

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2015～2018

課題番号：15KT0018

研究課題名(和文) 発生におけるマルチスケールの自発的パターン形成現象の数理の解明

研究課題名(英文) Mechanism of spontaneous multi-scale pattern formation during development

研究代表者

三浦 岳 (Miura, Takashi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：10324617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：生物の形は複雑で、単純な幾何的な構造だけではなくフラクタル構造が多く見られるが、その生成メカニズムは分かっていなかった。今回我々は、網膜血管の樹状構造と頭蓋骨の縫合線という二つの例について、生物学的な知見に基づいた数理モデルを作成し、その性質から構造にフラクタル性が生じることを示した。具体的には網膜血管に関しては、血管径に関するMurray則と均等二分岐という幾何学的形状を用い、頭蓋骨の縫合線については遺伝子発現の確率的な揺らぎを用いて、形態にスケーリング側が成り立つことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物の形は複雑で、フラクタル構造が存在することは古くから指摘されていた。しかし、フラクタル次元の計測のみが行われて、なぜそのような形になるのか、その根本的なメカニズムは理解されていなかった。今回、網膜血管と頭蓋骨縫合線という二つの例について、パターン形成のメカニズムを数理モデルを作成することで理解し、そのメカニズムによってフラクタル構造が生成されることを示した。

研究成果の概要(英文)：Biological organisms have complex form, like fractal structure. However, the mechanism how the fractal structure is generated remain to be elucidated. In the present study, we use two biological systems, retina vasculature and skull suture interdigitation, and formulated biologically plausible mathematical model. Then we analytically showed that the model can generate patterns that show scaling behavior. In retina vasculature, combination of physiological law of vessel radii (Murray's law) and equal bifurcation can lead to the scaling behavior. In skull suture, noise term in the original PDE model can lead to the scaling behavior.

研究分野：数理生物学

キーワード：自発的パターン形成 フラクタル 網膜血管 頭蓋骨縫合線

1. 研究開始当初の背景

我々の体は、多くの細胞が一定のルールで集まって、様々な形を作って出来上がっている。このような形は単一の空間スケールのみではなく、複数の空間スケールにまたがって存在することがある。たとえば肺の枝分れ構造であれば微細な上皮の枝分れ構造のみではなく、大きなスケールでの分葉構造が見られる。また、頭蓋骨の縫合線では、構造にフラクタル性があることが古くから計測によって指摘されている。このような多くの空間スケールを含む構造がどのように作られるのか、そのメカニズムは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、多くの空間スケールを持つ構造を生成する数理モデルを定式化し、実際の生物でどのように実装されているのか検証することを目的とする。

3. 研究の方法

網膜血管網の定量計測に関しては、出生後五日のマウス網膜を摘出し、whole mount で免疫染色を施した後、フラットマウントでスライドガラス上に置いて Nikon A1 共焦点顕微鏡で観察した。技術的な側面は名古屋市立大学の植村明嘉教授の協力を得た。

頭蓋骨の縫合線に関しては、九州大学医学部に所蔵されている標本を Zeiss 実体顕微鏡 Stemi-C1 で撮影した。

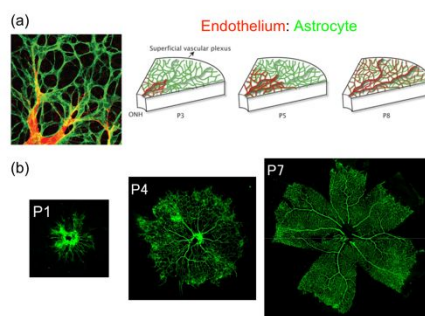
取得した画像は ImageJ (Fiji) を用いて特徴量を抽出し、Mathematica を用いて数理解析を行った。

4. 研究成果

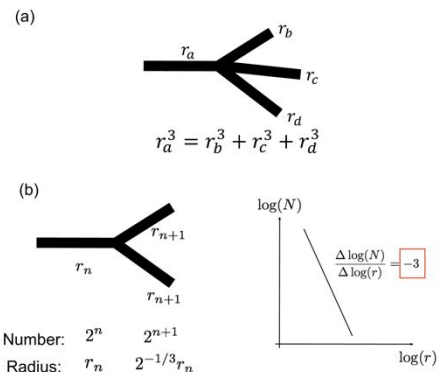
生物の構造の中には自発的にフラクタル構造をとるものがある。フラクタル構造では、計測の単位長さと計測量であるスケーリングが成り立つことが知られている。これまで、ボックスカウント法などの簡便な手法を用いて次元の計測のみは行われてきたが、なぜそのような特性を持つのか、そのメカニズムは不明なままだった。今回我々は、生命現象のスケーリングに関して、網膜血管と頭蓋骨縫合線で二つの異なるメカニズムを用いたモデリングを行なった。

4.1 網膜の動脈の樹状構造

網膜血管は、astrocyte による網目状構造の形成から始まる。次に視神経乳頭の部分から内皮細胞が astrocyte の網目を足場として侵入してきて、ランダムな網目状の原始血管網が形成される。さらに出生後に硝子体血管が結合することで血流が急激に増加し、血管のリモデリングが起こって輸送血管である動静脈が分化する。このなかでも動脈は視神経乳頭から放射状に樹状構造を形作る。このような血管網の形成には pericyte と呼ばれる血管周囲の幹細胞が関わっていると言われている。



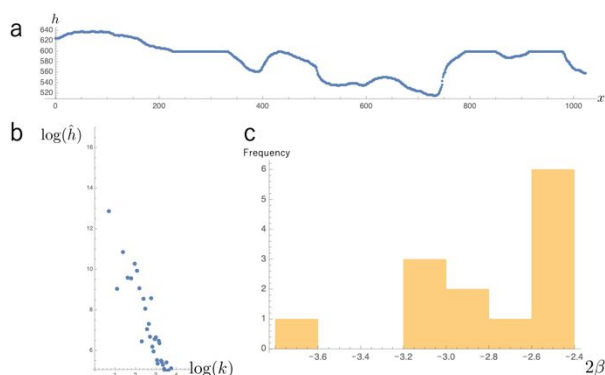
今回は、この中でも動脈の樹状構造におけるスケーリング則の計測とモデリングを行なった。まず、網膜の動脈の樹状構造では、セグメントの太さと数の間に一定のスケーリング則が存在することを計測によって示した。次に、動脈の太さのルールとして、流体を流すエネルギーと血管の体積維持のエネルギーの輪を最小化してできる Murray 則（分岐全と分岐後で、血管径の三乗和が等しい）が成り立つことを示した。最後に、樹状構造が先端の均等二分岐で生じると仮定すると、血管セグメントの太さと数の間に計測



されたスケーリング則が成り立つことを示した。

#### 4.2 頭蓋骨の縫合線の湾曲構造形成

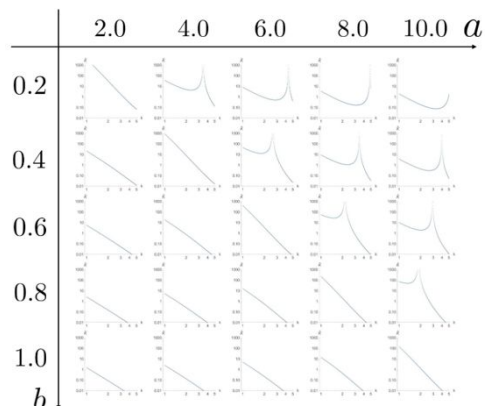
頭蓋骨の境界部の軟組織は縫合線と呼ばれている。縫合線は出生直後は直線状だが、発達に連れて湾曲が起こり、最終的にはフラクタル構造を呈すると言われている。これまで我々は既知の分子間相互作用をうまくまとめて、あるパラメータ領域では自発的パターン形成によって湾曲構造を作ること示した。しかし、数理解析が進むに連れ、我々のモデルでは特定の周波数成分が指数関数的に成長して最終的に優位になるという形になっているため、正弦波のような単純な構造は生成できるが、フラクタル構造は生成できないことがわかってきた。



我々は、この現象について、確率偏微分方程式を用いた定式化を行った。まず、既知のモデルをさらに縮約して線形部分のみに落とした。さらに、自発的パターン形成を起こさないパラメータセットで、遺伝子発現に時空間的な揺らぎがあると仮定してノイズ項を導入した。結果として支配方程式は、Edwards-Wilkinson方程式の拡散項部分をモデル由来の線形オペレータに置き換えた

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \mathcal{L}(x) + \eta(x, t)$$

という形のものとなった。この形の方程式は基本的に線形なので解くことができ、定常状態での標本平均のパワースペクトルが線形分散関係の逆数に比例することがわかる。元のモデルの線形分散関係は初等的には解くことができないが、数値的にスケーリングが生じうることを示した。



#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Yoshimura, Kenji, Ryo Kobayashi, Tomohisa Ohmura, Yoshinaga Kajimoto, and Takashi Miura. "A New Mathematical Model for Pattern Formation by Cranial Sutures." *Journal of Theoretical Biology* 408 (2016): 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.08.003>.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 三浦 岳. Mechanism of skull suture pattern formation, iWOMB 2018 (Cebu) 2018/1/7
2. 奈路田 悠桃, 三浦 岳. A mathematical model to generate fractal structure in skull suture, 数理生物学会 (北海道大学) 2017/10/3
3. 飯塚 統, 三浦 岳. Mechanism of scaling law formation in developing retina vasculature, 数理生物学会 (北海道大学) 2017/10/3
4. 三浦 岳. Mechanism of lung branching morphogenesis, 歯科基礎医学会 (松本) 2017/9/18
5. 河村 正太郎, 三浦 岳. Modeling vascular scaling law formation in retina vasculature, 日本発生生物学会, 2017/5/10
6. 奈路田 悠桃, 三浦 岳. Origin of fractality of skull sutures, JSMB2016, (九州大

学) 2016/9/8

7. 奈路田 悠桃, 三浦 岳. Origin of fractality of skull sutures, JSDB Special Symposium, (小柴ホール) 2016/6/2
8. 三浦 岳. 発生における マルチスケールの 自発的パターン形成現象、富山シンポジウム (富山県教育文化会館) 2015/11/7
9. 三浦 岳. Formation of fractal structure in skull suture, ICIAM2015 (北京) 2015/8/10
10. 三浦 岳. 縫合線パターンのフラクタル性の起源、Craniosynostosis 研究会 (大阪医大) 2015/7/15

〔図書〕(計 2 件)

1. Takashi Miura. Fractal Geometry of the Brain, Springer, Antonio Di Leva, (2016)
2. 三浦 岳. 発生の数理 (京都大学出版) (2015)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 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：植村 明嘉  
ローマ字氏名：Uemura Akiyoshi

研究協力者氏名：河村正太郎  
ローマ字氏名：Kawamura Shotaro

研究協力者氏名：奈路田悠桃  
ローマ字氏名：Naroda Yuto

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。