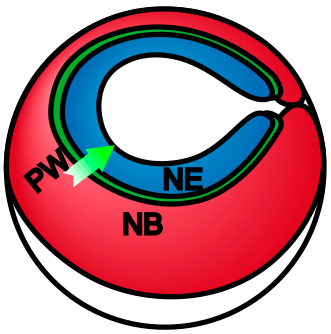
96　時空間パターンを記述する新規数理モデルの創出と検証	八杉　徹雄

【目的】多細胞生物の発生過程は、様々な細胞間相互作用によって制御されている。これらは拡散性の物質や、隣接する細胞と相互作用する膜タンパク質の働きによるシグナル伝達を含む。このような細胞間相互作用に依存する発生現象を、数理モデルを用いて理解する際、対象とする領域を四角形あるいは六角形の格子に分割し、その格子の一つひとつを細胞と仮定し、その格子上の状態は一様だと仮定して、空間の独立変数が離散量である数理モデルを構築する。このような空間離散モデルは細胞のサイズや形状の情報を取り入れて、実験結果に近い形で構築されるので実験との相性がよい。一方で、従来の離散モデルは「時空間的パターンの形成機構を数学的に調べるのが困難である」「細胞増殖を記述しにくい」「個別の現象を説明できても、他の生命現象への適用性が低い」などの問題点があった。この問題を克服するために、これまで細胞の大きさを極小にして極限をとることによる連続化手法が報告されてきたが、この手法では空間の離散的な構造がなくなり、実際の生命現象でみられる離散的な現象が再現されなくなることがある。この問題を解決するために、我々は細胞の大きさや格子の形状を保持したまま離散モデルを連続モデルに変換する新規の数理手法の開発とその有用性の証明を目指した。

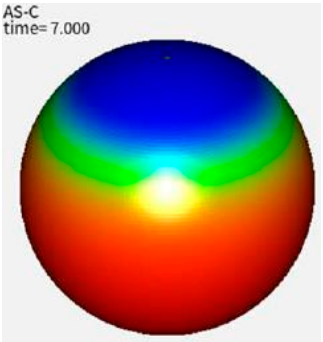
【方法】本研究ではまず、細胞の大きさや格子の形状を保持したまま離散モデルを連続モデルに変換する手法を考案した。次に、既存の離散モデルにこの連続化の手法を適用し、離散モデルで示される時空間パターンが連続モデルで再現されるか調べた。その具体例として、ショウジョウバエ視覚中枢の発生の数理モデルに着目し、離散モデルの連続化を行った。さらに、連続モデルを用いたシミュレーションを行った。

【結果】本研究ではまず、平行移動作用素と合成積作用素を用いることで、細胞の大きさや格子の形状を保持したまま離散モデルを連続モデルに変換する手法を考案した。連続モデルでは、空間の独立変数が連続になる。この連続化手法により、非線形の連続モデルでは、空間の独立変数が連続になる。我々は、この連続化手法により、非線形の離散モデルは系統的に連続モデルに書き換えることができ、両者の方程式は初期値が同じであれば各点的に同値となることを示した。

連続モデルを用いた分化の波のシミュレーション結果



視覚中枢における
「分化の波 (PW)」の伝播



連続モデルを用いた
シミュレーション結果

96. 時空間パターンを記述する新規数理モデルの創出と検証

八杉　徹雄

金沢大学 新学術創成研究機構 革新的統合バイオ研究コア 数理神経科学ユニット

Key words：数理モデル，連続化，シミュレーション，ショウジョウバエ，分化の波

緒　言

多細胞生物の発生過程は、様々な細胞間相互作用によって制御されている。これらは拡散性の物質や、隣接する細胞と相互作用する膜タンパク質の働きによるシグナル伝達を含む。このような細胞間相互作用に依存する発生現象を、数理モデルを用いて理解する際、対象とする領域を四角形あるいは六角形の格子に分割し、その格子の一つ一つを細胞と仮定し、その格子上の状態は一様だと仮定して、空間の独立変数が離散量である数理モデルを構築する。このような空間離散モデルは細胞のサイズや形状の情報を取り入れて、実験結果に近い形で構築されるので実験との相性がよい。一方で、従来の離散モデルは「時空間的パターンの形成機構を数学的に調べるのが困難である」「細胞増殖を記述しにくい」「個別の現象を説明できても、他の生命現象への適用性が低い」などの問題点があった。この問題を克服するために、これまで細胞の大きさを極小にして極限をとることによる連続化手法が報告されてきたが、この手法では空間の離散的な構造がなくなり、実際の生命現象でみられる離散的な現象が再現されなくなることがある。この問題を解決するために、我々は細胞の大きさや格子の形状を保持したまま離散モデルを連続モデルに変換する新規の数理手法を提案した［1］。

次に、我々は既存の離散モデルに連続化の手法を適用し、離散モデルにおけるパターンが連続モデルで再現できるか調べた。その例として、我々はショウジョウバエの視覚中枢における「分化の波」の伝播現象に着目した。視覚中枢の発生では、発生初期に未分化な神経上皮細胞（NE）が増殖し、発生後期に NE は神経幹細胞（NB）へと分化する（図 1a、b）。興味深いことに、この NE から NB への分化は一方向的に進行する（図 1 a、b）。この「分化の波」の伝播において、EGFR シグナルと Notch シグナルは NE から NB への分化が起こる wavefront において活性化され、波の伝播をそれぞれ正または負に制御する（図 1b～d）［2，3］。我々は、「分化の波」の伝播における EGFR シグナルの働きを反応拡散、Notch シグナルの働きを側方抑制で示し、各シグナル経路の活性とシグナル間相互作用を離散モデルを用いて定式化することで、野生型及び各変異体の表現型を再現する離散モデルを報告していた（図 1d、e）［4，5］。この「分化の波」の伝播を表す離散モデルを連続化し、シミュレーションによって離散モデルで得られる結果が再現されることを示した。さらに、この連続モデルを用いて、NE の増殖を考慮したシミュレーション、三次元球表面上の分化の波の進行を示すシミュレーションを行った。今後、この連続化手法を既存の離散モデルに適用し解析を進めることで、その汎用性を検証していきたい。

方法および結果

1. 非局所作用を用いる空間離散モデルに対する連続化法の考案

本研究ではまず、平行移動作用素と合成積作用素を用いることで、細胞の大きさや格子の形状を保持したまま離散モデルを連続モデルに変換する手法を考案した。連続モデルでは、空間の独立変数が連続になる。この連続化手法により、非線形の連続モデルでは、空間の独立変数が連続になる。我々は、この連続化手法により、非線形の離散モデルは系統的に連続モデルに書き換えることができ、両者の方程式は初期値が同じであれば各点的に同値となることを示した［1］。

2. 視覚中枢の分化の波の数理モデルの連続化

次に、我々は既存の離散モデルにこの連続化の手法を適用し、離散モデルで示される時空間パターンが連続モデルで再現されるか調べた。その具体例として、ショウジョウバエ視覚中枢の発生の数理モデルに着目した。視覚中枢では「分化の波」と呼ばれる一方向的な神経分化現象が起こり、NB の分化タイミングが制御される（図 1a、b）。先行研究において、我々は「分化の波」の伝播を制御する EGFR シグナルと Notch シグナルの相互作用に着目し、生体内の分化パターンを再現する数理モデルを構築した（図 1c～e）［4, 5］。ここで Ω は計算領域、$E=E\ (x,y,t)$ は EGF リガンドあるいは EGFR シグナルの活性、$N_{i,j}=N_{i,j}\ (t)$ と $D_{i,j}=D_{i,j}\ (t)$ はそれぞれ i,j 番目の細胞の Notch シグナルの活性と Delta（Notch 受容体のリガンド）の発現を示す。$A_{i,j}=A_{i,j}\ (t)$ は i,j 番目の細胞の AS-C（Proneural 因子）の発現を示すが、数値計算上は細胞の分化度を表す抽象的な値として用いている。$E_{i,j}$ は i,j 番目の細胞内の $E\ (x,y,t)$ の平均量である。この数理モデルは EGFR の作用を反応拡散、Notch シグナルの作用を側方抑制で表し、さらに図 1d に示す遺伝学的実験によって示されたシグナル間相互作用を記述している。

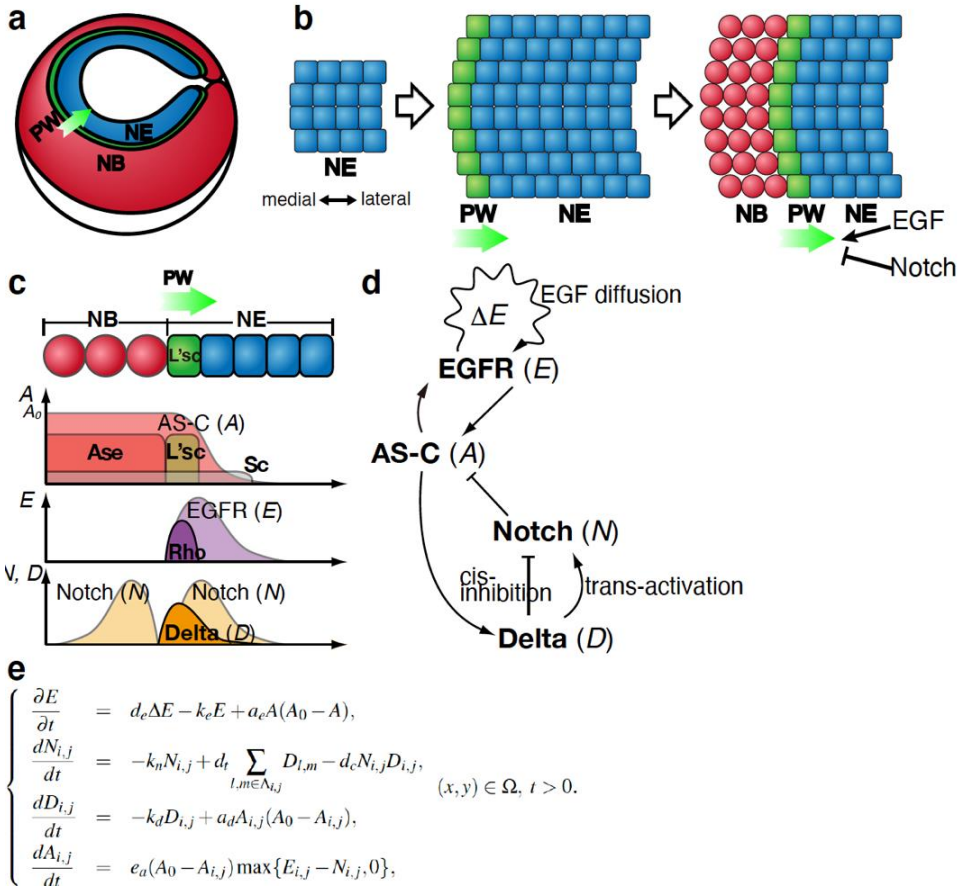


図 1. 視覚中枢における「分化の波」の伝播

a) 視覚中枢の模式図。神経上皮細胞（NE）、神経幹細胞（NB）、「分化の波」（PW）を示す。

b) 視覚中枢の発生。発生初期に NE が増殖し、発生後期では NE は NB へと順次分化する。EGF シグナルは「分化の波」の伝播を正に、Notch シグナルは負に制御する。

c) 「分化の波」の伝播における AS-C（Proneural 因子）、EGF シグナル、Notch シグナルの活性化領域。

d) 「分化の波」の伝播における AS-C、EGF シグナル、Notch シグナルの遺伝学的相互作用。

e) 「分化の波」の伝播を示す離散モデル。E、N、D、A はそれぞれ EGF シグナル、Notch シグナル、Delta（Notch のリガンド）、AS-C の活性を示す。

本研究では、「分化の波」の離散モデルを連続化することにより、連続モデルが離散モデルの分化パターンを再現するか検証を行った。そのために、図 1e に示す離散モデルを連続モデルに変形した（図 2a）。

次に、この連続モデルが離散モデルの分化パターンを再現するか確かめた。図 2b はこの連続モデルのシミュレーション結果である。離散的な初期値が与えられており、離散的な分化の波の伝播を再現した。図 2b で示す「ごま塩」様の分化パターンでは、格子 1 個が 1 細胞のサイズに相当しており、この四角形の大きさはシミュレーション上のメッシュの大きさに依存しない。以上の結果は、連続モデルが離散モデルの解を再現することを示している。さらに、この連続モデルを用いて、NE の増殖を考慮したシミュレーション（図 2 c）、三次元球表面上の分化の波の進行を示すシミュレーション（図 2d）を行った。

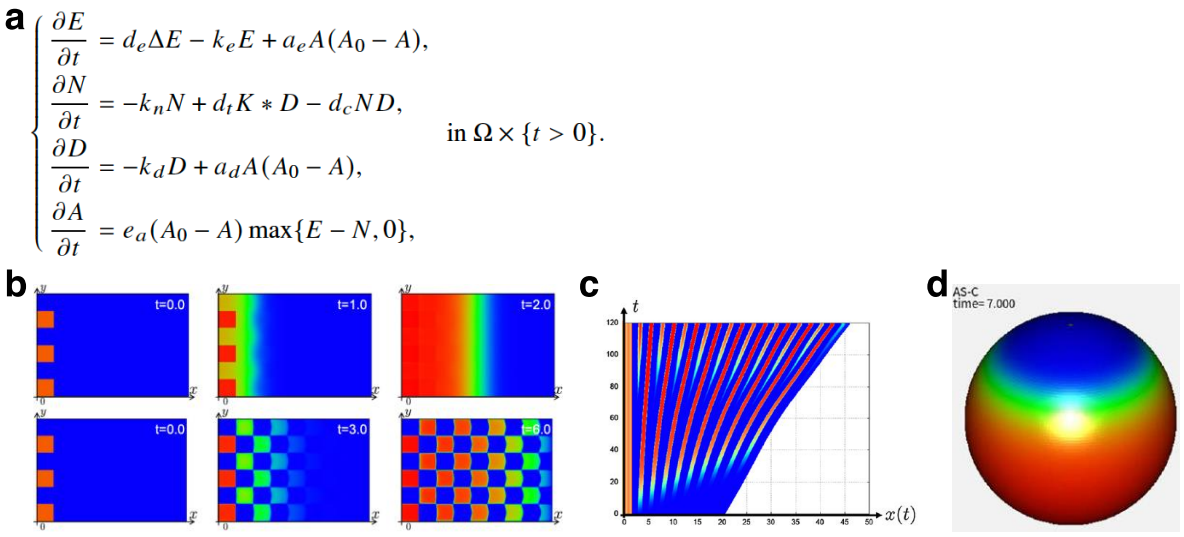


図 2. 連続モデルによるシミュレーション結果

a） 「分化の波」の伝播を示す連続モデル。*E*、*N*、*D*、*A* は図 1e と同様。

b） 連続モデルを用いた二次元平面におけるシミュレーション結果。（上）野生型における伝播。（下）変数を変化させた時に現れる「ごま塩」様の分化パターン。格子 1 個が 1 細胞のサイズに相当する。

c） 拡大する空間におけるシミュレーション結果。時間経過（y 軸）とともに一次元（x 軸）方向に拡張する空間におけるシミュレーション結果。

d） 三次元球表面におけるシミュレーション結果。

考　察

本研究ではまず、平行移動作用素と合成積作用素を用いて細胞や格子の大きさと形状を保存する離散モデルの連続化手法を考案した。提案方法は、系統的な手続きで、非線形の離散モデルを空間離散的な情報を残したまま連続モデルに変換することができる。平行移動作用素による連続化法を適用された連続モデルは、初期値が同じであれば、各点的に元の離散モデルに同値となる。今後、この連続化手法を既存の離散モデルに適用し解析を進めることで、その汎用性を確認していきたい。

次に、この連続化手法を視覚中枢の「分化の波」の離散モデルに適用した。連続モデルのシミュレーションは、離散モデルのシミュレーションパターンを再現した。また、細胞分裂の効果を導入したシミュレーション、球表面上でのシミュレーションを行った。今後、実際の視覚中枢の発生に合わせるため、拡大する三次元球表面における「分化の波」の伝播を示すシミュレーションへと発展させる予定である。同時に、生体内でのシグナル経路の働きとシグナル間相互作用の解析を進める。NE の増殖を制御するシグナル経路として、インスリンシグナル及び Hippo シグナルが報告され

ている［6, 7］。これまでの解析は「分化の波」の伝播を制御するシグナル経路に着目してきたが、これらの NE の増殖を担うシグナル経路の役割を明らかにし、細胞の「増殖」と「分化」がどのように調節されているか調べる予定である。

これまでの「分化の波」の伝播は固定サンプルを用いた解析が中心であったため、定性的な解析しか行われてこなかった。今後、ライブイメージングの手法を導入することによって定量データを取得しすることで、より生体内の状況に近いシミュレーションを行い、発生過程を司る細胞間相互作用を明らかにしたい。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、金沢大学新学術創成研究機構の佐藤純教授、Miaoxing Wang 研究員、北海道大学理学研究院の栄伸一郎教授、石井宙志氏（大学院生）、公立はこだて未来大学システム情報学部の田中吉太郎准教授各氏である。

文　献

1） Ei S.-I., Ishii H. Sato M., Tanaka Y., Wang M., Yasugi T. A continuation method for spatially discretized models with nonlocal interactions conserving size and shape of cells and lattices. Journal of Mathematical Biology. 2020 Nov;81(4-5):981-1028. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32959067 DOI: 10.1007/s00285-020-01534-6

2） Yasugi T., Umetsu D. Murakami S., Sato M., Tabata T. Drosophila optic lobe neuroblasts triggered by a wave of proneural gene expression that is negatively regulated by JAK/STAT. Development 2008 Apr;135(8):1471-80. Epub 2008 Mar 13. PMID: 18339672 DOI: 10.1242/dev.019117

3） Yasugi T., Sugie A. Umetsu D., Tabata T. Coordinated sequential action of EGFR and Notch signaling pathways regulates proneural wave progression in the Drosophila optic lobe. Development 2010 Oct;137(19):3193-203. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724446 DOI: 10.1242/dev.048058

4） Sato M., Yasugi T. Minami Y., Miura T., Nagayama M. Notch-mediated lateral inhibition regulates proneural wave progression when combined with EGF-mediated reaction diffusion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug 30;113(35):E5153-35. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27535937 DOI: 10.1073/pnas.1602739113

5） Tanaka Y., Yasugi T. Nagayama M., Sato M., Ei S.-I. JAK/STAT guarantees robust neural stem cell differentiation by shutting off biological noise. Sci Rep. 2018 Aug 20;8(1):12484. PMID: 30127451 DOI: 10.1038/s41598-018-30929-1

6） Kawamori H., Tai M., Sato M., Yasugi T. Tabata T. Fat/Hippo pathway regulates the progress of neural differentiation signaling in the Drosophila optic lobe. Dev Growth Differ. 2011 Jun;53(5):653-67. PMID: 21671914 DOI: 10.1111/j.1440-169X.2011.01279.x.

7） Lanet E., Gould A., Maurange C. Protection of neuronal diversity at the expense of neuronal numbers during nutrient restriction in the Drosophila visual system. Cell Rep. 2013 Mar 28;3(3):587-94. PMID: 23478023 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.02.006.