

課 題	自己組織化現象の数理的視点からのアプローチ
研究組織	四ツ谷 晶二 (理工学部・教授) 研究代表者 森田 善久 (理工学部・教授) 松木平 淳太 (理工学部・教授) 岩見 真吾 (九州大学・理学研究院・准教授) 坂元(奥田)孝志 (明治大学・理工学部・講師) Wei-Ming Ni (ミネソタ大学・教授) Yuan Lou (オハイオ州立大学・教授)
研究期間	2年研究の1年目

1. 2015年度の研究計画

本プロジェクトは、細胞の極性の発現の数理モデルの研究、生物拡散のような数理モデルの研究、渋滞研究等で成功した超離散やセルオートマトンの各種手法で蓄積された数学的解析手法を生かして、様々な分野で見られる自発の流れと集中化の数理的原理を研究しようという取り組みである。同時に、研究を将来的に発展させていくために研究者間の人的ネットワークを強化することも目的としている。

このアプローチにおいて中心的な役割を果たすのが「非線形偏微分方程式」と「可積分系」の数学理論である。これらは、常に現象から得られる新しい問題を取り入れ、日々進化している。本プロジェクトメンバーの、四ツ谷・森田・松木平・坂元・Ni・Louは現象をモデルに持つ「非線形偏微分方程式」、松木平は「可積分系」、岩見は「実験・理論の融合の分野」で着実に学術的成果を挙げ高い評価を得ている。

研究において重要なのは、プロジェクトの組織内だけでなく、他分野や外部の研究組織との交流である。外部の研究機関で活躍している第一線の研究者を招聘し、定期的にセミナーを開催する。セミナーでは、研究成果の講演だけでなく、未解決の問題や今後の研究動向についても議論しながら意見交換する。また、現場でデータを集めている研究者との意見交換を行う。

具体的には以下のような計画を予定している。

- 1) 細胞の極性の発現、免疫の働きなどのマイクロなレベルで起きている生理的現象のメカニズムを解明する数理的手法と理論を発展させる。
- 2) 生物集団の棲み分けや感染症の伝播など、マクロなレベルでの現象を数理的に研究する手法と理論を発展させる。
- 3) 局在パターンが伝播する現象のモデリングと解析の数学的基盤を確立する。
- 4) 交通流における渋滞発生のメカニズム、相転移現象を解明する数理的手法と理論を発展させる。

これらの研究課題に共通する「自己組織化現象」を研究のキーワードにし、理論の発展と研究の深化を目指す。

2. 研究実績の概要(研究経過と成果)

上に述べた計画1), 2), 3), 4)に従い、研究経過と成果について説明していく。

1)について説明する。研究代表者の四ツ谷は、細胞極性を説明する反応拡散方程式による数理モデルの大域的な分岐構造を数値計算と数学的な解析を組み合わせて明らかにした。既存の理論だけでは、大域的な数学的解析は困難であるため、古典的な楕円関数による解表現を求め、それに基づき、古典代数学の知識と現代代数学の強力な道具であるグレブナー基底の計算ソフトを駆使することにより数学的な解析に成功した。

加えて、典型的な反応拡散方程式の線形化固有値問題に対して、すべての固有値と固有関数の具体的な表示式を求め、拡散係数が零に近づくときの固有値の極めて精密な漸近評価と固有関数の漸近形状を明らかにした。従来、このようなことは不可能と思われていたものである。これにより反応拡散方程式のより深い理解が可能となってきた。さらに、微分型非線形シュレディンガーに対して、従来予想もしていなかった程の多様な進行波が存在することを示し

た。

坂元は、数理生物のモデル方程式の解の解析に重要な分岐解析の理論と、その応用手法を整理し、まとめた。

2)について説明する。研究分担者の Ni と Lou は、研究代表者との共同研究により、生物集団の棲み分けを説明する多次元交差拡散方程式に対して、定常解の存在域の上限近くに振幅の大きな定常解が存在し、局所安定であることを発見し、その証明を示した。多次元で振幅が大きいということで、既存の方法は全く無力であるので、新たな解析手法を提案し、実行した。現在は大域的な安定性や、拡散係数が極めて小さいときの定常解の一意性について共同研究を続けている。

岩見は、間接的な実験データを詳細に分析し、細胞外に放出されるウイルス個体数の分布がガンマ分布に従うことをつきとめ、これを記述する新しい数理モデルの構築を行った。ウイルス感染において感染細胞内における感染過程は、実験では直接観測できず、細胞内で何が起きているか不明で暗黒期と呼ばれているので、この解明が最終目標である。

3)について説明する。森田は、保存則が重要な役割をはたしている細胞極性の発生のメカニズムを数理的に説明するモデル方程式等について、局在パターンが安定になる数学的根拠について解析した。

4)について説明する。松木平は、1次元3近傍3値粒子セルオートマトンにおいて、いくつかのルールの発展方程式が Max-Min-Plus 表示で表されることを示し、また、得られた発展方程式と基本図の関係、オイラー・ラグランジュ対応について調べた。交通流における渋滞発生メカニズムを解明する数理的手法と理論を発展させるものである。

以上の成果は学術論文や、学会等の招待講演で発表している。また、定期的に京都駅前セミナーを開催し、活発な議論や意見交換を行い、我々の活動を印象付けた。また、特別企画として、大阪駅前セミナーを行ない、さらには、可積分系や交通流の研究にすぐれている武蔵野大学工学部数理工学科の教員と交流を行った。これらにより、活動の範囲が大きく拡がり、新しい人脈のネットワークの構築ができた。以上が概観である。

以下に、上記1)の主要な研究である研究代表者による、細胞極性モデルの研究内容についてより詳しく述べる。

細胞極性とは、細胞に、ある方向に沿って形態的・生理的性質の何らかの差異が示されていることをいう。細胞内の成分は、細胞内に均一に分布しているわけではなく、ある偏りをもって存在しており、これらによって極性が生じる。初期段階では細胞内の成分は一様にみえるのに、どのようにして極性があらわれるかの機構の解明がさまざまな立場から精力的になされている。

石原秀至は、頭部と尻部の生成を説明するために先行研究を踏まえつつ、反応拡散方程式を用いた数理モデルを提唱し、その数理モデルの数値シミュレーションを行ない、大辻達による実験グループと検討を行いながら細胞極性の機構の説明を試みている。その後、Y.Mori, A.Jilkinе and L.Edelstein-Keshet は、よりあつかいやすい数理モデルを構築し、数理モデルの数値シミュレーションを行なって機構解明をめざしている。

実際に発表された論文を引用する。S.Ishihara, et al. (Prys. Rev. E 75 015203 (R), 2007) と M.Otsuji, et al. (PLoSComput. Biol. 3: e108, 2007) に由来を持った、Y.Mori, A.Jilkinе and L.Edelstein-Keshet (SIAM J.Appl Mth, 2011) による細胞極性モデルの数学的解析を行った。モデル方程式は

$$(TP) \begin{cases} \varepsilon W_t = \varepsilon^2 W_{xx} + W(W-1)(V-W), & x \in (0, 1), t \in (0, \infty), \\ \varepsilon V_t = V_{xx} - W(W-1)(V-W), & x \in (0, 1), t \in (0, \infty), \\ W_x(0, t) = W_x(1, t) = 0, \quad V_x(0, t) = V_x(1, t) = 0, & t \in (0, \infty), \\ W(x, 0) = W_0(x), \quad V(x, 0) = V_0(x), & x \in (0, 1) \end{cases}$$

である。(TP)はタンパク質の活性化・不活性化のダイナミクスを反応拡散方程式で記述した時間発展問題である。 $W = W(x, t)$ は活性タンパク質の濃度、 $V = V(x, t)$ は不活性タンパク質の濃度、 $\varepsilon > 0, D > 0$ は細胞内でのそれぞれのタンパク質に対応する拡散係数である。 $W(x, t) + V(x, t)$ の x に関する積分量であるタンパク質の総量 m は、初期時刻のタンパク質の総量である $W(x, 0) + V(x, 0)$ に一致し、時間によらず保存されるという特徴を持つ。

実際の現象において、不活性タンパク質の拡散係数 D は、活性タンパク質の拡散係数 ε と比べて十分大きいことが知られている。このことにより、(TP)において $D \rightarrow \infty$ とすると、 $V(x, t) \rightarrow \tilde{V}(t)$ となり、時間発展問題の極限方程式

$$(TLP) \begin{cases} \varepsilon W_t = \varepsilon^2 W_{xx} + W(W-1)(\tilde{V} - W), & x \in (0, 1), t \in (0, \infty), \\ \varepsilon \tilde{V}_t = \tilde{V}_{xx} - W(W-1)(\tilde{V} - W), & x \in (0, 1), t \in (0, \infty), \\ W_x(0, t) = W_x(1, t) = 0, & t \in (0, \infty), \\ W(x, 0) = W_0(x), x \in (0, 1), \tilde{V}(0) = V_0 \end{cases}$$

を得る。

タンパク質の総量保存により、(TP)の定常問題は次の積分制約条件付非線形境界値問題

$$(SP) \begin{cases} \varepsilon^2 W_{xx} + W(W-1)(V-W) = 0, & x \in (0, 1), \\ DV_{xx} - W(W-1)(V-W) = 0, & x \in (0, 1), \\ W(x) > 0, V(x) > 0, & x \in (0, 1), \\ W_x(0) = W_x(1) = 0, V_x(0) = V_x(1) = 0, \\ \int_0^1 (W(x) + V(x)) dx = m \end{cases}$$

となる。ここで、 $W = W(x)$, $V = V(x)$, $m > 0$ は既知の定数である。

(SP)において $D \rightarrow \infty$ とすると、 $V(x)$ は未知定数 \tilde{V} となる。また、最も基本的である単調増加な $W(x)$ に焦点をあてると、 m を既知、 $(W(x), \tilde{V})$ を未知とする定常極限方程式

$$(SLP) \begin{cases} \varepsilon^2 W_{xx} + W(W-1)(\tilde{V}-W) = 0, & x \in (0, 1), \\ W_x(0) = W_x(1) = 0, \\ W(x) > 0, W_x(x) > 0, & x \in (0, 1) \\ \int_0^1 W dx + \tilde{V} = m \end{cases}$$

を得る。

上記 Y.Mori, A.Jilkinе and L.Edelstein-Keshet の論文で、定常解全体の構造を示唆する(SLP)の分岐曲線が数値的に得られている。しかしながら、数値計算結果は示唆とはなっても、微分方程式の離散化や、拡散係数がある程度大きい場合しか計算できないため、定常問題の解全体の様子や、時間発展問題としての安定性を正確に知るためには、数学的な解析が不可欠である。現象解明の次のステップにすすむため、提示された数理モデルで何がいえるのかいえないのかを明確にしておく必要がある。それにより、数理モデルの有効性と限界がはっきり見えてくるからである。

K.Kuto and T.Tsujikawa (DCDS suppl., 2013) により(SLP)の数学的解析が始められた。彼らは、ほとんどすべての $m > 1$ に対して、分岐曲線が存在することを示した。この結果は、証明の技術的制約からくるものであり、分岐曲線の厳密な存在・非存在定理、さらには、分岐点での方向、大域的なつながり方の解明が待たれていた。

今年度の研究では(SLP)に対して、以下に述べることを数学的に示した。

- すべての m に対する分岐曲線の厳密な存在・非存在。
- 1次分岐の方向、接続の様子。
- 非自明定常解からの分岐点の一意存在と、その点からの分岐曲線の挙動。

さらに、(TLP)の解の安定性を数値的に調べた。

既存の分岐理論では分岐曲線の局所的な解析に重点がおかれている。また、積分制約条件が課された設定は未整備で、(SLP)のような問題の大域的な分岐構造を調べることは極めて困難な問題である。そのため、上記の結果を得るには従来手法とは全く異なる新しい手法が必要となった。

(SLP)の分岐曲線を調べるため、分岐曲線を積み重ねたものを考える。これが曲面になることは直感的に想像することができる。この曲面(大域的分岐シート)の等高線として分岐曲線が得られる。しかし、このアイデアはほとんどの場合にシートを具体的な数式で書くことができず、不可能で非現実的と考えられ、このような考え方は通常行わない。

この方向での先行研究として、S.Kosugi, Y.Morita and S.Yotsutani (DCDS 19 2007) による Cahn-Hilliard 方程式の定常解の解析がある。彼らは、すべての解の表示式と大域的分岐シートの表示式を発見し、分岐曲線の様子の解明に成功している。(SLP)はこの問題に似ているが、さらに難しくなっている。本研究では、この点に着目し、彼らの結果を応用・発展させ、上記の結果を得ることに成功した。

3. 研究発表

- (1) T. Mori, K. Kuto, T. Tsujikawa and S. Yotsutani: Exact multiplicity of stationary limiting problem of a cell polarization model, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Vol.36(2016), to appear. (査読有) doi:10.3934/dcds.2016046
- (2) T. Mori, K. Kuto, M. Nagayama, T. Tsujikawa and S. Yotsutani: Global bifurcation sheet and diagrams of wave-pinning in a reaction-diffusion model for cell polarization, *Dynamical Systems, Differential Equations and Applications AIMS Proceedings*, (2015), 861-877. (査読有) doi:10.3934/proc.2015.0861
- (3) M. Murai, K. Sakamoto and S. Yotsutani: Representation formula for traveling waves to a derivative nonlinear schrodinger equation with the periodic boundary condition, *Dynamical Systems, Differential Equations and Applications AIMS Proceedings*, (2015), 878-900 (査読有). doi:10.3934/proc.2015.0878

- (4) T. Wakasa and S. Yotsutani, Limiting classification on linearized eigenvalue problems for 1-dimensional Allen-Cahn equation I. Asymptotic formulas of eigenvalues. *J. Differ. Equations* 258(2015), 3960–4006. (査読有)
doi: 10.1016/j.jde.2015.01.023
- (5) Y. Lou, W.-M. Ni and S. Yotsutani: Pattern formation in a cross-diffusion system, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Vol.35(2015), 1589–1607. (査読有) doi:10.3934/dcds.2015.35
- (6) Y. Morita and N. Shinjo: A weakly coupled system of advection-reaction and diffusion equations in physiological gas transport, *Japan J. Indust. Appl. Math.* Vol.35(2015), 437–463. (査読有) doi:10.1007/s13160-015-0174-8
- (7) Y. Morita and N. Shinjo: Perturbations and dynamics of reaction-diffusion systems with mass conservation, *Physical Review E*, Vol. 92 (2015) 012908. (査読有) doi:10.1103/PhysRevE.92.012908.
- (8) 樽角政樹, 松木平淳太: 多値粒子セルオートマトンの Max-Min-Plus 表示. MIMS 共同研究会「可積分系が拓く現象数理モデル」, 2015年11月5日～7日.
明治大学先端数理科学インスティテュート現象数理学研究拠点(MIMS). (招待講演)
- (9) H. Ikeda, S. Nakaoka, R.J. De Boer, S. Morita, N. Misawa, Y. Koyanagi, K. Aihara, K. Sato, and S. Iwami: Quantifying the effect of Vpu on the promotion of HIV-1 replication in the humanized mouse model, *Retrovirology*, accepted. (査読有)
- (10) S. Nakaoka, S. Iwami, and K. Sato: Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network, *Journal of Mathematical Biology*, 72:909–38 (2016). (査読有)
- (11) M. Jusup, S. Iwami, B. Podobnik, and E. Stanley: Comment: Dynamically rich, yet parameter-sparse models for spatial epidemiology Comment on “Coupled disease-behavior dynamics on complex networks: A review” by Z. Wang et al., *Physics of Life Reviews*, 15: S1571–0645 (2015). (査読有)
- (12) Y. Kakizoe, and S. Iwami: Exploring the conserved quantity of viral infection model with periodical cell removal, *Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics*, 32: pp1–9 (2015). (査読有)
- (13) S. Iwami, JS Takeuchi, S. Nakaoka, F. Mammano, F. Clavel, H. Inaba, T. Kobayashi, N. Misawa, K. Aihara, Y. Koyanagi, K. Sato: Cell-to-cell infection by HIV contributes over half of virus infection, *Elife*, 4, (2015). (査読有)
- (14) S. Iwami, K. Sato, S. Morita, H. Inaba, T. Kobayashi, JS. Takeuchi, Y. Kimura, N. Misawa, F. Ren, Y. Iwasa, K. Aihara, and Y. Koyanagi: Pandemic HIV-1 Vpu overcomes intrinsic herd immunity mediated by tetherin, *Scientific Reports*. 5:12256 (2015). (査読有)
- (15) 坂元(奥田)孝志: Chaotic dynamics in the presence of 0:1:2 resonance, パターン生成とダイナミクスの解構造の探求, 2015年6月26日–28日, 北海道大学. (招待講演)
- (16) B. Zhanga, D. DeAngelis, and W. -M. Ni: Dispersal and spatial heterogeneity: single species, *J. Math. Biol.* to appear. (査読有)
- (17) B. Zhanga, X. Liub, D. DeAngelis, W. -M. Ni, G. Geoff Wang: Effects of dispersal on total biomass in a patchy, heterogeneous system: Analysis and experiment, *B. Mathematical Biosciences*, 264(2015), 54–62. (査読有)
- (18) Y. Lou, P. Zhou: Evolution of dispersal in advective homogeneous environment: The effect of boundary conditions, *Journal of Differential Equations* 259 (2015), 141–171. (査読有)
- (19) Y. Du, S.-B. Hsu, Y. Lou, Multiple steady-states in phytoplankton population induced by photoinhibition, *Journal of Differential Equations* 258(2015), 2408–2434. (査読有)