

# 生体の形態形成の計算機シミュレーション

安 藤 浩 司

## Computer Simulations of morphogenesis of animal

Hiroshi ANDO

### Abstract

The freshwater coelenterate Hydra which has very strong regeneration capacity has been a model system of the research of morphogenesis and many experiments on morphogenesis of Hydra were carried out. Several computer simulations of morphogenesis of Hydra were performed using a Proportion-Regulation Version of the Gierer-Meinhardt Model. The simulation results almost agreed with the experimental results.

### 1. はじめに

生物の様々な形を作り出す過程は「形態形成」(morphogenesis)と呼ばれ、生物の持つ特徴の中で最も「生き生きしている」と感じさせるものの一つである。この形態形成の過程を解明するために様々な研究が行われている。この形態形成過程の研究分野において、モデル系として長い歴史をもつ生物に、再生力の強い腔腸動物「ヒドラ」(Hydra)がある。このヒドラにおいては、形態形成過程を初期発生だけではなく、再生や出芽という後期発生過程でも調べることができる。ヒドラに対しては様々な実験が行われている。世界で最初に生物の再生という過程が発見されたのは1744年のTrembleyによるヒドラの再生に関する研究<sup>1)</sup>であることから、ヒドラは形態形成研究の分野で古くから重要な役割を果たしてきたことがわかる。ヒドラは免疫作用が弱い<sup>2)</sup>ため、他の個体の一部を移植して、頭部や足部の形態形成を調べることができ、その結果から誘導や抑制の大きさを測定することが可能である。この移植実験は、ヒドラの形態形成研究においては、最も盛んに行われており、

データ量が豊富である。また再生実験も盛んに行われている。

本研究ではこのヒドラの再生実験、移植実験、輪切り切片集合体からの構造形成等の形態形成に関する実験結果を元に、ヒドラの形態形成を説明されるために作られた物理モデルを使って計算機シミュレーションを行い、計算結果と実験結果の比較検討を行った。

### 2. 実験材料

実験に使用したのは主として、日本産チクビヒドラ (*Hydra magnipapillata*) の標準野生系統である105である。105の写真を図1に示す。主として頭部(触手及び口丘)・腔腸部(消化管)・足部という3つの外見上異なる部位から構成される比較的簡単な構造を持つ。体の脇に見えるのは、出芽と呼ばれる自己増殖過程(形態形成過程でもある)により形成された芽体(子供)である。体長は約1cm程度である。

### 3. G-M model

ヒドラの移植実験により、頭部付近の組織は頭部形成を誘導する作用があり、またその付近

---

平成5年12月15日受理  
八戸工業大学 電気工学科 講師

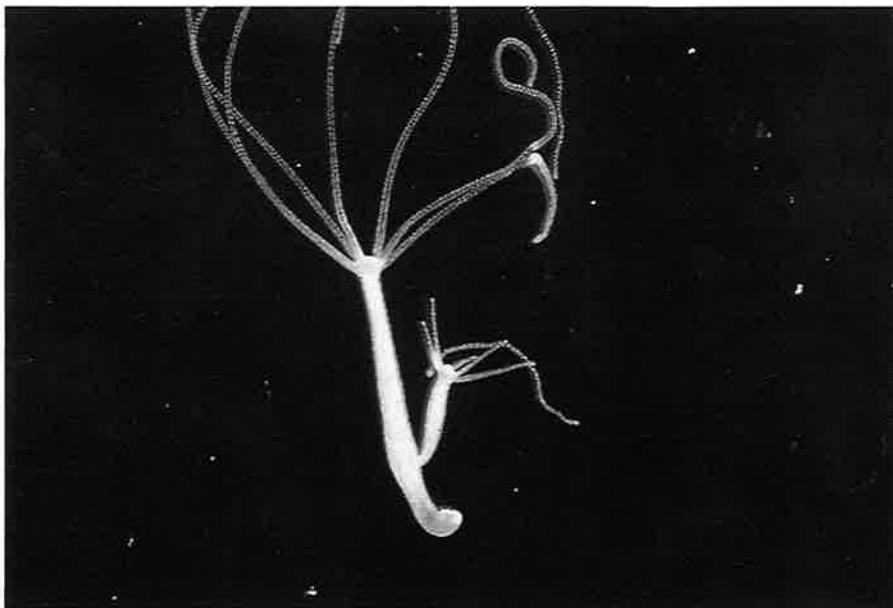


図1 出芽中のヒドラ (105)

に頭部が形成されるのを抑制する作用があることが知られている<sup>2)~9)</sup>。この実験結果に基づき、Gierer と Meinhardt<sup>10)~12)</sup> は、活性化因子 (Activator) と抑制因子 (Inhibitor) という2種類の形態形成因子を仮定し、それらの触媒的相互作用と拡散により、空間的にほぼ一様な場から、形態形成因子の不均一な分布、即ち形態形成に先行して生じる原型の空間パターンを生み出す物理モデルを提出した (以後このモデルを G-M model と呼ぶ)。このモデルでは、一次的に一列に並んだ細胞からなる系を考え、初期状態ではほぼ均一な系において、活性化因子が自己触媒作用によって、系に存在している給源 (source) から補給された量を局所的に増大させていき、拡散により系内に広がっていく。更に、活性化因子の触媒作用により、抑制因子の遊離が促進され、拡散により系内に広がっていくが、抑制因子は活性化因子に比べ拡散が速いため、遠くまで速く移動して、抑制作用により活性化因子の増加を抑制する。一方、活性化因子は拡散が遅いため、局所的に蓄積する傾向を示し、全

体の一部分だけに活性化因子が多量に存在するという、空間的に非一様なパターンが形成される。

ヒドラの頭部再生においては、その活性化因子が多い場所に、頭部が形成されることになる。彼らはこのモデルを、長距離にわたって働く抑制作用が決定的な役割を果たすことから、側方抑制型 (lateral inhibition type) と呼んでいる。

このモデルの代表的な式を次に示す。

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \rho_0 \rho + c \rho \frac{a^2}{h} - \mu a + D_a \Delta a \quad (1)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = c' \rho' a^2 - \nu h + D_h \Delta h \quad (2)$$

$a$ : 活性化因子の濃度

$h$ : 抑制因子の濃度

$\rho$ : 活性化因子の給源の密度

$\rho'$ : 抑制因子の給源の密度

$D_a$ : 活性化因子の拡散定数

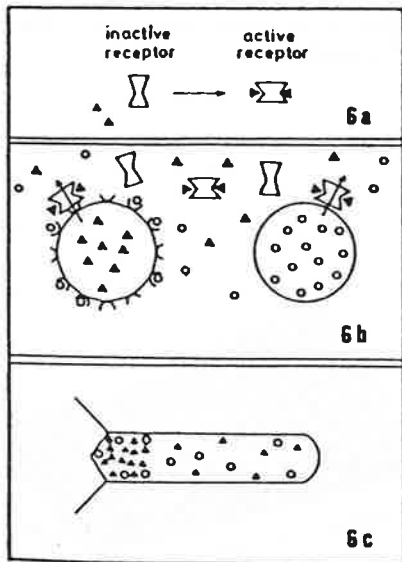
$D_h$ : 抑制因子の拡散定数  $D_h > D_a$

(1) 式の右辺第1項は、給源からの活性化因

子の遊離, 第2項は2次の自己触媒的遊離で, 抑制因子の効果は $1/h$ で近似されていて, 第3項は分解, 第4項は拡散を表している。

(2) 式の右辺第1項は活性化因子の2次の触媒作用による抑制因子の遊離, 第2項は分解, 第3項は拡散を表している。

このモデルの分子モデルを図2に示す<sup>12)</sup>。2個の活性化分子と結合すると活性化される受容蛋白質を仮定し, その活性化により, 別々の袋に貯蔵されている活性化分子と抑制分子が袋から解放される。抑制分子は, 活性化分子が貯蔵されている袋の表面の解放部分を占めることで抑制作用を示す。抑制分子は, 速い拡散により広範囲に広がり, ヒドラの頭部付近に活性化分子が多く存在することになる。



▲ : activator  
○ : inhibitor  
⌞ : receptor

図2 G-M modelの分子モデル(文献12より転載)

#### 4. 改良型 G-M model によるヒドラの形態形成のシミュレーション

本研究では3節で紹介した G-M model の改良版である, Proportion-Regulation Version of the Gierer-Meinhardt model (以後 PRVGM model と略記する)を用いて, ヒドラの形態形成の計算機シミュレーションを行った。PRVGM model は, 1982 年に MacWilliams<sup>13)~15)</sup> が, 自分で行った移植実験の結果や, ヒドラにおいては再生時に, 頭部の体全体に対する比率が一定に保たれる, ということ等を説明するために, G-M model に改良を加えたモデルである。

次にこのモデルの特徴を示す。

- 1) 活性化因子に対する飽和の効果と, 活性化因子の小さな拡散定数の導入により, 活性化因子の濃度が高い活性化された領域(頭部に相当する)の全体に対する割合が一定になる。
- 2) 切断部(端)に損傷効果(injury effect)を導入している。
- 3) 抑制因子の回復が遅く, 移植実験による抑制能の遅い回復の結果と一致する。

この PRVGM model は次の3式で表される。

$$\frac{\partial A}{\partial t} = \frac{REGA \cdot A^2}{A^2 + I} + BASA \cdot Y - BRKA \cdot A + DIFA \cdot \frac{\partial^2 A}{\partial x^2} \quad (3)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \frac{REGI \cdot A^2}{A^2 + 1} + BASI \cdot Y - BRKI \cdot I + DIFI \cdot \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} \quad (4)$$

$$Y(x) = (1 - YSLP)^x \quad (5)$$

$A, I$  は各々活性化因子, 抑制因子の濃度,  $Y(x)$  は給源の密度である。それ以外のパラメータの意味と値は, 表1に示す<sup>13)</sup>。

このモデルでは, 細胞が21個並んだ系をヒドラとして扱っている。実験のシミュレーションでは1次元の21個の格子点それぞれについて

表1 PRVGM model のパラメータ (文献 13 より転載)  
Values for the numerical simulation parameters

Parameter	Description	Value
1. Intuitive parameters:		
ASLP	BRKA/DIFA (controls slope of activator gradient)	6.0
ISLP	BRKI/DIFI (controls slope of inhibitor gradient)	0.01
ABLV	BASA/BRKA (controls activator basic production level)	0.03
IBLV	BASI/BRKI (controls inhibitor basic production level)	0.05
DLBL	BRKA/BRKI (controls relative labilities of activator and inhibitor)	0.8
CPRP	REGI/BRKI (controls proportion of system activated)	3.0
2. Primary parameters		
REGA	Activator regulated production constant	0.0032
REGI	Inhibitor regulated production constant	0.012
BRKA	Activator breakdown constant	0.0032
BRKI	Inhibitor breakdown constant	0.004
BASA	Activator basic production constant	0.00011
BASI	Inhibitor basic production constant	0.0002
BIFA	Activator diffusing fraction †	0.000533
BIFI	Inhibitor diffusing fraction †	0.4
YSLP	Source gradient change per cell	0.09
FINJ	Injury factor	0.16
BSL	Activator level at head-body boundary	0.4

† Values given here are the diffusing fractions per iteration used in the equations in Table 1. These correspond to diffusion constants of  $1.2 \times 10^{-6}$  and  $1.5 \times 10^{-9}$  respectively.

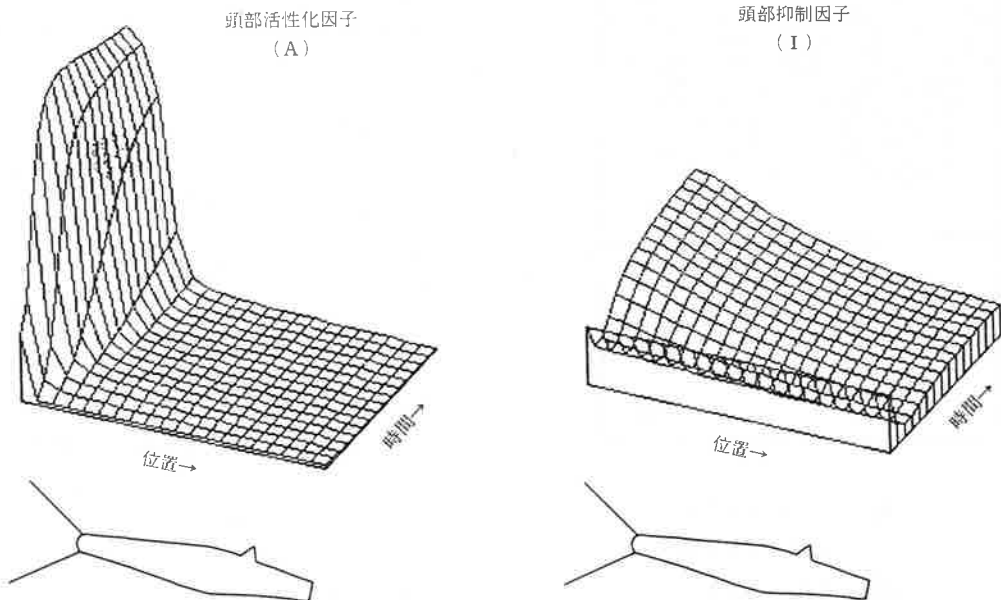


図3 頭部再生のシミュレーション結果

計算を行うことになる。

本研究ではこのモデルを使ってヒドラの形態形成のシミュレーションを行ったのでその結果を次に示す。

#### 4.1 頭部再生

まず、このモデルを使ってヒドラの頭部再生における定常状態の活性化因子と抑制因子の分布を計算し、その結果を3次的に表したものを

を図3に示す。図は活性化因子の濃度と抑制因子の濃度の時間変化を表している。左右の軸はヒドラの体軸(左が頭部で右が足部), 上下の軸は時間軸を表している。結果は左側の頭部に相当する部分で活性化因子のピークができており、頭部が再生したことを表している。尚、初期状態では左端の点に他より大きな値を与えてあるが、これは頭部切断による損傷効果である。

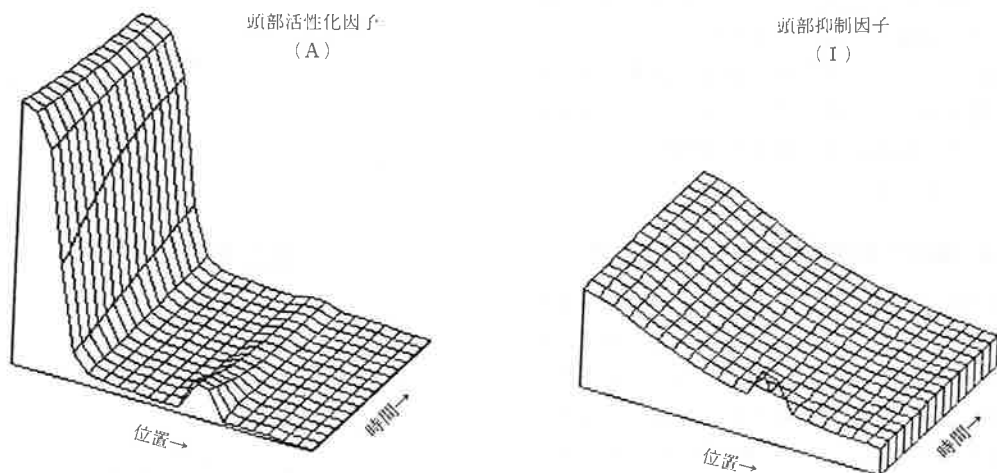


図4(A) 移植実験のシミュレーション結果  
(損傷効果小)

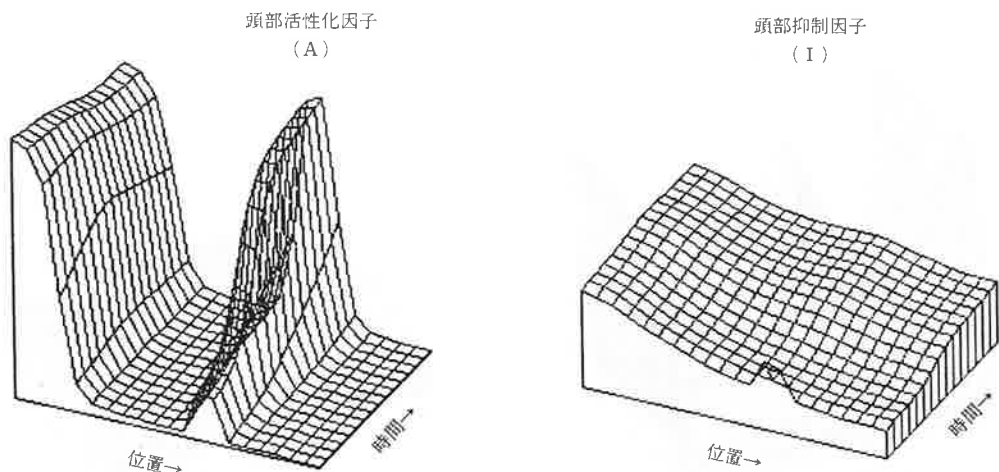


図4(B) 移植実験のシミュレーション結果  
(損傷効果大)

## 4.2 移植実験

次に移植実験のシミュレーションを行った。その際損傷効果を導入した。まず損傷効果が小さい場合のシミュレーション結果を図4 (A)に示す。初期状態で損傷効果が小さいため、移植した場所のピークは、活性化因子も抑制因子も時間と共に減少して、移植した場所に頭部が形成されない結果となっている。次に損傷効果が大きい場合のシミュレーション結果を図4 (B)に示す。移植した場所の活性化因子は時間と共に増加してピークを作り、頭部が誘導形成された結果となっている。このことから、移植実験においても損傷効果が重要な役割を果たしていることがわかる。

## 4.3 輪切り切片集合体からの頭部形成

次に均一な状態からの形態形成の実験結果を元にしたシミュレーションを行った。均一な状態からの形態形成というのは、別々のヒドラの体軸上で同じ部位から切り出した輪切り切片を30個程度つなぎ合わせた輪切り切片集合体からの頭部形成、足部形成、芽体形成を調べた実験結果である<sup>16),17)</sup>。輪切り切片集合体の作成方

法を図5に示す。

格子点の数を2倍の42個にして、活性化因子と抑制因子及び給源の初期値を、21個の場合の全体の1/4の位置に相当する、9番目と10番目の格子点の値を21個つなげた値とし、更に端には損傷効果を与え、間の点にはその1/4の損傷効果を与えた場合のシミュレーション結果を図

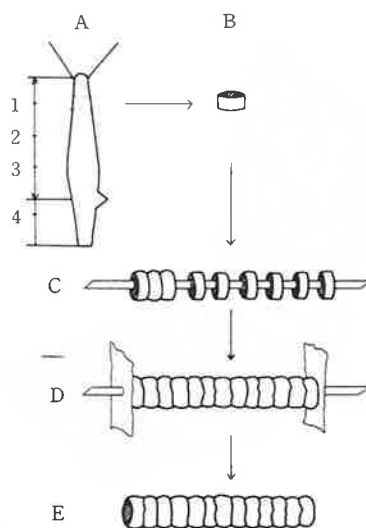


図5 輪切り切片集合体の作成手順

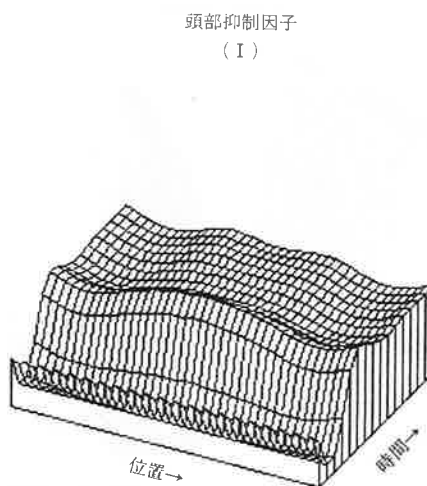
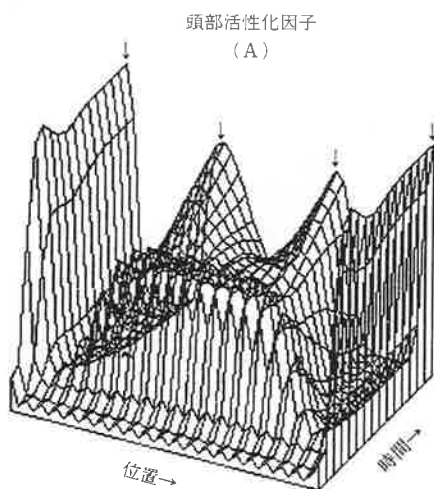


図6 輪切り切片集合体からの側方頭部形成のシミュレーション結果

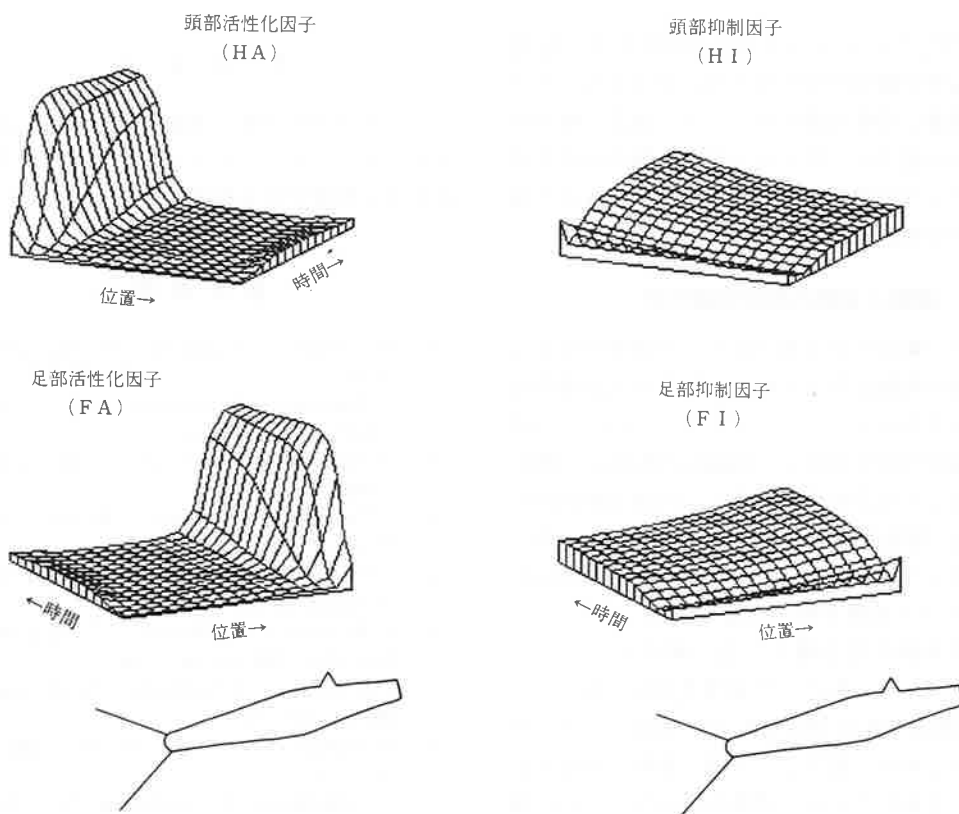


図 7(A) 頭部と足部の相互誘導作用のシミュレーション結果 (誘導作用なし)

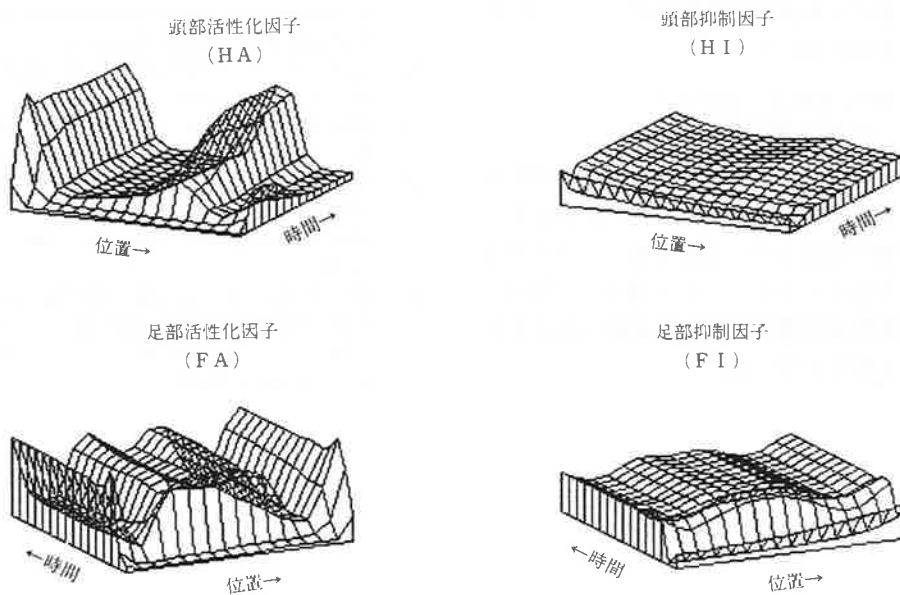


図 7(B) 頭部と足部の相互誘導作用のシミュレーション結果 (誘導作用あり)

6に示す。これは、ヒドラの1の部位の切片を21個つなげた輪切り切片集合体に相当する。この結果両端に活性化因子のピーク（頭部に相当する）が形成され、更にその間に2個の活性化因子のピークが形成された。これは輪切り切片集合体からの頭部形成の実験結果と一致する。

#### 4.4 頭部と足部の相互誘導作用

次に、輪切り切片集合体からの頭部形成と足部形成の実験結果から推定された相互誘導作用を検証するシミュレーションを行った。この場合は頭部の活性化因子（Head activator : *HA*）に対応して足部の活性化因子（Foot activator : *FA*）を、頭部の抑制因子（Head inhibitor : *HI*）に対応して足部の抑制因子（Foot inhibitor : *FI*）という変数を新たに導入した。

まず誘導作用を導入しない場合についてシミュレーションを行った結果を図7（A）に示す。結果は、*FA*は*HA*の反対の端にピークが形成されており、頭部と反対側に足部が形成されることを表している。誘導作用がないため、端以外には頭部も足部も形成されない結果となっている。

次に足部による頭部の誘導作用として、式(3)の右辺第1項に対して

$$\frac{REGA(HA^2+0.01FA)}{HA^2+HI+0.4FI} \quad (6)$$

という操作を与える。更に*HI*, *FI*の拡散係数を小さくする。この結果、図7（B）に示すように足部の誘導作用により、*HA*は端に加えて*FA*のピークの近くにもピークが形成されており、足部の頭部形成誘導作用により頭部が形成されていることを示している。

## 5. ま と め

ヒドラの形態形成の実験結果を元に、計算機シミュレーションを行った。その結果、実験結果をほぼ再現できる結果が得られた。

## 参 考 文 献

- 1) A. Trembley : J. and H. Verbeek, Leyden (1744)
- 2) T. Sugiyama, T. Fujisawa : Dev. Growth Differ., **19**, pp. 187 (1977)
- 3) T. Sugiyama : Amer. Zool., **22**, pp. 27 (1982)
- 4) J. Takano, T. Sugiyama : J. Embryol. Exp. Morphol., **78**, pp. 141 (1983)
- 5) J. Takano, T. Sugiyama : J. Embryol. Exp. Morphol., **90**, pp. 123 (1985)
- 6) C. Nishimiya, N. Wanek, T. Sugiyama : Dev. Biol., **115**, pp. 460 (1986)
- 7) E. Kobatake, T. Sugiyama : Development, **105**, pp. 521 (1989)
- 8) H. Shimizu, Y. Sawada : Dev. Biol., **122**, pp. 113 (1987)
- 9) J. Achermann, T. Sugiyama : Dev. Biol., **107**, pp. 13 (1985)
- 10) A. Gierer, H. Meinhardt : Kybernetik, **12**, pp. 30 (1972)
- 11) H. Meinhardt : Model of Biological Pattern Formation, Academic Press (1982)
- 12) A. Gierer, H. Meinhardt : Lect. Math. Life Sci., **7**, pp. 163 (1974)
- 13) H.K. MacWilliams : J. Theor. Biol., **99**, pp. 681 (1982)
- 14) H.K. MacWilliams : Dev. Biol., **96**, pp. 217 (1983)
- 15) H.K. MacWilliams : Dev. Biol., **96**, pp. 239 (1983)
- 16) H. Ando, Y. Sawada, H. Shimizu, T. Sugiyama : Dev. Biol., **133**, pp. 405 (1989)
- 17) 安藤 : 八戸工業大学情報システム工学研究所紀要, **1**, pp. 9 (1989)