

特集 体内リズム：複雑な遺伝子発現制御のネットワークをシステムとして理解する

## 振動現象による空間的な周期性（繰り返し構造）の形成

Emergence of Spatial Periodicity by Oscillation

近藤 滋

Shigeru Kondo

概日リズム (circadian rhythm) などの、細胞単位の振動現象に対して分子レベルの研究が進んでいる。振動現象というとは何か特殊な分野であり、自分とは縁遠いものとする研究者も多いかもしれない。しかし、振動現象が潜在的に持つ意味は、生物学にとっても予想外に大きい。本稿では、振動現象が、動物の体に生ずる位置情報を作り出す例を解説し、生物における振動現象理解の重要性を論じたい。

### key words

振動, 周期性, 繰り返しパターン, BZ波, チューリング波

**i** 近藤 滋 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 位置情報研究チーム E-mail: skondo@cdb.riken.go.jp

1982年3月東京大学理学部生物化学科卒業。1984年3月大阪大学医学部医科学修士課程修了。1988年3月京都大学大学院医学研究科博士課程修了。博士号取得。1988年4月東京大学医学部第一生化学教室 日本学術振興会特別研究員。1990年10月バーゼル大学バイオセンター細胞生物学 日本学術振興会海外特別研究員。スイスナショナル基金研究員。1993年4月京都大学遺伝子実験施設助手。1995年8月京都大学医学部医化学第一講座講師。1997年4月徳島大学総合科学部教授。2002年4月より理化学研究所(現職)。

### I. 振動は空間的な周期性を生み出す

動物の体には、たくさんの周期的な構造を見いだすことができる。卵の状態では、そのような空間的な周期性はないから、胚は、何とかしてその周期的な位置情報を生み出さねばならない。空間的な周期性が最も簡単に出現する物理現象は、皆さんが高校で習ったように“波”である。そして、波を作るもとになるのは、もちろん振動である。

形態形成に振動現象が働いていることを示唆する実験データが、最近いくつか発見され注目を集めている。体軸に沿った周期的構造の形成メカニズムで、最もよく解析されているのが、ショウジョウバエの体節形成遺伝子のシステムであろう。この系では、*bicoid*などの母性遺伝子の初期濃度で、個々の体節の位置がばらばらに決められているのがわかっている。振動や波はパターン形成に働いていない。しかし、同じ昆虫類でも、バッタ、コウロギなどでは、胚が尾側に伸びていくのに従い、1つ1つ体節が付け加わっていくことがわかっており、一見して、別の原理が働いているように見える。脊椎動物の体節も頭から尾の方向に1つ1つ付け加わっていくのであるが、そのときに、未分節の中胚葉で *hairy* などの分節に関わる遺伝子が振動していること、振動する遺伝子の発現を止めると体節形成が阻害されることが証明されている。このことは、体節の空間的な周期性の創出に、振動現象が重要であることを示している(体節形成に関しての詳しい総説は文献1)。

### II. 振動と移動する反応の組み合わせ

振動から空間的な周期性を生み出すやり方には大きく分けて3通りあるが、最も理解しやすいのが、振動現象と移動する反応の組み合わせだろう。これにはいろいろなバリエーションがあるが、例えば、図1の例1にあるように、胚の一部で振動が起こっており、またその部分の細胞が一定速度で増殖し、組織が伸びていくと仮定する。何らかの理由で組織の左端でのみ振動も増殖も維持され、押し出された細胞では振動も分裂も起こらないとしよう。押し出された細胞が、その瞬間の振動の状態(位相)を維持していれば、一次元の組織上に周期的な位置情報ができ上がる。また、図1の例2のように、棒状の組織が全体的に同じ位相で振動しているときに、別の一過性の波が等速度でその組織を通過し、さらに波が通過するときその場所の振動を止める、と考えればやはり等間隔の位置情報を作ることができる。後者は、clock-and-wavefront モデル<sup>1)</sup>と呼ばれ、脊椎動物の体節形成では最も有力なモデルとされている。これらのモデルの特徴は、個々の場所での“振動が止まるタイミング”をずらすことにより、周期的なパターンを生み出していることである。そのため、パターンが一度でき上がってしまうと、もう振動は残っていないので、新たなパターンを作ったり乱れを修正したりすることはできない。言い換えると、周期的なパターンはできるが、それはもう“波”ではない。

### III. 振動によって生まれる移動波(BZ波)

振動から空間的な波を起こすためには、振動現象が周囲

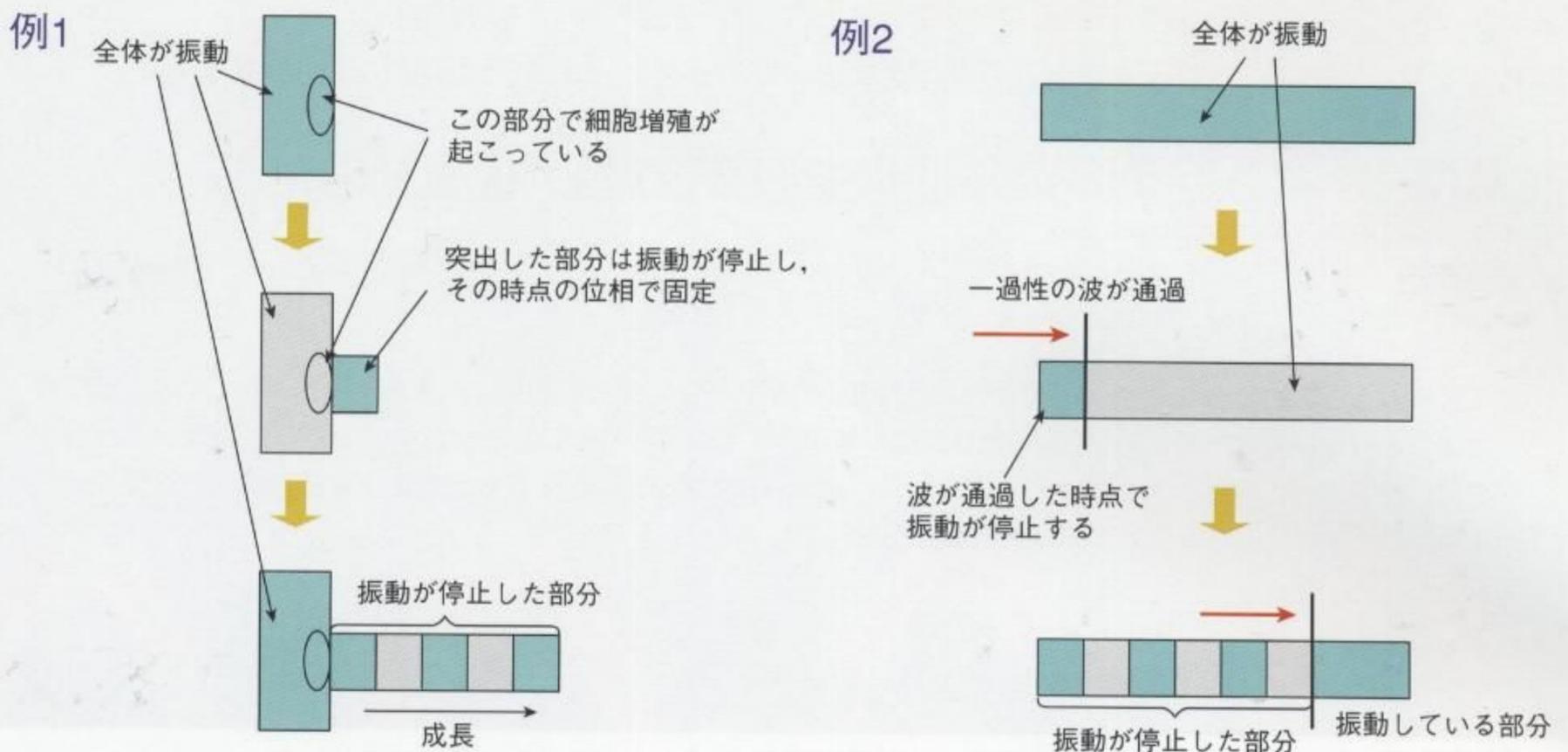


図1. 振動と移動する反応の組み合わせで、周期構造ができる原理

に波及する必要がある。その波及の仕方により、大きく分けて2種類の波が発生する。移動波 (traveling wave) と固定波 (stationary wave) である。図2を見て頂きたい。これは振動を発生させる最も簡単な分子ネットワークの一例である。全体として、ポジティブフィードバックとネガティブフィードバックが組み合わさった形になっているのに注意してほしい。ポジティブフィードバックのキーになっている分子をアクチベーター、ネガティブフィードバックのキーになっている分子をインヒビターと普通呼んでいる。アクチベーターが周囲に拡散すれば移動波 [BZ (Belousov-Zhabotinski) 波] が、両方の分子が拡散し、しかもインヒビターの方が早く伝わる時固定波 (チューリング波) が発生する。なんだか難しそうで、生物には関係のない話のように思われるかもしれないが、これらの波が動物の体に実際に発生していることがわかってきている。

図3の写真はTW (traveling wave) マウスと筆者らが名付けた新しい変異マウスである<sup>2)</sup>。毛根でのメラニン色素産生が起きている部分が黒く見えるのであるが、毛根の成長が同時に起こらず、縞状のパターンを作っている。しかも面白いことに、この縞はゆっくり動いていく。縞は最初脇の下あたりで発生し、リング状に広がっていく。前足に移動した波は前足に腕輪状のリングを作り、それがゆっくり先端部に移動していく。体側に広がっていく波は、背中で左右の波が衝突し、一度たすきがけ状のパターンを作ってから、体軸に垂直な2本の波となり、それぞれ反対の方向に移動していく。この変異マウスが若い時期にはこのようなきれいな縞模様は存在しない。その代わりに、毛根形成とそれに伴う色

素産生の振動が、全身で同期して起こるために、全身が白くなったり黒くなったりを繰り返すのである。なぜこんな不思議な現象が起こるのだろうか？

このマウスは、ヌード遺伝子 (*Foxn1*) に小さい欠失を持つ新しいアレルである<sup>2)</sup>。ヌル変異 (タンパク質がまったくできない) のヌードマウスと同じように毛根形成が途中でおかしくなり、毛根形成開始後10日ほどで毛根が脱落する。通常のマウスでは毛が完成すると毛根が休止期に入るが、ヌードマウスでは毛根脱落後すぐに新しい毛形成サイクルに入る。そのため、毛形成サイクルはいつまでも回り続ける。つまり周期的な反応 (振動の一種) が皮膚に存在することになる。個々の皮膚領域で起こる振動が“移動波”を形成するには、アクチベーターの拡散が必要である。毛根サイクルに影響を与える分子は、すでにたくさん実験的に調べられているが、その中でも Shh (sonic hedgehog) が特に重要と考えられる。Shhは休止期の毛根を活性化し毛形成を促す作用があるうえに、活性化された毛根から放出されることがわかっている。Shhがある領域に与えられると、そこで毛形成サイクルが始まり、さらに放出される Shh によって周囲の領域で少し遅れて毛形成サイクルが始まる、という連鎖が起こり、波が移動していくわけである。この変異マウスでは、生まれたときは毛サイクルが同期振動しているが、徐々に振動の位相が場所ごとにずれていき、最終的に安定な等間隔パターンを形成する。この変化には、“ペースメーカー”と呼ばれる特異点 (周りとは性質の異なる場所) が必要である。マウスの場合 (理由はわからないが) どうやら脇の下あたりの皮膚が、ペースメーカーになっているら

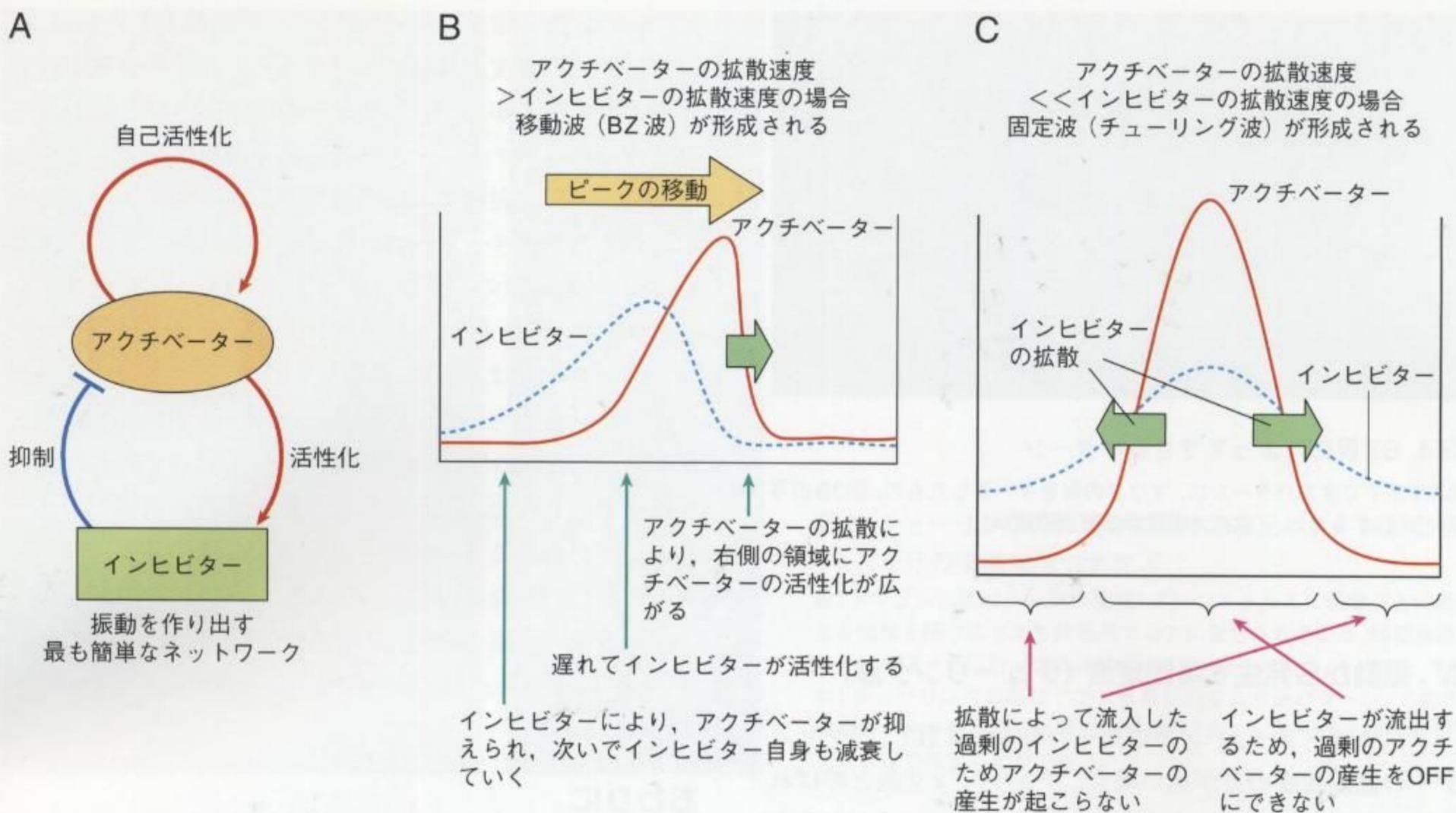


図2. 化学反応の組み合わせによって振動 (A) が作られる原理と、移動波 (B)、固定波 (C) が発生する原理

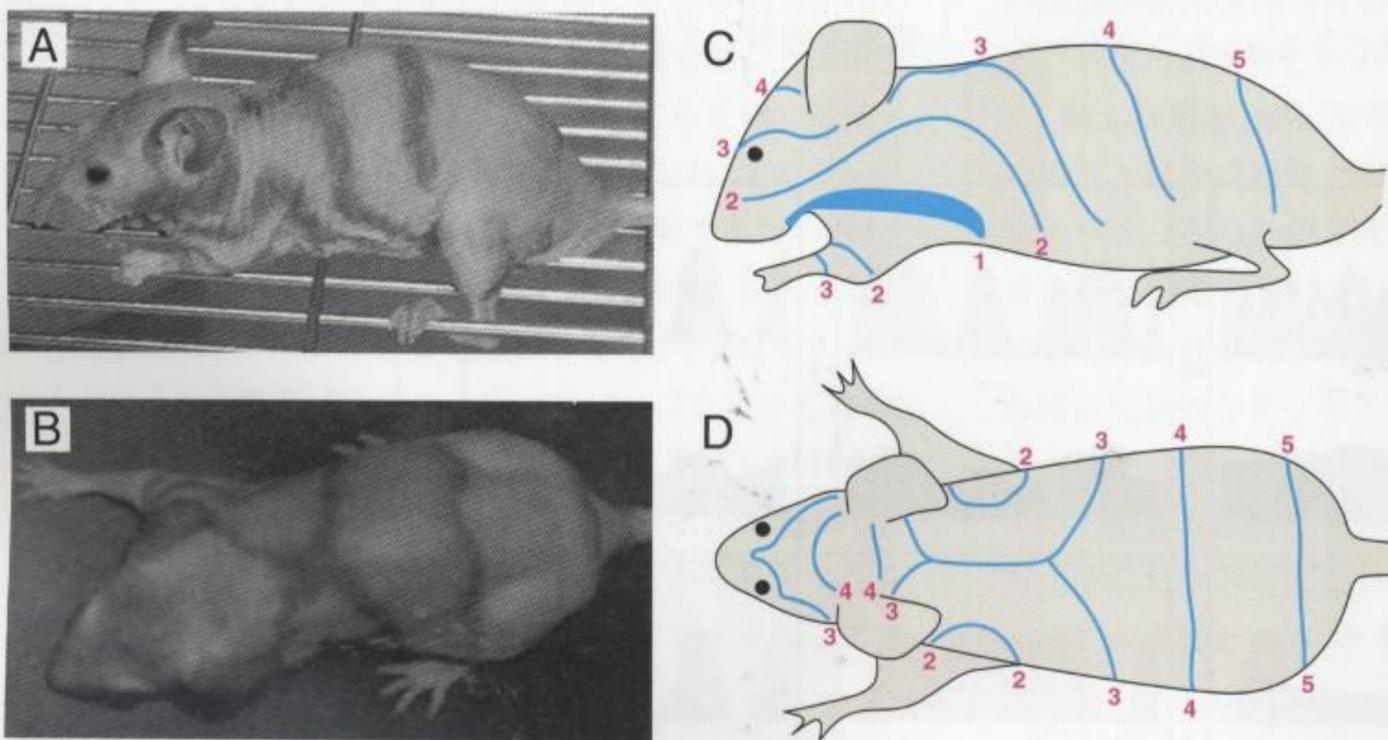


図3. TW マウスの体表に現れる移動する縞状パターン

A, B: TW (traveling wave) マウス (40 週齢) の写真。  
 C, D: 縞模様の移動を示した模式図。それぞれの波は、最初脇の下あたりで発生し、リング状に広がっていく。前足に移動した波は前足に腕輪状のリングを作り、それがゆっくり先端部に移動していく。縞の横の数字は 1 の縞の n カ月後の位置を示す。

しい。ペースメーカー付近の振動の周期が、他の部分より少し早いために、徐々に位相のずれが起き、最終的な等間隔の移動波へと移行していく。

振動現象が周囲を誘導するだけで、簡単に等間隔パターンが発生することがわかっていただけだと思う。ほぼ同じ原理で起こる等間隔の移動波としては、細胞性粘菌が集合するとき発生する cAMP のらせん (または同心円) 状の波

や、BZ 反応と呼ばれる純粋な化学反応などが知られている。それぞれの反応で、振動を作る分子やアクチベーター (マウス; Shh, 粘菌; cAMP, BZ 反応; HOBr) はまったく異なるが、縞の間隔の時間変化や、2つの波が衝突したときの挙動など、波の示す性質は同じである (図4)。BZ 波は、振動現象があれば非常に簡単に発生するため、皮膚以外の場所でも発生している可能性は大きい。

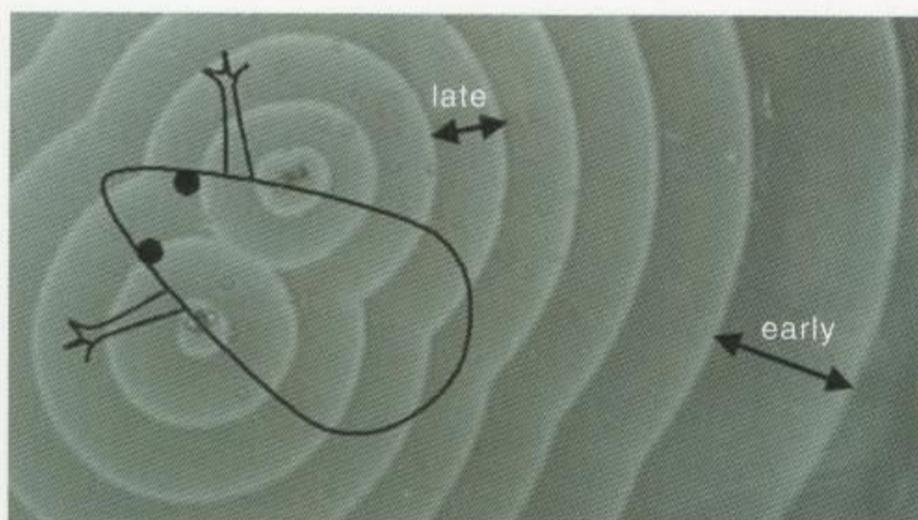


図4. BZ反応によってできるパターン

BZ反応でできたパターンに、マウスの形をマージしたもの。図3Bの写真と比較すること。(京都大学理学部吉川研提供)

#### IV. 振動から発生する固定波 (チューリング波)

アクチベーター、インヒビターの両方が拡散し、インヒビターの拡散速度の方が速い場合、チューリング波と呼ばれる特殊な固定波が発生する可能性がある。チューリング波が発生する様子のシミュレーションを図5に示す。このように、初期条件としてまったくランダムな数値を与えても、あるいは一度できた波を乱しても、等間隔のパターンが簡単に再生する。チューリング波形成の中心もやはり振動である。アクチベーターのピークが一度できると、そこでインヒ

ビターの合成も増える。インヒビターの拡散がなければ、インヒビターの濃度上昇によりアクチベーターの合成が減少することになるが、インヒビターが周囲に素早く拡散してしまうため、アクチベーターの合成を減少させることができない。その分、周囲の場所では拡散してくるインヒビターのため、アクチベーターの合成が止められてしまうことになる。合成と拡散のバランスがうまく取れると、振動は止まり、等間隔の静止したパターンが出現する(図2C)。チューリングパターンは、非常に簡単な原理で、等間隔の位置情報を作り出せること、できたパターンの再生が起こることなどから、動物胚の発生の位置情報として働いている可能性が指摘されてきた。また、実際に魚類の皮膚の模様がチューリング波であることが証明されている(図6)〔チューリング波の詳しい解説は、長くなるのでここには述べない。興味のある人は研究室の総説(文献3)か研究室のホームページ(<http://www.cdb.riken.go.jp/pin/research/rdssoft.htm>)を参照のこと〕。

#### おわりに

以上、振動が空間的な周期構造を作る3つの場合について説明してきた。振動や波は分子間ネットワークが生み出す“動的な性質”である。今までの分子生物学では、主に“分子(遺伝子)”に視点を置いて主に“定性的”観点から生命現象を解析してきた。細胞に対し、ある入力(リガンドな

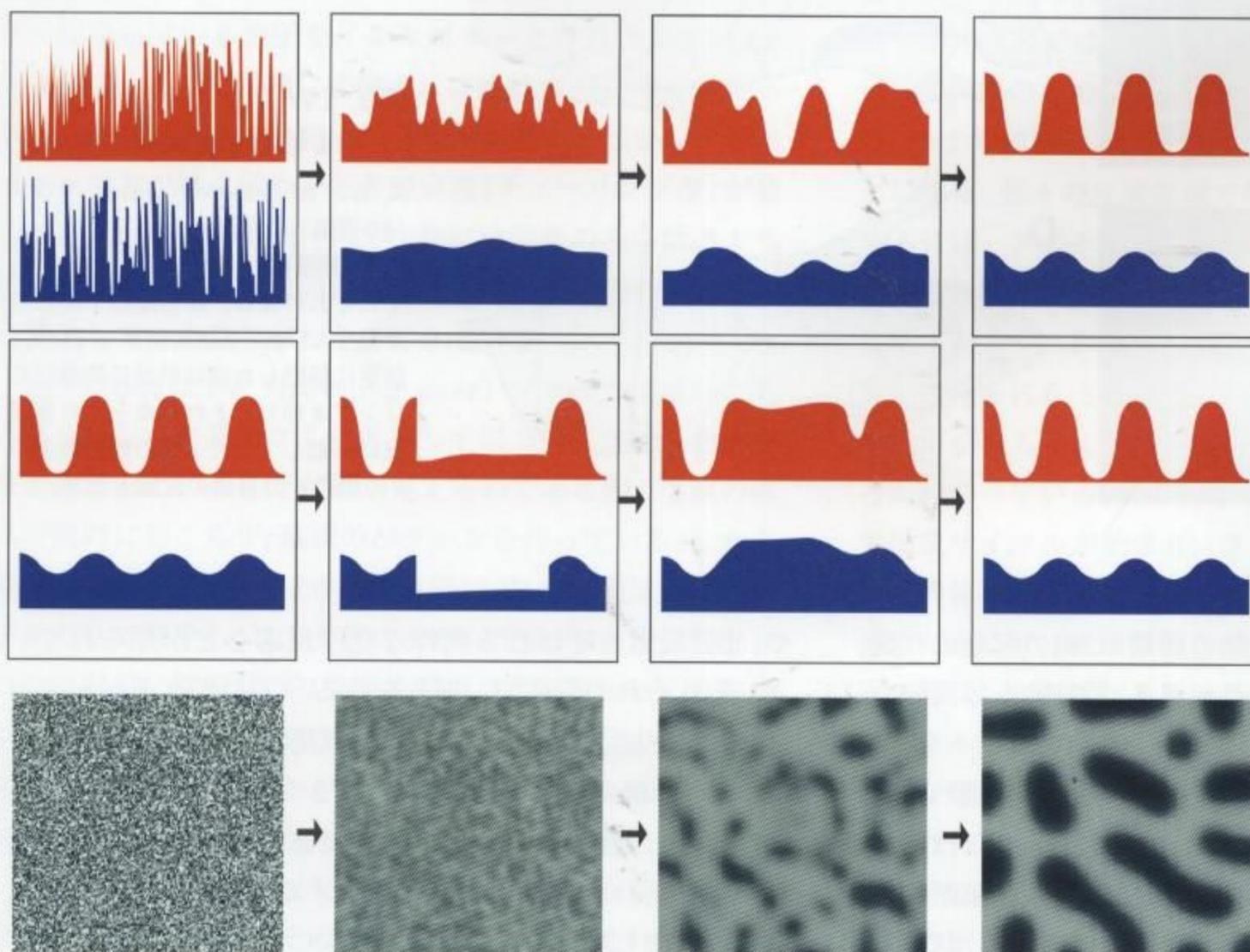


図5. チューリングの原理によるパターン形成のシミュレーション

上段: 一次元の場合、ランダムな初期条件から等間隔パターンができる。横軸は細胞の位置、縦軸はアクチベーター(上半分)とインヒビター(下半分)の濃度を表わす。中段: 一度乱されたパターンが、もとに戻る様子のシミュレーション。下段: 二次元の場合ランダムな初期条件からパターンができる様子のシミュレーション。

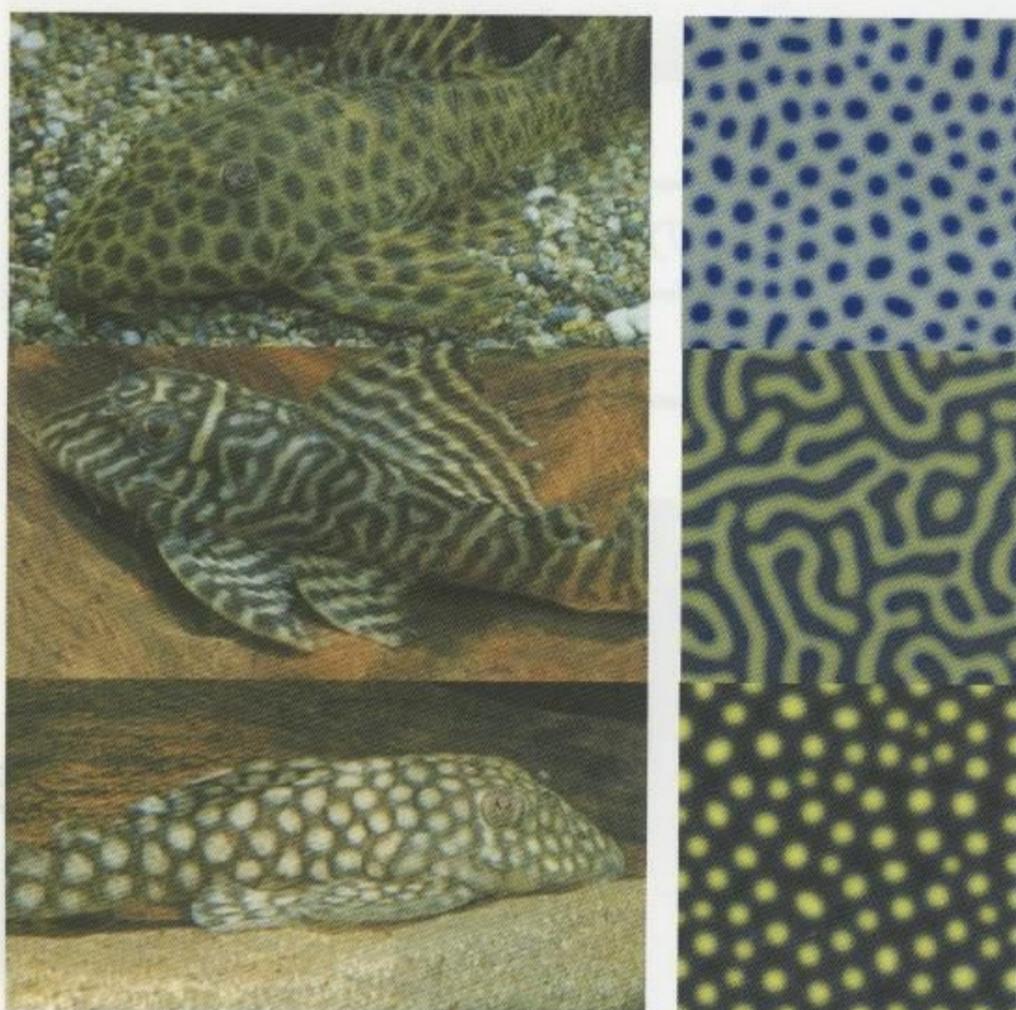


図6. チューリングの原理でできる二次元パターンとそっくりの模様を持つナマズ

左:アマゾンに住むナマズの種類(プレコストムス). 亜種ごとに異なる模様を持つことから熱帯魚マニアに愛好されている. 熱帯魚屋にいたので, 見に行ってみてください.

右:チューリングの原理でできる典型的な二次元パターン. この3種類のパターンは同じ計算式の係数(パラメーター)をわずかに変えただけで作ることができる.

ど)が入ったときに何が起こるかを逐次調べていくような研究が典型である. そうした研究では, 細胞や組織が“ある一定の安定な状態にある”と無意識のうちに仮定し, 特定の刺激が入ったときに, 分子的に何が起こるかを明らかにしていく. 一方, 振動現象で扱うのは“時間軸で起こる量的変化”そのものである. ある瞬間の状態をいくら正確に記述しても意味がないし, 関与する1つの遺伝子についてだけいくら詳しく調べても, 振動が起こる原因は理解できない. 例えば, ある遺伝子の発現レベルが振動する原因を知ろうとして, 上流の調節因子に行き着いたとしても, 今度はその調節因子がどうして振動するのかを調べなければならなくなる. これでは, いくら上流をたどっていっても, 答えには行き着かない. 振動はどれか1つの遺伝子の性質に依存するのではなく, 分子間相互作用のネットワークの性質から発生するからである(電気回路の性質が, 個々のトランジスタなどの性質でなく, 配線によるのと同じ).

振動を生み出す分子とは言え, 個々の分子は酵素であったり転写因子という, 普通のタンパク質である. それが, 特定のネットワークを作ると, “時を刻む”という新しい高次の機能が創出されるということは非常に興味深い. なぜなら, 私たちが理解したいと考えている高次の生命現象の多く, 例えば形態形成, 脳機能なども, 個々のタンパク質分子の働きとはかけ離れているように思えるからである. 振動現象や波などの動的な現象の振る舞いは, 個々の分子の性質からは想像することの難しい高次生命現象研究の入り口になる可能性が大きい. また, 解析技術の面でも, 時間軸における定量的なアッセイが必須であることや, また, 分子間ネットワークも, 単に矢印でつなぐだけでは不十分で, 振動や波が起こる原理を知りたいければシミュレーションなどの方法を使わざるをえないことなど, 今までと違った解析法や技術が必要となる. そういった意味でも, 振動現象は次世代の分子生物研究の第一歩とすることができると思う.

#### 文献

- 1) Saga Y, et al: Nat Rev Genet (2001) 2: 835-845
- 2) Suzuki N, et al: Proc Natl Acad Sci USA (2003) 100: 9680-9685

- 3) Kondo S: Genes Cells (2002) 7: 535-541

#### for beginners

- “Models for Embryonic Periodicity” Held LI Jr: Monographs in Developmental Biology, KARGER (1992) [動物胚に, 繰り返しパターンが発生する色々な原理を例示し解説したもの. 生物系の人向き]
- 「散逸構造」ニコリス・プリゴジン: 岩波書店 (1979) [BZ反応など, 空間パターンが化学反応により自立的に発生する原理の解説 (プリゴジンはこの業績により1975年にノーベル賞を受賞している)]
- 「非線形の科学」北原和夫ら: 講談社 (1994) [プリゴジンの本がやや思想的であるのに対し, 現実的でわかりやすい. 物理が得意な人向き]

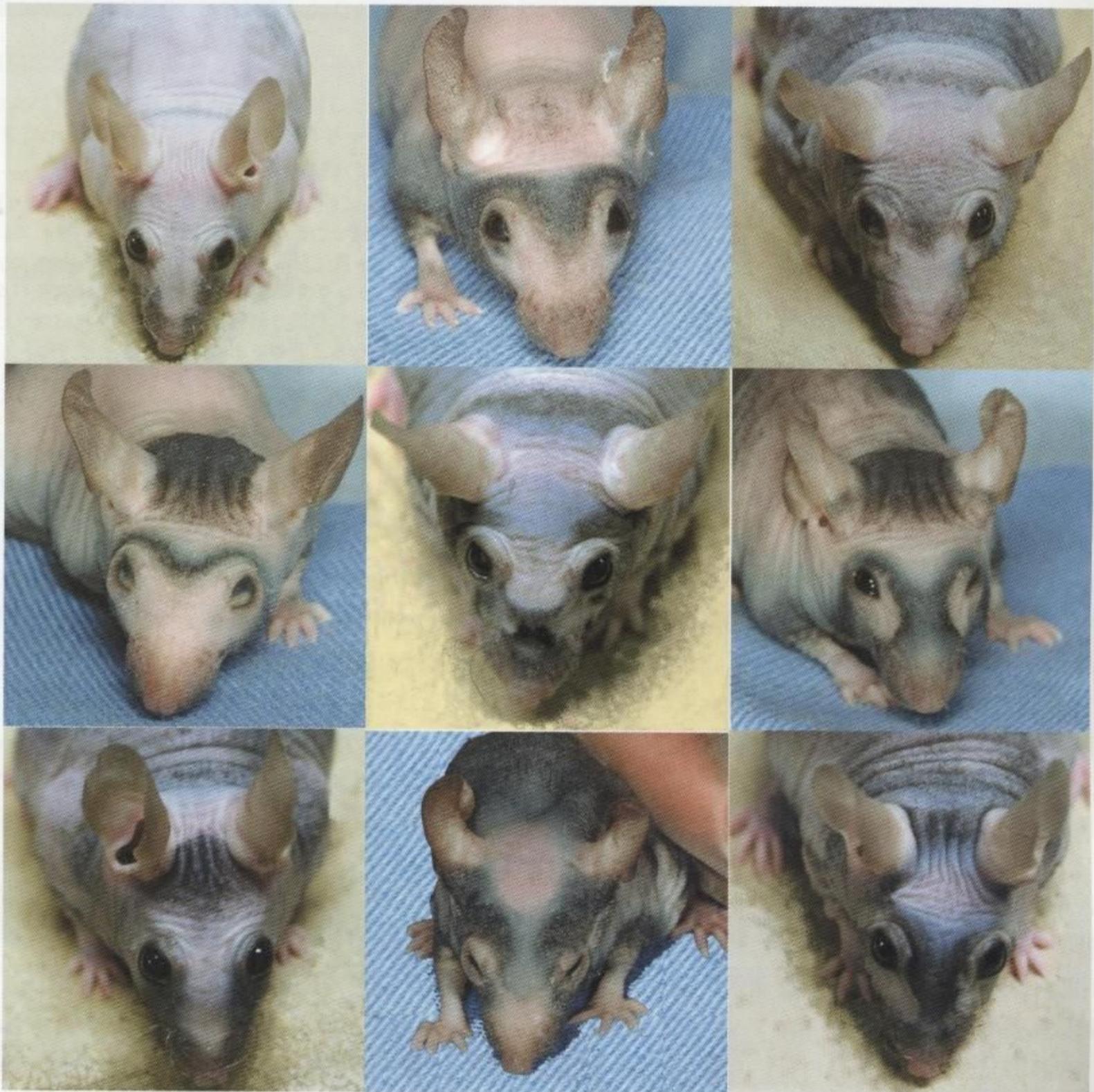


## 今月号の表紙の素材

### *Foxn1*遺伝子にsplicing defectを持つmutant mouseの顔

解説

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 位置情報研究チーム  
近藤 滋



このいろいろなパターンは、1匹のマウスの顔に生じたもの。このマウスの皮膚には、毛形成活性の波が発生しており、それとメラニン合成がリンクしているため黒い皮膚の部分が波のように移動していく。波は前足の付け根のあたりに由来し、全方向に広がっていく。体幹部ではきれいなストライプ状のパターンを形成するが、耳鼻目などの障害物のある顔では、干渉により複雑に変化するパターンを作る。哺乳動物、特にペットや家畜にはいろいろな不定形の模様があり、個体差も激しい。これらのパターンがどのようにしてできるかに関しては、ほとんど研究されていなかったが、変異マウスの顔に生じた様々なパターンのいくつかは、ペットや家畜の顔の模様とよく似ている。ペットや家畜の模様は変異マウスと同様に移動波が作っているのかもしれない。