

細胞壁と頭蓋骨：分野を超える数理

九州大学・大学院医学研究院
生体制御学講座 系統解剖学分野*

三浦 岳

Takashi Miura

Department of Anatomy and Cell Biology
Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

§1. 序

生物のパターン形成現象を数理モデル化していると、全く異なる現象が同じ数理モデルで扱えることがある。これによって、昔分離してしまった二つの分野を再度繋げるという経験をしたので記載する。実験や数理的な内容の詳細に関しては、[1][2][3]を参照されたい。

§2. 頭蓋骨縫合線

人の頭蓋骨はいくつかの骨が組み合わさってできている。その骨の継ぎ目の軟組織を縫合線組織という（図 1(a)）。この組織は生後すぐは割と広く直線的だが、思春期になるとだんだん狭くなると同時に湾曲して複雑な構造を形成する。機能的には、この縫合線部分は頭蓋骨の成長中心として働く。頭蓋の骨

〒812-0054 福岡市東区馬出 3-1-1

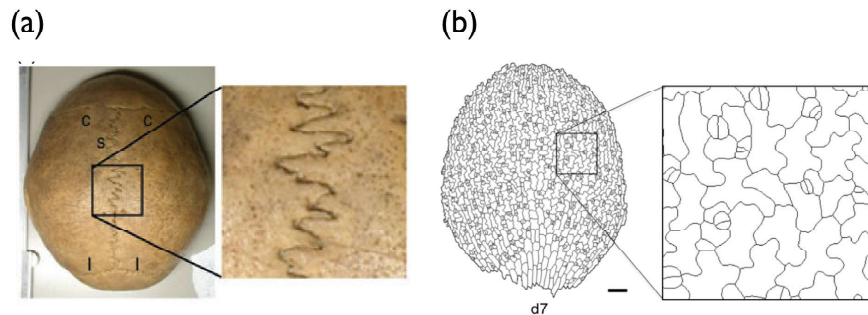


図1 (a) 頭蓋骨の縫合線 [1]。(b) 植物の細胞壁 [3]。

が境界の縫合線部分からつけ加わることによって頭蓋骨全体が成長できる。したがって、遺伝子異常その他の病的な状態で隣接する頭蓋骨同士が早期に癒合してしまうと、頭蓋骨早期癒合症 (craniosynostosis) という病態になり、頭蓋骨が変形して成長すると同時に脳の圧迫により様々な症状を呈する。また、この構造は 25 歳以上になるとだんだんと消失して骨が癒合する。この性質を利用して、縫合線は法医学の分野で年齢推定に用いられてきた。

また、この構造は生体内のフラクタル構造の良い例として取り上げられたことがある。確かに人の後頭部の縫合線や動物の縫合線では非常に入り組んだパターンとなり、ボックスカウント法でフラクタル次元を計測する仕事が多く行われてきている。

この縫合線の形成ダイナミクスに関しては、3つの基本的な疑問が考えられる。

- (1) 細い縫合線組織が一定幅で維持されているのはなぜか
- (2) 縫合線構造が湾曲するのはなぜか
- (3) 湾曲した構造がフラクタル構造を呈するのはなぜか

私たちがこの問題に参入したのは 2003 年ごろからだが、(1)(2) に関してはほぼ解決されているが、(3) についてはいまだによくわかっていない。本稿で

は (1)(2) に関して説明する。

§2-1. 数理モデル 1 - 反応拡散系

頭蓋骨の縫合線の生物学は発生の分野では中程度の規模で（ヒトの疾患があるため）、私たちが参入した時点で関与している遺伝子が 20-30 個知られており、それらの相互作用も知られていた。また幸いなことに、全く別の文脈で、バンド解の界面が不安定になって湾曲を形成する系が知られており、数理的な挙動もよく理解されていた [4][5]。モデリングの際の作業としては、両側からトンネルを掘って行ってどこかでつながるところを探す、という感じだった。知られている遺伝子群を 2 変数の系に落とすにはどうしたらよいだろうか？

私たちが取った戦略は、分子群を機能と局在で分類するということだった。ある分子が骨分化に関わっていないとすると、これはパターン形成の遺伝子回路の下流にたまたまぶら下がっているだけで実際には形づくりに関与しないので除外してよい。また、骨と間葉両方に発現している、もしくはどちらにも発現していない場合は、その分子は変数ではなくパラメータとして実装できるので除外する。そのようにして分子を絞っていくと、知られている遺伝子群は

- (a) 骨に存在して、骨分化を促進する
- (b) 間葉に存在して、骨分化を抑制する
- (c) 間葉に存在して、骨分化を促進する

という 3 群に分類できることがわかった（骨に存在して骨分化を抑制する因子は見つからなかった。）(a)(b) はおもに転写因子で、(c) は拡散性のシグナル因子が主だった。ここで、骨の分化度 u という変数を考えると、(a) (b) の効果はまとめて分化度のポジティブフィードバックとして実装できる。 u は双安定な性質を持つ量、 v を (c) の因子の分布と考えると、結果として

$$u' = u - u^3 + a_0 v + a_1 + d_u \Delta u \quad (1)$$

$$v' = -a_2 u - a_3 v + d_v \Delta v \quad (2)$$

という2変数の反応拡散系にまとめることができる。これは、[4]の v の符号を逆転して標準化した式となるので、結果として[4][5]と同じ挙動を示す。

生物の言葉に直すと、(1)(2)に対する答えは以下のようになる。縫合線の未分化な間葉組織は骨分化の促進物質を出しており、この量がちょうどバランスするところで一定幅で止まっている。ここから少し間葉組織の幅が広がると、間葉から産生される v の量が増え、結果として骨分化が促進されるので幅が元に戻る。逆に間葉組織の幅が狭くなると、 v の濃度が低くなるため、骨分化が抑制されて結果として幅が元に戻る。さらに、この系が2次元の場合、骨が少しでも突出した部分は周辺が間葉に囲まれるので v の濃度が高くなりさらに突出しやすくなる。逆に骨が凹んでいる部分は周辺の間葉の量が少ないので v の濃度が下がり、更に骨が後退する。結果として、バンド状の未分化な間葉領域が幅を保ったまま湾曲を起こす。

数理生物学としてはここで終わりなのだが、この結果を確かめるべくいくつか実験を行い、ほぼ理論予測と consistent であるという結果を得ている。この部分の詳細は [1] を参照されたい。

§2-2 数理モデル II: Phase field + カーネル

これで基礎モデルはできたのだが、我々の側で困ったこととして、[4]の数理解析部分がぜんぜん理解できないことだった。著者のうち、三村昌泰先生や太田隆夫先生だと相談しても結局わからない気がしたので小林亮さんのところに聞きに行った。その結果、数値計算部分は Phase field を導入できて大変役立ったが、数理解析のところは既に忘れていたので、結局再度最初から考えざるを得なかった。たまたまその時期、吉村賢二さんという数理解析がよくできる京大医学部の学部学生が研究室に出入りしていたので、腰を据えてじっくり取り組むことにした。

まず、元の方程式は本質的には FitzHugh-Nagumo 型の反応項を持った反応拡散方程式なのだが、興奮系だの振動だの、頭蓋骨では絶対になさそうな挙動も起こすので、適当な生物学的な条件からもう少し単純で挙動の制限された

系の方が適当と思われた。そのような眼で見ると、拡散性のシグナル因子のダイナミクスと比べて骨分化のほうが時間スケールが長いので、 v のダイナミクスはほぼ平衡状態に達した状態で骨のフロントが移動すると考えることができる。そこで、 v は骨の形状のみで決まると考え、畳み込み積分で記述する形のモデルとした。カーネルは間葉の薄片から拡散して分布する v の濃度を表す。すると、骨とそうでない領域の区分を u の Phase field で記述して、($u = 1$ が間葉、 $u = 0$ が骨) 界面の移動の方程式と捉えることができる。骨と間葉の界面の法線方向への移動速度を V とすると、

$$V = f(v) - \sigma\kappa \quad (3)$$

$$v = K * u \quad (4)$$

と書くことができる。この方程式は実際には

$$u' = u(1 - u)(u - 1/2 + f(K * u)) + d_u \Delta u \quad (5)$$

という nonlocal 項の入った 1 変数の反応拡散系で記載できる。カーネルの形状は、ガウシアンであれば 2 変数の反応拡散系に帰着できるが、数理解析を簡単にするため、一定距離 r_0 よりも近ければ $1/(\pi r^2)$ 、遠ければ 0 というステップ関数を用いた。すると、バルクの推進力と界面の曲率の関係が、二つの円の重なる面積を求める問題に帰着できるので、数理解析が受験数学レベルまで簡単になる。これによって、不安定性を生じるパラメータレンジを予測したり、発生初期の進行波解の状態では界面不安定性を起こさず、バンド解になってから湾曲を生じるようなパラメータセットを選んだり、以前のモデルではできなかった細かい制御が可能になった。

§3. 植物細胞壁

その後、不思議な縁でこのモデルを植物の細胞壁のパターン形成に応用することになった。きっかけは 2008 年にさかのぼる。当時宇治の化研にいた池ノ内順一（現九大）さんが私をセミナーに呼んでくれた。この研究所は基本的

には工学系が主体で、生物の方がほとんどいないので、主催者が気を使って植物系の研究者を含む研究所内の全ての先生に通知を回してくれた。そこまでしてもらっても聴衆は10名以下だったと記憶している。その際に柘植先生と青山先生という植物学者が聴衆にいて、頭蓋骨縫合線の湾曲形成は植物の表皮細胞の細胞壁のジグソーパズルパターン形成によく似ているが、何か応用できないだろうか、という感想をいただいた。しかしこの当時は細胞壁の発生についてはあまりよくわかっておらず、まあ似た形は作れますけどどうでしょうか、という程度で止まっていた。

その後、2012年になって、今度は大阪大学の藤本仰一さんから、植物学会でシンポジウムをやるから話をしてくれと言われた。植物学会の人に、植物以外の生物系でのパターン形成の理論と実験の融合研究を紹介するという趣旨だった。藤本さんは肺の枝分かれ構造形成の話をして欲しかったようだが、頭蓋骨の縫合線の話をしてほしい、と頼み込んで、植物学者相手に頭蓋骨の話をした。経緯を知らない方はずいぶん面食らったと思うが、前述の経験があったので私の中ではある程度勝算があった。実際にその場で東大新領域の朽名夏磨さん（現LPixel）が食いついてきて、その後松垣匠さん（現熊大）も含めて一緒に共同研究に発展させることになる。

植物の葉には表皮細胞と呼ばれる細胞がある。もともとはレンガを積み上げたような構造をしているが、発達につれて細胞壁が湾曲して結果としてジグソーパズル状の美しい構造を呈する（図1(b)）。機能的な意義はよくわかっていない。このような湾曲構造を形成するメカニズムとして、細胞外に分泌されるオーキシンが知られている。細胞壁内のオーキシンが、濃度によって異なるROPを細胞質内で活性化する。オーキシン濃度が低い場合はROP2が活性化し、細胞質内でf-actinの重合が起こって細胞質が突出する。オーキシン濃度が高い場合はROP6が活性化し、細胞質内で微小管が重合して細胞質の陥凹が起こる [6]。

ここまで話を聞いた時点で、ああ、これはオーキシンが v の符合を逆にしたものか、と見当がついた。原型があるのでモデルのプロトタイプを書いて、挙動が似ているところまでは比較的簡単にできたのだが、その後パラメータ同

士の対応を植物研究者と議論して、最終的に論文として出版できたのが 2016 年です。いぶん時間がかかってしまった [3]。

§4. 「植物の逆襲」

この共同研究をしている最中、2013 年から九州大学に行くことになった。教授選に勝って舞い上がっていた私は、柄にもなく前述の藤本仰一さんと発生生物学会でシンポジウムを企画した。前回は私たち動物発生の研究者の方が植物学会に攻めて行ったから、今度は植物側から動物発生の発生生物学に攻めて来てもらう、というような主旨で、たぶんスターウォーズ「帝国の逆襲」あたりから取ったと思うのだが、「植物の逆襲」という名前をつけた。その時に学会に申請した文章を下に掲載しておく。

1. 企画名

植物の逆襲 --- 植物の形づくりの理論モデルと実験

2. オーガナイザーの氏名および所属

藤本仰一（大阪大学）

三浦岳（九州大学）

3. 開催趣旨

本シンポジウムでは、植物のパターン形成の理論モデルとその応用を紹介する。発生生物学会では、もともと植物と動物の境は無く、お互いの研究対象について忌憚なく議論をしていた。近年の分子生物学の発達によって、細胞間相互作用を司る分子は植物と動物で大きく異なることが明らかになって来て、バベルの塔が崩れ、植物の研究者は学会から姿を消してしまった。しかし、実はパターン形成の背後にある数理や物理には共通性があり、意外なところで接点が見つかることが多い。当シンポジウムではそのような例をいくつか紹介する

ことで、動植物の研究領域の間に新たな関連を生むことを目的とする。

「バベルの塔が崩れ」というくだりでいかに舞い上がっていたかがわかると思う。この頃、発生生物学会は基本的に数種類の限られたモデル動物の発生を深く追求する場、という印象だった。発生生物学会が発足した当初は動物の研究者と植物の研究者が共存していたのだが、分子生物学的な手法が主流になるにつれて植物の研究者は発生生物学会から離れて行った。動植物で用いられている分子は細胞内までは共通のものが多いのだが、細胞外の因子になると急に共通性がなくなる。進化的に動植物が分かれたのは多細胞化が起こったあたりなので、細胞間相互作用で用いられる因子は独自に進化したと思われる。たとえば動物発生で繰り返し出て来て俗に「モルフォゲン四種の神器」と呼ばれている Shh, BMP, Wnt, FGF は植物では存在しない。逆に植物で普遍的に用いられているオーキシンは動物では全く出てこない。この辺りが分かった時点で、言葉が通じなくなった動植物の研究者は分離していった。しかし、ゲノムが全部読まれた今、分子そのものから分子の働きに興味の関心が移っているので、モルフォゲン分子の拡散動態とか自発的パターン形成とか、メカニズム部分で共通する部分があれば一緒にやれるはずだ、というコンセプトだった。

しかし現実問題として、人が集まるかどうかは全然読めなかった。ただでさえ大会の開催地が松江で人が少ないのに、時間帯が夜 6 時スタートで、他のプログラムが終わってしまっても人が残るか極めて疑わしい。そのうえ、発生生物学会では植物の人が話し出した瞬間に動物の人がサーッと会場からいなくなってしまう、と複数の人から忠告を受けていた。考えた挙句、食べ物で釣ろうということになった。妻が出雲市在住だったので近場で高級弁当を格安で注文してもらい、弁当代は植物細胞壁の新学術から調達して（西谷先生ありがとうございました）参加者に無料で配りますと宣伝を打った。また、演者は私と桧垣さん、朽名さんの他に遺伝研の小田祥久さん、基生研の川出健介さんなど豪華なメンバーを集めた。これらの努力のどちらかが実って、普段来てくれる理論系の研究者以外にもかなりの聴衆が集まった。後で外部からの評価も高

かったと聞く。発生生物学会に植物系の研究者が参加しだす一つのきっかけにはなってくれたのではないかと思う。

§5. おわりに

当研究室ではいまでも植物関係のモデリングの仕事を行っている [7][8]。発生生物学会には少ないながら継続的に植物の研究者が来てくれている。また、研究分野としても縫合線のパターン形成で最後に残ったフラクタル性に関しても解明するべく少しずつ研究を進めている。抽象化した数理モデルは思わぬところで遠く離れた分野をつなげることがあり、それによって分野の壁を少しだけ越えることができた。かかった時間と労力を考えるとビジネスモデルとして優れているとは言いがたいのだが、数理ならではの特性を生かしたのではないかと思う。

参考文献

- [1] Takashi Miura, Chad A. Perlyn, Masato Kinboshi, Naomichi Ogihara, Mikiko Kobayashi-Miura, Gillian M. Morriss-Kay, and Kohei Shiota. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation. *Journal of Anatomy*, 215(6):642–655, 2009.
- [2] Kenji Yoshimura, Ryo Kobayashi, Tomohisa Ohmura, Yoshinaga Kajimoto, and Takashi Miura. A new mathematical model for pattern formation by cranial sutures. *Journal of Theoretical Biology*, 408:66–74, 2016.
- [3] Takumi Higaki, Natsumaro Kutsuna, Kae Akita, Hisako Takigawa-Imamura, Kenji Yoshimura, and Takashi Miura. A Theoretical Model of Jigsaw-Puzzle Pattern Formation by Plant Leaf Epidermal Cells. *PLoS Computational Biology*, 12(4):e1004833, 2016.
- [4] T. Ohta, M. Mimura, and Ryo Kobayashi. Higher-dimensional localized

- patterns in excitable media. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 34(1-2):115–144, 1989.
- [5] A Hagberg and E Meron. From labyrinthine patterns to spiral turbulence. *Physical Review Letters*, 72(15):2494–2497, 1994.
- [6] Tongda Xu, Mingzhang Wen, Shingo Nagawa, Ying Fu, Jin-Gui Chen, Ming-Jing Wu, Catherine Perrot-Rechenmann, Jiri Friml, Alan M Jones, and Zhenbiao Yang. Cell Surface- and Rho GTPase-Based Auxin Signaling Controls Cellular Interdigitation in Arabidopsis. *Cell*, 143(1):99–110, 2010.
- [7] Takumi Higaki, Hisako Takigawa-Imamura, Kae Akita, Natsumaro Kutsuna, Ryo Kobayashi, Seiichiro Hasezawa, and Takashi Miura. Exogenous cellulase switches cell interdigitation to cell elongation in an RIC1-dependent manner in Arabidopsis thaliana cotyledon pavement cells. *Plant and Cell Physiology*, 58(1):106–119, 2017.
- [8] Soon Ki Han, Xingyun Qi, Kei Sugihara, Jonathan H. Dang, Takaho A. Endo, Kristen L. Miller, Eun Deok Kim, Takashi Miura, and Keiko U. Torii. MUTE Directly Orchestrates Cell-State Switch and the Single Symmetric Division to Create Stomata. *Developmental Cell*, 45(3):303–315.e5, 2018.