

令和元年5月20日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20835

研究課題名(和文) 平面内細胞極性に関する統一的数理モデルの構築

研究課題名(英文) Construction of Unified Mathematical Model for Plane Cell Polarity

研究代表者

秋山 正和 (Akiyama, Masakazu)

北海道大学・電子科学研究所・助教

研究者番号：10583908

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：生物の発生では、平面的な構造を持つシート状の細胞群が変形し、組織や器官が作られることが多い。この際、細胞は後述する規則に従って整然と揃うことで、適切な組織や器官が作られる。すなわち、個々の細胞はある種のタンパク質群を非対称に局在させ、さらに周囲の細胞と協調するという規則である。このような規則は平面内細胞極性(Planar Cell Polarity, PCP)と呼ばれる。本研究を通して、PCPに関するある種の数理モデルを数学的に解析することによって、パターンの安定性などを調べることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PCPは1950年頃から、分子生物学的手法が発展することによってその分子メカニズムの研究が盛んに行われてきた。一方、そのようなミクロな分子がどのように協調して、全体としての極性を揃えているかという点に関しては未解明な点が残されていた。ブレイクスルーとなったのは、K. Amonlirdviman氏等によるPCPに関する数理モデル(Science, 2005)である。このモデルの詳細な解析および自身の構成した数理モデルとの比較および整合性等を数学的に解析した。

研究成果の概要(英文)：In the development of organisms, sheet-like cells with a planar structure often deforms and creates tissues and organs. At this time, cells are properly aligned according to the rules (described later), and appropriate tissues and organs are created. That is, the rule is that each cell localizes a certain group of proteins asymmetrically and cooperates with surrounding cells. Such a phenomenon is called Planar Cell Polarity (PCP). Through this study, we were able to investigate the stability of patterns etc. by mathematically analyzing certain mathematical models of PCP.

研究分野：応用数学

キーワード：現象の数理モデル 平面内細胞極性 数学解析

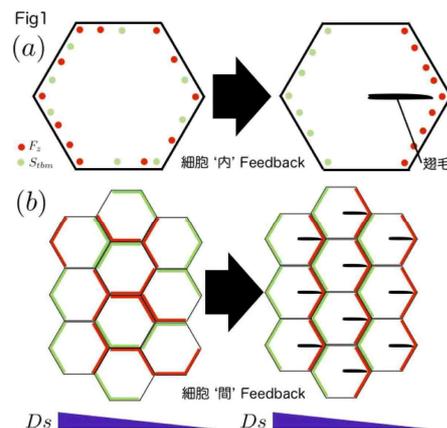
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

哺乳類他, 多くの生物には体表面には“毛”がある. 体表面は, 細胞が平面的に並ぶことで構成されるが, この際細胞は, 毛の方向を決定する分子の配向性をまるで磁石であるかのように持ち, さらにその方向性が揃う現象が起こる. これを平面内細胞極性(PCP)と呼ぶ. この毛の流れは, 魚の鱗, 鳥類の羽毛の流れとも関係があり, 古くから研究されている. 例えば, 人の内耳にある有毛細胞は, その細胞一つ一つに多数の毛が平面上に規則正しく並ぶことで, 「音を聞く」という機能を生み出していると考えられている. 哺乳類の毛の配向性は上記以外にも複雑な要因に依って決まっているが, 例えばショウジョウバエの翅では分子の配向性と毛の配向性の一対一の対応があり, 外からの観察だけですむ. 正常なショウジョウバエの翅毛パターンは翅の根本から先端にむけて一方向に生えそろうているが, ある特定の遺伝子やタンパクの働きを阻害すると, このパターンが異常となることが知られている. それではこのようなパターン形成を司る分子群の動態はどのようなものであろうか.

文献[1][2]によれば現在までに, PCPの制御分子がいくつか同定され, 機能の違いから2つのグループに大別されている. 1つ目は, 細胞膜貫通型の膜タンパク Frizzled(Fz)および

Strabismus(Stbm)などのコアタンパクグループである. これらは細胞膜の裏と表に局在しており, 翅毛の方向性を単一の細胞レベルで制御していると考えられている. また Fz/Stbm 分子は細胞内では互いに拮抗し合い, 両極へ局在する性質(細胞内 Feedback)がある (Fig1(a)), さらに自身の近傍細胞の Fz/Stbm とは互いに協調しあう作用(細胞間 Feedback)があることも報告されている (Fig1(b)). 2つ目は, Dachshous(Ds), Fat(Ft) などの非典型的カドヘリンタンパクグループである. Ds は翅の根本から先端にむけて, 発現量に勾配があることが確認されており, 発現量の低い側に Fz が, 高い側に Stbm が局在することが知られている (Fig1(b)). このような分子生物学的研究から, 翅の根元から先端に向けて一方向に翅毛が生えそろうと考えられてきた.



[1] 碓井理夫, 上村匡, “平面内細胞極性”, 蛋白質 核酸 酵素, 50(6): p. 601-607, 2005.

[2] 島田裕子, 碓井理夫, 上村匡, “平面内細胞極性の不思議.” 実験医学, 21(4): p. 452-459, 2003.

2005年, K. Amonlirdviman 氏等によって論文誌 Science に PCP に関する数理モデルが発表されている. 本モデルでは, 当時 PCP に必須とされた分子動態をすべて数理モデルに取り込み, 一方向に翅毛が生えそろうという基本的な事実の再現だけでなく, PCP に関する他の実験結果を説明することに成功している. 我々は世界に先駆けて提案されたこの数理モデルに敬意を評している一方で, 本数理モデルは着目する分子数が非常に多いために式の数も 10 を超えており, さらにそれらの数式には未知のパラメタが多く含まれていることから, 数学的な解析が非常に困難であるばかりでなく, 「何が PCP にとって最も重要な機構なのか」という本質的な問に答えることができていないと考えた. そこで, 我々は複眼の PCP 系において観測された新たな実験事実を加え, 上記の2つのタンパクグループに着目した新たな数理モデルを提案し, 雑誌 Cell Reports に発表した (Cell Reports, 8(2): p. 610 - 621, 2014.). 本数理モデルは単一細胞内での Fz/Stbm 分子の方向性と強度値に着目して作成された4変数モデルである. 非常に簡単な数式であるものの, 同氏等と同様に PCP の一方向性や数々の実験事実を説明することに成功している. さらに着目した分子は翅だけでなく, 他の組織でも観測できるため, 翅の PCP と複眼の PCP を同時に説明することもできた. これは, 本数理モデルがより高い普遍性を備えていることを意味している.

### 2. 研究の目的

上記のように, K. Amonlirdviman 氏等によって提案されたモデル(以降 10 変数モデルと呼ぶ)は, PCP の現象を再現可能な一方, 複雑かつ未知パラメタ等の影響で, 数理解析が困難である. それに対して, 我々の提案する 4 変数モデルは 10 変数モデルと比較して, 簡単かつ現象の再現も可能である. さらに, この 4 変数モデルは実際の実験的な状況を考察することにより, さらに簡単な 1 変数モデルへと簡単化できることもわかっている. さらに, この 1 変数モデルでは特定の条件下において, 解を構成し, その解の安定性を議論・証明することができている. そこで, まず 10 変数モデルと 4 変数モデルとの対応関係を見つけ, さらに 4 変数モデルの解の性質を 1 変数モデルの解の性質をヒントに調べることが目的である. さらに, その延長として, 特に, ハエの背中の中 PCP 機構に関して, 力場という観点から新モデルを構築するのも目標である.

### 3. 研究の方法

本研究計画では数理・実験の両面からのアプローチを行う. 数理的アプローチでは, 2次元の 1 変数モデルに対して解の存在・構成を研究することにより, 実際の実験でも観察される毛の渦

巻き構造（極）の発生機構に関して研究を行う。さらに、K. Amonlirdviman 氏等の多変数モデルを簡約化することにより、我々の数理モデルを多面的に比較・検証することを計画する。実験的アプローチでは、ハエの背中（PCP）に関して着目する。背中では細胞組織のグローバルな動きと PCP が一致していることから、力場環境と PCP には密接な関係がある可能性が高い。そこで新しい数理モデルの構築を狙い研究を行う計画である。最終的に 2 つの研究アプローチから、現在提案している数理モデルがより汎用性と一般性の高いモデルへと生まれ変わり、PCP 研究は新たな展開を見せると考えられる。

#### 4. 研究成果

10 変数モデルに関して：

モデルは Dsh, Pk, Fz, Stbm などの PCP のコアタンパクとその複合体に着目して構築された数理モデルであり、10 変数の反応拡散方程式系となっている。式中のパラメタに関しては、直接の値は記載されておらず、大まかな範囲として記載されており、拡散に関する作用素も、通常とは異なる意味で用いられていることがわかった。また、数値計算の離散化では、正三角形を用いた有限要素法で用いられるようなメッシュ分割が行われていたが、メッシュ数は固定値かつ非常に少ない数であり、現実的な拡散を表現するために適切ではないと考えられた。以上のことから、直接的に手計算等で解析を適用することはほぼ不可能であると断定した。そこで数値的な検証を行うために、(1) 適切なメッシュの作成、(2) パラメタ同定、が必須であるとの結論を得た。そこで、(1) では、要素数可変のメッシュ生成プログラムを構築した。一方(2)に関しては、パラメタ同定のための適切な条件を定める必要があった。実際の実験系では、コアタンパクが正常に機能する場合は、単一細胞でも極性の形成が行われるため、「単一細胞において Fz, Stbm が局在パターンを作る」という条件を課した。この条件のもと、40 個ほどあるパラメタ空間を探索したが、Fz, Stbm の局在パターンを得ることができなかった。パラメタの探索アルゴリズムが不適合であった可能性を否定できないものの、少なくとも文献に記載されたパラメタ範囲では文献記載の計算結果を再現することができなかった。

初期の Dsh, Pk, Fz, Stbm は正数であるが、その他の蛋白量は 0 である(考察 1)。少なくとも Fz に関して、初期の最大濃度よりも終状態の最大濃度の方が高い(考察 2)。考察 1 と考察 2 を両方満足するためには、(3) 拡散係数が位置に依存する。または(4) 移流拡散型の方程式系である必要がある。このような考察を得た。しかしながら、(3)に関しては論文では記載がなく、(4)はそもそもそのように仮定されたモデル系ではないため矛盾する。

以上から、10 変数モデルに関しては、論文に記載されていない方法を用いて計算が行われている可能性が高いことがわかった。したがって、この 10 変数モデルを 4 変数へと簡約化することに関しては、パラメタの観点および上記考察から、困難であることが判明した。そこで、研究を元の軌道にのせるため、下記の 4 変数モデルと 1 変数モデルの数理解析に重点をシフトさせた。

4 変数と 1 変数モデルに関して：

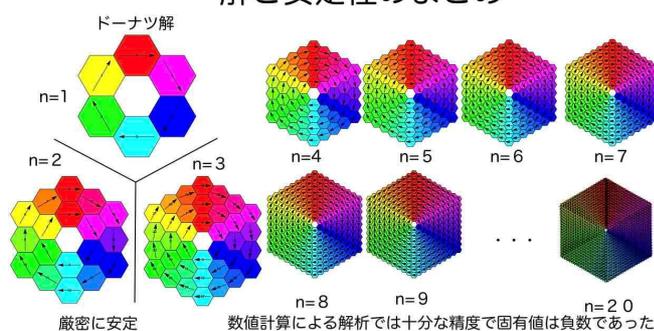
1 変数モデルに関しては連続化極限を取ることが可能あることもわかった。これとは別に細胞を正六角形で近似し、さらに円環状に N 層配置し、真ん中の細胞のみを除外した場合、 $n=1, 2, 3$  においては極性が中心点周りに回転する回転解(ドーナツ解)が存在し、手計算から厳密に安定であることがわかった。この際、安定性は線形安定性解析を用いた。4 変数モデルは解を 90 度回転させること

で、逆向きの回転解や発散的なベクトル場を持つ発散解などの極を容易に作るができる。現実の PCP では、極の発生はほとんど生じないのだが、この解析から、どのようなメカニズムによって、極の発生を抑えているのかわかる可能性がある。一般の  $n$  に関しては未解決問題であるが、数値計算を援用することで  $n=20$  までは十分な計算精度で固有値が負であることを確認した(図参照)。

一方で、現実の PCP では、Ds 欠損実験から、上記のような構造欠陥などが(一見する上では)存在しなくても、極を形成することがわかっている。したがって、上記のような円環状の配置による極の安定化機構とは別のメカニズムも探求すべきであると結論した。そこで、一様な状況下に於いて、極の発生と維持がどのようなメカニズムにより起こるのかを研究した。そこで、細胞を平面に敷き詰めた状態で回転解を構成し、その安定性を検証した。具体的には細胞数が 3, 15, 36, 76 のケースにおいて、細胞を敷き詰め解を構成することができた。

その結果、 $n=3, 15$  のケースでは、固有値は正であった。したがって、 $n=36$  以降でも同様に固有値が正であることが期待された。しかしながら、実際には  $n=36$  で突如として固有値が負(-0.097 程度)に転じた。-0.097 という数字は 0 に近く、数値計算では計算誤差の蓄積による可能

#### 解と安定性のまとめ

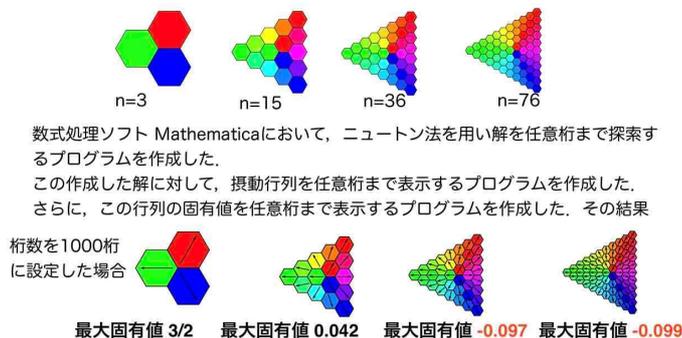


厳密に安定

数値計算による解析では十分な精度で固有値は負であった

性を否定できない。また，系が very slow system である可能性も考え，通常の計算法ではなく，数式処理ソフト Mathematica を使用することにより，有効桁 1000 桁の無限多倍長演算を用いた。その結果， $n=36, 76$  では固有値は負であることがわかった。一方，精度保証計算を用いることでこの計算結果が真であることを証明すること，さらにより一般の  $n$  に対して，厳密に安定性を証明することはできなかった。

## N層3角形解とその安定性



背中の PCP を記述する新しい数理モデルに関して：

山崎正和氏，及び鮎川友紀氏とともに，背中の PCP を再現可能な数理モデルを構築するための研究を行った。翅および眼の PCP モデルは既に構築され統一されており，これを背中にも適用することでより統一的な数理モデルを構築する方法をとった。その結果，背中のほとんどの部分の PCP を再現することができた。論文化も検討したが，背中のある特定の部分のみ，PCP の再現率が高くなかった。初期状態やパラメタ等を変更して，何度も挑戦したが，それでも再現率は高くならなかった。背中の PCP では細胞自体が静的ではなく，動的に組織ごと移動しているが，この影響が強く出ている可能性が示唆された。このため，流体相互作用や vertex dynamics model を併用した新しい PCP のモデルを構築中である。（論文投稿の準備中であるため，詳細な説明は割愛する）

以上のように，研究計画通りにすすめることができなかったケースもあるが，概ね順調に本研究の目的を達成した。その結果，我々の構築した数理モデルから新たな数理的な構造や数学的な予想が発見された。この問題に今後も取り組むと共に，PCP の本質解明に取り組む計画である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 10 件）

“A Mathematical Model of Planar Cell Polarity”, M.Akiyama, T.Ayukawa, M.Yamazaki, 2018 Annual Meeting of the Society for Mathematical Biology & the Japanese Society for Mathematical Biology, University of Sydney, 2018.07.08-11 (国際, 招待講演)

“毛の方向が一方向に揃う現象に関する数理モデル”。秋山正和, 山崎正和, 鮎川友紀. 第 4 回アライアンス若手研究交流会. 北海道大学電子科学研究所. (2016.11.9-10) (国内, 招待講演).

“平面内細胞極性の数理モデル”, 秋山正和, 鮎川友紀, 山崎正和. 基生研研究会「物理学は生物現象の謎を解けるか」. 基礎生物学研究所(2016.1.5-2016.1.6). (国内, 招待講演).

“平面内細胞極性の数理モデル”, 秋山正和, 鮎川友紀, 山崎正和, 応用数学合同研究集会(2015.12.17-19). (国内, 講演)

“平面内細胞極性の数理モデル”, 秋山正和, 鮎川友紀, 山崎正和, (共同利用・共同研究拠点 MIMS 現象数理学拠点 共同研究集会「自然、社会に現れる複雑現象の数理」) 明治大学, (2015.10.5-7). (国内, 招待講演).

“A Mathematical Model of Planar Cell Polarity”, Masakazu AKIYAMA, Tomonori AYUKAWA, Masakazu YAMAZAKI, 国際ワークショップ, Mini-workshop on Collaborative study with mathematics and biology for dermatology, 札幌(2015.9.25-9.26) (国際, 講演),

“平面内細胞極性の数理モデル”, 秋山正和, 鮎川友紀, 山崎正和, 応用数理学会, 石川県(2015.9.9-11). (国内, 講演),

“A Mathematical Model of Planar Cell Polarity”, Masakazu AKIYAMA, Tomonori AYUKAWA, Masakazu YAMAZAKI, 国際学会 ICIAM2015, 北京(2015.8.9-15). (国際, 招待講演)

“A Mathematical Model of Planar Cell Polarity”, Masakazu AKIYAMA, Tomonori AYUKAWA, Masakazu YAMAZAKI, 北海道大学, Mini-workshop on “A crossroad of biology and mathematics -Model and Computation-”, (2015.4.30-5.1). (国内, 招待講演)

“平面内細胞極性の数理モデル”, 秋山正和, 鮎川友紀, 山崎正和, キャンパスプラザ京都, 京都駅前セミナー, (2015.4.24). (国内, 招待講演)

〔図書〕（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-mmc.es.hokudai.ac.jp/~masakazu/>

(所属の変更に伴い、上記 URL は 2019.8 以降に変更となります。)

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：山崎 正和 博士，鮎川 友紀 博士（ともに秋田大学所属）

ローマ字氏名：Dr. Masakazu YAMAZAKI, Dr. Tomonori AYUKAWA.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。