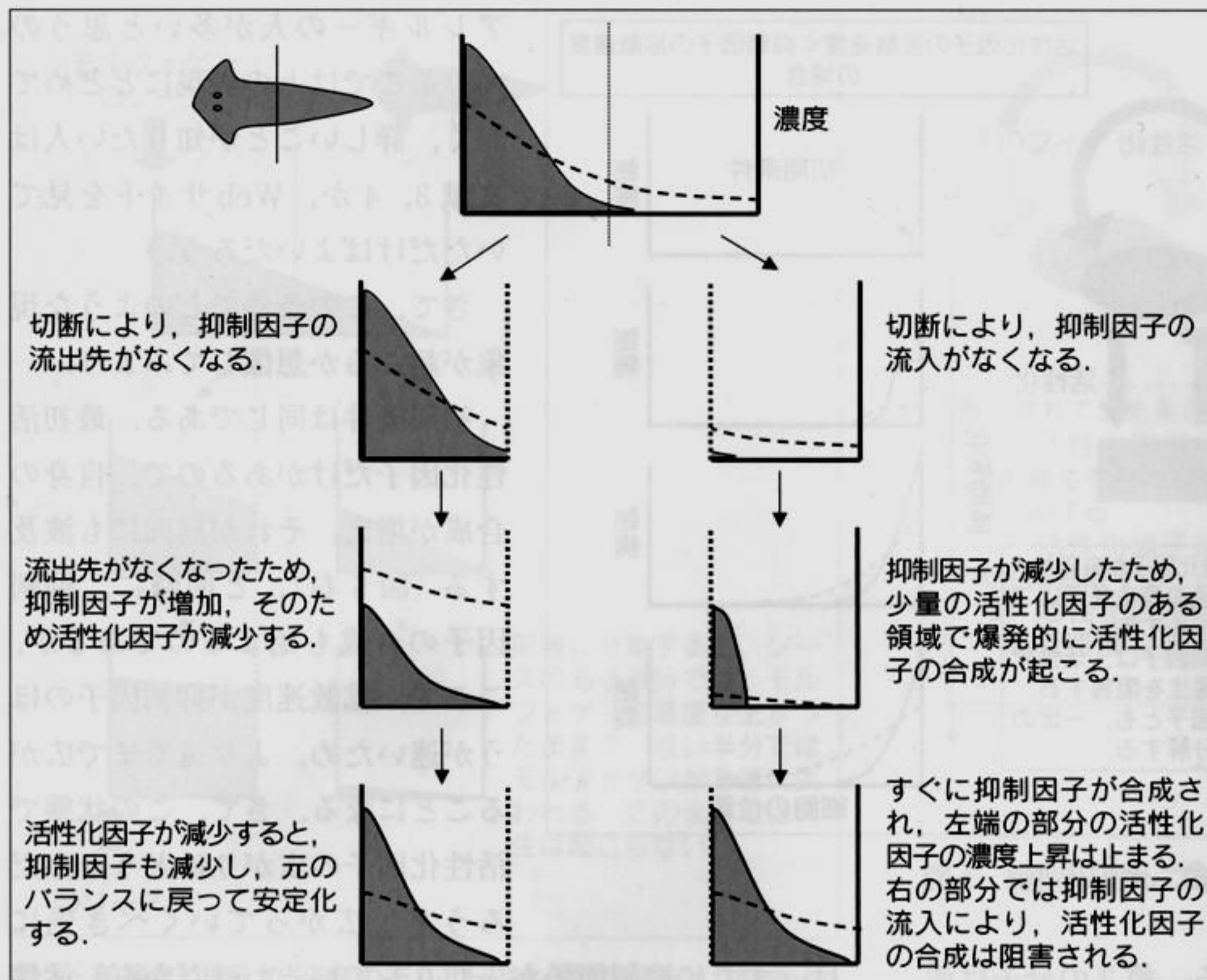


図6 前後に切断した場合のモルフォゲン濃度の変化 (Turingモデルの場合)

れば、Turingモデルの特別な場合 (=細胞でのモルフォゲン分子産生がない場合) がWolpertモデルである、ということもできる。たとえていえば、数学の「実数」と「複素数」の関係に似ている。虚数を導入することで、すべての2次方程式が解けるようになるようなものである。すべての細胞にモルフォゲンをつくる能力を与えると、勾配が自然発生する。

Turingモデルでは、モルフォゲンの勾配は分子間相互作用と拡散速度のバランスによって決まる。それらのパラメーターを決めるのは、蛋白質の性質であり、その元は遺伝子である。遺伝子に変異が生じ、相互作用を少し変化させれば、任意の勾配をつくることもできる。

つまり、この原理でできた濃度勾配は、

- (1) 外部の情報なしに勝手に出来上がり、
- (2) どんなに攪乱しても勝手に再生し、
- (3) しかもその勾配は遺伝子で決められる。

完璧である。この原理を使えば、胚は「任意の場所」で、「任意の長さ」をもつメジャーをつくることのできるものである。形態形成を説明するのに、これほど都合のよいメカニズムがほかにありえるだろうか。

## IV. Turingモデル実証の難しさ

驚くべきことに、Turingがこのモデルを発表したのは、実に1952年のことである<sup>3)</sup>。Wolpert説の20年前である。なぜ、Turing説が数十年もの間埋もれていなければならなかったのだろうか。いろいろな理由がある。まず第1にTuringがモデルの発表後すぐに死んでしまったこと。第2に、この理論を理解する発生学者がほとんどいなかったこと。(Wolpertもおそらく正確には理解していない。)しかし、最大の理由は、それを実証するのがきわめて難しかったことである。

シミュレーションを使い、「理論的に〜のパターンはTuringモデルで説明できる」という作業はそれほど難しくない。しかし、Turingモデルによる濃度勾配形成を、いざ「実証」しようとする、と、相当に困難である。*In situ*ハイブリダイゼーションで濃度勾配を見つけるだけでは、もちろんだめである。勾配そのものは、それがつくられる原理を語ってくれないからである。困ったことに、模様変異突然変異の遺伝子をクローニングして、関与する分子を特定していくという、分子遺伝学の王道もあまり有効とはいえない。Turingモデルで用いられている2つの仮想分子は、理論を単純化するために、きわめて都合のよい性質をもたされている。たとえば活性化因子は、「自身の産生を活性化」「抑制因子の発現を活性化」「細胞の外へ拡散」しなければならないが、そんな都合のよい分子は存在しないだろう。これらの活性は、多くの分子・遺伝子のネットワークによって担われているに違いない。ネットワークの動的な性質を知るためには、それらをすべて同定する必要がある。しかもそれだけでは終わらない。相互作用のネットワークが「安定した勾配」をつくることを示すためには、それぞれの相互作用を「定量的」に測定し、各パラメーターが一定の範囲内にあることを示す必要がある。これは相当に高いハードルである。いまだかつて、

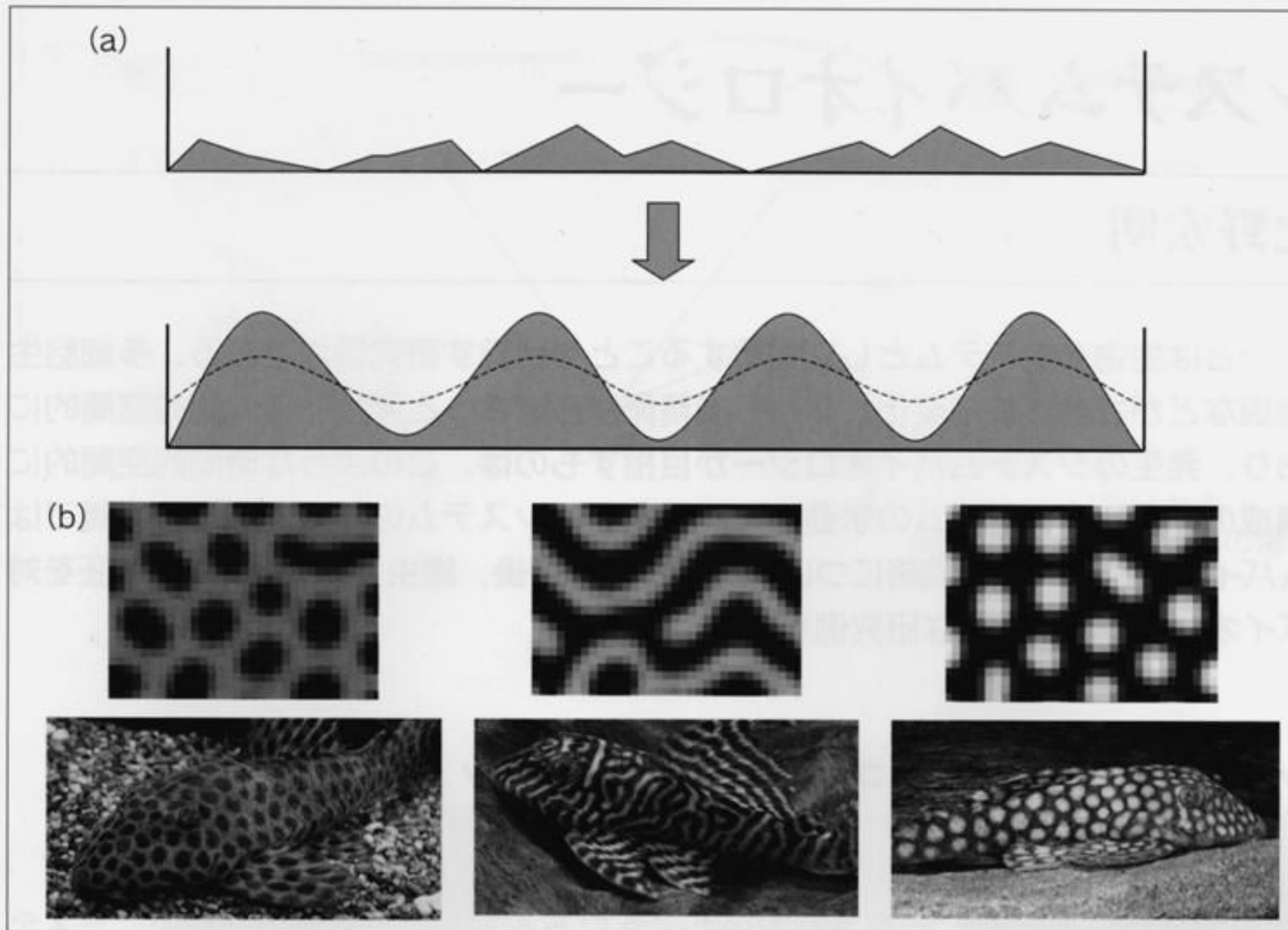


図7 Turingの原理と魚の模様  
 (a) 広い場でTuringの原理がはたらくと波ができる  
 (b) 2次元のTuringパターンと魚の模様  
 [口絵21 (p.500) 参照]

動物胚の中での、分子の産生・分解・拡散の正確な速度が測られたことなどない。

### ■おわりに—動物の模様が突破口になるか?■

上記のような難しさはあるが、というか、だからこそ、Turingモデルによる位置情報形成を実証する意義は、きわめて大きいことも事実である。そのため、筆者らの研究グループを含めて、いくつかのグループが、分子レベルでの実証に取り組んでいる。Turingの原理がはたらいっている可能性が高いと予想されているパターン形成現象には、ニワトリの羽芽のパターン、脊椎動物の体節パターン、ショウジョウバエの卵殻突起のパターンなどがあるが、筆者らのグループは、動物、とくに魚の皮膚模様を研究対象<sup>5)</sup>に選んでいる。

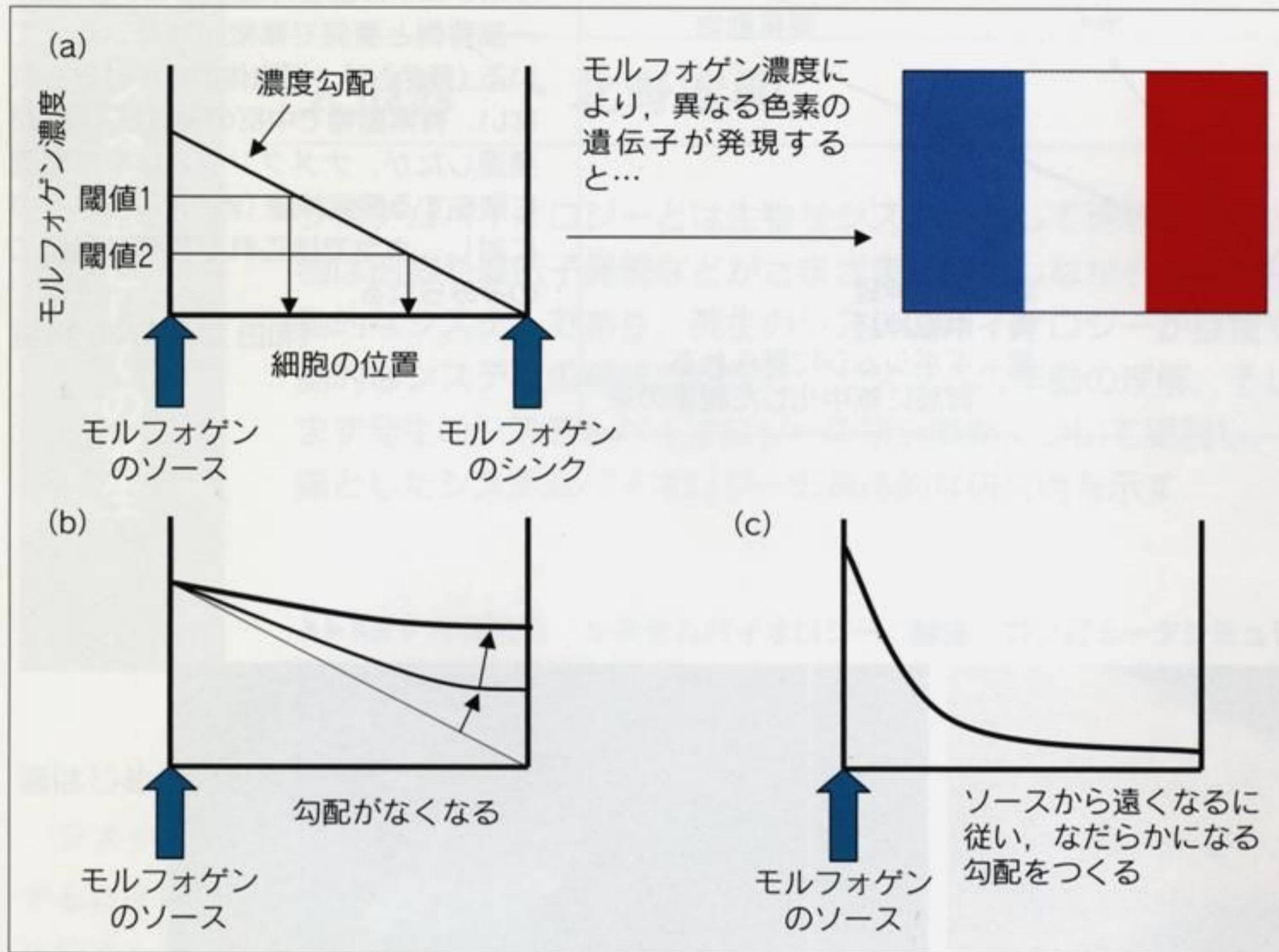
動物の皮膚模様を使う最大の利点は、Wolpertモデルでは説明できないことが自明であることである。たいていの場合、皮膚模様は体内の構造と何の関係もない。そのため、Wolpert説を適用しようとしてもソースの位置を決めようがない。一方、計算機シミュレーションにより、2次元の場でTuringモデルを計算すると、ほとんどの皮膚模様を簡単につくることができる(図7)。

さらに、魚が成長するときに模様に変化が起こるが、その変化の過程もすべてTuringモデルを使ったシミュレーションと一致していることがわかっている。

実験的な証明の詳細はほかに譲るが、皮膚模様がTuringの原理でできることは、間違いない。問題は分子メカニズムが解明されたとき、それと同じものが他の形態形成にもはたらいっているかどうかである。模様と形態は違うと思われるかもしれない。しかし、位置情報を自在につくれるような巧妙なメカニズムが、「皮膚模様」ごときをつくるためにだけ進化してきたとは筆者には思えない。その理論的完成度にもかかわらず、50年以上も埋もれたままになっていたTuringモデルが、ついに発生学の重要な原理として立ち現れる日がくるのかどうか。その答えは、10年後くらいには出ているはずである。(そんなに待てないとおっしゃる若い学生、研究者の方、ご連絡ください。われわれの研究に参加していただければ、その分早く知ることができますよ。)

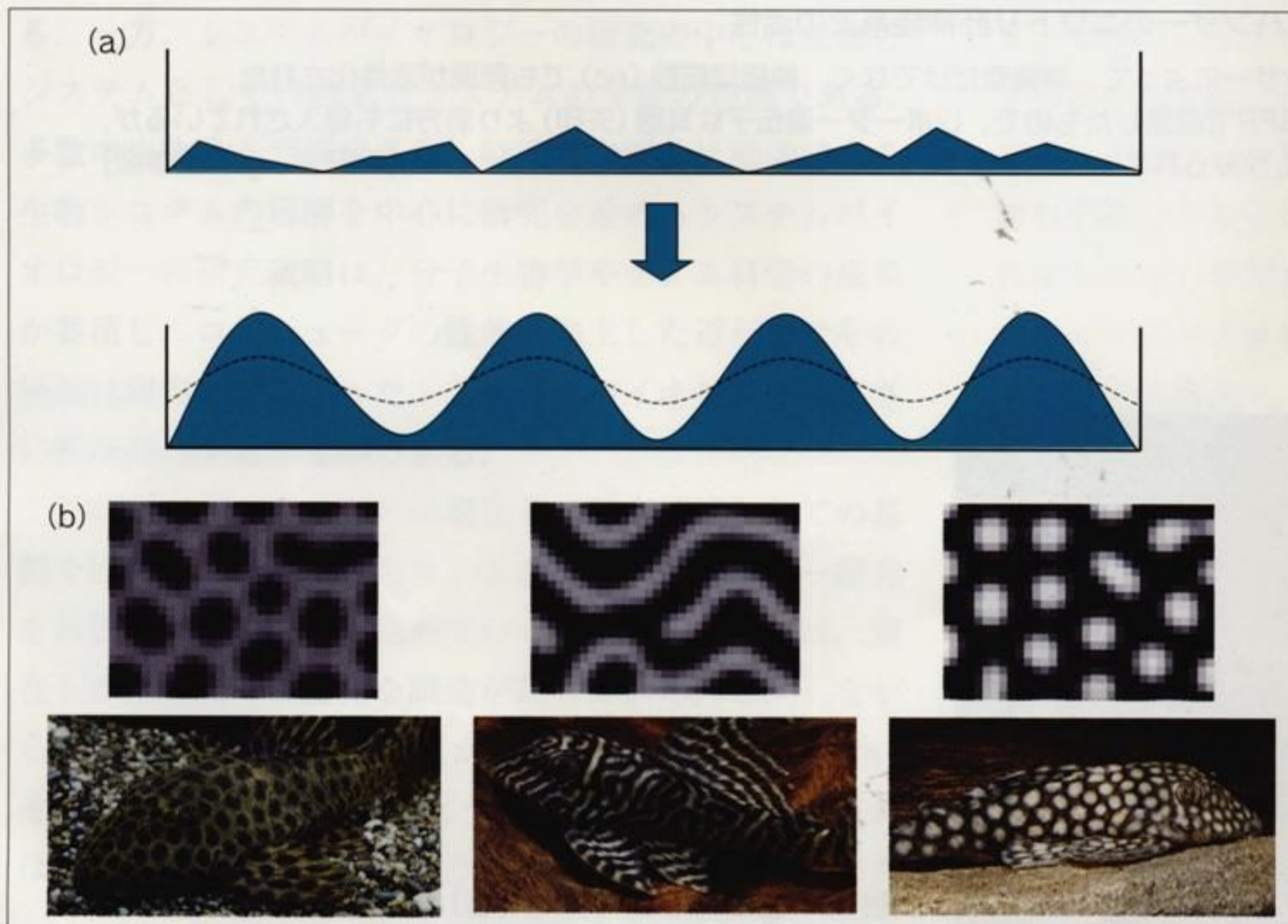
### 文 献

- 1) Wolpert, L. : Principles of Development, p.19, Oxford University Press, Oxford (2001)
- 2) 文献1), p.461
- 3) Turing, A. : *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, B327, 37-72 (1952)
- 4) Meinhardt, H. : Models of Biological Pattern Formation, Academic Press, London (1982)
- 5) Kondo, S., Asai, R. : *Nature*, 376, 765-768 (1995)



口絵20 French Flag Model

- (a) オリジナル  
 (b) シンクがなくなった場合  
 (c) シンクはないが, モルフォゲン分子が, 一定の速度で分解する場合  
 [近藤 滋, p.792 参照]



口絵21 Turingの原理と魚の模様  
 (a) 広い場でTuringの原理がはたらくと波ができる  
 (b) 2次元のTuringパターンと魚の模様  
 [近藤 滋, p.797 参照]