2016 年度　科学技術共同研究センター　研究プロジェクト実績報告書

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） 川　上　竜　樹　（理工学部・准教授） 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２年目

1. 2016 年度の研究計画

本プロジェクトは２年計画の２年目である．

本プロジェクトの目的は、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，ここ数年で我々独自に発展させてきた楕円関数を用いた解表示式の発見とその大域的分岐構造の解明への応用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的流れと集中化の数理的原理を明らかにすることが研究目的である．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．

自己組織化とは，システムを構成するミクロな要素が相互作用して，自発的にマクロな秩序構造を形成する協同現象である．これは，生体システム，自然環境，社会現象等，いたるところに見られ，それらの多様性，複雑性そして機能性を生む源になっている．

自己組織化現象の数理的視点からのアプローチを行う．ここ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「解の具体形を求める可積分系」の数学理論である．これらは，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・川上・坂元・Ni・Lou は現象をモデルに持つ「非線形偏微分方程式」および「解の具体形を求める可積分系」を巧みに組み合わせて研究し，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，全員が科研費をはじめとする外部資金を獲得してきている．特に，分担者の Ni 教授，Lou 教授は「非線形偏微分方程式」の分野の世界的リーダー達である．

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

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，ここ数年で我々独自に発展させてきた楕円関数を用いた解表示式の発見とその大域的分岐構造の解明への応用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的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．

具体的には，１年目に引き続き，以下のような問題に取り組む．

１）細胞の極性の発現，免疫の働きなどのミ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．

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)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を融合させ，現代的な数式処理ソフトのもつ極めて高速で正確な代数計算や積分計算の能力を駆使し数学的な解析し論文を発表した．

この問題に密接に関連している，非局所項を含む空間１次元有限区間でのノイマン境界条件下でのアレン・カーン方程式の定常解を調べた．２次分岐をも含む大域的な分岐構造を加えて，典型的な反応拡散方程式の線形化固有値問題に対して，従来不可能と思われていた，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論文として発表した．これら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．

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ィ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．ウィ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，細胞内で何が起こっているか不明で暗黒期と呼ばれているので，これ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さまざまな微分方程式を用いた数理モデルについて，局在パターンの存在や安定について数学的に解析し論文として発表した．川上は，個々のモデルで解析の背後に潜む統一的な数学的な原理を分類し見抜いてそれを論文として発表した．

以上の成果は学術論文のみならず，学会等の招待講演で発表している．さらに，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，セミナーを開催し，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，新しい人脈のネットワークの構築し，我々の研究に役立てていった．

以下に，上記 1) の細胞極性モデルの研究について，特に，研究発表論文(2)の内容について簡潔に説明する．

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，現在，さまざまな立場から精力的になされている．S.Ishihara, et al. (Prys. Rev. E 75 015203(R), 2007)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，M.Otsuji, et al. (PLoSCompt. Biol. 3: e108, 2007)は実験の立場からモデルの検討を行なって機構の説明を試みている．Y.Mori, A.Jilkine and L.Edelstein-Keshet (SIAM J.Appl Mth, 2011) は数学的によりあつかいやすい数理モデルを構築し，数値的に定常解全体の分岐構造を調べた．モデル方程式は，非線形反応拡散系

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

である.

時間発展問題(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ものである. $W=W(x,t)$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.

濃度$W(x,t)+V(x,t)$のxに関する積分量であるタンパク質の総量は, 初期時刻のタンパク質の初期濃度$W_0(x)+V_0(x)$の積分量mに一致し, 時間によらず一定である.

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. このことを考慮すると, 直接(TP)を調べることは困難であるので, まず $D\to\infty$とした時間発展の極限方程式(TLP)を求め, それに対応する定常問題(SLP)を調べ, それを解析結果を利用して, Dが有限である定常問題(SP)に再びもとにもどって時間発展問題の(TP)の定常解の安定性を解析するという戦略は自然な発想である.

まず, (TP)において$D\to\infty$とすると, $V(x,t)\to\tilde{V}(t)$となり, 時間発展の極限方程式

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

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

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

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$D\to\infty$とすると, $V(x)$は定数関数となりそれを$\tilde{V}$であらわす. $\tilde{V}$は未知定数である. 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

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

を得る.

Y.Mori, A.Jilkine and L.Edelstein-Keshet は, (ＳＬＰ)の解を相平面を用いて試行錯誤的な数値計算により分岐曲線を得た. 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決である．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．

既存の解析手法をもとにこの問題をながめてみると，拡散係数εが極めて小さい特殊な状況下でしかも局所的分岐構造をみることがせいぜい期待できることであり，拡散係数εが一般で大域的分岐構造を明らかにするといった目的は常識的に考えて全く無謀である．

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．

我々は，詳細に調べ大域的分岐構造を明らかにし，数学的な証明を与えることを目的として数年前に研究を開始した．まず，楕円関数と完全楕円積分を用いた，(SLP)をすべての解の表示式を発見した．(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想定しこの曲面の具体的な表示式を見つけた．

この方向での先行研究として，S.Kosugi, Y.Morita and S.Yotsutani (DCDS, 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，大域的な分岐曲線の詳細を数学的に明らかにすることに成功した．

現在，Dが有限である定常問題(SP)に再びもとにもどって解析を行っている．

3．研究発表

(1) K. Kuto, T. Mori, T. Tsujikawa and S. Yotsutani: Secondary bifurcation for a nonlocal Allen–Cahn equation, J.Differ. Equ., to appear. (査読有)

(2) T. Mori, K. Kuto, T. Tsujikawa and S. Yotsutani: Exact multiplicity of stationary limiting problem of a cell polarization model, Discrete and Continuos Dynamical Systems, 36 (2016), 5627-5655. (査読有)　doi: 10.3934/dcds.2016047

(3) T. Wakasa and S.Yotsutani: Limiting classification on linearized eigenvalue problems for 1-dimensional Allen-Cahn equation Ⅱ, J.Differ. Equ., 261 (2016), 5465–5498. (査読有)　doi: 10.1016/j.jde.2016.08.016

(4) Y. Lou, W.-M. Ni, M. Winkler and S.Yotsutani: Cross diffusion models in population biology, 11th AIMS conference on Dyn. Syst. Diff. Equ. and Appl., Hyatt Regency Orlando, Orlando, USA, July 1-5, 2016. (招待講演)

(5) T.Mori, K.Kuto, T.Tsujikawa and S.Yotsutani, Global structure of stationary solutions to a cell polarization model,11th AIMS conference on n Dyn. Syst. Diff. Equ. and Appl., Hyatt Regency Orlando, Orlando, USA, July 1-5, 2016. (招待講演)

(6) K.Kuto, T.Mori, T.Tsujikawa and S.Yotsutani: Secondary bifurcation for a nonlocal Allen-Cahn equation, 11th AIMS conference on n Dyn. Syst. Diff. Equ. and Appl., Hyatt Regency Orlando, Orlando, USA, July 1-5, 2016. (招待講演)

(7) M. Murai, W. Matsumoto and S.Yotsutani: On the equilibrium states of an inextensible elastic ring under the uniform pressure, The 11th AIMS conference on Dyn. Syst. Diff. Equ. and Appl., Hyatt Regency Orlando, Orlando, USA, July 1-5, 2016. (招待講演)

(8) J.-S. Guo, Y. Morita, and S.Yotsutani: Self-similar solution for a quenching problem with spatially dependent nonlinearity, Nonlinear Anal. Theory Methods Appl., 147 (2016) (査読有)　doi: 10.1016/j.na.2016.08.026

(9) Y. Morita and N. Shinjo: Reaction-diffusion models with a conservation law and patern formation, Josai Mathmatical Monographs, 9 (2016) 177-190.(査読有)

(10) Y. Morita: Spectral comparison in a generalized phase-field type system,11th

AIMS conference on Dyn. Syst., Diff. Equ. and Appl., Hyatt Regency Orlando, Orlando, USA, July 1-5, 2016. (招待講演)

(11) K. Ishige, T. Kawakami and H. Michihisa: Asymptotic expansions of solutions of fractional diffusion equations, SIAM J. Math. Anal., to appear. (査読有)

(12) M. Fila, K. Ishige and T. Kawakami: An exterior nonlinear elliptic problem with a dynamical boundary condition, Rev. Mat. Complut., to appear. (査読有)

(13) T. Iwabuchi and T. Kawakami: Existence of mild solutions for a Hamilton-Jacobi equation with critical fractional viscosity in the Besov spaces, J. Math. Pures Appl. 107 (2017), 145-180. (査読有)

(14) G. Furioli, T. Kawakami, B. Ruf and E. Terraneo, Asymptotic behavior and decay estimates of the solutions for a nonlinear parabolic equation with exponential nonlinearity, J. Differential Equations 262 (2017), 145-180. (査読有)

(15) K. Ishige, T. Kawakami and M. Sierzega: Supersolutions for a class of nonlinear parabolic systems, J. Differ. Equ., 260 (2016), 6084-6107.(査読有)

(16) T. Kawakami and H. Takeda: Higher order asymptotic expansions to the solutions for a nonlinear damped wave equation, Nonlinear Differential Equations Appl., 23 (2016), Art. 54, 30pp. (査読有)

(17) M. Fila, K. Ishige and T. Kawakami: Minimal solutions of a semilinear elliptic equation with a dynamical boundary condition, J. Math. Pures Appl., 105 (2016), 788-809. (査読有)

(18) T. Kawakami and Y. Sugiyama: Uniqueness theorem on weak solutions to the Keller-Segel system of degenerate and singular types, J. Differ. Equ., 260 (2016), 4683-4716. (査読有)

(19) Y. Koizumi, H. Ohashi, S. Nakajima, Y. Tanaka, T. Wakita, AS. Perelson, S. Iwami, and K. Watashi: Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114:1922-1927 (2017). (査読有)

(20) CA. Beauchemin, T. Miura, and S. Iwami: Duration of SHIV production by infected cells is not exponentially distributed: Implications for estimates of infection parameters and antiviral efficacy, Scientific Reports, 7:42765 (2017). (査読有)

(21) K. Fujiu, M. Shibata, Y. Nakayama, F. Ogata, S. Matsumoto, K.Noshita,S. Iwami, S. Nakae, I. Komuro, R. Nagai, and I. Manabe. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation and cellular communication, Nature Medicine 23 (2017), 611–622. (査読有)

(22) LE. Liao, S. Iwami, CA. Beauchemin: (In)validating experimentally-derived knowledge about influenza A defective interfering particles, Journal of the Royal Society Interface, 13: 20160412 (2016). (査読有)

(23) T. Funo, H. Inaba, M. Jusup, A. Tsuzuki, N. Minakawa, and S. Iwami. Impact of asymptomatic infections on the early spread of malaria, Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics, 33:671-681 (2016). (査読有)

(24) A. Martyushev, S. Nakanoka, K. Sato, T. Noda, and S. Iwami. Modelling Ebola virus dynamics: Implications for therapy, Antiviral Research, 135:62-73 (2016). (査読有)

(25) H. Ikeda, S Nakaoka, RJ. 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, 13:23 (2016). (査読有)

(26) 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)

(27) T. Ogawa and T. Okuda Sakamoto: Chaotic dynamics in an integro-differential reaction-diffusion system in the presence of 0:1:2 resonance, Mathematical Fluid Dynamics, Present and Future, Springer Proceedings in Mathematics&Statistics, 183 (2016). 531-562. (査読有)

(28) X. He, Xiaoqing, W.-M. Ni: Global dynamics of the Lotka-Volterra competition -diffusion system: diffusion and spatial heterogeneity I, Comm. Pure Appl. Math.

69 (2016), 981–1014. (査読有)
(29) X. He, Xiaoqing, W.-M. Ni:　Global dynamics of the Lotka–Volterra competition -diffusion system with equal amount of total resources, II, Calculus of Variations and Partial Differential Equations, 55 (2016), no. 2, Paper No. 25, 20 pp. (査読有)
(30) B.Zhanga, D.DeAngelis, and W.-M. Ni: Dispersal and spatial heterogeneity: single species, J. Math. Biol, 72(2016), 239–254. (査読有)
(31) R.Cui, Y. Lou: A spatial SIS model in advective heterogeneous environments, Journal of Differential Equations, 261 (2016), 3305-3343. (査読有)
(32) Y. Lou, D.M. Xiao, P. Zhou: Qualitative analysis for a Lotka-Volterra competition system in advective homogeneous environment, Discrete Contin. Dyn. Syst., 36 (2016), 953-969. (査読有)
(33) H. Nie, Y. Lou, J. Wu: Competition between two similar species in the unstirred chemostat, Discrete Contin. Dyn. Syst.-B, 21 (2016), 621-639. (査読有)
(34) K.Y. Lam, Y. Lou, F. Lutscher: The Emergence of Range Limits in Advective Environments, SIAM Journal on Applied Mathematics, 76 (2016),641-662.(査読有)

4. 本研究課題のキーワード

（１）self-organization　（２）mathematical model　（３）reaction diffusion equation
（４）nonlocal term　（５）bifurcation　（６）exact solution
（７）elliptic function　（８）elliptic integral