

研 究 報 告 書

「形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築」

研究期間：平成 19 年 10 月～平成 23 年 3 月

研 究 者：森下 喜弘

1. 研究のねらい

我々動物の発生過程を理解することは、理学的にも医学的にも非常に重要な問題である。この 30～40 年間、分子生物学の飛躍的な進歩により、発生現象に関わる多くの遺伝子やその制御関係等、膨大な分子情報が蓄積されてきた。しかし、器官形成過程を遺伝子型と表現型の 1 対 1 対応で理解することは必ずしも容易ではなかった。器官形成過程では、まず拡散性分子(モルフォゲン)を介して組織内に位置情報場が形成される。次に、各細胞は自身の場所に応じて適切な応答(細胞増殖、細胞死、運動、分化など)を決定する。それら細胞応答は組織内の各場所で異なる変形パターンを引き起こし、最終的に器官全体の形態が実現される。したがって発生ダイナミクスを理解するためには、これら異なるスケールで見られる現象を理解し、さらにそれらの相互関係性を明らかにすることが不可欠となる。本研究では、特に、「情報」「幾何」「力学」の観点から、現象の数学的定式化やデータ解析手法の構築を行い、それらを実験データに適用することで発生現象のロジックを解明することを目指す。

2. 研究成果

[2-1] 位置情報の最適コーディング理論の構築と実験的検証

目標の外形や骨格パターンを実現するための最初のステップは、各細胞が自身の位置を正確に認識し、適切に応答(分裂、細胞死、分化など)をすることである。位置に関する情報はモルフォゲンと呼ばれる拡散性分子の濃度勾配によって与えられるが、その濃度分布は生体内のゆらぎのために個体ごとにばらつきが生じる。ノイズ環境下における情報伝達の精度や効率を議論するために情報理論の考え方を発生学に導入し、位置情報コーディングに関する様々な概念の数学的定式化、最適コーディングデザインの解明を行った。

モルフォゲン濃度勾配 $u(x)$ を、空間座標 x をモルフォゲン濃度 u への位置情報のエンコード、各細胞が自身の観測濃度 u' から空間座標の推定値 $\hat{x}(u')$ を返すことをデコードと定義する(図1)。このとき、組織内の位置 x にいる細胞が受け取る位置情報の精度を $\det[\text{Var}(\hat{x}(u; x))]$ とすると、Cramer-Rao の不等式により、最尤デコーディング $\hat{x}_{ML}(u')$ が最適となる。またこのときエンコードの良さは $\det[I(x)]$ で評価される。ここで、 $I(x)$ は Fisher 情報行列である。したがって、位置情報の最適エンコーディング(=最適モルフォゲン濃度分布)とは、空間情報を与えるべき組織内領域での $\det[I(x)]$ の重み付き積分を最大化するものと予想される [Morishita and Iwasa (submitted)]。

提案した理論を実際の生命システムへ適用し、(i)脊椎動物四肢形成過程における位置情報源配置の最適性 [Morishita and Iwasa (2008)]、(ii)ショウジョウバエ初期発生における拡散因子(Bicoid, Caudal)の持つ情報精度の解析 [Morishita and Iwasa (2009)] を行い、その有効性を示した。

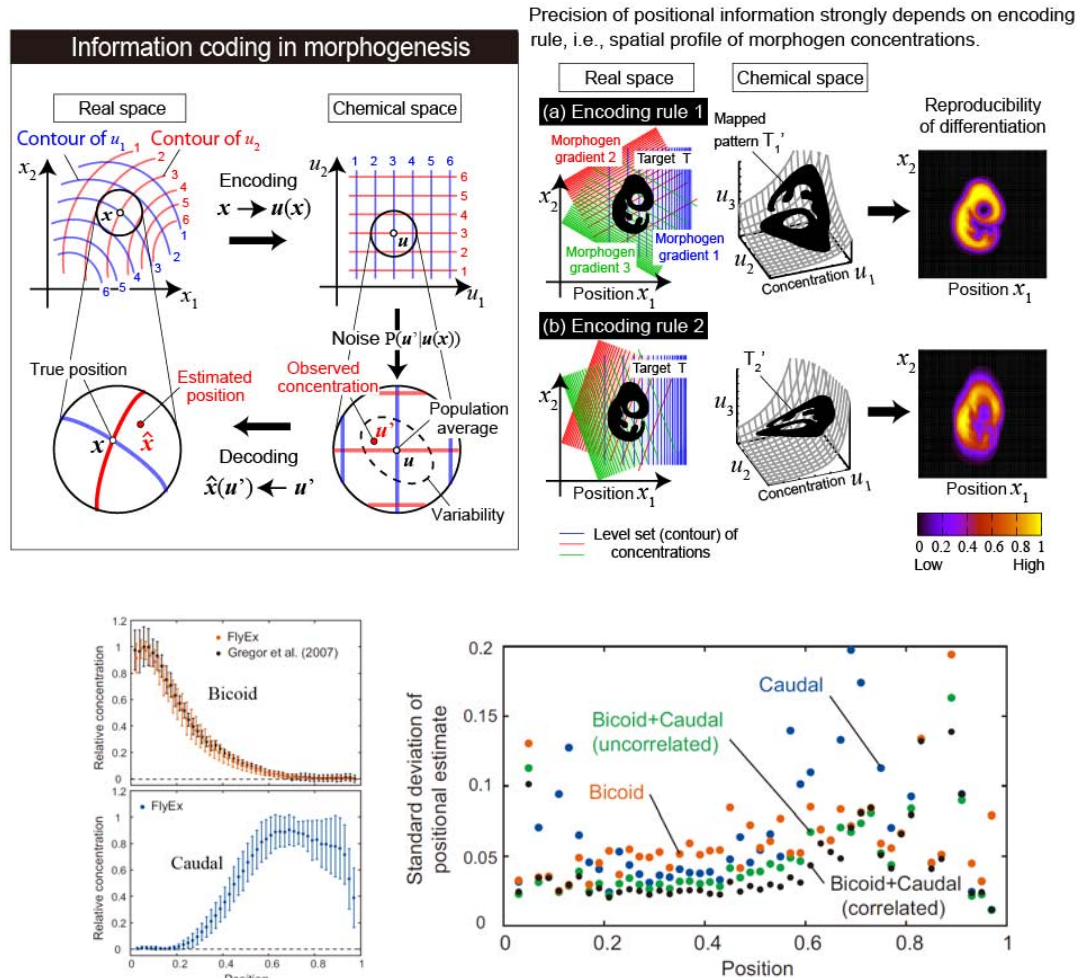


図1: 位置情報コーディングプロセスの数学的定式化(左上)。組織内の各場所で与えられる位置情報の精度は、モルフォゲン濃度の空間分布の形状(主にモルフォゲンソースの配置によって決まる)によって大きく変化するため、分化の再現性を高めるためには、より良い濃度分布が採用されていると予想される(右上)。ショウジョウバエの初期発生で見られる Bicoid と Caudal の濃度勾配のデータ(FlyEx データベースを利用)に理論を適用し、各分子が与える空間情報の精度の空間依存性を解析した(下段)。

[2-2] 組織変形の幾何学的解析手法の構築と実験データへの応用

ダイナミックな器官形態の変形は、数学的には変形前後の組織内座標の対応関係である写像 $x = \phi(X, t)$ によって記述される。ここで、 x は変形前に位置 X にいた細胞(または組織片)の時間 t 後の位置を表す。本研究では、発生生物学における Fate map 解析で得られた組織変形に関する断片的な情報から変形写像 ϕ を推定するための統計的手法を構築した。これにより、リアルタイムで細胞軌道追跡が不可能な不透明な組織や卵の中で生じる変形過程を定量的に議論することが可能となった。写像 ϕ を用いると、組織内の各場所各時刻における体積増加率など変形に関する幾何学量の計算が可能となる。本研究では、提案した手法をニワトリ四肢のデータに適用し、各幾何学量の時空間変化を定量化することに成功した [Morishita and Iwasa (2009); Morishita and Suzuki (in prep.)] (図2)。

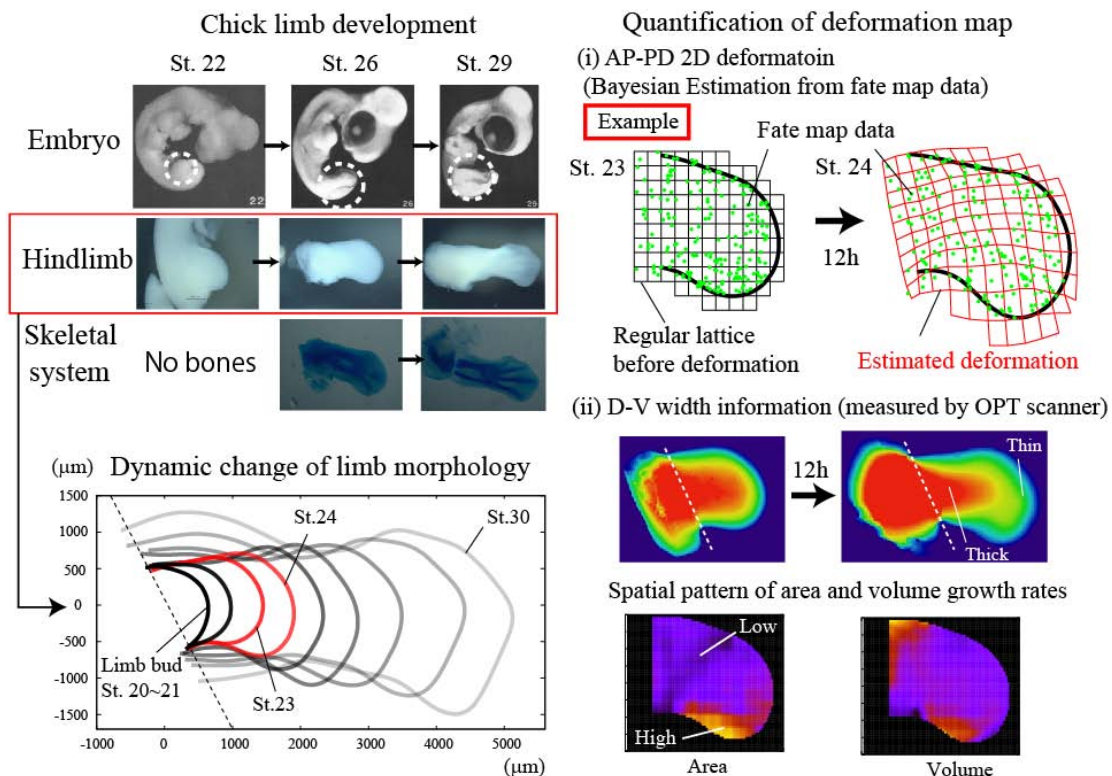


図2:ニワトリの四肢形成過程(左)。Fate map データから組織変形を表す写像 $x = \phi(X, t)$ を推定する手法を構築し、変形モードの解析を行った(右)。右下図は発生ステージ 23~24 における変形における体積増加率の空間分布。黄色が増加率が高い場所を示す。

[2-3] 器官形成過程の力学モデリング

組織変形は、細胞増殖などを通じた組織内応力によって引き起こされると考えられる。現時点では、各時刻における組織内の各場所における構成方程式(物性を決める応力と歪、歪速度の関数関係)に関する情報は定量的議論をするには不十分である。そこで、実験で観察される変異体の説明を定性的・直感的に理解するための数理モデリングが必要となる。本研究では、組織を粒の集合で表す Cell-center dynamics モデルと、格子空間によって現す Cellular Potts model を、脊椎動物の四芽形成過程と腎臓の尿細管形成時の分岐過程にそれぞれ適用し、変異体の説明に成功した [Morishita and Iwasa (2008); Hirashima, Iwasa, and Morishita (2009)]。

[2-4] 生化学反応ダイナミクスによる空間パターンメカニズムのシステムの解析

空間非一様な遺伝子発現パターンを安定に生成することは、正常に器官発生を実現するために不可欠なイベントの一つである。本研究では特に、脊椎動物の肺発生時とショウジョウバエの胸背板形成時における位置情報源の安定局所化メカニズム [Hirashima, Iwasa and Morishita (2009); Hironaka, Iwasa, and Morishita (submitted)] と、ゼブラフィッシュの体節形成時に見られる時計遺伝子発現の時空間ダイナミクスに関する解析 [Uriu, Morishita, and Iwasa (2009, 2010a, 2010b)] を行い、生物がいかにしてノイズに対して安定に遺伝子発現の空間パターンを実現しているかを解明した。

3. 今後の展開

数学的には、『形態形成過程=分子活性や細胞応答を組織変形を表す幾何学量(変形

勾配または速度勾配テンソル)へ変換すること』、と解釈できる。今後は特に、研究結果 2-2 で得られたニワトリ四肢形成過程における幾何学量の時空間パターンと、分子活性(トランスクリプトームデータ)・細胞応答(細胞周期の時空間パターンなど)の対応関係を中心に解析を行っていく予定である。これにより、ミクロスケールで生じるイベントがどのようにマクロな形態へと関係するのかが明らかになり、正常発生や変異体の説明だけでなく、異種間における相同器官の進化についての理解が可能となると考える。また、本研究で得られた解析手法は、汎用性を有するため、四肢以外の器官発生・再生過程へと応用していきたい。

4. 自己評価

掲げた目標に関して概ね納得した成果が得られたと思う。特に、位置情報コーディングデザインに関する研究は、一般化した形で定式化することができたため、今後急速に増えていくと予想されるモルフォゲン濃度勾配の生成と読み取り過程に関する定量データに対し、(工学的最適デザインと生物現象がどれだけ近いかわかるかは遠いかわるを見極めるための)解析基準を与えたことになる。また、実験データ(Fate map data)から組織変形に関する幾何学量を推定する一般的な解析手法を提案したことにより、四肢だけでなく今後様々な器官形成過程における幾何学的解析を可能とした。一方で、器官形成の力学モデリングに関しては当初の目標に対して不満足な点が残る。脊椎動物の四肢や腎臓初期発生における尿細管の分岐現象といった個別論的なモデリングには成功したが、より一般的な物性(構成方程式)を表現するための汎用モデリングの構築を達成することができなかった。また、情報・幾何・力学の異なる観点からの解析を統合的にあつかう数学的定式化も必ずしも十分にはできなかったところが反省点として挙げられる。今回のさきがけ研究を通じて、実験データを重視した理論研究の重要性を再認識した。自身でデータをとることにより、生物・医学系の論文を読むだけでは得られない問題点の発見やインスピレーションを感じることができたため、今後発生・再生現象の研究を継続していく上でとても貴重な経験となった。

5. 研究総括の見解

器官形態形成過程は、位置情報場の形成、細胞の位置依存応答決定および変形を通して実現されることに着目し、これら異なるスケールで見られる現象を情報、幾何、力学の観点からデータ解析ならびに数理モデルを用いて理解しようという斬新で野心的な研究課題である。まず、発生学に情報理論の考え方を導入することにより、位置情報の最適コーディング理論を構築し、脊椎動物四肢形成やハエの発生でその有用性を示した。ついで、発生学における Fate map を用いて、ダイナミックな器官形態の幾何学的解析手法を構築した。さらに、形態変化過程は本質的に力学過程であることに着目して Cell-center dynamics を構築することにより、脊椎動物の肢芽形成過程とその変異体の説明に成功した。これら一連の成果は、器官形成プロセスの統合的理解を大きく進めた極めて先駆的な数理的研究として高く評価できる。

6. 主要な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

| | |
|----|--|
| 1. | Y. Morishita and Y. Iwasa, "Optimal placement of multiple morphogen sources," Physical Review E. 77 041909 (2008) |
| 2. | Y. Morishita and Y. Iwasa, "Growth based morphogenesis of vertebrate limb bud," Bulletin of Mathematical Biology, vol.70, p1957-1978 (2008) |
| 3. | Y. Morishita and Y. Iwasa, "Accuracy of positional information provided multiple morphogen gradients with correlated noise," Physical Review E. 79 061905 (2009) |
| 4. | Y. Morishita and Y. Iwasa, "Estimating the spatio-temporal pattern of volumetric growth rate from fate maps in chick limb development", Developmental Dynamics ,vol.238, p415-422 (2009) |
| 5. | T. Hirashima, Y. Iwasa, and Y. Morishita, "Dynamic modeling of branching morphogenesis of |

| | |
|--|---|
| | ureteric bud in early kidney development”, Journal of Theoretical Biology vol. 259, p58–66 (2009) |
| | 6. T. Hirashima, Y. Iwasa, and Y. Morishita, “Mechanisms for split localization of Fgf10 expression in early lung development”, Developmental Dynamics, vol.238, p2813–2822 (2009) |
| | 7. K. Uriu, Y. Morishita, and Y. Iwasa, “Traveling wave formation in vertebrate segmentation”, Journal of Theoretical Biology vol.257, p385–396 (2009) |
| | 8. K. Uriu, Y. Morishita, and Y. Iwasa, “Random cell movement promotes synchronization of segmentation clock”, Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol.107, p 4979–4984 (2010) |
| | 9. K. Uriu, Y. Morishita, and Y. Iwasa, “Synchronized oscillation of the segmentation clock gene in vertebrate development”, Journal of Mathematical Biology Vol.61, p207–229 (2010) |

(2)特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3)その他(主要な学会発表、受賞、著作物等)

招待講演

“Mathematical model for organ morphogenesis; illustrated by vertebrate limb development,” 2nd China–Japan Colloquium of Mathematical Biology, Okayama, Japan, Aug. 4, 2008

“Mechanical modeling and quantification of organ morphogenesis,” Annual Meeting of KSMB, Daejeon, Korea, Oct. 29, 2009

学会発表

“Estimating the spatio-temporal pattern of volumetric growth rate from fate maps in chick limb development,” Symposium on Developmental Biology from a Cell Biology and Biophysics Perspective, Madrid, Spain, May 21–22, 2009

“Optimal design of positional information encoding by morphogens –from an engineering viewpoint–,” 2nd JOINT MEETING OF THE SFBD AND JSDB 2010, Paris, France, May 26–28, 2010

“Quantification of dynamic cell fate and analysis the Proximo–Distal axis specification in the chick limb,” 11th International Conference Limb Development and Regeneration, Virginia, USA, July13–17, 2010