

脳動脈分岐パターン形成における Turing 理論の応用

太田貴裕

Takahiro Ota

東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

Key words: Turing mechanism, branching, VEGF, folding, murray

脳動脈分岐を血流最適化だけで説明できるのか？

脳動脈, 特に MCA の分岐パターンは ICA-ACA とは大きく異なっており, その枝分かれの規則性についてはまだ完全には解明されていない. 1952 年に Alan Turing によって提唱された Turing mechanism は, 反応する 2 つ以上の物質(morphogen)が拡散しあいながら不安定性を作り空間的パターンを生み出すという理論である. 脳動脈分岐の規則を Turing mechanism で説明するという事は完全には確立されていないものの, 血管パターン形成における反応拡散系(reaction-diffusion systems)としての応用が注目されている. MCA に特異的分岐様式や血流合理性のみで説明できない分岐パターン形成について, 形成過程におけるパターン選択の問題として考察したい.

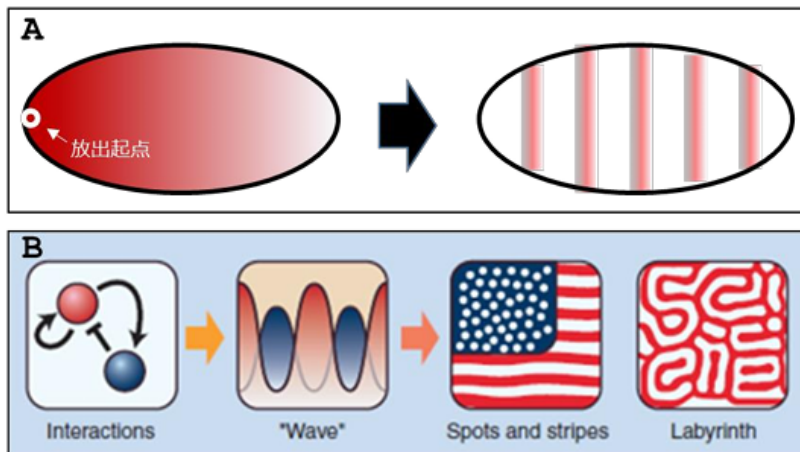
1. Turing の反応拡散理論とは

Turing の反応拡散理論は, 1952 年に Alan Turing によって提案された形態形成の理論であり, 生物組織に見られる規則的なパターン (縞, 斑点, ネットワークなど) が, 元は一様だった場から自発的に生じる機構を説明した.¹ この理論では, 2 つの拡散性物質が互いに反応し, しかも拡散係数が異なることによって, 既知の勾配や境界条件なしに空間的に不均一な安定パターンが形成されうるとされる. このようなパターンは一般に Turing パターン と呼ばれている.

反応拡散系の基本構造は

- ・活性化物質 (activator) : 自身の生成を促し, 局所的に濃度を高める
- ・抑制物質 (inhibitor) : 活性化を抑えるが, より遠くへ拡散する

という“短距離活性化・長距離抑制”の関係にある. この違いが, 空間的な不均一を維持し得る鍵である. Turing のモデルでは, 物質 A は物質 B だけでなく物質 A の生成も促進する. しかし, 物質 B は物質 A の生成を阻害する. つまり, B が A よりも容易に拡散すると, 物質 A の濃度差の急激な波が生じる. Turing のモデルの重要な特徴は, 物質の分布における特定の波長が増幅され, 他の波長が抑制されるということである.



(B) Kondo & Miura (2010)より改変して引用

図 I1 位置情報決定メカニズムに関する二つの理論

(A) モルフォゲン勾配説の解説図。勾配ができることでパターンが生じる。(B) チューリングモデルの解説図。二つの物質が反応することでパターンの波が生じる。

Turing は、結果として生じる波状のパターンが形態形成の化学的基礎であると仮説を立てた。Turing パターンは他のパターンと組み合わせて見られることが多く、脊椎動物の四肢の発達は、Turing パターンが補完的なパターンと重なっている多くの表現型の 1 つである。

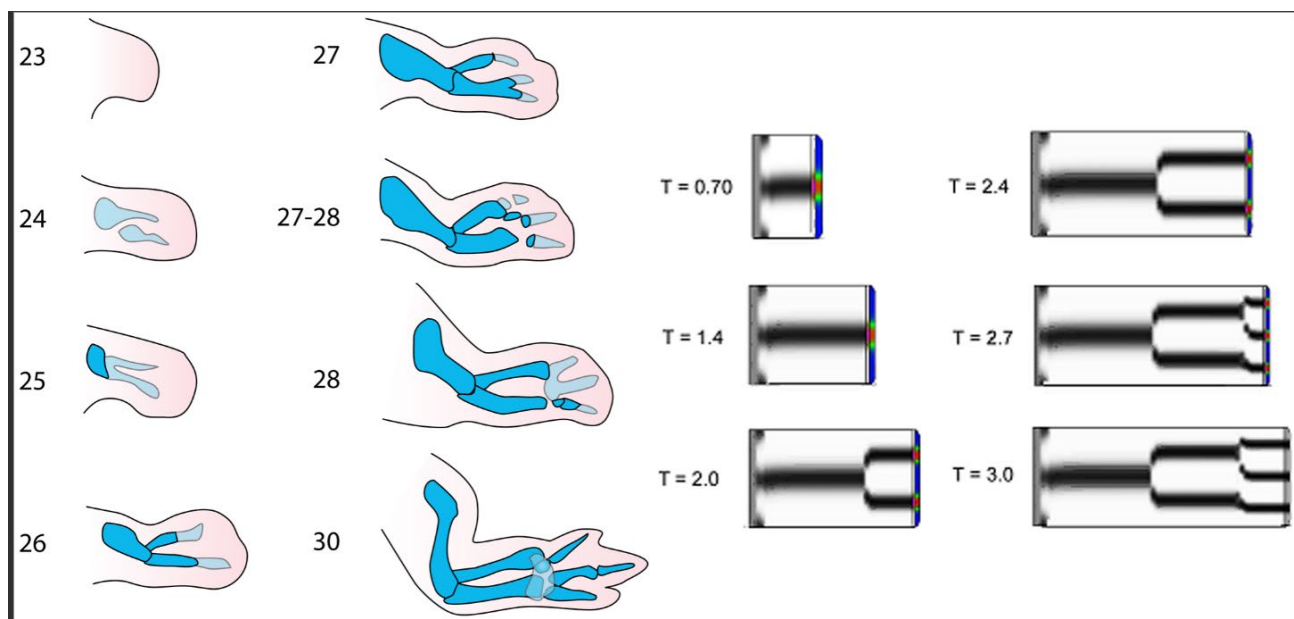


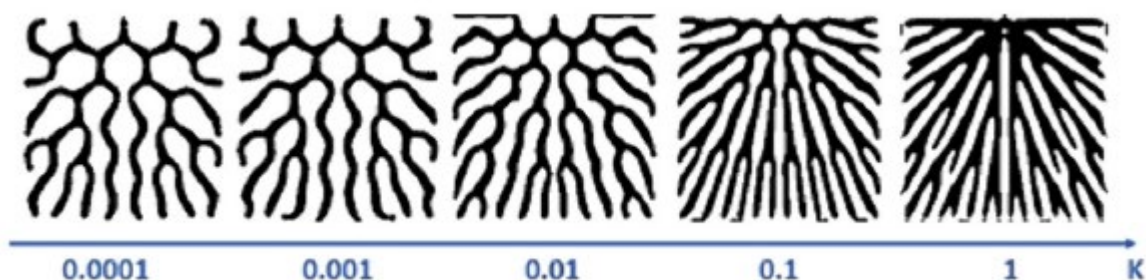
Figure 2. Simulation of chicken wing development.²

(Left) Developmental progression of chicken forelimb between days 3 and 7 of development (indicated by the corresponding Hamburger-Hamilton stages). Early cartilage, including precartilaginous condensations, shown in light blue; definitive cartilage shown in darker blue. (Right) A sequence of snapshots from the simulation of normal limb development. Time is in arbitrary units, but can be used for comparison between different simulations.

2. 血管パターン形成に関連する反応拡散的モデル

2.1. 分子前駆パターン (pre-pattern) と血管ネットワーク

2024 年の研究では, Turing 反応拡散理論を用いた 微小血管ネットワークのパターン形成モデルが提案されている.³ この研究では, 分子レベルの morphogen の濃度前駆パターンが Turing 機構によって自発的に形成され, それが細胞レベル, 最終的には組織レベルの血管ネットワーク構造へと発展すると述べられる. この“事前パターン”は, 反応拡散系の安定解として出現する Turing パターンと同型であり, 分子ネットワーク → 内皮細胞の配置 → 組織レベルの血管網 へと連続的に反映されるとされる. このアプローチは, 血管パターンを単なる枝分かれモデルでなく, 階層的自己組織化システムとして理解する新たな視点を提示している.³



微小血管ネットワークの形成をモデル化した数式 (分子・細胞・組織メカニズムを統合) を用いて, ネットワークパターンではなく, 枝分かれパターンをシミュレーションした結果を示している. 図の構造は, 中心の初期成長点から外側に向かって樹状に広がる枝分かれ構造を示している.³

2.2. 反応拡散・活性化-抑制モデルと血管枝密度

2018 年には, VEGF とその阻害因子である sVEGFR1 (sFit1) を活性化-抑制系として扱うモデル研究が報告されている.⁴ この研究では, 自己組織化した拡散場としての VEGF/sVEGFR1 の動態が, 枝分岐密度やパターン形態に影響を与えるという仮説を計算モデルで示している. 具体的には, 抑制因子が広い領域に拡散すると, 枝分岐の“間隔”や“まばらさ”が変化し, 枝密度が調整される可能性が示されている. この結果は, 血管パターンが単なる創発的成長ではなく, 内皮細胞シグナルと拡散現象の競合・協調で制御されうること示唆している.

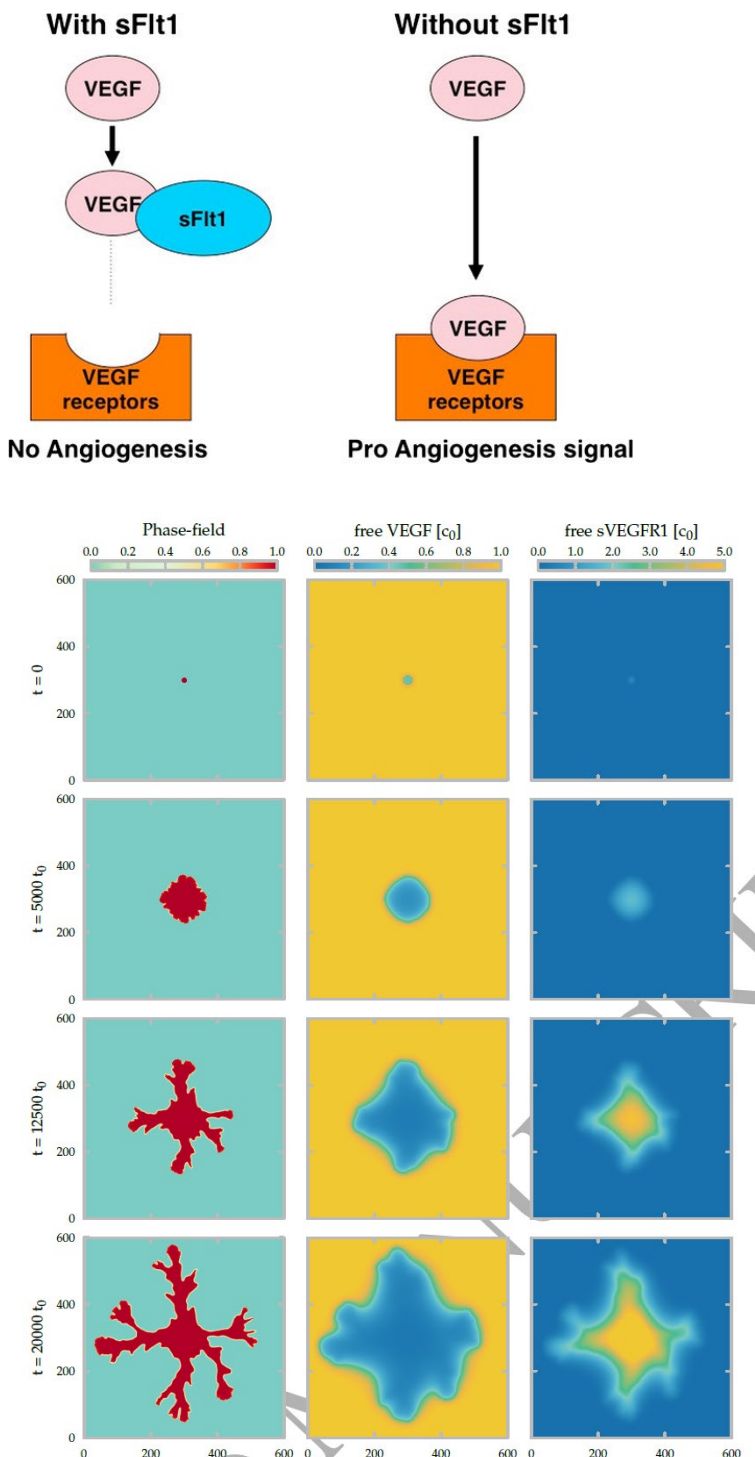


Fig. フェーズフィールドモデルを用いた血管パターン形成の時間発展。⁴ 図は左列に細胞が占有する領域，中央列に自由成長因子である VEGF の濃度場，右列に阻害物質である sVEGFR1 の濃度場を示す。各行はシミュレーションの異なる時刻を表し，上から順に開始直後 (0 時間)，5000，12500，20000 の時間単位で，これはそれぞれ約 14 時間，35 時間，55 時間の培養時間に対応する。シミュレーションの進行に伴い，細胞が占める領域は成長し，VEGF と sVEGFR1 の濃度分布は相互に影響しながら変化した。細胞周囲で sVEGFR1 が分泌され，局所の VEGF 濃度が低下することで，成長の制御が行われた。このダイナミクスにより，血管の密な枝分かれパターンが形成される様子が示された。

3. なぜ Turing モデルが有用なのか

反応拡散理論は、単なる観察的記述ではなく、一様場から自発的に空間的構造を生み出す原理的メカニズムを提供する。そのため、血管網の初期パターン形成・枝分岐の間隔や頻度といった量的特徴を、単に力学モデルや血流解析だけでなく、自己組織化理論として理解する道を開く。また Turing パターンは活性-抑制の強さ、拡散係数の差、系の空間サイズ、といったパラメータによってパターンの間隔やスケールを変えうるため、血管枝の「間隔」や「網目サイズ」を理論的に関連付けることが可能である。

4. MCA 分岐パターン形成に関して

4.1 Turing フィルター

— 中大脳動脈分岐の「出発点」を決める空間自己組織化 —

MCA の分岐パターンは、完成形だけを見ると幹から枝が伸びる樹状構造として理解されがちである。しかし発生過程では、血管は最初から樹として設計されているのではなく、どこに血管が生じやすいかという空間的な場が先に形成される。この「場」を理論的に説明できる枠組みが、Turing の反応拡散理論である。¹

脳血管発生、特に MCA 皮質枝の形成においても、これと同型の反応拡散系が存在する。脳表およびくも膜下腔では、VEGF が内皮細胞の遊走と血管芽形成を促進する活性化因子として働き、一方で Notch-Dll4 系や sFlt1 (可溶性 VEGF 受容体) が周囲の内皮細胞で芽形成を抑制する⁶。特に Dll4-Notch 経路は、tip cell の形成を局所的に抑え、血管の過剰分岐を防ぐ側方抑制系として機能する⁶。この”短距離活性化・長距離抑制”という関係は、Turing 理論の数理条件と本質的に一致する。

この結果、脳表では VEGF 濃度が高い場所に血管芽が形成されるが、その周囲では Notch-Dll4 による抑制がかかるため、芽はランダムではなく一定の間隔で点状に配置される。この自己組織化によって形成される血管芽ホットスポットの配列が、MCA 皮質枝の分岐候補点の空間分布を規定していると解釈できる。

重要なのは、Turing 機構は M1-M2 分岐のような幹レベルの構造を直接決めていないことである。Turing 理論が生み出すのは、あくまで 2 次元場における点の配置であり、MCA のような木構造のトポロジー (bifurcation か trifurcation か、どちらが主枝か) は決定しない。実際、MCA の幹走行と主要分岐は、脳回・脳裂という幾何学的制約に強く支配されていることが、Shalom らの 3D 成長モデルによって示されている⁷。

したがって、Turing フィルターの役割は、MCA の皮質枝 (M3-M4) がどこから分岐しうるかをあらかじめ地図として与えることであり、その後に脳表の折り畳み (Folding) と血流による選別 (Murray) が働くことで、最終的な分岐樹が形成される。

この枠組みは、異常血管形成の理解にも直結する。Notch-Dll4 系が破綻した動物モデルでは、内皮の側方抑制が失われ、過剰な血管芽が同時に出現し、網目状の過剰分岐血管網が形成されることが示されている⁶。これは、もやもや病や twig-like MCA に見られる本来は淘汰されるべき枝が残る病態を Turing フィルターの抑制破綻として説明できる可能性が示唆されるとも言える。

4.2 Folding フィルター

— 脳回・脳裂が MCA 分岐の「幾何学的運命」を決める —

Turing フィルターによって脳表に血管芽の候補点が形成された後、それらの芽がどの方向へ伸び、どの枝が幹になり得るかを決めるのが脳の折りたたみ (brain folding) による幾何学的制約である。大脳皮質は発生の後半で急速に拡大し、回 (gyrus) と溝 (sulcus) を形成するが、この立体的な地形が、くも膜下腔を走行する動脈に強い誘導効果を及ぼす。

Shalom らは、ヒトの大脳表面形状を用いた 3D 成長モデルを構築し、MCA の分岐と走行が、脳の折りたたみパターンに従って自発的に再現されることを示した⁷。特に Sylvian 裂 (外側溝) の形成は、MCA 主幹 (M1-M2) の走行と主要分岐の位置を決定づける最大の幾何学的要因であり、血管はこの溝に沿って「谷底を流れる川」のように配置される。li らの報告でも血管の経路長や蛇行度は、脳の局所的な幾何学的形状 (脳溝の有無) に大きく依存することが示唆された⁸。

このことは、MCA の bifurcation / trifurcation が遺伝的に直接指定されているのではなく、皮質の幾何構造により許される分岐の組み合わせが決まることを意味する。Turing フィルターで生じた多数の血管芽候補は、溝に沿って伸びやすいもの、回の表面を効率よく覆えるものだけが空間的に成立し、それ以外は成長途中で消失する。

神経発生と血管発生との協調も、この幾何学的誘導を補強する。神経前駆細胞や軸索ガイダンス分子 (ephrin, semaphorin, netrin など) は、皮質の折りたたみと同時に配置され、血管内皮細胞の移動方向にも影響を与える^{9, 10}。したがって、MCA 分岐は純粋な血管現象ではなく、“神経形態が血管を導く” プロセスとして理解される。

この段階の破綻や変調は、解剖学的バリエーションを生む。たとえば Sylvian 裂の形成が浅い、あるいは異常な場合、MCA は通常と異なる方向へ分岐し、early branching, accessory MCA, duplicated MCA などの変異型が生じうる。つまり Folding フィルターは、MCA 分岐のトポロジー (どこで、何本に分かれるか) を決める主因である。

4.3 Murray (血流最適化) フィルター

— どの枝が「生き残るか」を決める流体力学的淘汰 —

Turing フィルターが分岐候補点を作り、Folding フィルターが伸びうる方向と幾何構造を決めた後、最後に働くのが血流による選別 (hemodynamic selection) である。この過程を理論的に表現したものが、Murray の法則を基盤とする血管最適化理論である¹¹。Murray は、血管系が血流抵抗と血管体積の総和を最小にするよう進化すると仮定し、分岐における半径の関係が $r_0^3 = r_1^3 + r_2^3$ に近づくことを導いた¹¹。この関係は多くの生体血管で統計的に成立しており、脳動脈の分岐にもおおむね当てはまる¹²。

発生過程では、複数の候補枝が存在しても、より多くの血流が流れる枝ほど内皮細胞の shear stress が高くなり、NO 産生や KLF2 発現を介して内皮が安定化し、血管径が拡張する¹³。逆に流れの少ない枝は内皮がアポトーシスを起こしやすく退縮する。こうして、Folding 段階で成立した複数の枝の中から、血流効率の良いものだけが太く残る。

MCA で見られる bifurcation か trifurcation かという差異は、この血流淘汰の結果として理解できる。三本の枝がいずれも皮質への供給効率が高ければ trifurcation が残り、一枝が不利であれば2本のみが

残って bifurcation になる。さらに、皮質の代謝需要や静脈配置の違いも血流分配に影響し、個体差を生む。

このフィルターが破綻すると、異常血管網が生じる。もやもや病や RNF213 関連血管症では、内皮の shear stress 応答や血管壁のリモデリングが障害され、**本来は退縮すべき枝が残存し、網目状血管網が形成される**と考えられている。これは Murray フィルターの淘汰機構が十分に働かない病態とも解釈できるかもしれない。

脳動脈分岐パターン形成について、血行力学的視点以外の観点から考察を加えた。Moyamoya vasculopathy や twig-like MCA などの異常血管構造の発生機序について、新たな視点で考察することが可能になってくると思われる。

参考文献

1. Turing A. The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 1952; 237: 37–72.
2. Zhu J, Zhang YT, Alber MS, et al. Bare bones pattern formation: A core regulatory network in varying geometries reproduces major features of vertebrate limb development and evolution. *PLoS ONE* 2010; 5: e10892.
3. Fu Y, Sun M, Zhao X, et al. A novel way for microvascular network pattern formation based on a pre-pattern guidance mechanism. *Chaos, Solitons and Fractals* 2024; 186: 115322.
4. Lakatos D, Somafai E, Mehes E, et al. Soluble VEGFR1 signaling guides vascular patterns into dense branching morphologies. *J Theoret Biol*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.jtbi.2018.08.005.
5. Kondo S, Miura T. Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. *Science* 2010; 329: 1616–1620.
6. Duarte A, Suchting S, Freitas C, et al. The Notch ligand Delta-like 4 negatively regulates endothelial tip cell formation and vessel branching. *PNAS* 2007; 104: 3225–3230.
7. Shalom DE, Trevisan MA, Id AM, et al. Brain folding shapes the branching pattern of the middle cerebral artery. *PLoS ONE* 2021; 16: e0245167.
8. li S, Kitade H, Ishida S, et al. Multiscale modeling of human cerebrovasculature : A hybrid approach using image-based geometry and a mathematical algorithm. *PLoS Comput Biol* 2020; 16: e1007943.
9. Tata M, Ruhrberg C. Cross-talk between blood vessels and neural progenitors in the developing brain. *Neuronal Signaling* 2018; 2: NS20170139.
10. Morimoto K, Tabata H, Takahashi R, et al. Interactions between neural cells and blood vessels in central nervous system development. *BioEssays* 2024; 46: 2300091.
11. Murray D. The physiological principle of minimum work. II. Oxygen exchange in capillaries. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1926; 12: 299–304.
12. Helthuis JHG, Doormaal TPCVAN, Hillen B, et al. Branching Pattern of the Cerebral Arterial Tree. *Anat Rec* 2019; 302: 1434–1446.
13. Baeyens N, Bandyopadhyay C, Coon BG, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease. *J Clin Invest* 2016; 126: 821–828.