

課題名 (タイトル) :

計算発生生物学の展開

利用者氏名 : ○柴田達夫

所属 : 生命システム研究センター フィジカルバイオロジー研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

体の形態形成においては、位置依存的に細胞の役割が変化し、位置に依存した組織形成や臓器形成が行われる必要がある。そのために、モルフォゲンと呼ばれる因子が濃度勾配を形成し、位置情報が濃度によってコードされていると考えられている。背側から腹側に向かう軸は背腹軸と呼ばれる。アフリカツメガエル *Xenopus* の初期胚における背腹軸は、BMP と呼ばれる分泌性の因子群がモルフォゲンの役割を果たしている。アフリカツメガエル *Xenopus* の卵の大きさは約 1mm だが、実際には様々なサイズの胚が存在している。それにもかかわらず体の均整 (プロポーション) が保たれる仕組みは明らかでは無かった。異なるサイズの胚において均整の保たれた背腹軸が形成されるためには、モルフォゲンの濃度勾配が胚のサイズに依存して傾きや濃度を変える必要がある。このような性質をスケーリングと呼ぶ。スケーリングの分子機構を解明するために、多細胞システム形成研究センターの研究チームとの共同で、アフリカツメガエル *Xenopus* の初期胚における背腹軸に沿ったモルフォゲン濃度勾配の定量的な解析と、数理モデル構築に取り組んだ。

2. 具体的な利用内容、計算方法

Xenopus の初期胚における背腹軸の形成に働くタンパク質として、背側で発現される Chordin, ADMP, 腹側で発現される BMP4, Sizzled の 4 種類を考える。ここで、ADMP と BMP4 が BMP として働く。Chordin は BMP の抑制因子で、BMP と結合して BMP が BMP 受容体と結合することを阻害する。そこで数理モデルにおいては、4 種類の因子の他に BMP と ADMP の Chordin との複合体 2 種類を合わせた 6 種に対する 6 変数の反応拡散方程式で記述する(1)。モデルには未知のパラメータが 20 程度含まれている。これらのパラメータのうちの多

くは実験から直接求めることが難しいので、パラメータの値を推定する必要がある。

背側と腹側のそれぞれの領域の境界は BMP の濃度で決まる。数理モデルにおいては、数値計算から BMP の濃度勾配を求め、領域の境界を求めることができる。一方、実験においては、in situ hybridization によってそれぞれの領域が観察されている。そこで、領域の境界をシミュレーションと実験で比較することでパラメータの値を推定することができる。さらに、同じパラメータ値において、様々なシステムサイズに対して、領域境界の相対的な位置が維持されれば、スケーリングの性質が実現したと考えることができる。実験とシミュレーションにおける境界位置の差の二乗を尤度とし、異なるシステムサイズにおいて境界の相対位置をできるだけ維持するようなパラメータを求めた。推定の方法として、近似ベイズ計算法 (Approximate Bayesian Computation, ABC) を用いた(2)。近似ベイズ計算法 (Approximate Bayesian Computation, ABC) は、モンテカルロ的な方法で、ランダムに選んだパラメータの値から、パフォーマンスの高いパラメータを逐次求めていく方法である。各パラメータの依存性が無いため、この方法は並列化度が高く、並列計算サーバには格好の方法である。また、この方法ではパラメータの分布が得られるので、そこからモデルの頑強性などを調べることができるという利点がある。

3. 結果

今年度は、簡易利用 (Q15261) を通じて問題とプログラムの最適化を行った。さらに、パラメータの分布を得るために一般利用課題 (G15033) として継続した。その結果、以前は 2, 3 週間要した計算が、数日以内で終了できるようになった。以下は一般課題で得られた結果を概説する。

図 A は、500 μm から 1500 μm までの異なるシ

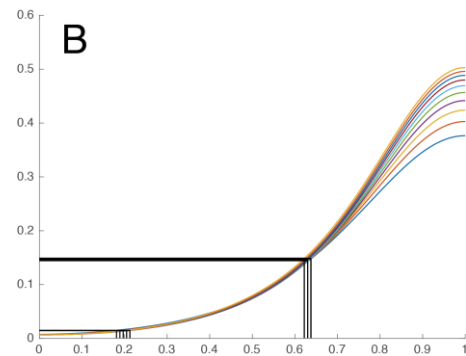
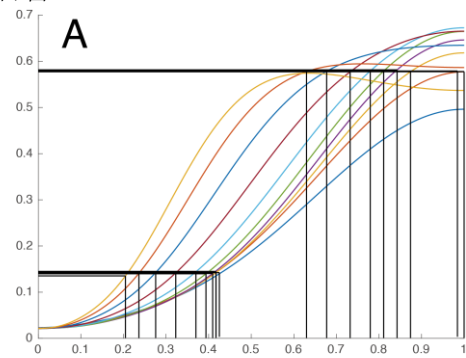
システムサイズにおいて、ある同じパラメータ値を用い、数値計算によって求めた BMP の濃度勾配をプロットした。横軸 x は、システムサイズを 1 とした相対位置を示している。この図から BMP の濃度勾配はシステムサイズに強く依存していることを示している。図 B は近似ベイズ計算法により求めたパラメータを用いて、得られた BMP の濃度勾配である。領域の境界が決まる $x < 0.7$ において、BMP の濃度勾配はシステムサイズに依存性することなく良く一致している。この結果得られたパラメータの値は、実験結果と矛盾していないことを確認している。さらに、実験において見いだされていない知見が得られており、今後、共同研究者とともに数理モデルの検証のための実験を進めていく予定である。

4. まとめ

アフリカツメガエル *Xenopus* の初期胚における背腹軸の数理モデルを構築し、近似ベイズ計算法により、スケーリングの性質を示すパラメータの分布を求めることができた。

5. 今後の計画・展望

今後は得られたパラメータ分布の統計的な解析を進め、スケーリングのメカニズムのロジックをあぶり出し、アフリカツメガエルの背腹軸形成にかぎらない、他の様々なシステムに適用できる普遍的な理解の確立を計画している。



参考文献

1. Inomata, H., T. Shibata, T. Haraguchi, and Y. Sasai. 2013. Scaling of dorsal-ventral patterning by embryo size-dependent degradation of Spemann's organizer signals. *Cell*. 153: 1296–1311.
2. Liepe, J., Liepe, J., P. Kirk, P. Kirk, S. Filippi, S. Filippi, T. Toni, T. Toni, C.P. Barnes, C.P. Barnes, M.P.H. Stumpf, and M.P.H. Stumpf. 2014. A framework for parameter estimation and model selection from experimental data in systems biology using approximate Bayesian computation. *Nat Protoc*. 9: 439–456.

平成 27 年度 利用研究成果リスト

【国際会議、学会などでの口頭発表】

1. Tatsuo Shibata, “Theoretical study of scaling of Dorsal-Ventral patterning in *Xenopus* embryo”, 招待講演, 第 7 回大学院セミナー 京都大学 生命動態システム科学推進拠点事業, 2015 年 11 月 27 日
2. Tatsuo Shibata, “Mechanism of Scaling in Dorsal-Ventral Patterning of *Xenopus* Embryo”, iCeMS International Symposium, Hierarchical Dynamics in Soft Materials and Biological Matter, Kyoto University, Japan September 23 - 26, 2015 招待講演
3. Tatsuo Shibata, “Scaling of the dorsal-ventral patterning in *Xenopus* embryo”, Workshop & Summer School Models of Life, Krogerup Højskole, 2 – 8 August 2015 招待講演
4. Tatsuo Shibata and Hidehiko Inomata, “Mechanism of Scaling in DV-patterning of *Xenopus* embryo”, Symposium, “How do mathematical models contribute to understanding of developmental biology?”, Chairpersons: Toshihiko Fujimori (NIBB), Tatsuo Shibata (RIKEN QBiC) . 48th Annual Meeting of the Japan Society of Developmental Biologists, June 2(Tue) - June 5(Fri), 2015