

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23654036

研究課題名（和文） 生物の形作りの数理的記述法の確立

研究課題名（英文） Mathematical framework for pattern formation of biological systems

研究代表者

小林 亮 (KOBAYASHI RYO)

広島大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：60153657

研究成果の概要（和文）：

生物の形態形成は、それが機能と結びついていることが特徴的な点である。我々はこのような形態形成を記述する数理的枠組みを作り上げることを目指している。本研究では、肺における形態形成と、血管系のリモデリングを具体的な系として選び、自律分散系という観点からモデリングを行った。前者では FGF10、後者ではずり応力と血圧という量をキー情報として、細胞が自律的に応答することで、機能的ネットワークを作りうることを示した。

研究成果の概要（英文）：

Biological pattern formation is linked to its functionality, and it is quite different from patterns of non-living system. We are trying to construct a mathematical framework to describe biological pattern formations. In this research, we selected pattern formation of lung and remodeling of vascular network as themes, and studied these systems from the point of view of autonomous decentralized system. Concentration of FGF10 in the former and shear stress and pressure of the blood in the latter are the key information, and cells correspond to these local information. Our mathematical model could reproduced functional networks in each case.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：応用数学

科研費の分科・細目：数学・数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：形態形成，自律分散，血管リモデリング，肺の分岐構造，数理モデル

1. 研究開始当初の背景

分子遺伝学的アプローチは発生生物学に多くの知見をもたらしたが、残念ながら発生生物学の現状は、ある種の閉塞感に覆われているように思われる。このことは、発生生物学が元来生物の形作りを理解することを目指した学問であることを忘れて、あまりに分子レベルの研究にウェートを置きすぎたことに起

因しているのではないかとと思われる。それゆえ当分野では、分子レベルの知見を、階層を超えてマクロな形作りに結びつける方法論が強く求められている。そのためには、要素還元的な方向だけでなく、統合的な方向のアプローチが必須であり、必然的に数理言語を用いた記述方法が必要となる。これは生命科学

からの数学に対する切実な要求であり、応用数学者として何としても答えなければならぬ問題である。

一方、数理サイドに目を転ずれば、生物の自発的な構造形成に関する研究は、チューリングのバイオニカの仕事をモチーフとして発展してきた。しかし従来の多くの研究は、情報を担う物質が何らかのパターンを作り、形態形成はそれに従って起こるというチューリングのスキームから脱しきれていないのが現状である。このスキームでは、場そのものは単純な形をしており、(サイズの変化ぐらいは認めても) 大きな変化を経験する訳ではない。しかし、本気で発生という現象を数理的に記述し理解しようとするならば、現実にある生物の複雑な形状を避けて通ることはできない。これまで、我々は複雑な生物の形態を自然に記述する数理言語を持っておらず、そのことが生物の形態形成への数理的アプローチを中途半端でもどかしいものにしてきたことは否めない。

2. 研究の目的

本研究は、生物の形態形成における数理的アプローチにおけるテストプラント的研究であり、数理的記述のための技術的基盤を開発するという性格が強い。しかし、本当の狙いはここで開発した数理モデルを使って、生物の形態形成における様々な問題に理論面からアプローチすることにある。生物における「形」は必ず「機能」と密接に関わっており、よい機能を産まない形は、進化の過程で淘汰されるだろう。この点は無生物の形態形成とは本質的に異なる点である。合目的な形態形成を記述する枠組みの構築というのが、本研究の先に目指すところである。

3. 研究の方法

本研究では、「細胞」と細胞集団である「上皮シート」という2通りのオブジェクトを起点として、形態を記述することを試みる。最初に、細胞および上皮シートの形態とその変化を記述しうるタフな数理モデルを開発し、次に情報の発現と形態の形成が対話的に影響し合う形で、生物の形作りを記述する方法を確立することを目指す。具体的なテーマとして、肺と血管網という2つを選ぶ。また、機能的な管のネットワーク形成の典型的な例として、真正粘菌変形体を意識し、これまで培ってきた適応ネットワークの手法をベースとする。

4. 研究成果

哺乳類の肺は発生段階で枝分れ構造を形成する。この形態形成現象に関与する遺伝子は多数同定されて来たが、構造がどのように形成されるのか、そのメカニズムはこれまで理解されていなかった。三浦らは、肺の上皮の形態形成のキーとされているFGF10という拡散性のシグナル因子を中心に実験的解析を行った。「肺の上皮の周辺ではFGF10の産生が抑制される」という実験的に観測されているルールを、界面方程式と畳み込み積分で定式化し、このモデルを用いて枝分れ構造の形成の再現に成功した。さらに、FGF10の拡散動態やそのシグナル入力を可視化し、観測されたパラメーターがモデルで想定されている範囲内にあることを実験的に検証した。

血管網のリモデリングを自律分散系という観点から研究を行った。ウズラの卵黄囊の上に展開される血管網では、一様でランダムな血管網から分岐的構造を持つ血管網へのリモデリングが観察される。この過程を担っている血管内皮細胞は、上位からのコントロールを受けているのではなく、自律分散的な振る

舞いの結果（回収配送システムとして）機能的な血管網の形態を作り上げている。血管内皮細胞がずり応力を情報として検知していることはよく知られているが、それだけでは分岐型ネットワークを作るには不十分で、動静脈系のシャントを防ぐメカニズムが必要である。いくつかの可能性のうちで、圧力を検知していると仮定したモデルが最もよく構造を再現した。さらにこのモデルは、太い血管の閉塞によって引き起こされる血管網の再編成をも再現することに成功した。

真性粘菌変形体は典型的な自律分散系で、管のネットワークの動的な形成過程に関して様々な洞察を与えてくれる系である。我々はこの系から齟齬関数による自律分散制御という概念を抽出し、それによって自律個と全体を調和的に結ぶという提案を行った。このアイデアは元来はしなやかな運動を実現するためのものであり、実際、この制御法は様々な自律分散ロボットに実装され有効性が示されている。我々は、本研究の次のステップにおいて、形態形成においても齟齬関数に相当するものを導入することで、(合目的的な) 機能的形態の形成過程を記述する数理モデルを構築できるのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

1. T. Miura, “Modeling lung branching morphogenesis”, *Biological Theories*, in press (2013) (査読有り)
2. R. Kobayashi, T. Nakagaki and A. Ishiguro : “Novel Control Principle Based on the Discrepancy Func-

tion”, *RIMS Kokyuroku Bessatsu*, B31 : 61-77 (2012) (査読有り)

3. T. Miura, “Modeling periodic aspect of limb pattern formation”, *Forma* 27, S33-37(2012) (査読有り)
4. T. Umedachi, R. Idei, T. Nakagaki, R. Kobayashi and A. Ishiguro : “Fluid-filled Soft-bodied Amoeboid Robot Inspired by Plasmodium of True Slime Mold”, *Advanced Robotics*, 26 : 693-707 (2012) (査読有り)
5. R. Arai, M. Kobayashi, Y. Toda, S. Nakamura, T. Miura, T. Nakamura : “Fiber components of the shoulder superior labrum”, *Surgical and Radiologic Anatomy* 34, 49-56 (2012) (査読有り)
6. 中垣 俊之、小林 亮 : 「原生生物粘菌による組合せ最適化法 —物理現象として見た行動知—」、*人工知能学会誌*, 26 (5) : 482-493 (2011) (査読無し)
7. S. Watanabe, A. Tero, A. Takamatsu and T. nakagaki : “Traffic optimization in railroad networks using an algorithm mimicking an amoeba-like organism, *Physarum plasmodium*”, *Biosystems* 105, 225-232 (2011) (査読有り)
8. 秋山 正和、手老 篤史、小林 亮 : 「卵割の数理モデル」、*数理解析研究所講究録*, 1748 : 107-124 (2011) (査読無し)
9. 三浦 岳 : 「上皮細胞の極性を用いた in vitro における三次元組織構造形成」、*数理解析研究所講究録*, 1748 : 125-133 (2011) (査読無し)

[学会発表] (計 29 件)

1. 小林 亮 : “Mathematical Model of the

- Formation of Vascular Network”, 第20回日本血管生物医学会、徳島 (2012-12-06)
2. 三浦 岳 : ”Visualizing morphogen diffusion dynamics during lung branching morphogenesis in vitro.”、日本血管生物医学会、徳島 (2012-12-06)
 3. 小林 亮 : 「適応的ネットワーク形成の数理モデル」、研究集会：ネットワーク構造と生命現象、JR 博多シティ (2012-11-03)
 4. T. Miura: "Visualizing Morphogen Diffusion Dynamics in lung branching morphogenesis", APDBC meeting, Taipei, Taiwan (2012-10-06)
 5. 小林 亮 : 「計算するアメーバの不思議」、日本機械学会 第22回設計工学・システム部門講演会、広島大学 (2012-09-27)
 6. 三浦 岳 : 「頭蓋骨の縫合線のパターン形成」、日本植物学会、姫路 (2012-09-16)
 7. 小林 亮 : 「血管網形成の数理モデル」、第22回日本数理生物学会大会、岡山大学 (2012-09-12)
 8. 三浦 岳 : 「内皮細胞のメッシュワーク形成と VEGF の拡散ダイナミクス」、日本数理生物学会、岡山 (2012-09-12)
 9. T. Miura : "Visualization of FGF10 diffusion dynamics unveils spontaneous pattern formation mechanism during lung branching morphogenesis", EMBO meeting "Morphogenesis and Dynamics of Multicellular Systems", Heidelberg, Germany (2012-09-08)
 10. T. Miura : "Modeling spontaneous pattern formation of in vitro multicellular systems.", Dresden Institute of Technology, Germany (2012-09-06)
 11. T. Miura : "Diffusion in development: its relationship with spontaneous pattern formation.", Turing Symposium on Morphogenesis --Mathematical Approaches Sixty Years after Alan Turing, Sendai (2012-08-28)
 12. T. Miura : “Visualizing morphogen diffusion dynamics during lung branching morphogenesis in vitro.”, FASEB meeting "The Lung Epithelium in Health & Disease", Boston, USA (2012-07-25)
 13. R. Kobayashi : “Locomotion of Animals, Design of Robots and Mathematics”, Gordon Research Conference, "Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems", Colby College, Waterville, USA (2012-07-19)
 14. T. Miura : "Slow and steady wins the race: relationship between accuracy and speed of Turing pattern formation", CiE2012, Cambridge, UK (2012-06-20)
 15. 三浦 岳 : ”Visualizing morphogen diffusion dynamics during lung branching morphogenesis in vitro.”、日本発生活物学会、神戸 (2012-05-31)
 16. 小林 亮 : 「粘菌の行動知に学ぶ」、第56回システム制御情報学会研究発表講演会、京都テルサ (2012-05-22)
 17. 小林 亮 : フェーズフィールド法とその応用」、日本解剖学会、山梨大学 (2012-03-26)
 18. 三浦 岳 : 「フェーズフィールド法を用いた肺の枝分かれ構造形成のモデル化」, 日本解剖学会、山梨大学 (2012-03-26)
 19. R. Kobayashi : “Locomotion of Animals, Robots and Mathematics”, GCOE シンポジウム「階層の連結」, Kyoto (2012-02-14)
 20. 小林 亮 : 「粘菌の行動知に学ぶ」、自然の叡智に学ぶ技術セミナー 第2回セミナー「生物に学ぶソーシャルイノベーション ～ 個と集団の素敵な関係～」、大阪科学技術センター (2011-11-28)
 21. T. Miura : “How well does Turing’s theory of morphogenesis work?”, 数理研究集会「生物数学の理論とその応用」, 京都 (2011. 11. 15)
 22. R. Kobayashi, T. Nakagaki and A. Ishiguro : “Design of Robot Control Learned from True Slime Mold”, Problem Solving by Slime Moulds, Uppsala, Sweden (2011-09-21)
 23. A. Tero, T. Nakagaki and R. Kobayashi : “Common theory for path genesis of adaptive network”, 2nd International conference on Morphological Computation, Venice, Italy (2011-09-13)
 24. 三浦 岳 : 「上皮間葉間相互作用による肺の枝分かれ構造形成」、日本数理生物学会、東京 (2012-09-13)
 25. T. Miura : “Modeling lung branching morphogenesis via epithelial-mesenchymal interaction”, SDB annual meeting, Chicago (2011.7.21)
 26. M. Akiyama, A. Tero and R. Kobayashi : “A Mathematical Model of Cleavage ”, ECMTB 2011, Krakow, Poland (2011-06-30)
 27. A. Tero, T. Nakagaki and R. Kobayashi : “Modeling of the Adaptive Network of True Slime Mold”, ECMTB 2011, Krakow, Poland (2011-06-30)
 28. T. Kazama, T. Okuno, K. Ito, T. Nakagaki and R. Kobayashi : “ A mathematical model for the mode transition of locomotion in Amoeba proteus ”, ECMTB 2011, Krakow, Poland (2011-06-30)
 29. T. Miura : “Modeling lung branching

morphogenesis via epithelial-mesenchymal interaction”, 第 44 回日本発生生物学会, 沖縄 (2011-05-20)

〔図書〕 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.kobayashi-lab.jp/kobayashi/index_k.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 亮 (KOBAYASHI RYO)
広島大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：60153657

(2) 研究分担者

三浦 岳 (MIURA TAKASHI)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：10324617

手老篤史 (TERO ATSUSHI)
九州大学・数理学研究院・准教授
研究者番号：60431326

(3) 連携研究者

()

研究者番号：