

生命の謎を数学・数理科学で解く

机上の空論か宝の地図か!? 生命現象の本質をとらえる数理モデル

動物の模様や姿、形を、自在に変えられるようになるかもしれない——。熱帯魚の縞模様は、「チューリング波」と呼ばれる体の表面の細胞で起こる化学反応の「波」で生じているという仮説を初めて実験で明らかにした。理論と実験で動物の模様を自在に操る科学者が今、動物の形づくりの原理に挑む。



生命現象の非線形性や階層性を大きなフィボナッチ数列の円で表現し、躍動感のある数学の近似記号(≈)と融合する姿をシンボライズした領域ロゴマーク。

模様はどのようにつくられるのか?

生命現象を理解する難しさは、生命のもつ階層構造に原因があるといわれている。細胞から臓器までさまざまな階層の働きが複雑、密接に関わっているからだ。1つの生命現象について、なぜそれが起きるのかを突きつめていくと、臓器同士のつながり、臓器の組織や細胞の働き、細胞を動かすたんぱく質などのさまざまな分子の働きまで理解しないとけない。

最近の生命科学は、遺伝子がたんぱく質などの働きにどのような影響を与えるかを調べるのが主流になっていた。し

かし、それだけでは解決できない問題がたくさんある。その1つが生物の模様だ。魚は骨格や体型が同じような形をしているのに、表面にできる模様のパターンは多種多様である。

模様がどのようにつくられるかは、長い間、謎に包まれていたが、大阪大学大学院生命機能研究科の近藤滋教授らの研究によって解明された。謎を解く過程で近藤さんが頼りにしたのが、イギリスの数学者アラン・チューリング博士が発見した「チューリング波」と呼ばれる原理だ。チューリングはコンピューターの原理の生みの親として知られ、数々の論文を残しているが、その中に1つだけ生物に関する論文がある。それが1952年に発表した「生物の模様は波によってつくられる」という仮説だった。

それは、生物の体の表面では化学反応が起きており、反応を活性化する因子と抑制する因子の広がる速さが異なることで「波」が生じ、模様がつくられると考えた。反応因子が拡散することのできるために「反応拡散波」とも呼ばれている(p.9上図)。

きっかけをくれた大阪の熱帯魚店

「チューリング波との出会いはスイスのバーゼル大学に留学していた1989年頃で、シンプルな理論にとても衝撃を受けました。生物の形態や模様に興味があったので、チューリング波による模様のでき方をテーマに研究を進めることにしたのです」。

当時の生物学は遺伝子が万能とされていた。「遺伝子が変われば模様も変わる」という発想が主流で、模様のパターン形成には誰も興味を示さなかった。しかも、長い間チューリング波と関係があると考えられていたショウジョウバエの体節の特徴を決める分節遺伝子の発現パターンでさえ、チューリング波とは関係ないという研究結果が発表され、すっかり忘れられようとしていた。

近藤さんは、「たった1種類の生物の実験結果だけで否定するのは早計だと考え、動物園や水族館に通って多様な生物の模様を観察し続けました」。チューリング波は化学反応によって生じる定常波なので、成長して体が大きくなっても模様の間隔は変化しない。この条件を満たす候補として、縞模様をもつタテジマキンチャクダイを使って、証明に挑戦した。

日本に戻ってから関西中の熱帯魚店と水族館を回り、タテジマキンチャクダイの縞の数と大きさを数え続け、体長に比例して縞の数が増える確信を持った。しかし、魚の専門家や水族館で働く人に聞いても縞が増えることはないという。個体によって縞の数が異なるのは、個体変異だと考えられていた。



近藤 滋 こんどう・しげる

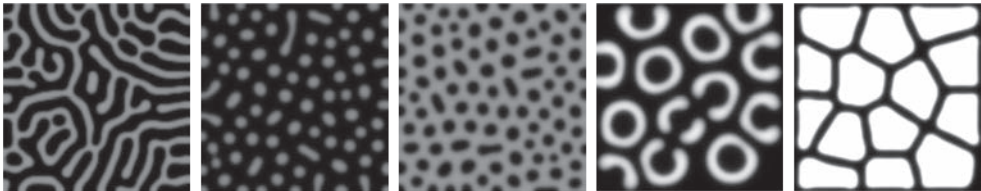
大阪大学大学院生命機能研究科生命機能専攻 教授

1982年、東京大学理学部生物化学科卒業。88年、京都大学大学院医学研究科博士課程修了。バーゼル大学バイオセンター細胞生物学研究員、京都大学遺伝子実験施設助手、同大学医学部講師、徳島大学総合科学部教授、理化学研究所発生・再生科学総合研究センター位置情報研究チームリーダー、名古屋大学大学院理学研究科教授等を経て、09年より現職。



反応拡散係数がつくる
いろいろなチューリングパターン

同じ式を用いても、変数の値によりさまざまなパターンが形成される。「数学は模様や構造を伝える言語です。口では説明しようにもできない模様や構造も、数学を使えば間違いなく伝わり、理解できるのです」(近藤さん)。



最後に訪れた大阪の熱帯魚店のおばちゃんだけが「縞は増える」と断言してくれたので、その店で水槽と魚を買って観察を始めた。チューリング波の理論に基づいたコンピューター上での予測では、成長中に、1本の縞模様がファスナーを開くように2本に分かれる過程がある。実際に飼育してみると、魚が成長するに従って模様が2本に分かれることを観察できた(下図)。チューリング波が生物の中で実際に起きていることを確かめた瞬間だった。

その後、飼育のしやすさから研究によく用いられるゼブラフィッシュの縞模様もチューリング波でつくられることを確かめた上で、模様がつくられる仕組みを細胞や遺伝子レベルで解明する研究に着手した。

苦節25年、
模様の仕組みを解明

ゼブラフィッシュの縞模様は「黒い細胞」と「黄色い細胞」が、モザイク状に並んでできている。チューリング波をコンピューターでシミュレーションし、背側の黒い線を2本消したところ、その下に

る黒い線が盛り上がってきた。次にレーザーを使って実際にゼブラフィッシュの黒い線を消してみると、2本の線の下に描かれていた黒い線が盛り上がるように変化した(p.10中段)。

「ゼブラフィッシュの中でもチューリング波と同じ現象が起きていました。しかも、黒い細胞を消したときに模様が変わったので、黒い細胞はゼブラフィッシュの模様をつくる大切なパーツの1つだということも確認できたのです」と、説明にも熱が入る。

さらに実験を重ねると、ゼブラフィッシュの模様をつくる黒い細胞と黄色い細胞は、お互いに相手の細胞を「増やす作用」と「減らす作用」という相反する2つの作用をもっていた。この2つの作用の働く度合いによって、斑点や縞、地と点の色が入れ替わった斑点など多様な模様がつくられることがわかってきた。

近藤さんの研究室では、理論に従って細胞の作用を操作し、斑点と縞模様の2種類だけでなく、途中まで斑点と縞が混ざった混合模様など、たくさんの柄のゼブラフィッシュをつくることに成功した(p.10上図)。25年がかりで、生物が模様

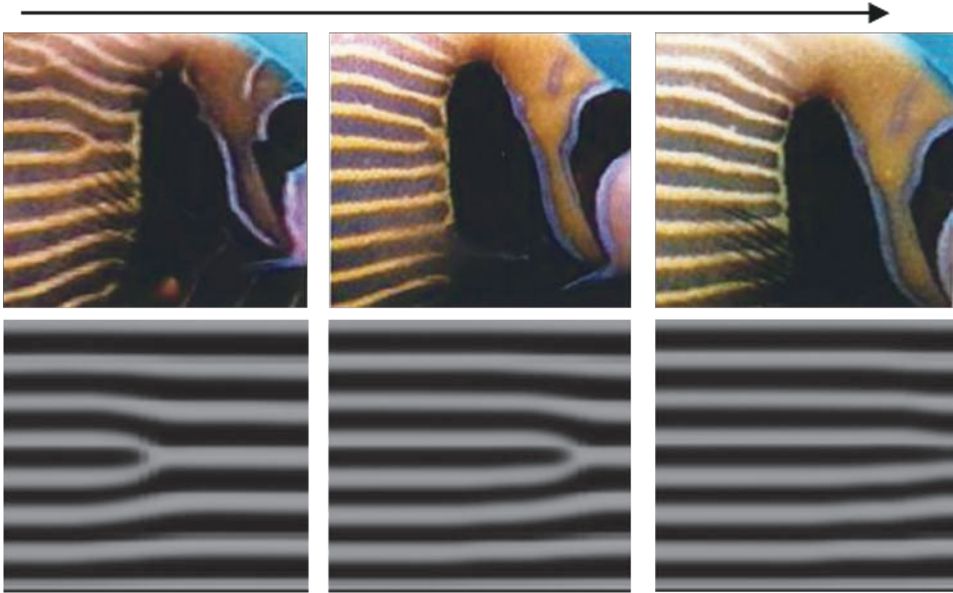
をつくる仕組みを明らかにできた。

「模様の場合は、最終的にチューリング波の理論という“答え”があったので、シミュレーションでどのような現象が起こるのかを調べ、生物の体でその現象が実際に起こるのかを確認しました。黒い細胞と黄色い細胞のそれぞれの働きがチューリング波の数式のどこに対応するのかもわかり、模様をつくる仕組みがよくわかってきました」と自信を深める。

骨ができる原理の
解明に挑む

模様の仕組みが解明されたことで、近藤さんは次の目標を「骨格」に定めている。骨と模様はよく似ている。魚の脊椎は模様と同じように等間隔に広がって繰り返されている(p.10下図)。「見た目が似ているので、骨の形成もチューリング波で研究が進められるのではないかと思います」。

骨に異常をもつ変異体で調べてみると、模様を変化させる遺伝子と同じ種類の「ギャップ結合」に関係する遺伝子が異常をもたらしていた。ギャップ結合とは、隣同士の細胞をつないでイオンや小さな



動く皮膚模様

上段は近藤さんが飼育したタデジマキンチャクダイの模様の変化、下段がチューリングの仮説に基づきシミュレーションした結果。タデジマキンチャクダイの縞模様は「ファスナーを開くように」動いており、シミュレーション結果と一致している。当時、このように模様が動くことを肯定したのは、近藤さんが魚を購入した「熱帯魚屋のおばちゃん」だけだったという。この結果は1995年8月31日号の『Nature』に掲載され、タデジマキンチャクダイの写真が表紙を飾った。

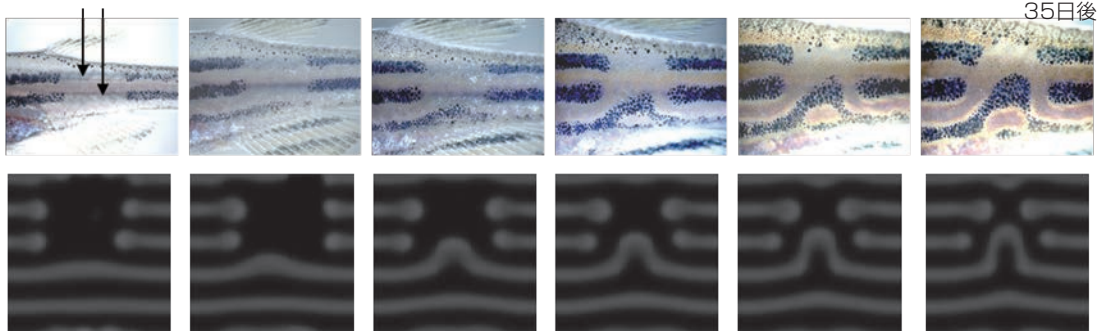


研究室で飼育されているゼブラフィッシュ

近藤研究室では、さまざまな模様や色の変異をもつゼブラフィッシュが生み出され、飼育されている。右は普通の縞模様のゼブラフィッシュ、左は縞模様と斑点の中間の模様をもつゼブラフィッシュ。

ゼブラフィッシュの縞模様の変化とシミュレーション結果との比較

上段は、ゼブラフィッシュの縞模様の一部を人為的に消して変化を観察したもの（矢印部分）、下段はチューリングパターンでのシミュレーション結果。実験結果でもシミュレーション結果でも、縞が空間を埋めようとするように動く。



分子が移動するための通路だ。

模様の場合、ギャップ結合に異変が起きると縞模様が短くなって斑点に変化し、骨の場合は骨の長さが短くなってしまふという類似性が発見された。

チューリング波は、2つの因子がお互いを抑制したり、活性化したりして、波をつくっている。模様の場合、「黒い細胞」と「黄色い細胞」の働きが波をつくっていた。骨の場合は骨をつくる「骨芽細胞」と骨を溶かす「破骨細胞」あるいは「軟骨細胞」が関係していると考えている。「チューリング波の理論は2次元のパターンに当てはまるものなので、3次元の構造物である骨には当てはまらないこともあります。3次元の骨をつくる原理を見つけ出したいのです」と目標を語る。

模様の場合、2つの因子の広がる速さの違いによってできる模様が決まっていた。骨の場合、形を決めるの

は力ではないかと考えている。骨は生物が重力などに負けずに体を支えるために発達してきた器官だ。丈夫で太い骨をつくれれば大きな力がかかっても耐えられるが、すべての部分を太くしてしまうと重くて活動の邪魔になる。

強い力がかかる場所の骨は硬くなり、そうではない場所の骨は溶かして薄くする仕組みがあるのではないかと考えている。また、骨と骨格筋をつなぐ腱や関節のでき方にも仕組みがあるのではと考える。数学的に言えば、「トポロジー最適化」かもしれない。

「やっと骨格をつくる仕組みの理論ができてきました。その理論をゼブラフィッシュで検証していきます。ただ、模様は、レーザーを使って簡単に操作できましたが、骨の形を操作する手段はまだ確立できていません。いくつか方法を考えて、実際に使えるのかを確かめているところです。骨のできる仕組みを数理的に解き明かすことができれば、骨の細胞でつくったシートに力を加えて立体的な構造物をつくることも可能になるでしょう。最終的に、そのようなことができれば最高ですね」。近藤さんは目を輝かせた。



体の模様と骨格は似ている

近藤さんらは現在、「体の模様と似ている」脊椎動物の骨に研究対象を広げている。写真提供：（左）PacificKlaus、（右）碧南海水族館



シンプルな原理を見つけ 生命を理解する新たな知識を

山本 雅 やまもと・ただし

CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」領域 研究総括
沖縄科学技術大学院大学細胞シグナルユニット 教授



山本雅研究総括

CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」では、2012～14年度までに採択された15の研究チームが、実験科学と理論科学の協奏により、生命を「生命たらしめる基本原理」の理解に挑む研究を進めている。また、領域会議での研究計画や進捗の発表、若手研究者による研究発表に加え、数理モデル研究者の切磋琢磨の場として、いわゆる他流試合的な“数理デザイン道場”の開催など、情報交換や交流ができる活動も行っている。「数学の教科書に生命科学の章が載ることを目指したい」という山本雅研究総括に話を伺った。

1960年代から70年代にかけて分子生物学が急速に発展し、生命科学は大きな変化を遂げました。個体や臓器などといった巨視的な現象の裏には、遺伝子の発現や分子などの小さな物質の働きがあります。その働きをつぶさに観察できるようになって、生命の理解は大きく進みました。この結果、ゲノム（全遺伝情報）に書かれた情報を読み取り、どのように発現するのがわかれば、生命のすべてが理解できると考えられたほどです。

しかし、ゲノム情報がすべて解読され、働いている遺伝子がわかるようになって、生命がどのように環境に適応し、さまざまな刺激に応答して生きているのか理解できたとは言えません。

生命は1つの細胞の中でもたくさんの分子が複雑かつ巧妙なネットワークをつくって活動しています。そして人間であれば約60兆個からなる細胞、その集団である臓器など、さまざまな階層があるだけでなく、それぞれの階層内でもたくさんのことが同時に起こり、複雑に見えます。理解するためにはネットワークのみならず、これらの階層をシステムのつながりとして考えなければなりません。情報量の多い複雑な生命全体をダイナミックなシステムとして解釈するためには、数学・数理科学の力が不可欠です。そこで、生命科学と数学・数理科学の融合を目指す研究領域「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」をつくり

ました。

今ある教科書にはさまざまな模式図があり、生命現象のからくりはある程度理解されている気になりますが、複雑な現象の解釈にはまだほど遠いのです。そこで、数学や数理科学と連携して、複雑な現象の中で起きているシンプルな原理を拾い上げてモデル化します。これにより細胞や臓器、個体のレベルでどのようなネットワークを形成し、現象が起きているのかが理解できるでしょう。また、これまで網羅的な手法でたまっていた生命情報のビッグデータから意味を見出すこともできるでしょう。生命科学は10回実験してもすべて同じ現象が起きるとは限りません。細胞ひとつひとつの挙動には大きな揺らぎや元の状態に戻そうという維持機能があり、ちょっとした条件の違いで結果に違いが生じることがよくあります。これが生命現象を解釈する妨げの大きな要因になっているのです。

これらの現象を数式で表現できれば、そのばらつきは単に変数の違いによって起きているのかもしれませんが。それがわかれば、生命体を構成する原理の一端がつかめるでしょう。複雑であるがために今まで見落とされてきた生命の原理を数理モデルによって見つけ出し、新しい生命像を提示していきたいと考えています。



熱気にあふれる「数理道場」

検討中の生命現象の数理モデルについて利点や限界を研究者が説明し、他の参加者が不足点を指摘して、皆でモデルの改良に取り組む「ある種他流試合」（山本総括）。理論の充実、理論の創出、多様性の創出を目指す。