

Title	動物の体色発現と紋様形成の仕組みI: 色素細胞の発生における遺伝子制御と数学モデル: 「色と紋様の総合科学」共同研究報告
Sub Title	Body color and pattern formations in animals: pigment cell development, genes and a reaction-diffusion model
Author	秋山, 豊子(Akiyama, Toyoko) 佐々木, 誠(Sasaki, Makoto) 竹中, 淑子(Tkenaka, Yoshiko)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2005
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 No.37 (2005.) ,p.73- 94
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20050000-0073

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

動物の体色発現と紋様形成の仕組み I 色素細胞の発生における遺伝子制御と数学モデル

——「色と紋様の総合科学」共同研究報告——

秋山豊子・佐々木誠・竹中淑子

Body Color and Pattern Formations in Animals: Pigment Cell Development, Genes
and a Reaction-Diffusion Model

Toyoko AKIYAMA, Makoto SASAKI and Yoshiko TAKENAKA

はじめに

近年、生物の体のさまざまな仕組みの解明は、遺伝子レベルからのアプローチで急速に進められてきた。原因遺伝子（群）が特定され、それらの関与の仕方、すなわち、時間的、量的、位置的な関わりが明らかになることによって、生物の複雑な現象も理解されるようになってきた。しかしながら、多くの遺伝子が関係する事柄では、遺伝子からだけでは、理解が困難なことも多い。著者らがこれまで研究してきた動物の体色発現については、動物の色と紋様が美しいばかりでなく、紫外線防止や、保護色・婚姻色・警戒色や、個体認識など、その機能は多岐にわたっていると考えられる。このように多様な観点から多くの研究者の興味を引き、発生に伴う細胞レベル、遺伝子レベルなどの知見が蓄積されてきた。最もよく調べられているマウスでは、90種類を越す遺伝子座が毛色発現に関与するのではないかと考えられている（Jordan & Beermann, 2000）。それらの関連を解明するには、新たな視点も必要ではないかと考えられ、2003年度より、学術フロンティア「超表象デジタル研究センター」の研究プロジェクトの中で、「色と紋様の総合科学——異分野からのアプローチ——」という共同研究を発足させた。この研究ノートはその一連の研究報告として、色素産生の仕組みを概説し、発生学や分子遺伝学そして数学モデルなど異分野から見た紋様形成の仕組みを考察したものである。

秋山豊子¹⁾ 佐々木誠²⁾ 竹中淑子³⁾ 慶應義塾大学, ¹⁾ 日吉生物学教室, ²⁾ 理工学部修士課程, ³⁾ 日吉数学教室 (¹⁾ 〒223-8521 横浜市港北区日吉4-1-1) : Dept. of Biol., Keio Univ., 4-1-1 Hiyoshi, Yokohama, 223-8521, Japan. [Received Oct. 1, 2004]

1. 細胞レベルから見た動物の体色発現のしくみ

i) 動物の体色と紋様の効果器：色素細胞

動物が現わす体色と紋様は、動物種によって特有な構造や仕組みを持っており、無脊椎動物と脊椎動物で大きく異なっているが、いずれも外表面に特有な色素を産生、あるいは取り込んで保持していることで体色や紋様が現われる。無脊椎動物のうち、昆虫ではクチクラ層に色素分子を保持しているが（中越・澤田，2001）、軟体動物や原索動物まで広範囲に考えると、その色素成分や存在状態もいろいろである（梅鉢，2000）。脊椎動物では皮膚組織に色素細胞が存在し、この色素細胞は色素を細胞内顆粒の中に産生・蓄積し、魚類、両生類、爬虫類では色素細胞がそのまま色素顆粒を持ち続けているが、哺乳類・鳥類では、表皮のケラチノサイト（角化細胞）、毛、羽毛などへ色素顆粒を輸送して、この部分が主に体色を発現する。この色素細胞は眼の色、つまり網膜色素上皮の色と体側の色とで、その発生の仕組みが異なっている。本論では主に脊椎動物の体の色と紋様を取り扱う。

このように体側の色素細胞が基本的に体色を現わす効果器であり、脊椎動物では数種の色素細胞が存在する。変温脊椎動物（魚類、両生類、爬虫類）では、色で大きく分けて、黄～赤・黒・白～反射色（虹色）の3種、恒温脊椎動物（鳥類・哺乳類）では黒色のみの1種となる。現在、一般に認められている範囲で、表1に動物群と色素細胞の種類、含まれる色素と色素顆

表1 色素細胞の分類と産生する色素の特徴

色素細胞種	黒色素胞 (メラノサイト) (メラノフォア)	赤色素胞 (エリスロフォア)	黄色素胞 (ザンソフォア)	白色素胞 (ロイコフォア)	虹色素胞 (イリドフォア)
動物種	無脊椎動物から脊椎動物まで。 鳥類・哺乳類はメラノサイト	変温脊椎動物以下	変温脊椎動物以下	変温脊椎動物以下	変温脊椎動物以下
色素細胞の色	薄い茶色から黒褐色	橙から赤色	黄色	白色	虹色・反射光
色素物質	メラニン (メラニンとフェオメラニン)	プテリジン カロチノイド	プテリジン カロチノイド	不明 虹色素胞と同様に扱われる場合も多い	プリン類（グアニンが主） 尿酸・ヒポキサンチンなど
色素顆粒	メラノソーム	プテリノソーム カロチノイド小胞	プテリノソーム カロチノイド小胞	ロイコソーム	イリドソーム
色素顆粒の形態	楕円形	プテリノソームは楕円形 カロチノイド小胞は不定形	同左	楕円形	袋状の平板

粒をまとめて示した。それぞれ、色素細胞は特有な色素を産生し、特有な色素顆粒を持つ。魚類や両生類では、同一色素細胞内に2種類の色素を産生するモザイク様の細胞も報告されており(松本, 1990)、紋様の中間部や腎組織や腹腔膜などに分布した色素細胞に見いだされる。これは、色素細胞の運命決定、移動、分化などに関与していて興味深い。図1にメダカのウコロ上の色素細胞3型、黒色素胞・黄色素胞・白(虹)色素胞を示した(以下、図は89-94ページ)。また、それらの色素細胞とその色素顆粒の電子顕微鏡像を図2に示した。哺乳類と鳥類は色素としてメラニンのみを保有するが、実際は、メラニンにはユーメラニンとフェオメラニンがあり、前者が茶から黒褐色、後者が赤みのあるオレンジから茶を示すため、これらの存在量と比率によりヒトの毛髪や肌の色の違いが現れる。名古屋コーチンなどのニワトリに見られるオレンジ色もフェオメラニンによる色と思われる。実際に名古屋コーチンから単離したメラノサイトは、色素量は少なく茶色で、そのほとんどはフェオメラニンを産生する細胞のように思われる(図3b)。一方、熱帯魚のルリスズメダイやクジャク(図4)に代表されるような輝く青色や緑色などは、青や緑の色素物質が存在するのではなく、魚類では虹色素胞の反射小板(図2g)の中に無色のプリン類が含まれ、多層の薄層構造物の形をとるために見えてくる構造色であり、鳥類では羽毛の微細構造から見えてくる構造色である。また、鳥類の羽毛の橙・茶・黒色はメラニン色素によるものであるが、羽毛のケラチン繊維へ輸送される色素量とタイミングにより様々な紋様が現われる(図5)。変温脊椎動物と恒温脊椎動物の色素細胞の差は、色素をそのまま保持しているかどうかに加えて、色素顆粒の細胞内運動能(図6)の違いがある。これは、変温脊椎動物以下でみられるもので、黒色素胞では、細胞全体に広がっていた(拡散状態)色素顆粒がエピネフィリンのような神経伝達物質やMCHなどのホルモンやある種のイオンの刺激により、数十秒から数分ほどの短時間に細胞中心に集まり(凝集状態)、逆にMSHやテオフィリンを与えることによって細胞内のcAMP濃度が上昇し、再び細胞全体に拡散する細胞内運動である。この反応は黒色素胞と赤・黄色素胞では同様な動きを示すが、白色素胞では逆反応を示す。虹色素胞は、運動能があるものとなないものがあるが、刺激に対する運動の方向性は白色素胞と一致する場合が多い。この運動能を持つ黒色素胞をメラノフォアと呼び、他の運動能をもつ色素細胞も同様に一フォアと語尾を付けて呼んでいる。逆に、この細胞内運動能が見られない鳥類と哺乳類の黒色素胞は、メラノサイトと呼んでいる。この反応によって、体表面の色素細胞で一斉に細胞内顆粒の凝集が起き、濃色の部分の面積が小さくなることから、体色は淡色化し、再拡散すると体色は濃色化する。白色素胞は逆反応をするため、この淡色化はいよいよ効果的なものとなる(図2)。この運動能をもつ色素細胞が複数、上下の位置に立体的に組み合わさることによって、無脊椎動物と変温動物は多彩な体色変化を示し、絶妙な保護色を示すことも可能となる。この早い体色変化は生理的体色変化と呼ばれ、他方、ゆっくりとした日焼けや婚姻色などのシーズンによる体色変化は形態学的体色変化と呼ばれている。このように、動物の色は体色や紋様が発生過程で決定されてからもダイナミックな変化を示すが、本論では、一般的に認識される動物の体色と紋様形成の機構を取り上げる。

ii) 脊椎動物における色素細胞の発生

脊椎動物では、外胚葉由来の表皮が多層構造をなし、その下層に中胚葉由来の結合組織である真皮と皮下組織が裏打ちしている。魚類や水生の両生類は表面がクチクラを分泌するが、最外層まで生細胞が覆っている。他方、陸上脊椎動物の表皮は、多層の死んだ角化細胞に覆われている（森田，1990）。このように色素細胞を取り巻く細胞環境は異なっているが、表皮における色素細胞の発生過程は脊椎動物ではほぼ同様である。

脊椎動物では、胚発生の初期の神経胚のときに胴体部の神経冠（神経管が閉じるときに背側に現れる細胞集団）部分から色素細胞の前駆細胞である色素芽細胞が背側から体側外周部（背体側路：Dorsolateral route）を移動してくるというのが一般的である（図7）（LeDouarin, N.M, 1998）。前述のように眼の色素上皮細胞以外は、いずれの色素細胞の型もその起源は神経冠である（松本，2001）。魚類から爬虫類では、神経冠部分から神経管外周部を通り腹部へ入る体内経路の背腹路（Dorsoventral route）を移動してくる例も多く見られ、腹腔膜や体内器官に黒色素や虹色素がよく観察される。また、鳥類では、まれではあるが、ウコッケイのように体内の多くの臓器が黒色素を保有している例が見られる（秋山，2001）。このように色素芽細胞の移動路の決定は動物種により何らかの制御下で行われているが、変温脊椎動物では背腹路への移動と腹腔膜などでの色素の保持はよく見られる現象である。

色素芽細胞は、神経胚の段階で背側から腹側へ移動を始める（図7）が、この移動のタイミングは、頭部の方から始まり、尾部の方からの移動には少し時間差があるように思われる。この色素細胞の移動は神経冠由来細胞特異的抗体HNK-1を用いて蛍光抗体法により検索できる（秋山，2001）が、メダカの神経胚を用いた著者らの研究では、背側から腹側へ移動していく色素芽細胞のタイミングにずれが見られた。これは神経胚の時期に頭部のほうから神経管が閉じて完成してゆくことを考えると、神経管が完成した部分から腹側へ移動してゆき、その移動開始に時間差があると考えられる。このように、色素芽細胞は背側から腹側まで主に体表面の表皮直下を移動してゆき、その間に色素細胞へ分化して、特有な色素を産生してゆく。この間、神経冠の頭尾軸で色素芽細胞が均一に存在するならば、その色素芽細胞が背側から腹側へ移動してゆくため、体側での色素細胞の分布は一様となる。あるいは、腹側への移動の際、濃度と速度にムラがあればそのムラが帯状の色素細胞の分布を作る。この帯状に分布した色素細胞が一様に色素産生をすると頭尾軸に平行な縞模様（縦縞）になるかもしれない。また、神経冠の頭尾軸方向の色素芽細胞の分布にムラがあると、そのまま、細胞が存在する部分からは背側から腹側へ色素芽細胞が移動して色素細胞に分化し、色素産生して有色の帯を作る。逆に神経冠に色素芽細胞が存在しない部分からは、色素芽細胞が移動もしないため、色素のない帯が出来ると考えることができる。実際は、色素芽細胞の有無でも、黒・赤・黄色素と白・虹色素の分布の偏りでも縞模様は形成されるであろう（図8）。変温脊椎動物では、複数の色素芽細胞種の組み合わせで分布パターンの基礎ができると考えられる。また、変温脊椎動物では、皮膚組織の中で色素細胞が定着して色素産生をして、その色素を保持し、哺乳類や鳥類では周辺の角化細胞（ケラチノサイト）へ色素を輸送して、その角化細胞が皮膚の色と

紋様を発現する。ヒトやマウスなど哺乳類では、この角化細胞は、基底膜から表皮まで一定の細胞数（基底膜中心の1個の幹細胞と5-6個の増殖移行細胞、4個の分化決定細胞からなる基底細胞層、その上の数層の角化細胞からなる全体で六角柱構造の表皮増殖単位）でひとつの単位を形成していると考えられ、Epidermis proliferative unitと呼ばれている（森田，1990）。その上方に位置する角化細胞は8個の正六面形と6個の正方形からなる16面体を平たくしたような形が提唱されている。これにより、表皮は、基底膜から上方へ積み上がった増殖単位が周辺単位とも入り組み、全体として多層の重なりとつながりを持つシートと考えられている（本多，1990）。この表皮細胞の積み重なりは上方から見ると六角形をきっちり敷き詰めたように見え、この配置にわずかな位置のずれが生じてても、細胞が互いに位置をずらして、すぐにこの六角形の繰り返しのパターンが秩序だって回復することが報告されており、このことはコンピュータシミュレーションでも再現されている。すなわち細胞間で位置を調整しているような現象が見られていることになる。細胞の基本形はほぼ決まっていて、それで平面をほぼ覆っているが、ある範囲で変化が可能で、位置をずらして絶えず安定状態へ戻ろうとする融通性を持っている。それは結果として安定状態を規定する理論、すなわち、細胞選択説や数学モデルのような理論で説明されるということを示唆する。

色素芽細胞が増殖刺激を受けると、増殖単位の中の基底膜中心に位置する幹細胞が増殖を始め、その影響下の増殖単位で色素産生と色の発現が起きることになる。この色素芽細胞の数と増殖能が最終的な紋様の大きさを規定することは容易に想像できる。斑点模様は中心に色素芽細胞があり、その増殖したクローンがひとつひとつの斑点だと考えると、その大きさは最初の色素芽細胞の数と増殖能に依存すると考えられるし（図9）、大小の縞模様は、一線に並んだ色素芽細胞の数とその後の増殖能によると考えると理解がしやすい（図10）。もっとも細かくなった縞模様や斑点模様はヒトの眼で認識できなくなったときにほぼ一様な体色と見えているかもしれない。ちょうどネズミの灰色の毛色が、実は毛の一本一本が黒と黄が交互になったアグチ模様であり、それが細かい縞模様であるため、一様な灰色に見えることと同様である。さらに、魚類や両生類などでは、色素細胞は三次元的に上下に位置しており、両生類では、上から黄色素胞・白（虹）色素胞・黒色素胞の順で位置して真皮性色素胞単位（Dermal Chromatophore Unit: Bagnara *et al.*, 1968）と呼ばれている。前述したように、これらの生物は、それぞれの色素細胞内の色素顆粒を凝集・拡散させることで、体色をより鮮やかにしたり、暗くしたり、紋様を出現させたり、消失させたりと変化させ、紋様が固定されたものでなく、動的なものであることを示している。

また、皮膚の付属器官である鱗や毛や羽毛などがあると、それらへの色素細胞の移動や、色素物質をそれらの付属器官への移送するしくみが加わって、皮膚とそれらの付属器官での色が体色として現れることになるため、もう一段階、紋様形成への制御が加わることになる（秋山，2001，図4・5）。

以上のことから、動物の体色発現は、色素細胞のもつ色素物質の種類と構造、色素細胞の分

布、立体的な上下の配置などが、直接的に関与することを示した。これらから、発生時のときの色素細胞、つまりは色素産生の幹細胞、色素芽細胞の分布がどのようにして決定され、その後、どのように増殖刺激が生じるかが、その部分の色を決定し、全体的には紋様パターンを決定することができる。近年、多様な突然変異種が多く得られるゼブラフィッシュを用いて、発生学と遺伝子とのかかわりから、これらの問題が急速に明らかにされてきた (Rawls et al., 2001; Quigley & Parichy, 2002; Parichy, 2003; Kelsh, 2004)。では、ある色素芽細胞はどのようにして自分自身が定着する位置を決定するのだろうか？ 色素芽細胞を移動させてゆく因子と位置を決定させる因子があるのだろうか？ すくなくとも、シマウマのような同種でもパターンは個体によって少しずつ異なっているし、1 個体でも左右は微妙に異なっている。さらに、シマウマの模様は毛によるもので、皮膚自体には模様がなない。このように、毛や羽毛などに色素が移動してゆく前の皮膚組織に必ずしも紋様パターンが存在するわけではないが、紋様としては捉えられなくても皮膚組織の中には活性化因子や抑制因子が基礎的なパターンを形成していると考えられる。

これは紋様がどのように形成されるか、すなわち、色素細胞が位置する場所がどのように決定されるか、さらに言えば色素細胞の位置情報がどのように確定されるかということである。このテーマは、動物の色と紋様の美しさに加えて、多様さ、面白さから、古くから多くの研究者が興味を持ってきたことである。この位置情報を決定する仕組みとして、提唱されているのが細胞選択説とチューリング・モデルといわれる数学モデルである。前者は、同種の細胞同士が互いに認識して集まってくるというものであり、細胞培養などでもよく観察されるものである。一方、チューリングによる数学モデルについては、最近、動物の紋様パターン形成を考察した研究が報告され、再び注目されている。

2. 動物の紋様形成の仕組みを説明する理論

i) 細胞選択説

歴史的には2種のカイメンの細胞を解離して混合培養したとき、それぞれ独立の集合体を作ることから提唱された説だが、脊椎動物の細胞でも2種類の組織細胞を解離し混合培養したときに次第にそれぞれ同種の細胞が集まる。複数の細胞タイプは、それぞれ選別され、集合し配列すると考えられる。その仕組みは、2説がある。ひとつは、細胞間の接着の質的差によるもので、細胞は相手を選ばず接着できる「非特異的接着性」と、特異的な細胞接着物質によって同種の細胞のみ接着できる「選択的接着性」、あるいは「特異的接着性」を持っており、後者の「選択的接着性」によって細胞選別が生じるというものである。もうひとつは、細胞間の接着の量的な違いによるもので、細胞の種類によって細胞間の接着に強さの違いがあり、接着力の強い細胞が集合体の内側に位置するとされ、「差次接着仮説」と呼ばれる。細胞接着には近年、多くの因子が関与している事が明らかにされ、細胞間では、カドヘリンやNCAM, ICAM, セクレチンなど、細胞と基質ではインテグリン、細胞外マトリックスまで入れると、フィ

プロネクチン、ラミニンなどの働きが知られている（宮坂，2000）。現在我々の研究室では、この色素芽細胞の移動に関して、これらの接着物質の分布を検討しており、移動経路や体色が異なるものでは、その経路における接着物質の存在状態が異なっている可能性もある。また、ウコッケイのように顕著な色素産生を示すニワトリでは、色素芽細胞の数は神経冠から移動する以前に既に差があるという知見を得ている（未発表）。色素細胞の発生段階にはまだまだ、紋様形成を制御する仕組みを検討する余地がありそうである。

魚類の発生過程を見ると、タテジマキンチャクダイのように稚魚と生体の紋様パターンがまったく異なることも多い。成体の紋様形成時には、成体型の色素芽細胞が少しずつ現われて幼生型色素細胞に置き換わり、増殖に伴って、細胞と細胞のinteractionが生じ、メラノフォアが移動し分化して紋様形成をしていると考えられている（Milos & Dingle, 1978; Kelsh et al., 1996, 2004）。その縞の部分でも同種の細胞が位置を微調整しながら紋様を完成させてゆくように見える（Parichy, 2003）。色素芽細胞や色素細胞の位置がほぼ決まってからも、更に継続して位置調整して、紋様を完成する仕組みが働き続けていると考えられる。

ii) チューリング・モデル

生物にみられる形態学的な規則性の成立を位置情報として数学的に解明しようとしたのは、暗号解読機の開発者、コンピュータ・サイエンスの創始者として有名なアラン・チューリングである。彼は、1952年、ある条件を満たす化学反応システムは、自発的に規則的な周期パターンを生み出しうることを示し、『形態形成の化学的基礎』という論文でその数学理論モデルを提唱した（Turing, 1952）。細胞の形態形成や表皮パターン形成には、形態因子と呼ばれる化学物質に濃度変化が生じ、その濃度パターンがもととなって形態のパターンを決定すると考え、化学反応波の理論的な根拠を示した。これは「反応拡散波」、「チューリング波」、「チューリング・パターン」などと呼ばれているもので、「ある条件の下で、パターン形成に関与する2つの因子、たとえば活性化因子と抑制因子の2つの因子を想定し、それらが互いの合成を制御しあう時、それらの2つの因子の濃度が一定で存在していても、微妙な乱れが生じるとその乱れが増大し、その状態が不安定になり、濃度分布に不均一性が現れ、それがパターン形成の原因となる」という反応拡散方程式である。化学的にも濃度を変えた2つの物質の拡散反応で、同心円状の波の紋様が形成される様子が証明されている。

1995年、近藤らは、この数学モデルをシミュレーションしてコンピュータにより視覚化すると、動物の紋様に酷似することを示し、動物の紋様形成はこの数学モデルで説明されると報告した（Kondo et al., 1995）。

私たちの研究班は、この報告に注目し、その数式のパラメーターを決定するのは色素細胞の色素産生を制御する遺伝子であろうと考えて、この数学モデルを検討することにした。三村（1990）によると、この数学モデルが成立するには以下の条件が必要である。

- 1) 活性化因子は自己触媒となって増加する。正のフィードバック機能を持つ。
- 2) 抑制因子は活性因子の増加を抑える。

3) 2つの因子は細胞間を濃度の高い方から低い方へと拡散移動で移動する。このとき、抑制因子のほうが、活性因子よりも早く移動する。

この反応拡散方程式は、拡散による不安定化促進現象ともいうことができ、濃度勾配が最大になった状態で安定するというものである。

チューリングの論文に基づき、近藤らが動物の紋様パターン形成の条件式にしたものを提示している(近藤, 2001)(参考文献のHPのサイト, 参照)。定数を変えると、ランダムな活性化因子と抑制因子の配置から、縞模様、斑点、網目の紋様などさまざまな紋様が再現できている。これを初期条件を含めて、本研究班の竹中と佐々木が検討した。近藤らの論文では明らかではなかったいくつかの実験条件と、パラメーターを解析し、シミュレーションを行った(竹中, 2004)。詳細は竹中の報文にゆずり、以下にその要点を示す。

$$\frac{\partial A}{\partial t} = \{c_1 A + c_2 I + c_3\} + D_A \nabla^2 A - g_A A \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \{c_4 A + c_5\} + D_I \nabla^2 I - g_I I \dots\dots\dots (2)$$

ここで A , I はそれぞれ位置 x , y における活性因子, 抑制因子の量(濃度)であり, $c_1 \sim c_5$, および g_A , g_I は反応による各因子の増減を支配する定数であり, D_A , D_I は各因子の反応速度を表す定数(拡散定数)である。 ∇^2 は拡散を表わす演算子である。拡散の定義から、近藤らの方程式とは、拡散係数の符号を逆にしている。方程式中の各定数ならびに変数はすべて無次元である。上2式の第一反応項には(中括弧内)には以下のような制限が与えられている。

$$0 < c_1 A + c_2 I + c_3 < 0.18$$

$$0 < c_4 A + c_5 < 0.5$$

この制限は両因子が過剰生成によりその値が発散するのを防ぐために設定されている。また、この制限により、上記の二式は非線形方程式となる。

一般に、濃度勾配があったとき、拡散移動があると、物質の濃度が一定になっていくように思われるが、この方程式では、抑制因子が無い場合、活性化因子の濃度変化はその因子の濃度が高ければ高いほど大きくなる。これは1)の性質である。また、抑制因子が存在すると、抑制因子の濃度が高ければ高いほど、活性化因子の濃度変化は減少する。抑制因子は活性化因子の増加を抑えるように働くという2)の性質を意味する。

上記の(1)(2)の式の初期値は、 A は1.8を中心とし、 $\pm 20\%$ の触れ幅を持つランダムな分布、 I は全平面において、0.0とした。

竹中らは、以下の拡散反応式の解を求めると初期条件に依存する移動波と定常波の項に分かれることを示した(竹中, 2004)。

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \alpha^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(x, t) \quad 0 < x < 1, 0 < t < \infty \dots\dots(1)$$

$$\text{境界条件: } u(0, t) = 0 \quad u(1, t) = 0 \quad \dots\dots(2)$$

$$\text{初期条件: } u(x, 0) = \phi(x) \quad \dots\dots(3)$$

この方程式は、 x と t で表わされる定数が活性化因子と抑制因子となって、持続的にもたらされる活性化エネルギー（あるいは因子）のもとで成立する。この方程式の定数を少し変えることで、さまざまな波パターンを再現することができ、二次元でシミュレートすると動物の紋様パターンに近いものを描くことができる（図11, 12, 13）。近藤らのグループは、この定数を変化させて、ゼブラフィッシュのleopard遺伝子の突然変異のいくつかの変種のパターンに酷似したものを示した（1999）。さらに、タテジマキンチャクダイでは、反応拡散波のように、紋様も時間とともに変化してゆくことを示した。また、突然変異種間の交配によって生み出される雑種のパターンは、それらの中間の定数値を与えることから予測パターンと一致し、遺伝子による関与がこの反応拡散方程式で説明されることを示した。近藤らのHP（参考文献参照）のサイトにある反応拡散シミュレーションでは、一次元と二次元のパターンを描く事ができ、実際にある条件での紋様パターンを得る事ができ興味深い。しかし、きちんとした縞模様の形成には一次元で規則的なパターンが必要で、活性化因子と抑制因子がランダムに存在する二次元上では、現在の条件では、動物の縞模様に見合うような縞紋様を描くことは難しかった。図13に動物の紋様とシミュレーションによるパターンを対比して示した。

さらに、近藤によれば、この方程式では縦横の縞がほぼ直角に交差するクダゴンベ（図13）のような紋様は説明しにくい。交差模様の安定な形は、ほぼ120度の角度で交差する連続した六角形模様になるが、クダゴンベの場合はほとんど直角となっている。この近縁種を見るといずれも程度の差はあるが縦横の縞が交差しているように見えるため、この紋様も何らかの遺伝子（複数？）の働きによることは確かである。このように、このモデルでは、一次元での波や斑点模様・網目模様・迷路模様はよく説明できるが、直角に交差する紋様や、ある種のカメレオンやグッピーに見られるような斜めに交差する縞にさらに中央に水平の帯があるような複雑な紋様を説明することは、まだ難しいように思われる。生物が持つ複雑系は、特定の初期条件下で、未知や既知の因子の複雑な組み合わせなどの可能性を示している。

この方程式は二次元の平面が無限に続く条件に基づいており、生物の体が立体的であること、曲面であること、手足・背びれや尾ひれなど縁があること、胴体と手足のように体の部分に大小があること、さまざまな器官が集中している顔の部分の複雑さなどから、生物の体の上に描かれる紋様に応用するにはそれらの部分のゆがみを条件付けなければならない。これらの条件をどう初期条件などの制限に加えるか、これらが加わった複雑系でもこのモデルで説明付けられるかどうか、今後の課題となると思われる。

表2 色素産生に関与する主な遺伝子

作用	遺伝子名	具体的な遺伝子の働き
メラニン合成に直接かわる酵素の遺伝子	Tyrosinase (<i>c</i>) (<i>Tyr</i>)	メラニン産生の鍵酵素チロシナーゼの遺伝子
	Tyrosinase 関連蛋白質-1 (<i>b</i>) (<i>Tyrp-1</i>)	チロシナーゼ関連蛋白質 1 (DHICA oxidase) の遺伝子
	tyrosinase-関連蛋白質-2 (<i>slr</i>) (<i>Dct</i>)	チロシナーゼ関連蛋白質 2 の遺伝子で Dopachrome tautomerase 活性を示す。
色素細胞の発生に関わる遺伝子	白斑遺伝子：突然変異で白斑を示す。さまざまな形状の白斑を生じ、全身が白色となる場合もある。白斑部には色素細胞が分化していない。	
	Dominant spotting 遺伝子 (<i>W</i>) (<i>Kit</i>)	チロシナーゼ受容体の遺伝子。
	Steel 遺伝子 (<i>Sl</i>) (<i>Kitl</i>) または (<i>Mgf</i>)	上記受容体に結合する因子, stem cell factor の遺伝子
	Piebold 遺伝子 (<i>s</i>) (<i>Ednrb</i>)	エンドセリン受容体 B の遺伝子。変異体は色素異常と難聴・巨大結腸などを併発する。Edn3 と Ednrb との相互作用によりメラノプラストや腸管神経に働きかける。
	Lethal spotting 遺伝子 (<i>ls</i>) (<i>Edn3</i>)	エンドセリン 3 の遺伝子。上記受容体に結合する因子。メラノプラストの分化・増殖
	Spotch 遺伝子 (<i>Sp</i>) (<i>Pax3</i>)	Mitf の転写調節領域に直接結合してその発現を調節している転写調節因子 Pax3 の遺伝子。変異体は色素異常と遺伝的な難聴, 上肢の骨格異常を伴う異常症の原因遺伝子である。
	小眼球症 Microphthalmia (<i>mi</i>), (<i>Mitf</i>)	チロシナーゼ遺伝子や Dct などの転写調節領域に結合してその発現を主に調節する。毛色発現と網膜色素上皮の両方の分化に影響を与える。変異体は小眼球症や白毛, 難聴などを生ずる。
	Dominant megacolon 遺伝子 (<i>Sox10</i>)	Mitf の転写調節領域に直接結合してその活性を調節している転写調節因子 Sox3 の遺伝子。変異体は色素形成や聴覚に異常を生じる巨大結腸症を呈する。
	メラノプラストの分化に関与する。	
	Wingless (<i>Wnt1</i>) (<i>Wnt3a</i>)	ショウジョウバエ体節遺伝子。細胞膜上の糖タンパク質 Frizzled を活性化し, 最終的に Mitf の活性化に関与すると考えられる。変異体ではメラノプラスが失われる。
産生する色素型の切り替え	Agouti (<i>a</i>)	アグチ蛋白質の遺伝子。ユウメラニンとフェオメラニン産生の切り替え制御。MSH 受容体の Mclr の生理的拮抗因子となり, 色素細胞に対して α -MSH のユウメラニン産生の抑制効果を阻害する。
	Extension (<i>E</i>) (<i>Mclr</i>)	MSH 受容体の遺伝子。ユウメラニンとフェオメラニン産生の切り替え制御。優性黒色, 劣性では黄色の体色を示す。毛色に影響する。

3. 反応拡散方程式におけるパラメーターと色素産生に関与する遺伝子の対比

動物の体色発現と紋様形成において, 2 章における反応拡散方程式が成立すると仮定すると, その活性化因子と抑制因子に対応する因子は何だろうか? 生物学的に見るとそれらはいま

	mahogany (<i>mg</i>) (<i>Atrn</i>)	上記2つの蛋白質を修飾する膜結合蛋白質アトラクチンの遺伝子。アグチ蛋白質に作用してMclrを経由しシグナル伝達を促進する。
メラノソーム移送に関する遺伝子	dilution 遺伝子 (<i>d</i>) (<i>Myo5a</i>)	Myosin V5蛋白質の遺伝子。小胞輸送に関与する。毛色に影響する。
	ashen 遺伝子 (<i>ash</i>) (<i>Rab27a</i>)	小胞輸送に関与する。変異体はすべて毛色が薄くなる。Rab27aの遺伝子。RabGTPアーゼは小胞輸送やオルガネラの活動に関与する。
小胞輸送に関する遺伝子	細胞内小胞輸送に関わる蛋白質の遺伝子群。細胞内小胞の形成や機能に影響する。色素合成の低下、長期的な出血、セロイド蓄積などを特徴とする。	
	Pale ear 遺伝子 (<i>ep</i>)	79kDa 蛋白質の遺伝子。全身で発現するが機能はまだ不明。
	Pearl 遺伝子 (<i>pe</i>) (<i>Ap3b1</i>)	ゴルジ体膜状のAP3蛋白質の β 3Aサブユニットの遺伝子。オルガネラの膜蛋白質を他の細胞内器官へ輸送する。チロシナーゼと相互作用する。
	Mocha 遺伝子 (<i>mh</i>) (<i>Ap3d</i>)	上述のAP3の δ サブユニットの遺伝子。変異体は平衡感覚や聴覚・活動過剰などの異常もみられる。
	Pallid 遺伝子 (<i>pa</i>)	膜タンパク質のシンタキシンと相互作用するPallidin蛋白質の遺伝子。色素産生の異常のほか、内耳の耳石器の異常のため、平衡感覚や姿勢に影響する。
	Gunmetal 遺伝子 (<i>gm</i>) (<i>Rabggta</i>)	RabGGTaseの遺伝子。GTP結合性蛋白質であるRabを膜に結合しやすくする。細胞内小胞の移動の際、小胞の融合や分裂を調節する。
	Beige 遺 伝 子 (<i>bg</i>) (<i>Lyst</i>)	Lyst蛋白質の遺伝子。変異があると色素産生能低下や巨大リソソームの形成。巨大メラノソームが産生されるがその数は減少。
	Mottled 遺伝子 (<i>Mo</i>) (<i>Atp7a</i>)	ゴルジ体膜状に存在する銅を移送するATPaseの遺伝子。薄い毛色やまだらを生じる。細胞の銅イオン濃度の恒常性に働く。チロシナーゼの活性化に必要と考えられる。多面発現。
	Toxic milk 遺伝子 (<i>tx</i>) (<i>Atp7b</i>)	同上。特定の銅含有蛋白質の生合成に働く。
メラノソーム特異的に働く遺伝子	Oal 遺伝子 (<i>Oal</i>)	メラノソーム膜上に存在するG蛋白質共役受容体の遺伝子。
	Pink-eyed dilution 遺伝子 (<i>p</i>)	メラノソーム膜上に存在し、陰イオンの輸送に関与する蛋白質の遺伝子。眼皮膚白皮症OCA2の原因遺伝子。毛のユウメラニン産生が影響を受ける。
	Silver 遺伝子 (<i>si</i>)	メラノソーム膜上に存在する蛋白質Pmel17とgp87蛋白質の遺伝子。加齢とともに毛色が薄くなる。機能は完全に解明されていない。
アポトーシス関連遺伝子	Bcl2 遺伝子 (<i>Bcl2</i>)	細胞死(アポトーシス)抑制遺伝子。変異があると、メラニン産生抑制か、色素細胞死により毛色が薄くなる。

(主にマウスの毛色発現に関与する遺伝子群；山本(2001)より抜粋，改変。)

でもなく遺伝子の働きに対応するはずである。近年、特にマウスにおいてクローニングされ、機能も明らかになってきた遺伝子群(Jordon & Beermann, 2000; 山本, 2001)のうち、主に色素産生の制御に関与すると考えられる遺伝子を表2に挙げ、遺伝子と数学モデルとの関与を考察してみたい。現在、活性化因子として考えられるものは、表にあるように、チロシナーゼを中心とするメラニン産生に関与する3つの酵素、そして、Mitfを中心とするその3酵素遺伝

子の調節因子, Kitやエンドセリンなど発生過程でメラニン産生をシグナル伝達系を介して制御する因子, メラノソームや小胞に色素を輸送する因子, 色素型の切り替えを制御する因子などが挙げられる。これらのうち, 色素産生を行うチロシナーゼ酵素の活性が完全に欠損しているアルビノ(白子)となり, 色素産生がみられず, 有色の体色ももちろん紋様も見られない。加えて, チロシナーゼ関連蛋白質1・2の酵素も重要で, これらの活性欠損でも色素産生が低下する。反応拡散方程式にある活性因子は, チロシナーゼを含めて3酵素の活性がある程度, 存在した状態で, それを調整する遺伝子群であるだろう。もっとも強力な調整遺伝子はこれら3酵素の遺伝子の上流で調節を行っている*Mitf*であるが, これは, *Sox10*や*Pax3*でさらに制御されていることが明らかになっているため, これらの調節因子が実際は活性化因子の候補となる。

また, 色素細胞そのものがその紋様の位置に移動し, 増殖・分化するかどうかという発生的な調節には, *Kit*・*SI*遺伝子によるシグナル伝達系と*Edn3*・*Ednrb*遺伝子によるシグナル伝達系もまた, 活性因子として働きる。このうち, *Kit*に変異があると色素細胞が存在しない白斑を生じ, これは優性に発現するため, この数学モデルの抑制因子として働く可能性がある。同様に, いずれの遺伝子の変異体でも, 程度の差はあれ, 色素産生の低下が見られるため, これらの遺伝子に変異があるとそれは抑制因子として働くことは明らかである。そのほか, 表2に挙げた, 遺伝子すべてが何らかの意味で色素産生に貢献するため, これらの組み合わせで活性化因子として働くのかもしれない。そうすると, これらの因子は非常に多くの遺伝子の影響下にあることになる。あるいは, チロシナーゼ酵素の活性がなければ紋様の色そのものが現われないのと同様に, 色素産生そのものはほぼ正常であることが最低の初期条件で, その上で数種の制御因子の関与で紋様形成があると考えられる。体表面全体に色素芽細胞が移動し, 増殖し, 色素産生をするまでは活性の違いはあってもほぼ同様に働き, その後の*Agouti*, *Attractin*, *Mclr*遺伝子のような色素産生のスイッチの切り替えでごく数種の活性化因子と抑制因子が働いているのかもしれない。多くの遺伝子が活性化因子と抑制因子として相互作用し紋様が現われるとすると, 非常に複雑なパラメーターの組み合わせとなるが, 方程式の数値の幅が余り大きな幅でなく, ごく限られた条件でのみシミュレーションが可能でパターンが描けたため, 明確な紋様の成立には, 限られた数の遺伝子が関係しているように思われる。実際にゼブラフィッシュで紋様と突然変異種の関係から, 紋様形成に関与する遺伝子の報告を挙げてみると, *rose*という腹側に近いほうの縞が斑点になる変異種では発生の遅いタイプ(成体型)の黒色素胞がごくわずかしき出現せず, *ednrb*遺伝子に原因があった。*sparse*という稚魚型の黒色素胞がごく少なく, 後に成体型の黒色素胞で縞模様が現われる変異種では*kit*遺伝子に原因があった。また, 成体型の黒色素胞の出現がごく少なく, 黄色素胞は欠損し, 縞模様も不明確な変異種では*fms*遺伝子の変異が原因であった(Parichy, 2003)。この遺伝子は黄色素胞形成に関与し, マクロファージや破骨細胞に発現するが, マウスなどでは黄色素胞が無いため, 色素産生への影響は不明とされている。一方, *Mitf-a*遺伝子の変異種ではほとんど色素産生は見られず, 更に, Parichyらは*fms*, *kit*, *ednrb1*の遺伝子の変異を2重に持った雑種を作成して, その紋様からそ

それぞれの遺伝子の機能を解析しようとしている。少なくとも、ゼブラフィッシュの縦縞模様は、発生途中に神経冠の部分にきちんと色素芽細胞が出現することが必要（図7・8）で、しかも稚魚型と成体型の黒色素胞がそれぞれ独立して制御されているように思われる。現在、*fms*, *kit*, *ednrb1* の3つの遺伝子には、*kit*→*ednrb*→*fms*か、*kit*→*fms*→*ednrb*かの順で作用しているように思われる（Parichy, 2003）。このように遺伝的背景が同様であれば、ごく少ない遺伝子の変異が紋様形成に影響しうる可能性が考えられる。我々の研究室では、ニワトリとメダカについて *ednrb* の発現様式を検索しており、特にメダカについては独自に特異抗体を作成して検討している（Akiyama *et al.*, 2000）（図14）。神経胚のごく早い時期に色素芽細胞に発現し、その後の移動と増殖と分化、さらに長期間にわたる生存まで時間的にも場所的にも広い範囲で制御していることから、紋様形成に大きく関わっているのではないかと考えている。

この数学モデルと遺伝子の対比が可能となるならば、実際に遺伝子発現についてその時期と組織で定量的RT-PCR法（Reversetransferase – Polymerase Chain Reaction Method）でごく正確に遺伝子発現量が測定できるため、近い将来、数値的にも検証が可能な時が来るように思われる。

4. 多分野から見た生物現象の解析について

生物の体の仕組みは一般に非常に複雑系である。ひとつの反応に対して多くの作用因子や補助的な制御がある。ひとつの酵素反応についても、温度、pH、基質濃度、酵素濃度、金属イオンなど、多くの至適条件がある。ひとつの働きを阻害しても、他の反応でカバーしてしまうことはよく見られる現象である。色素細胞による色素産生や紋様形成は、発生初期から成体になっても変化し続ける仕組みであり、その制御をする遺伝子から見ても、研究のアプローチからしても多様である。形態的な機能や細胞構造から見た特殊性を持ち、きわめて悪性度の高いガンであるメラノーマ（黒色素胞のガン、皮膚ガン）に関する腫瘍学、基礎の生物科学からも、分子遺伝学、発生学、細胞学など多様な学問からのアプローチが可能である。しかし、現象としては明確であるが、その複雑さが問題となつてなかなか解析が進まない現象も多く存在する。このような場合は、数学・物理学・化学など他分野からの解析が大きく理解を深めることにつながるように思われる。DNAの構造解析に物理化学的手法、特にX線回折像からの知見が大きな貢献をしたことはそのよい例である。そのためには、他分野の解析に預かることが可能のように、物質の精製や反応の単純化・強調化などが必要であろう。実際には多くの因子が関与するとしても、その個々の反応自体は、物理・化学的な反応論に立脚していることは明瞭なことであるから、個々の単純系の積み重ねとして理解を進めることができるだろう。

5. まとめ

動物の体色と紋様の研究は、皮膚科学に含まれ、皮膚の細胞再生系の仕組みやガン化の問題

など医療面における必要性から注目が集まっている。しかし、体色と紋様という、その視覚的な面白さに加えて、生物が生きていく上での効果や機能、その紋様が形成される発生学的な興味など多様な基礎科学からの興味も尽きない。この近年、この形態学的な紋様形成におけるチューリングモデルが改めて注目を集めてきたのはコンピュータによるシミュレーションの視覚化が可能になってきたことも一因であろう。数学モデルは動物の紋様パターンをよく反映している。このモデルに沿って紋様が現われているとすると、そのパラメーターになるものは色素産生に関連する遺伝子であり、現在既知の遺伝子のいずれか、未知のものか、それらの組み合わせであろう。個々の細胞はランダムに挙動しているように見えるのに、最終的には秩序だった構造をとる現象の解析にはこのような手法が有効なように思われる。これから、生物学のみからでは複雑すぎるこのような問題に、異分野からの多様な解析が持ち込まれて大きく解明が進むのではないかとと思われる。

謝 辞

この研究は、2003年度と2004年度において学術フロンティア「超表象デジタル研究センター」の共同研究「色と紋様の総合科学——異分野からのアプローチ——」として、研究補助を受け、共同研究を行ったものである。また、研究の一部は福澤記念基金からの研究補助（秋山）によって行われた。ここに深く感謝いたします。また、各系統のニワトリ種卵を提供していただきました神奈川県畜産研究所と明治乳業動物（株）動物センター、橋本光一郎博士、横浜国立大学教育人間科学部、玉置禎紀博士に心より感謝いたします。

参考文献

- 秋山豊子；色素異常症の動物モデルとしての鳥類色素変種（2001）「色素細胞」溝口昌子・松本二郎編，慶應義塾大学出版会
- Akiyama, T., Kurabayashi, A., and Teramoto, T.; Analysis of endothelin receptor expression in Medaka fish pigment cells using the specific antibodies. (2000) *Pigment Cell Res.*, 13: (5), 413.
- Asai, R., Taniguchi, E., Kume, Y., Saito, M. and Kondo, S.; Zebrafish leopard gene as a component of the putative reaction-diffusion system. (1999) *Mech. Dev.*, 89: 87-92.
- Bagnara, J.T., Taylor, J.D. and Hadley, M.E.; The dermal chromatophore unit. (1968) *J. Cell Biol.*, 38: 67-69.
- 福澤利彦；動物の皮膚色素パターン形成（1990）*遺伝* 44：No.11, 36-41.
- 本多久夫；表皮シートの構築とバリアー機能の維持（1990）*遺伝* 44：No.11, 20-24.
- Jordon, S. and Beermann, F.; Nomenclature for identified pigmentation genes in the mouse. (2000) *Pigment Cell Res.*, 13: 70-71.

- Kelsh, R.N.; Genetics and evolution of pigment patterns in fish. (2004) *Pigment Cell Res.*, 17: 326–336.
- Kelsh, R.N., Inoue, C., Momoi, A., Kondoh, H., Furutani-Seiki M., Ozato, K., and Wakamatsu Y.; The Tomoita collection of medaka pigmentation mutants as a resource for understanding neural crest cell development. (2004) *Mech Dev.*, 121: 841–859.
- Kelsh, R.N., Brand, M., Jiang Y.J. Heisenberg, C.P., Lin, S., Haffter, P., Odenthal, J., Mullins MC, van Eeden FJ, Furutani-Seiki, M., Granato, M., Hammerschmidt, M., Kane, D.A., Warga, R.M., Beuchle, D., Vogelsang L. and Nusslein-Volhard, C.; Zebrafish pigmentation mutations and the processes of neural crest development. (1996) *Development*, 123: 369–389.
- Kondo, S. and Asai, R.; A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish *Pomacanthus*. (1995) *Nature*, 376: 31, 765–768.
- 近藤滋；複雑な生命現象理解のためのシミュレーションの利用 (2001) 蛋白質・核酸・酵素 46 : No.16, 2461–2467.
- LeDouarin, N.M.; “The neural crest” (1998) Second Edition, Cambridge University Press.
- 松本二郎；魚類の色素細胞 (1990) 遺伝 44 : No.11, 31–35.
- 松本二郎；変温脊椎動物の色素細胞 (2001) 「色素細胞」溝口昌子・松本二郎編，慶應義塾大学出版会
- Milos, N. and Dingle, A.D.; Dynamics of pigment pattern formation in the Zebrafish, *Brachydanio rerio*. II. Lability of lateral line stripe formation and regulation of pattern defects. (1978) *J. Exp. Zool.*, 205: 217–224.
- 三村昌泰；パターン形成の数学モデル (1990) 遺伝 44 : No.11, 42–45.
- 宮坂昌之；接着分子ハンドブック (2000) 細胞工学 別冊 秀潤社
- 森田敏照；表皮組織の増殖単位と幹細胞 (1990) 遺伝 44 : No.11, 13–19.
- Murray, J.M.: A pre-pattern formation mechanism for animal coat markings. (1981) *J. Theor. Biol.*, 88: 161–199.
- 中越元子・澤田博司；昆虫の色素細胞と色素形成 (2001) 「色素細胞」溝口昌子・松本二郎編，慶應義塾大学出版会
- 竹中淑子；チューリング・モデルによる動物の紋様 (2004) 三色旗, 678: 16–22. (慶應義塾大学)
- Turing, A.M.: (1952) *Phil. Trans. R. Soc.*, B237: 37–72.
- 梅鉢幸重；「動物の色素」(2000) 内田老鶴圃
- Parichy, D.M.: Pigment patterns: fish in stripes and spots. (2003) *Current Biol.*, 16: No.13 (24) R947–950.
- Quigley, I.K. and Parichy, D.M.: Pigment pattern formation in zebrafish: A model for developmental genetics and the evolution of form. (2002) *Microscope research and technique*, 58: 442–455.

Rawls, J.F. Mellgren, E. M. and Johnson, S.L.: How the zebrafish gets its stripes. (2001) *Developmental Biology*, 240: 301-314.

山本博章：マウスの毛色発現に関与する遺伝子 (2001) 「色素細胞」 p63-78 溝口昌子・松本二郎編, 慶應義塾大学出版会

参考：近藤らの反応拡散シミュレーションサイト

http://www.cdb.riken.go.jp/pin/research/rd_sim.htm

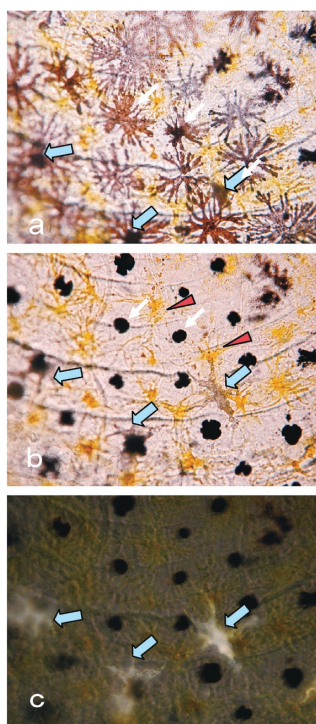


図1 メダカの鱗上の色素細胞三型

透過光下の黒色素細胞（白矢印), 黄色素胞（赤やじり印), 色素顆粒の状態は, (a)黒色素胞と黄色素胞が拡散状態。(b) 同じ視野の凝集状態。アドレナリン液を投与したもの。(c) 暗視野で(b)を観察したもの。白（虹）色素胞（水色矢印）が拡散している。

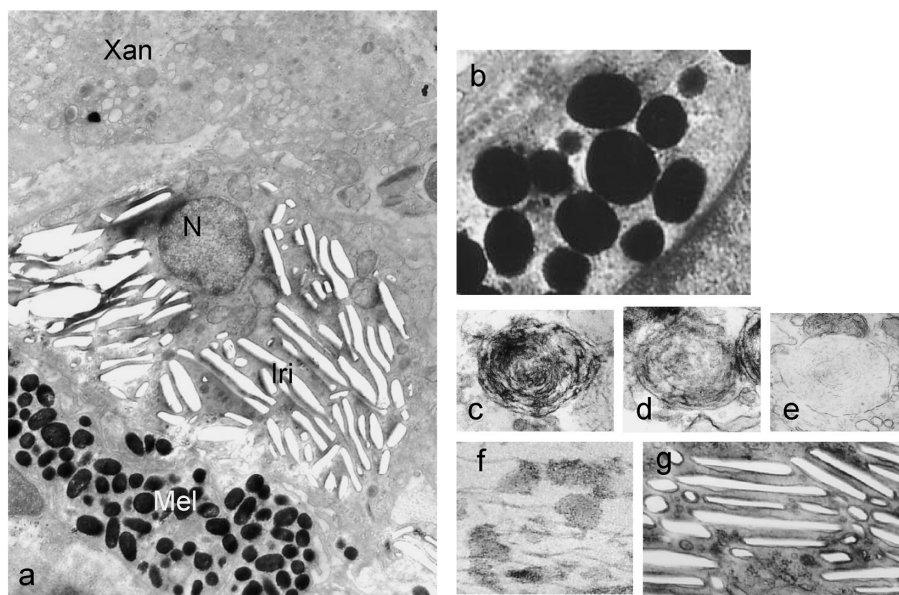


図2 魚類色素細胞の電子顕微鏡像

(a)色素細胞三型が観察される。Xan: 黄色素胞あるいは赤色素胞, Mel: 黒色素胞, Iri: 虹色素胞。倍率: $\times 8,000$ (b) 色素顆粒のメラノソーム $\times 20,000$ (c-e) プテリノソーム $\times 30,000$ (f) カロテノイド小胞 $\times 30,000$ (g) 反射小板 $\times 15,000$

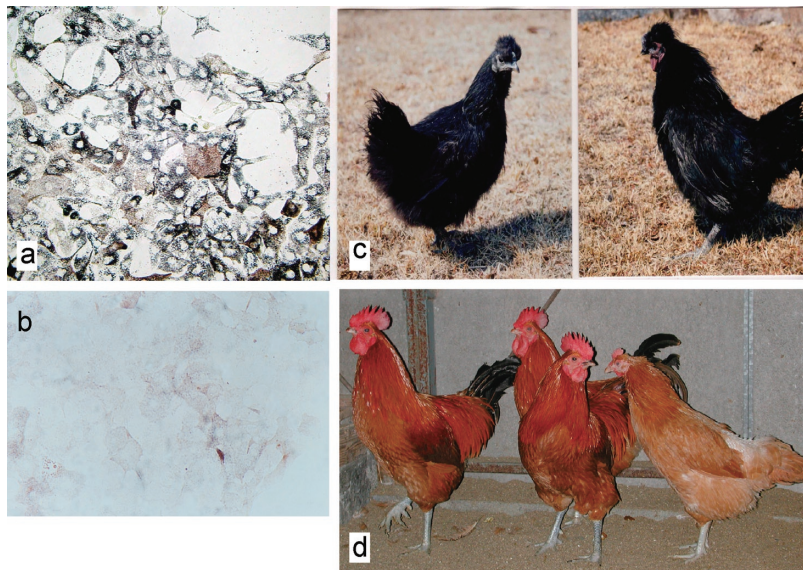


図3 ユーメラニンとフェオメラニンを産生するニワトリとそのメラノサイト
(a) (b) ; 孵卵後3日の胚から単離・培養した色素細胞 (a) : ウコッケイからの黒色素胞。黒色のユーメラニンを産生している。(b) : 名古屋コーチンからの黒色素胞。茶色のフェオメラニンを産生している。(c) : ウコッケイのメス(左)とオス(右), (d) : 名古屋コーチンのオスとメス。

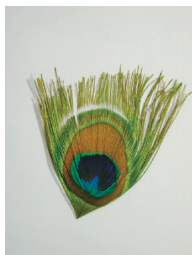


図4 クジャクの羽
鳥類が産生する色素物質はメラニンのみだが、色素はメラニンのみでも羽毛の微細な表面構造からさまざまな波長の干渉色がみられる。

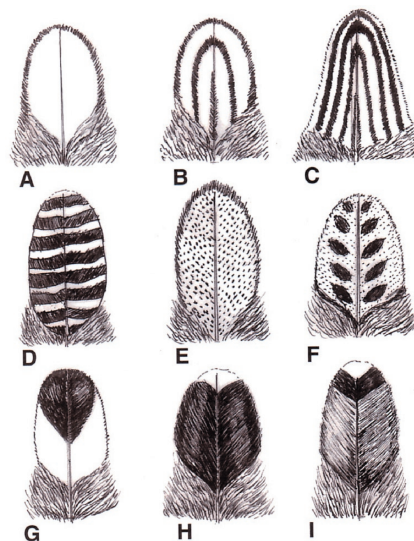


図5 鳥の羽の紋様のいろいろ
羽の根元の羽囊の中に落ち込んだ色素細胞がメラニン産生を行い、羽毛へメラニン色素顆粒を送ることにより色と紋様が発現する。色素量と色素を輸送するタイミングから、このような紋様が形成される。「色素細胞」慶應義塾大学出版会p196より引用。Crawford, R.D. :Poultry Breeding and Genetics, 1990, pp125より改変。

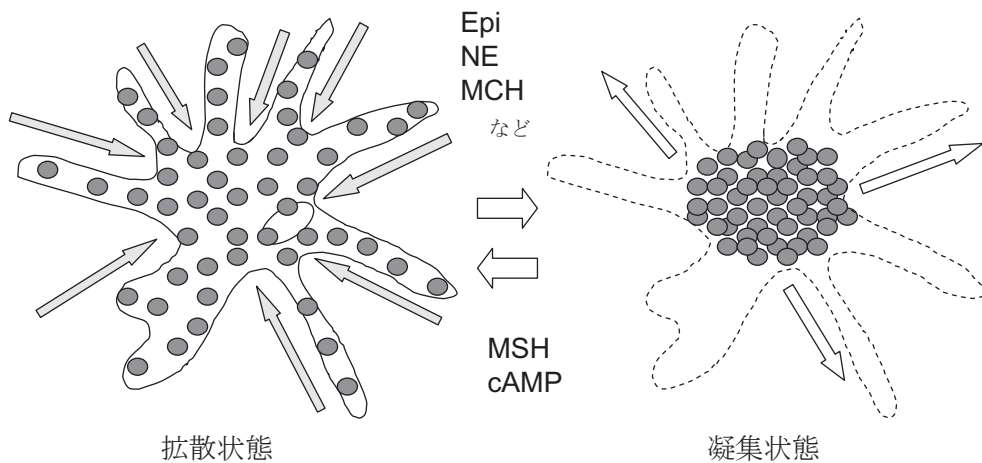


図6 色素細胞の拡散状態と凝集状態

ある種の神経伝達物質 (Epi: エピネフィリン, NE: ノルエピネフィリン), ホルモン (MCH)・イオン (Ca^{++}) などで色素顆粒が細胞中心へ移動する。ホルモンの MSH, テオフィリン処理などにより, cAMP の濃度上昇が生じ再拡散する。

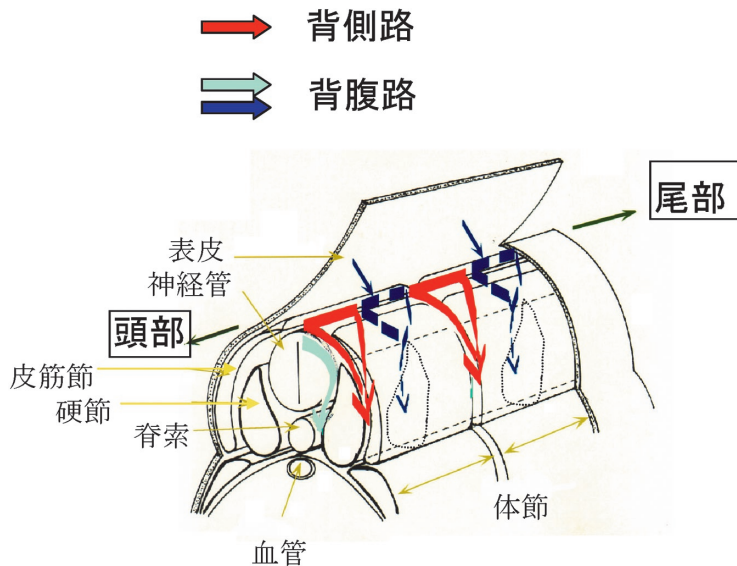


図7 神経冠から色素芽細胞の移動経路

哺乳類や鳥類では, 神経胚の神経冠から色素芽細胞が神経冠から外周部の背側路を経由して体側表面全体に移動する。爬虫類・両生類・魚類などでは, 多くの色素芽細胞が体内の背腹路も移動して, 腹腔膜や体内臓器にも定着する。鳥類でもウコッケイは例外的にこの傾向が強く見られる。

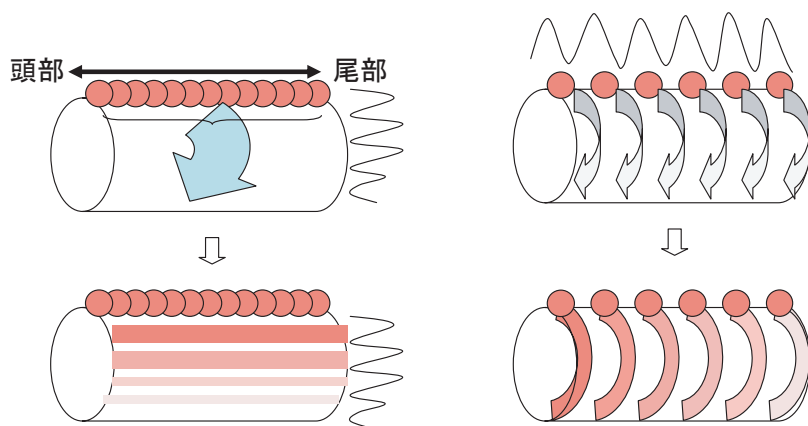


図8 因子が作用して色素産生の活性が波を形成した際の想定される縦縞と横縞
色素芽細胞の分布が神経冠の部分では均一で、体側へ移動するときにムラが生じると縦縞が生じ、
神経冠部分ですでに不均一性があり、それが均一に体側へ移動すると横縞ができると考えられる。

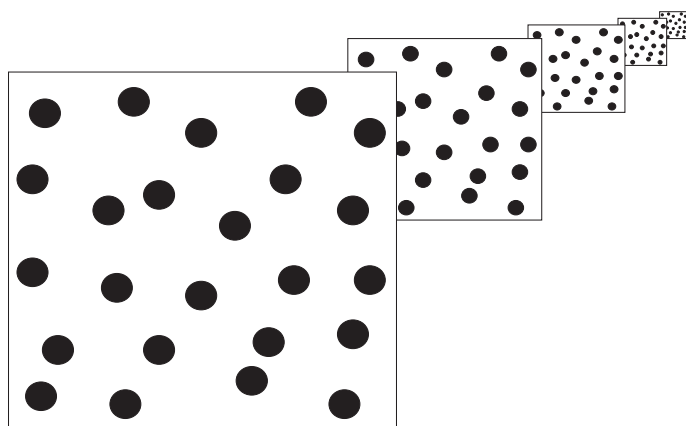


図9 斑点紋様の拡大・縮小による効果。縮小してゆくと紋様が認識されず、灰色に見える。反応拡散モデルによると、拡散定数によって斑点の大きさが変化し、拡大効果が得られた。

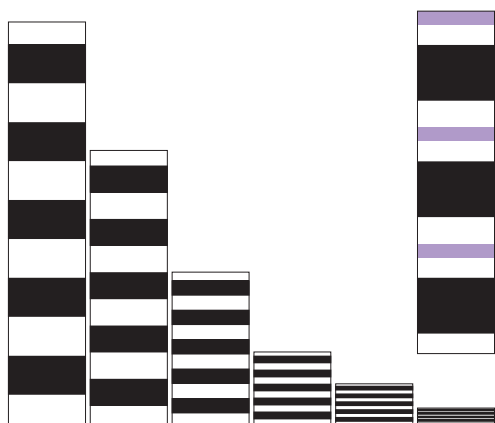


図10 縞模様の拡大・縮小による効果。同上。拡大を続けてゆくとパンダのように、黒・白に二分された縞模様になる。縞模様の間隙が充分広くなると、間にまた縞模様が生じてくることも多い。縮小を続けてゆくと図9のように、模様が認識されにくくなり、一様な灰色のように見える。

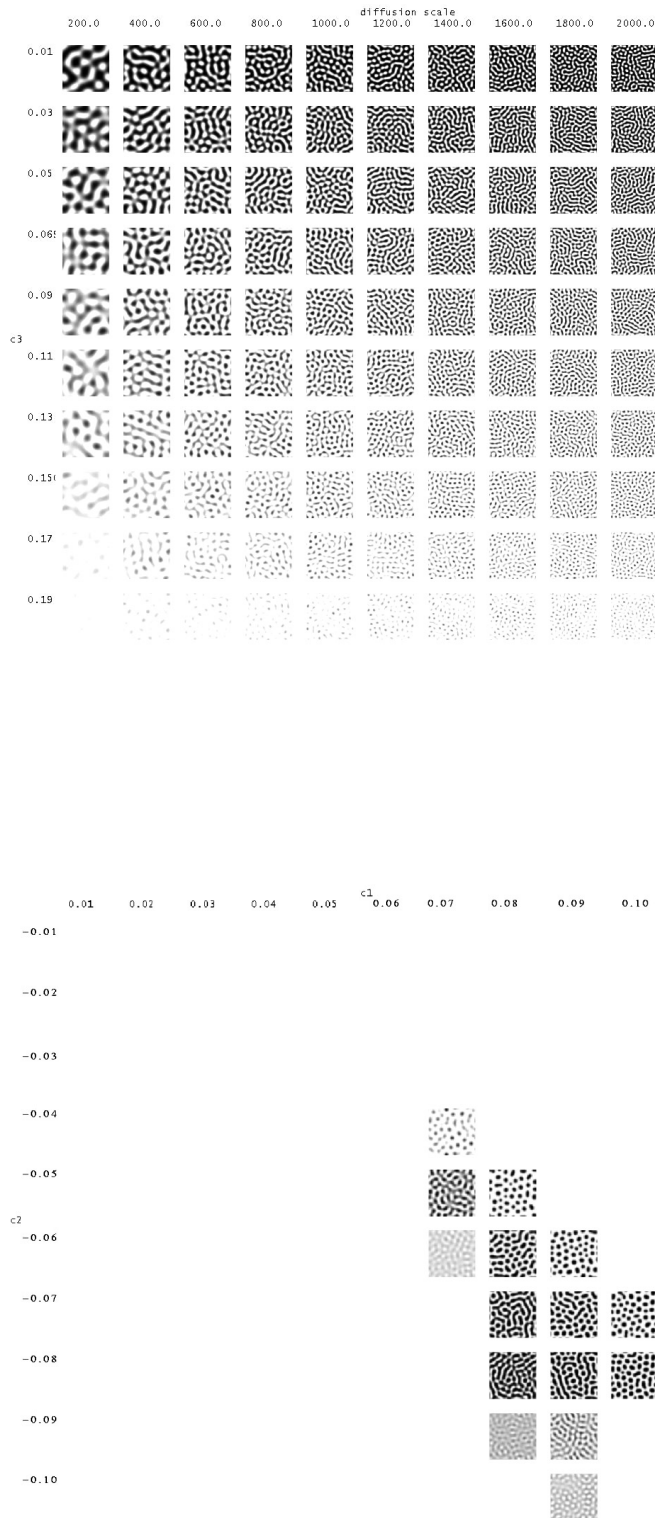


図11 竹中・佐々木による反応拡散方程式によるシミュレーション 1

$c_1=0.08$, $c_2=-0.08$, $c_3=0.05$, $c_4=0.1$, $c_5=-0.15$ $D_A=0.007$, $D_I=0.1$, $g_A=0.03$, $g_I=0.06$, $d_t=0.1$, 分割数 $N=50$, 演算ステップ数10,000回とした。横軸は拡散パワー調整定数 s で、200から200刻みで2000まで変化させる。拡散の空間的スケールを示したもので、値が大きいほど拡散の速度が遅くなっている。 D_A と D_I の比は一定とする。縦軸は係数 c_3 （各因子濃度にかかわらず増加する量を表す）の値で、0.01から0.02刻みで0.19まで変化させる。 s と c_3 の組み合わせで、どのようなパターンが最終的に得られるかをシミュレーションにより示している。拡散速度の調整では両因子の速度比を変化させなければ、基本的には空間スケールの変化としてしか現れず、結果として拡散が速いときのパターンは拡散が遅いときのパターンを拡大したようなパターンに見える。

図12 同シミュレーション 2

c_2 , c_3 の値を変えて、組み合わせごとにパターンを描かせたもの。 s と c_3 のある特定のパラメータの組み合わせ以外では発散しているか、振動しているかでパターンは見られない。パターンが出る部分のパラメータの組み合わせはある程度近いところに集まっているのが注目すべき点で、動物はごく限られた条件下で紋様形成を行っている事が分かる。

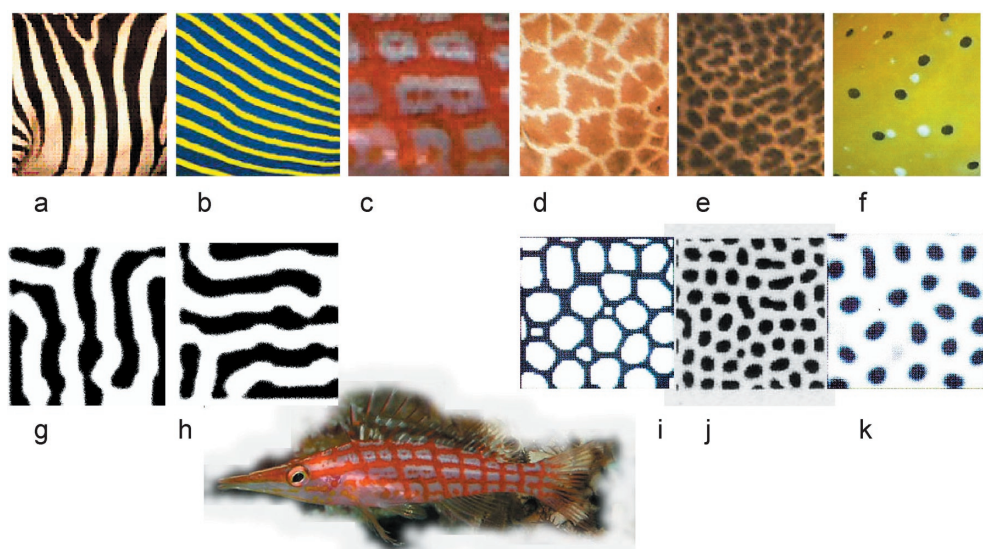


図13 動物の紋様例とシミュレーションによる紋様の比較

シミュレーションでは、濃度がもっとも高いと白と現されているので、色素細胞による色素産生では濃度を逆転して黒と考えるとよい。(a)シマウマ (b)タテジマキンチャクダイ (c)クダゴンベ (d)キリン (e)ヒョウ (f)ハコフグのそれぞれの体の紋様。(g)-(k) 反応拡散方程式からシミュレートした結果のパターン。

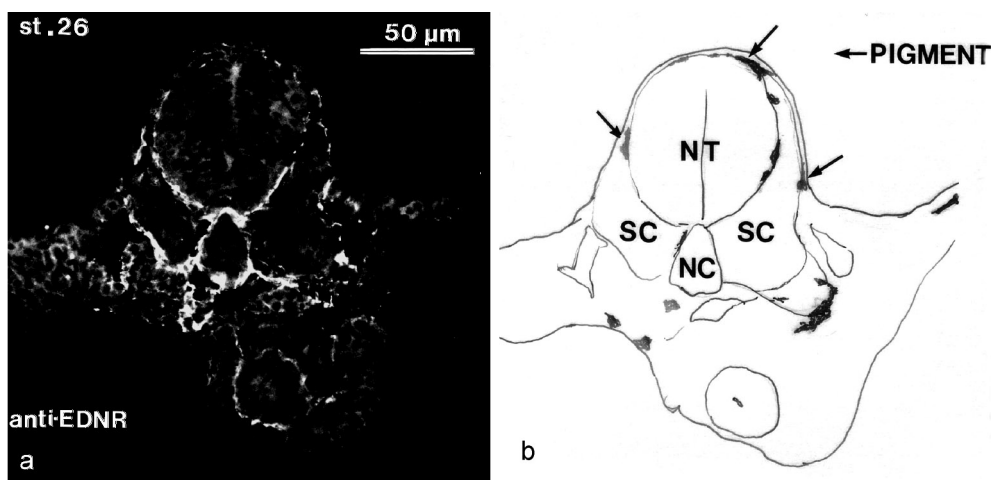


図14 メダカの初期胚におけるEDNRBの発現

発生段階stage26の胚の凍結切片について、独自に作成したエンドセリン受容体B2に対する抗体を用いて蛍光抗体法を行った。最も白く明るい部分が発現部位である。移動経路上の色素芽細胞の位置とほぼ一致する。