

魚類網膜モザイクの成長による動的パターン選択 Growing Pattern Selection of Cellular Mosaic in Fish Eyes

理化学研究所 仁科加速器研究センター／理論科学連携研究推進グループ

小川軌明^{*†}

Noriaki Ogawa, Nishina Center & iTHES, RIKEN

概要

魚類等の網膜で観察される錐体細胞のモザイクパターンに対し、その成長過程を記述するモデルを構築した。特にゼブラフィッシュ型のストライプ状パターンに対しては、ストライプが網膜の動径方向に沿うことが自動的に従い、実際に観察されるものと一致する。このようなパターンの向きの非対称性が現れる機構は、さらに簡略化された二状態モデルの解析により、より明瞭に理解することができる。

1 網膜錐体モザイクパターン

ゼブラフィッシュやメダカなど多くの魚類では、異なる波長の光（赤、緑、青、紫外線）に反応する 4 種の視細胞（錐体細胞）が、網膜上に規則的なパターンを形成していることが古くから知られている（図 1(a)(b))[1]。Wallpaper 群と呼ばれる対称性のクラス [2] のうち、メダカ型は p4mg、ゼブラフィッシュ型は c2mm という高い対称性を持っている。これらのパターンには解像度を波長帯によらず一定に保つ機能があると考えられるが、それ以上の適応的意義や形成メカニズムの詳細は不明である。

ここでは特に、ゼブラフィッシュ型パターン (b) に注目する。美しいストライプ状のパターンが見られるが、その向きは常に網膜の動径方向に沿っており、同心円状の横縞パターン (c) は観察されない。網膜の中心付近を除けば (b)(c) のパターンは局所的には向きの違い以外ほぼ同等であり、パターン自体の形成メカニズムとともに、これら 2 通りの向きの一方を選択するメカニズムが問題となる。

* E-mail: noriaki@riken.jp

† 本発表は、初田哲男・望月敦史・立川正志の各氏（いずれも理化学研究所）との共同研究に基づく。

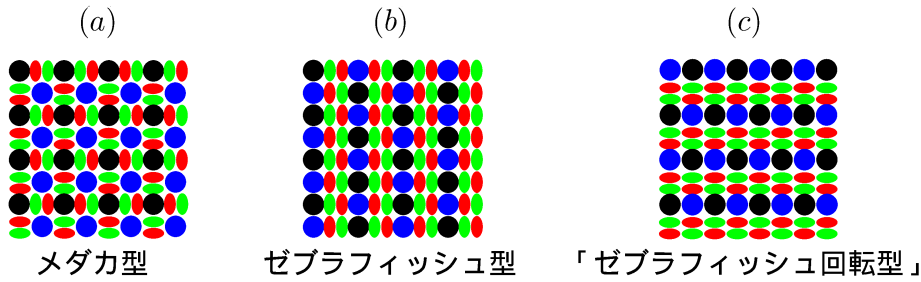


図1 魚類網膜で見られる錐体細胞モザイクパターン。(b)(c)では上下軸が目の動径方向。

2 数理モデルの構築と解析

2.1 細胞間接着相互作用

Noriaki OGAWA
(RIKEN)

2D Physical Modeling

[Tohya-Mochizuki-Iwasa, 1999]

- Cellular-level, Square-lattice Model (extended Potts model)
 - 1 site is B , UV or "double cone"
- Binding energies between neighborhoods (binding proteins on the membranes)

$$E = - \sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_{ij}$$
- Effective temperature for fluctuation

$$P \propto \exp(-E/T)$$

スライド 1

Noriaki OGAWA
(RIKEN)

Reproduction of Zebrafish-pattern

[TMI 1999] [Mochizuki 2002]

Metropolis Simulation (stochastic replacements)

(Spontaneous Symmetry Breaking)

スライド 2

細胞間の近接相互作用については、遠矢-望月-巖佐の模型 [4, 5, 6] を踏襲する (スライド 1)。まず観察事実に基づいて、赤と緑の細胞は固く結合したペア (「ダブルコーン」) を形成しているとする。青・紫外線の細胞とともに、それらがスライド図のように正方格子状に配列する。細胞膜上には細胞種ごとに異なる接着蛋白質が発現している。それらの作用によって、隣接細胞の組み合わせごとに、接触面積に比例しておよそ一定の有効エネルギーを与えるであろう。

それら結合エネルギーの総和として、全エネルギー E が細胞配列の組み合わせごとに定まる。各状態の実現確率は、そのボルツマン因子に比例して

$$P \propto e^{-E/T} \quad (1)$$

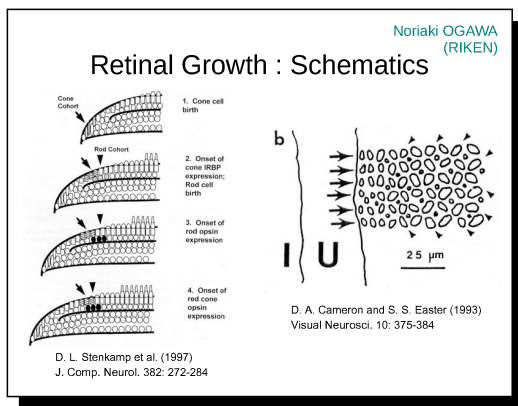
で与えられるとしよう。ここで T は物理的な温度ではなく、細胞の運動性などに関係した

有効パラメータである。ゼブラフィッシュ型モザイクを安定に保つ相互作用パラメータ σ_{ij} の値は [4, 5, 6] で条件が決定されており、ここでは

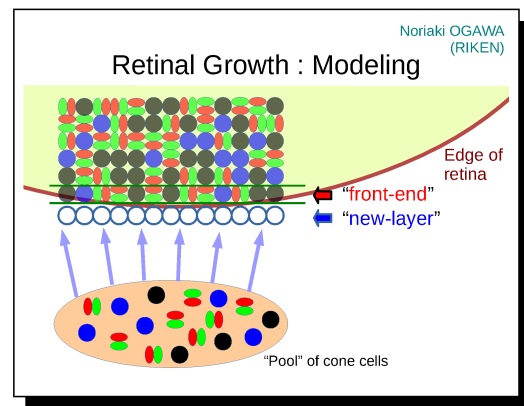
$$\sigma_{BU} = \sigma_{RG} = 2, \quad \sigma_{BR} = \sigma_{UG} = 3, \quad \text{otherwise } 0 \quad (2)$$

を採用する。実際にこれと (1) を用いて 2 次元面上でランダム置換シミュレーションを行うと、ゼブラフィッシュ型モザイクが自動的に現れる。ただし、この過程は模型のもつ 90° の回転対称性を自発的に破るもので、縦縞・横縞がともに各々 50% の確率で実現される (スライド 2)。勿論、これでは観察事実に一致しない。

2.2 網膜成長のマルコフ模型



スライド 3



スライド 4

問題点を理解するため、あらためて実際の網膜の形成過程の概要を見よう。細胞分裂による神経細胞の新生は網膜の外縁部で起こる。それによって網膜自体が外側に広がるとともに、新しく運動性の高い細胞相互の移動・入れ替わりによって*、モザイクパターンが形成されてゆく (スライド 3, 図は [7, 8] より)。網膜の内側ではパターンが既に固定されており、パターン形成の途中過程にある領域 (CMZ: ciliary marginal zone) は細胞数列分程度であることから、スライド 2 のように広い 2 次元領域として近似することには無理があったのだと理解できる。

そこで、この成長過程を簡略化した数理モデルを考える (スライド 4)。錐体細胞は各種 (青、UV、ダブルコーン) が網膜の外側で新生し、網膜外縁に 1 列ずつ付加してゆくと考えよう。この付加は分布 (1) に従う確率過程であり、そこで用いるエネルギー E は、網膜外縁の細胞列の組み合わせを i 、新しく付加する列の組み合わせを j として

$$E_{ij} = U_j + V_{ij} \quad (3)$$

* 細胞分化の運命決定は早い段階で起こり、パターン形成は専ら細胞の移動によるようである [3]。

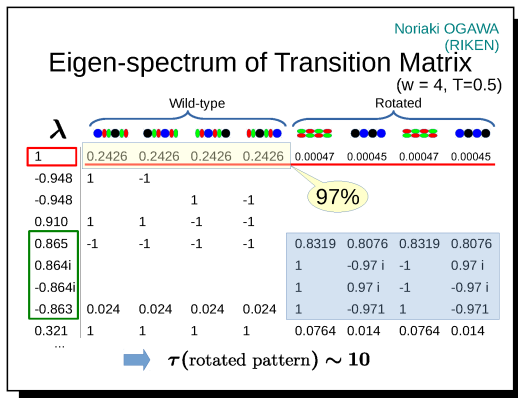
と書ける。ここで U_j は列内（横方向）の結合エネルギーの和、 V_{ij} は列間（縦方向）の結合エネルギーの和である。すると、この系の成長過程は、遷移行列

$$\mathcal{T}_i^j = \frac{\exp(-E_{ij}/T)}{\sum_k \exp(-E_{ik}/T)} \quad (4)$$

に従うマルコフ過程として記述することができる。

2.3 結果

2.3.1 固有スペクトラム



スライド 5

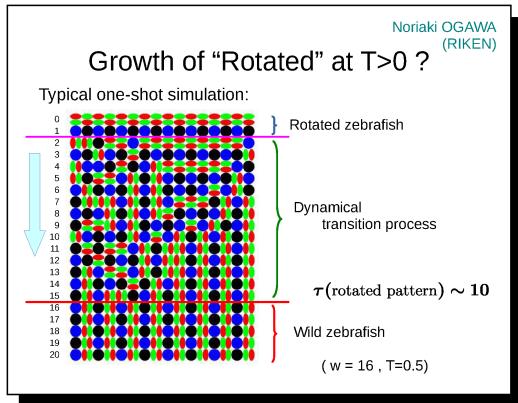
$T = 0.5$ 、幅 4 での†マルコフ遷移行列 (4) の固有スペクトラム（固有値および右固有ベクトル）の主要成分をスライド 5 に示す。網膜の外側では固有値 1 の定常分布が実現されるが、その内訳は縦縞型が約 97% である。横縞型のパターン形成に関わる固有ベクトルも表中下段に現れているが、対応する固有値の絶対値は 0.865 程度であり、これは横縞パターンが成長につれて急速に崩壊（半減期約 5 列）することを意味する。

2.3.2 シミュレーション

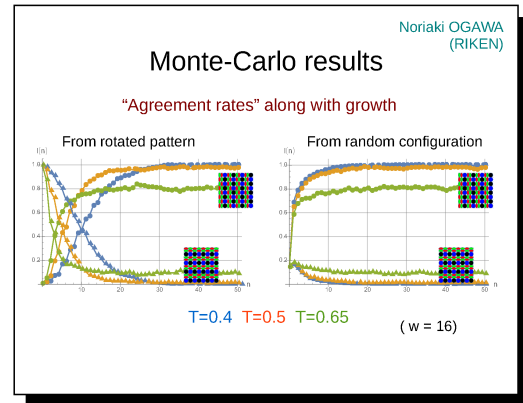
より大きな系（幅 16）で、横縞パターンを初期状態としてシミュレーションを行った典型的な結果の例をスライド 6 に示す。幅 4 の遷移行列スペクトラムから予想される通り、この場合も網膜成長に従って横縞パターンは徐々に崩壊して縦縞パターンに近付いていき、この例では 16 列目から完全な縦縞パターンとなっている。

同様の確率シミュレーションを多数回繰り返し、各列ごとに横縞・縦縞パターン各々との平均一致度をプロットした結果がスライド 7 である。左が横縞パターンを初期状態とした場

† 幅が小さいのは計算量の都合による。例えば幅 8 では遷移行列は 100 万次元超の密行列で、通常の方法での計算は困難である。



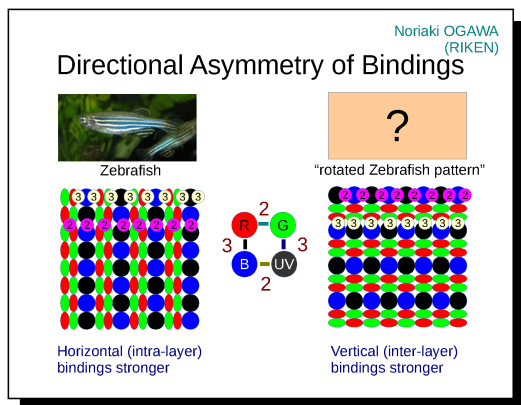
スライド 6



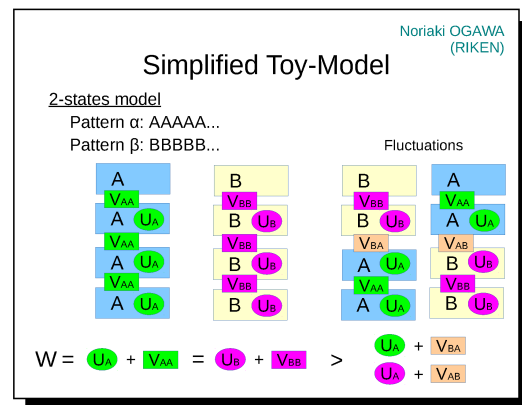
スライド 7

合、右が初期状態を1回ごとにランダムに選んだ場合である。いずれの場合も、成長に従って横縞パターンとの一致度は減少し、縦縞パターンと高い一致度を示すことがわかる。

3 Toy-model 解析



スライド 8



スライド 9

以上で見たような、縦横パターンの非対称性を作り出している主要なメカニズムは何であろうか。実はこの系では、縦方向と横方向の結合の強さが違っている。縦縞パターンでは順に付加してゆく細胞列内部（横方向）の結合がより強く、横縞パターンでは列間（縦方向）の結合がより強い[‡](スライド 8)。

この状況を単純化して、各列が A, B の 2 状態のみからなるトイモデルを考えてみよう

[‡] これは結合パラメータ値が (2) の場合に限らず、完成したパターンが安定である条件 [4, 5, 6] の下では常に成立する。

(スライド 9)。ここで

$$U_A + V_{AA} = U_B + V_{BB} (= W), \quad (5)$$

$$U_A + V_{BA} < W, \quad U_B + V_{AB} < W \quad (6)$$

とすれば、静的なエネルギーではパターン $\alpha: AAAA\dots$ と $\beta: BBBB\dots$ の間に差はなく、これらを縦縞・横縞パターンに対応するものとみなせる。このとき、マルコフ系としての遷移行列は

$$\mathcal{T} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -J_{out} & J_{in} \\ J_{out} & -J_{in} \end{pmatrix}, \quad (7)$$

$$J_{in} \simeq \exp[(U_A + V_{BA} - W)/T], \quad J_{out} \simeq \exp[(U_B + V_{AB} - W)/T] \quad (8)$$

と書け、固有スペクトラムは

$$\lambda_1 = 1, \quad |1\rangle = \begin{pmatrix} J_{in} \\ J_{out} \end{pmatrix}, \quad \lambda_2 = 1 - (J_{in} + J_{out}), \quad |2\rangle = \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \end{pmatrix}, \quad (9)$$

と求められる。このうち $|1\rangle$ が定常分布を表し、パターン α と β の安定性は $(U_A + V_{BA})$ と $(U_B + V_{AB})$ の差によって決定される。 $V_{BA} \simeq V_{AB}$ であれば列の内部エネルギーが大きい方が安定なパターンとなり、これはゼブラフィッシュ系モデルについてスライド 8 で見た結合力の非対称性に丁度一致している。

以上のことから、次のような予想が導かれる。ゼブラフィッシュ型の縞状モザイクパターンが安定に形成されるならば、それは必ず縦縞型でなければならない。結合パラメータを変化させる (= 接着分子に変異を導入する) ことでパターン自体を壊すことは可能だが、横縞パターンを安定に形成することは不可能であろう。実際、そのようなミュータントの報告がない[§]ことは、その予言の妥当性を裏付けているようにも思われる。

4 まとめ

本研究では、網膜モザイクパターンの成長過程を記述するモデルをマルコフ鎖力学系として定式化した。それによって従来モデルにあった 90° 回転の対称性を破り、ゼブラフィッシュ型モザイクで実際に観察される縦縞パターンが常にかつ自動的に選択されることを見出した。その機構のエッセンスは 2 状態トイモデルから説明することができ、結合力の方向非対称性が重要な役割を果たしているらしいこともわかった。

今後、現実の系との対応をより明確に理解するためには、単に正常な発生・成長過程との比較だけでなく、特定細胞種のノックアウト実験 [3] でできるパターンとの比較なども重要になると思われる。

[§] 筆者の知る限りにおいて。

謝辞

実際のゼブラフィッシュ系における実験事実等について教示・示唆を頂いた沖縄科学技術大学院大学の政井一郎氏・鈴木祥宏氏・西脇優子氏に感謝します。

参考文献

- [1] A. H. Lyall, "The Growth of the Trout Retina," *Quarterly Journal of Microscopical Science*, **3.41**, 101-110 (1957); "Cone arrangements in teleost retinae," *Quarterly Journal of Microscopical Science*, **3.42**, 189-201 (1957) *ibid.*, **3.42**, 189-201 (1957)
- [2] D. Schattschneider, "The Plane Symmetry Groups: Their recognition and notation," *American Math. Monthly*, **85**, 439-450 (1978)
- [3] S. C. Suzuki *et al.*, "Cone photoreceptor types in zebrafish are generated by symmetric terminal divisions of dedicated precursors," *PNAS* **110**, 15109 (2013)
- [4] S. Tohya, A. Mochizuki and Y. Iwasa, "Formation of Cone Mosaic of Zebrafish Retina," *J. of Theor. Biol.*, **200**, 231 (1999)
- [5] A. Mochizuki, "Pattern Formation of the Cone Mosaic in the Zebrafish Retina: A Cell Rearrangement Model," *J. of Theor. Biol.*, **215**, 345 (2002)
- [6] S. Tohya, A. Mochizuki and Y. Iwasa, "Difference in the Retinal Cone Mosaic Pattern Between Zebrafish and Medaka: Cell-Rearrangement Model," *J. of Theor. Biol.*, **221**, 289 (2003)
- [7] Cameron, David A., and Stephen S. Easter, "The cone photoreceptor mosaic of the green sunfish, *Lepomis cyanellus*," *Visual neurosci.* 10.02 (1993): 375-384.
- [8] Stenkamp, Deborah L., Linda K. Barthel, and Pamela A. Raymond, "Spatiotemporal coordination of rod and cone photoreceptor differentiation in goldfish retina," *J. Comp. Neurol.* 382.2 (1997): 272-284.