

論文の内容の要旨

論文題目

Theoretical study of developmental robustness: From gene network to cell community

(発生現象のロバストネスに関する理論的研究: 遺伝子ネットワークから細胞集団まで)

氏名 中島 昭彦

序論

近年、生物学実験の観察技術の精密化や分子的知見の蓄積に伴って、様々な生物現象を数理的に解析し、そこからシステムとしての性質を理解しようとする研究がさかんになってきている。そのような中で、生物システムの頑強性（ロバストネス）に関して先行研究の多くでは、分子ネットワーク空間中で適応度が中立なネットワークの割合や、低次元力学系の構造安定性といった静的な概念によってロバストネスをとらえてきた。このような概念をもとに、走化性の適応現象や概日リズムなどの安定性が議論されている。しかしながら、発生現象の場合、分化調節や形態形成といった多細胞レベルの時空間的にダイナミックな過程を考える必要がある。そのため、ロバストな発生過程を実現するためには、これまでのネットワークの最適化によって実現されるような静的なロバスト性の獲得に加えて、細胞間の相互作用や細胞集団の協同性などを介した動的なメカニズムも重要になってくると考えられる。そこで我々は、いくつかの発生現象を題材にしてロバストな発生過程を実現する機構を数理的に研究した。

結果および考察

1. ショウジョウバエ神経幹細胞の経時的遺伝子発現を作り出す遺伝子ネットワークのロバストネス

ショウジョウバエの神経発生では、ニューロブラスト (NB) と呼ばれる神経幹細胞が一定の時間順序に従って転写因子を発現する (図 1)。この経時的な遺伝子発現変化は多様な神経細胞の運命づけに働いており、時間的パターン形成の典型例である。まず、この発現に関与する遺伝子で作るネットワーク構造の中から実験的に観察される遺伝子発現パターンを再現するものを、数理モデルの系統的な解析によって調べあげた。その結果、およそ 10^7 個のうちの 400 個ほどのネットワーク構造が実験事実を再現することができ、未知因子による遺伝子制御が必須なことを見つけ出した (図 2)。次に、ネットワークの作り出す発現のパラメータ変化と発現ノイズに対する安定性を解析した。その結果、実際のショウジョウバエ転写ネットワークが非常にロバストな発現パターンを実現することを見いだし (図 3)、そこから、安定な経時的発現を作り出すためのネットワークモジュールを明らかにした。ショウジョウバエニューロブラストのダイナミックな遺伝子発現の変化が、ネットワークデザインとして最適化されていることを明らかにした。

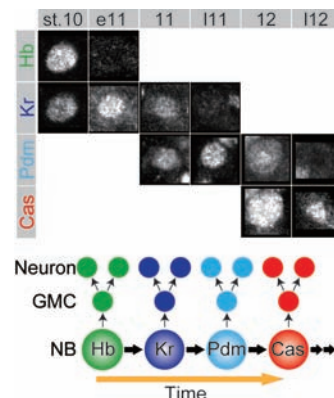


図 1. NB の経時的遺伝子発現

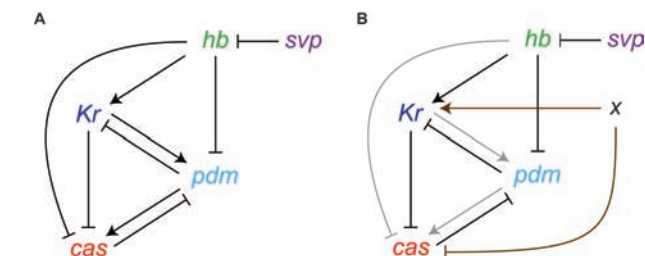


図 2. (A) ショウジョウバエのネットワーク。 (B) 探索により得られたネットワーク。共通の調節 (Black)、共通しないがショウジョウバエには存在 (Gray)、未知の調節 (Brown)。

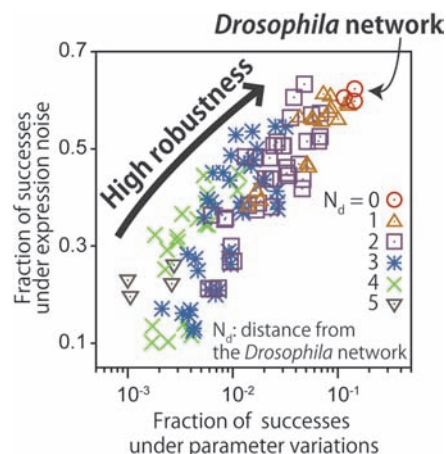


図 3. 発現順序のロバストネス

2. 細胞間の相互的なシグナル伝達を介した調節的な分化制御メカニズム

発生の多くの状況で、細胞間シグナルを介した協調的な分化決定が重要である。そこで、細胞間シグナルによる協調的な分化を示す数理モデルを構成した。生物学的に適用可能な例として、最もシンプルなネットワークモチーフであるポジティブフィードバックに細胞間の抑制的シグナルを加えたときの細胞集団の挙動を考察した。ポジティブフィードバックにより作り出された双安定性が 2 種類の細胞状態を作り出すが、それらの集団中の割合について、細胞間シグナ

ルを介して、以下のような振る舞いが実現されることを見いだした。

- 細胞密度に応じた細胞状態のスイッチング
- 集団中における特定の細胞タイプの細胞数が集団サイズに対しほぼ一定に保たれる
- 集団サイズに対して細胞タイプの比率制御が実現される

モデルの解析から、細胞の協調的な分化が実現されるメカニズムは分岐パラメータをセルフコンシステントに決定することで実現されることを明らかにした。

3. 協調的な運動性による細胞選別のロバストな実現

上の2つでは主に遺伝子発現を問題にした。ここでは細胞間での物理的な協調がロバストな発生過程に寄与する可能性を考える。多細胞組織の区画化などに重要である細胞選別（セルソーティング）は、異なる組織由来の細胞同士を混合して培養すると、細胞種ごとに分離した層をもつ細胞塊を形成する現象である。このとき最終的に実現される細胞配置は、細胞接着と細胞のランダム運動を考慮したセルラーポッツモデル(Cellular Potts Model; CPM)によってよく再現される。しかし、細胞選別の緩和過程に関して、これまでに報告された CPM の振る舞いは実験事実と大きく異なる。ニワトリ初期胚由来細胞を用いて行われた実験では、各細胞種の特徴的なドメインサイズ $R(t)$ は時間に比例して ($R(t) \propto t$) 大きくなる。この緩和則は流体力学作用のある相分離過程に対応する。一方、CPM では特徴的ドメインサイズの変化は $R(t) \propto \log(t)$ と報告されている。

これらの違いが何に起因するのかを明らかにするために、まず我々は十分に大きなシステムサイズの下で CPM の振る舞いを解析した。その結果、ドメインサイズの成長則が対数的ではなく、べき的に変化することがわかった。細胞比率が 50:50 の場合には、べき指数は $n \approx 0.33$ でべき的な変化 ($R(t) \propto t^n$) をすることを見いだした (図 4, $\phi=0.0$)。このべき指数は model B として知られるクラス相分離過程に対応する。また、細胞比率が非対称の場合には、べき指数は $n \approx 0.26$ となった (図 4, $\phi=0.8$)。等比率よりも遅い成長は、細胞塊が大きくなるにつれて拡散係数が急速に大きくなることによって説明される。またこの結果は細胞塊が他の細胞の間を通り抜けるには非常に時間がかかることを示唆している。

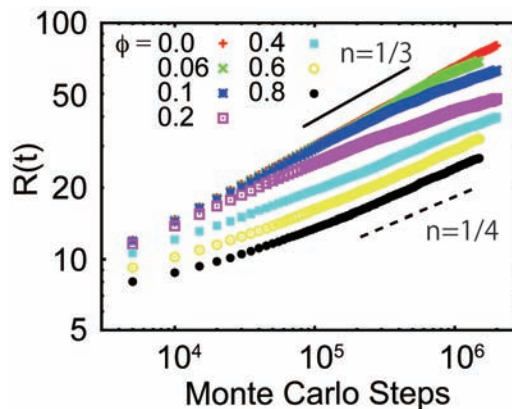


図 4. CPM のドメイン成長過程

上記の振る舞いは、これまでに考えられていた CPM の振る舞いよりも速いが、実験で報告され

ている値からはまだ大きく外れている。そこで、我々は細胞の極性と自発運動を含むようモデルを拡張した。拡張 CPM モデルでは、近接細胞間での協調的な運動が誘起され、成長則はやはりベキ的だが、その指数は $n \geq 0.68$ となった。これは流体力学効果のある 2 次元での相分離過程の値に一致しており、3 次元の数値計算の場合には実験結果と一致するものと予想される。上記の結果から細胞集団の協調的運動が細胞選別過程のすばやい進展に重要であると考えられる。

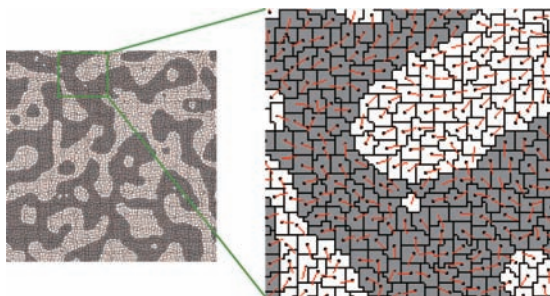


図 5. 拡張 CPM に見られる協調的運動

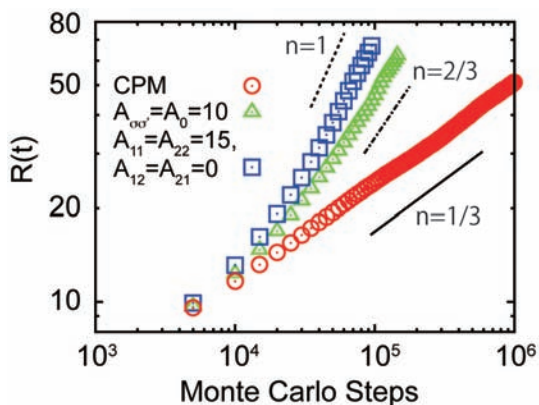


図 6. 拡張 CPM のドメイン成長過程

まとめと今後の展望

本論文の結果から、ネットワーク構造の最適化によるロバスト性の獲得が発生の動的な遺伝子発現においても適用できることを示した。そのようなロバスト性に加えて、我々の結果からは発生において細胞間シグナルや運動の協調性を介した動的なロバスト性が重要な役割を果たすことが示唆される。