



令和4年1月18日

報道機関 各位

熊本大学

数理モデルを用いてゼブラフィッシュ縞模様形成の 分子レベルのしくみを部分的に説明

(ポイント)

- 以前作った模様形成の数理モデルを再解釈して、その後の10年間で明らかになった分子レベルの機構を説明。
- 数理モデルを用いてシミュレーションすることで、コネキシン分子が模様づくりへどのように影響しているのかを予測した。
- 理論的な予測と実際に遺伝子組み換え実験で得られた魚の模様を比較したところ完全には一致しなかったが、この模様形成に関する理解が深まった。

(概要説明)

コネキシンと呼ばれる分子に変異が起こると魚の皮膚の縞模様が斑点になることから、コネキシンは模様をつくる際に重要な働きをしているだろうと指摘されてきました。しかし、模様づくりにどのように影響するのかはよくわかっていませんでした。そこで、熊本大学国際先端科学技術研究機構の中益朗子特任助教は、数理モデルを用いて、コネキシンがゼブラフィッシュの皮膚の模様形成にどのように影響するのかを予測しました。その結果、コネキシンの遺伝子組み換え実験で得られた実際の魚の模様は、予測との完全な一致は見られませんが、予測された特徴が含まれていることがわかりました。本研究成果は、令和4年1月18日にオンライン科学雑誌「Frontiers in Physics」に掲載されました。

[背景]

そもそも、なぜ模様の研究をするのでしょうか？発生学という分野では生き物の形づくりについて考えますが、同じ形づくりを再現するには、定規のようなものを利用すれば簡単です。多くの形づくりは成長しながら起こるので、それまで無かった部分に勝手に「ものさし」ができてくる必要があります。そして、この勝手に「ものさし」ができてくる仕組みについて、70年以上前にイギリスの数学者Alan Turingによって提唱された理論があります。この理論は拡散が重要な働きを担うので拡散誘導不安定性^{*1}と呼ばれます。このような仕組みは自然界に様々な形で広く存在すると考えられています。

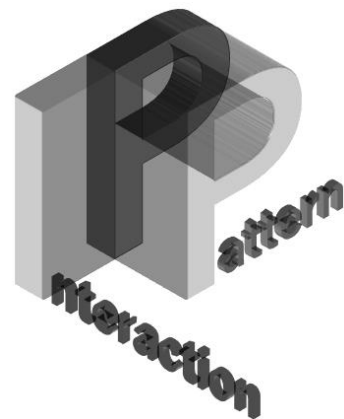
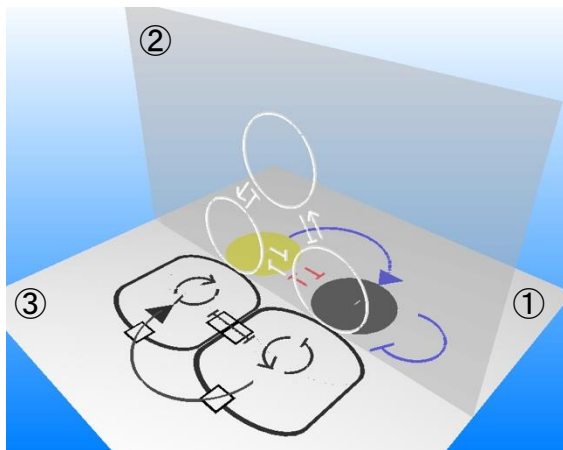
成長すると間隔を保ちながら増える性質を持っている魚の模様は、この「ものさし」を研究するのに適していると考えられました。そのため、模様の研究は、理論との接点を探りながら、実験的な研究が続けられてきました。ま

た、発生学におけるパターン形成・形態形成分野には、早くからシミュレーションを用いた数理・理論的手法が導入されています。

これまでに模様形成には2種類の色素細胞の相互作用が重要であることが知られており、レーザーを用いて色素を除去することで、色素細胞間の相互作用を詳細に調べる実験が行われていました。この実験からは2種類の色素細胞が隣り合わせでお互いを抑制し合い、離れた距離では自分自身を抑制するという結果が得られました（左図；①）。

一方で、コネキシンと呼ばれるチャンネル構造を作る分子が、模様づくりにおいて重要だと着目されていました。このチャンネル（通路）は、細胞同士を橋渡しするだけでなく、低分子の細胞内外の交換を担うという事が明らかになっていました。

ただし、これらの実験だけからは観察された相互作用がなぜ生じるのかその背景は分かりません。また、コネキシンがそこにどのように作用するかも分かりません。実験から得られた条件を満たす可能性は何通りも考えることができます。しかし、同時に拡散誘導不安定化を満たすという条件を加えることで（右図）ある数理モデル（左図；②）を定めました。



[左図]色素パターンに関するモデルについてこれまでの背景と今回の研究内容のまとめ；細胞レベルで観察された相互作用（①）とパターン形成条件から提唱された数理モデル（②）、またそのモデルの分子レベルでの解釈（③）の関係性。

[右図]今回のモデルの作成方法の概念図；観察された相互作用（I:interaction）とパターン形成条件（P:pattern）を同時に満たすモデルを作成。

[研究の内容]

提案した数理モデル（左図；②）は、2種類の色素細胞に1つの拡散性の因子を仮定し、3つの因子の相互作用で成り立っています。そこで、仮定した拡散性因子が、このチャンネルを通して各色素細胞を出入りすると想定しました（左図；③）。チャンネルに変異が入った際の模様への影響をシミュレーションによって確かめ、実際の実験との比較を行いました。

また、変異の結果としてもたらされる模様の変化は、大まかにパターンのサイズと色素細胞の割合（全体のトーン）の変化で説明できます。そこで数理モデル内のパラメーターを変えた際、これらのパターンの特徴にどう影響してくるかを調べました。

さらに、パターン形成に関わる因子の相互作用をより詳細に記述するために、モデルの改変を行いました。

[成果]

モデルから得られたシミュレーション結果と、コネキシンの遺伝子組み換え体の実験結果は、完全には一致しませんでした。しかし、実際に得られた魚の模様は、シミュレーションで得られた結果に全て含まれていました。従って、今回の数理モデルを用いた解析は、コネキシンによって形成されるチャンネルの役割をある程度予測できているのではないかと考えられます。

今回着目した、模様のふたつの指標（サイズと色素細胞の割合）を組み合わせることで、理論的な主張の確からしさを高めることができました。

また、相互作用をより詳細に記述できる改変モデルにおいても、同様の結論が得られました。

[展開]

新しい数理モデルは新しい顕微鏡のように、それまで見えなかったものを明らかにする力があると考えています。「それまでに積み重ねられてきた実験データ」と「現象に見られる共通性を説明する理論的な枠組み」に基づいて、よりもっともらしい可能性を提案することができます。それによって、直接的には理解しにくい物事の関連性を指摘できることがあります。

今回、理論的な提唱に端を発し実験による検証が続けられてきた「魚の模様」というひとつのパターン形成現象への理解が深まりました。この結果は、さらにこの模様形成の予測や操作へとつながる可能性があります。また、モデルによって指摘されたデータの不一致が何に起因するのか、今後明らかになっていくものと思われれます。

[用語解説]

※1 拡散誘導不安定性：拡散の差によって生じる空間不均一性（秩序）。提唱者の名前からチューリング不安定性とも呼ばれる。

(論文情報)

論文名：Correspondences between parameters in a reaction-diffusion model and connexin functions during zebrafish stripe formation.

著者：Akiko M. Nakamasu

掲載誌：Frontiers in Physics

doi：10.3389/fphy.2021.805659

URL：https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2021.805659/abstract

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端科学技術研究機構
(IROAST)

担当：特任助教 中益朗子

電話：096-342-3405

e-mail：nakamasu@kumamoto-u.ac.jp