

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年6月16日現在

機関番号：32682

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K13462

研究課題名(和文)腫瘍細胞の増殖に現れる接触抑制モデルの数理解析

研究課題名(英文)Mathematical analysis of contact inhibition model in tumour growth

研究代表者

三村 昌泰(Mimura, Masayasu)

明治大学・研究・知財戦略機構・研究推進員(客員研究員)

研究者番号：50068128

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文):細胞には、増殖や移動によって外部境界や他の細胞集団と接触するとき、増殖・移動が抑制されるという接触抑制機構がある。正常細胞の一部が異常細胞に変化したとき、接触抑制機構が失われた状況では異常細胞は果てしなく増殖し、初期の癌細胞になる可能性がある。本研究では、異常細胞の拡大速度に注目することから、接触抑制機構を考慮した細胞増殖モデルを導出し、モデルに現れる進行波解の速度を考察した。その結果、正常及び異常細胞の増殖率、細胞間の相互作用に鋭敏に依存して、分離進行波、交差進行波、部分交差進行波と異なるタイプの進行波解が存在し、それに応じた進行波速度が与えられることが示された。

研究成果の概要(英文):When cells contact with either external boundaries or other cell group, they stop growing as well as migrating, that is, contact inhibition. Under the assumption where cells lose contact inhibition, we consider the situation in which some normal cells convert abnormal ones. Then it is expected the possibility of unlimited growing of abnormal cells. This may suggest the initiation of cancer cells. In this research, we propose a cell-growth model including the property of contact inhibition between normal and abnormal cells and represent the growth-velocity of abnormal cells by velocity of traveling wave (TW) solutions of the model. The result shows that there exist different types of TW solutions such as segregated TWs, overlapping TWs, and partially overlapping TWs with characteristic velocities, depending on the values of growth rates and interaction between two cells.

研究分野：数物系科学、現象数理学

キーワード：摂食抑制 細胞増殖モデル 進行波解 自由境界問題

### 1. 研究開始当初の背景

生物の様々な器官や臓器は個々の細胞が増殖と制御を巧みに繰り返すことから形成される。このとき、制御する要因の一つに接触抑制機構がある。接触抑制とは細胞が増殖し、拡大することから、取り巻く境界や他の細胞集団と接触することによって増殖や移動が抑制される性質である。癌化した細胞にはこの機構が失われることから癌細胞の早期発見には細胞の接触抑制機構を理解することが重要である。接触抑制機構を数理的に理解するために、2003年、研究代表者らは、接触抑制は生物的な機構ではなく、細胞間から生じる圧力差から生じるという考えから、正常、異常細胞密度を変数とする2変数非線形偏微分方程式系を提案した([1])。当時はこのモデルは医学的な根拠から導出されていないということから、認められなかった。だが、2006年、接触抑制効果を考慮した実験結果に基づいて5変数の非線形偏微分方程式モデルが導出された([2])。このモデルは変数の数の多さから解析が進まなかったが、実は接触抑制機構を記述する本質的な部分は[1]で提案した方程式系と同じ考え方で構築されていることがわかったのである。こうして、[1]で扱った方程式系が再注目されたことから、代表者達のモデルの解析の視点から2010年~2013年に解の定性的性質が考察されたのが[3]~[5]である。

[1] M. Mimura and M. Nagataki: Equation for contact inhibition between cells, Poster session, Conference on Mathematical understanding of complex patterns in the life sciences, Lorenz Center (2003)

[2] M. A. J. Chaplain, L. Graziano and L. Preziosi: Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development, Math. Med. Bio. 23, 197-229 (2006)

[3] M. Bertsch, R. Dal Passo and M. Mimura: A free boundary problem arising in a simplified

tumour growth model of contact inhibition, Interfaces and Free Boundaries, 12, 235-250 (2010)

[4] M. Bertsch, D. Hilhorst, H. Izuhara and M. Mimura: A nonlinear parabolic -hyperbolic system for contact inhibition of cell-growth, Diff. Eqs. Appl. 4, 137-157 (2012)

[5] M. Bertsch, M. Mimura and T. Wakasa: Modeling contact inhibition of growth: Traveling waves, Networks and Heterogeneous Media, 8, 131-147 (2013)

### 2. 研究の目的

接触抑制機構の仕組みは充分にはわかっていないことが動機となり、本研究では、[3]~[5]に引き続いて、正常細胞の一部が突然変異等によって(例えば)増殖率が高い癌化する可能性をもつ異常細胞になったとき、接触抑制機構のもとで異常細胞はどのように増殖、移動をしていくのかという問題に対して、進行波解の存在を解析及び相補するコンピューターシミュレーションを用いる現象数理学の視点から考察することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、接触抑制機構は細胞の持つ純生物的な仕組みではなくて、細胞間の圧力から生じるという物理的な仕組みであるというユニークな考えから構築されている。この機構解明に向けて、研究代表者等は、上述したように、接触抑制の仕組みは細胞間の圧力効果によると考え、2003年、以下の2変数非線形偏微分方程式系を発表した。

$$u_t = \nabla \cdot (u \nabla (u + v)) + u(1 - (u + \alpha v))$$

$$v_t = \nabla \cdot (v \nabla (u + v)) + \gamma v(1 - (u + \alpha v)/k),$$

ここで、 $u, v$  はそれぞれ正常、異常細胞密度、 $\alpha, \gamma, k$  はそれぞれ2つの細胞のサイズ比、内的増殖率比、スペース占有(パッキング)率比である。 $v$  は異常細胞であることから、 $\gamma > 1$ ,

$k > 1$ を仮定する。この系の特徴は、細胞の移動が細胞間の圧力差、つまり細胞密度に比例するという仮定から与えられる右辺の第一項である。この系の初期値問題に対する最初の疑問は「果たしてこの系は接触抑制機構をもっているのか?」である。この答えとして、もしも2つの細胞が初期状態で分離していれば、以後、常に分離していることが示された(1次元は[3]、多次元は[4])。下図は  $k=2, \alpha=\gamma=1$ に対する1次元空間のシミュレーション結果である。更に、1次元空間では、異常細胞の拡大速度は系の進行波解

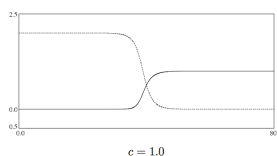


$(u(x-ct), v(x-ct))$ の進行速度  $c$  で表されるというシミュレーション結果から、進行波解の存在に焦点を当てて考察することにした。まずこの問題に対して得られた結果は、 $u, v$  は進行速度  $c^*$  に対して完全に分離した進行波解が唯一存在することが示された(詳細は[5]参照)。さらに、数値シミュレーションから、異常細胞の増殖拡大問題を1次元に制限したとき、その拡大速度は時間が経過すると分離進行波解の速度  $c^*$  で与えられることが確認された。以上のことから、分離進行波解は重要な情報を与えることが示された。従って、次の自然な疑問として「進行波解は分離進行波解に限られるのだろうか」ということである。用いられる手法は、相平面解析、自由境界問題そしてそれを相補的に使うシミュレーション解析である。

#### 4. 研究成果

(1)  $k > \alpha = 1$  の場合

速度  $c^* > 0$  が存在して、分離進行波解が存在し、任意の  $c > c^*$  に対して下図 ( $k=2, \alpha=\gamma=1$ ) で示されるような交差進行波が存在する、つまり分離進行波の速度は最小速度となることが示された(詳細は[6]参照)。



(2)  $k \rightarrow \infty, \alpha > 0$  の場合

極限  $k \rightarrow \infty$  を考えるとき、 $v$  は零になり、極限方程式は  $u$  だけの退化型 Fisher-KPP 方程式

$$u_t = (uu_x)_x + u(1-u)$$

となること、さらにそこに現れる進行波解も同様の性質を持っていることが証明された(詳細は[7]で示されている)。

(3)  $\alpha > k > 1$  の場合

(1)の逆の状況も考えられる。主な相違点は、進行波の速度  $c$  は正であったが、この場合には速度零の進行波解が存在する(詳細は[6]で示されている)。

このほかにも、分離と交差が混合している新しいタイプの部分交差進行波解がパラメータに依存して存在することが最近証明された。目下論文作成中である。このように、タイプの異なる進行波解が存在することがわかった。今後の研究は、初期時刻の正常細胞、異常細胞がどのような進行波解に近づいていくかを考察することである。

[6] M. Bertsch, D. Hilhorst, H. Izuhara, M. Mimura and T. Wakasa: A nonlinear parabolic-hyperbolic system for contact inhibition and a degenerate parabolic Fisher KPP equation (投稿中)

[7] M. Bertsch, H. Izuhara, M. Mimura and T. Wakasa: Standing and travelling waves in a parabolic-hyperbolic system (投稿中)

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

T. Scotti, M. Mimura and Y. Wakano: Avoiding toxic prey may promote harmful algal blooms, Ecological Complexity, 21, 2015, 157-165, 査読あり

M. Mimura and M. Tohma: Dynamic coexistence in a three-species competition-diffusion system, *Ecological Complexity*, 21, 2015, 215-232, 査読あり

M. Bertsch, D. Hilhorst, H. Izuhara, M. Mimura and T. Wakasa: Traveling wave solutions of a parabolic-hyperbolic system for contact inhibition of cell-growth, *Euro. J. Appl. Math.* 26, 2015, 297-323, 査読あり

E. R. Ijioma, H. Izuhara, M. Mimura and T. Ogawa: Homogenization and fingering instability of a microgravity smoldering combustion problem with radiative heat transfer. *Combustion and Flame*, 162, 2015, 4046-4062, 査読あり

Y. Tanaka, M. Mimura and H. Ninomiya: A reaction diffusion model for understanding phyllotactic formation, *Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics*, 33, 2016, 183-205, 査読あり

S. Kondo and M. Mimura: A reaction-diffusion system and its shadow system describing harmful algal blooms, *Tamkang Journal of Mathematics*, 47, 2016, 71-92, 査読あり

C. T. Urabe, G. Tanaka, K. Aihara, M. Mimura: Parameter scaling for epidemic size in a spatial epidemic model with mobile individuals, *Plos One*, 2016, doi.org: 10.1371/journal.pone.0168127, 査読あり

H. Ikeda, M. Mimura and T. Scotti: Shadow system approach to a plankton model generating harmful algal bloom, *DCDS, series A*, 37, 2017, 829-858, 査読あり

E. R. Ijioma, H. Izuhara and M. Mimura: Traveling waves in a reaction-diffusion system describing smoldering combustion, *SIAM J. Appl. Math.* 77, 2017, 614-637, 査読あり

閉鎖系と開放系の狭間に現れる自己組織化、Open Science Seminar, 知の創出センター、東北大学、仙台、2015年6月30日

Colonial patterns formed by chemotactic bacteria *E. coli.*, *Modeling, Numerical Analysis and Applications*, Isaac Newton Institute, Cambridge, GB, July 22, 2015

Flame propagation in smoldering combustion under micro-gravity, Japanese-Hungarian Workshop on Applied Mathematics and Complex Systems, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary, July 28, 2015

2D traveling wave solutions in an Allen-Cahn equation including chemotaxis, Workshop on recent development in reaction-diffusion equations, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, February 26, 2016

A simplified tumor growth model of contact inhibition, 7<sup>th</sup> Pacific Rim Conference on Mathematics, National Seoul University, Seoul, Korea, June 28, 2016

自然現象における知的な振る舞い、社団法人アドバンスト・ビジネス創造協会、2016年7月20日

Diffusion-driven instability versus cross-diffusion instability, *Mathematical Biology Workshop for Ecology and Evolutional Problems*, Institute for Mathematical Sciences, Daejeon, Korea, December 15, 2016

Propagating waves in a farmers and hunter-gatherers model of the Neolithic Transition in Europe, *International Conference on Reaction-diffusion, Propagation, Modeling*, Henri Poincare Institute, Paris, France, October 12, 2017

Transient self-organization appearing in the  
gap between closed and open systems  
The 18<sup>th</sup> RIES-Hokudai International  
Symposium, Sapporo, Japan, November 30,  
2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三村昌泰 (MIMURA, Masayasu)

武蔵野大学・工学部・教授

研究者番号: 50068128