

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 6 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2015～2018

課題番号：15KT0019

研究課題名(和文) 双対走化性をもつ流体型移流拡散モデルの構築と走化性ダイナミクスの解明

研究課題名(英文) Mathematical modelling of diffusion-drift system of double chemotaxis type coupled with fluid

研究代表者

杉山 由恵 (Sugiyama, Yoshie)

大阪大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：60308210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、拡散性と走化性の対比を行うため実験実証を試みた。具体的には、白血球走化性研究の医学研究者等との議論に基づき、同現象を解明するための実験を行った。更に、筑波大学の桑山氏と連携し、タマホコリカビが呈する走化性現象を捉え、再現性のあるタイムラプス撮影を行った。両実験検証から、白血球とタマホコリカビの有する走化性の相違点を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

走化性と拡散性の相互関係を数理モデルを通じて理解しようとする試みには実験研究者と数学者とが連携することが必須である。本研究では、融合研究を推し進め、実験実証へ向けた礎を築くことが出来た。白血球走化性とタマホコリカビの有する走化性を同時に扱い、両者の相違点を確認し、数理モデルで記述しようとする試みは稀少である、。

研究成果の概要(英文)：We tried experiment verification to compare diffusivity and chemotaxis. Specifically, based on the discussions with medical researchers of white blood cell chemotaxis research, the same phenomenon elucidation experiment was conducted. In addition, we collaborated with Dr.Kuawayama at the University of Tsukuba to capture the chemotaxis phenomenon of Tamamycosis and perform repeatable time-lapse photography.

研究分野：非線形偏微分方程式論

キーワード：走化性 拡散性 流体型移流拡散方程式 Langevin方程式

1. 研究開始当初の背景

化学物質を感知し、誘引あるいは忌避運動を示す現象は走化性と呼ばれている。走化性は、胚発生、白血球の外敵追尾、傷の治癒、がん細胞の原発巣からの転移など、ヒトの生命維持に重要な現象である。化学運動性とは、外部の液体中の分子によって引き起こされる運動で、走化性とは異なり方向性がなくランダムな運動となる。細胞運動は拡散性・走化性・化学運動性・(基質への接着を求めて細胞が移動する)走触性・走電性等により支配される現象で、ヒト体内では白血球やがん細胞遊走現象等に現れる。本研究では、細胞運動の基本原則を「拡散性・走化性・化学運動性」の3基本性質からなると仮定し、白血球と細胞性粘菌を解析モデル生物として、拡散性・走化性・化学運動性の機序・原理解明を目指した。

2. 研究の目的

●【拡散性・走化性・化学運動性の数理モデルによる説明】

本研究では、上記解析プロセスにより、以下の問題の検証を目指した。

- A) 走化性運動に移行前のランダム運動が拡散性・化学運動性のいずれによるものかを検証する。
(主に拡散性によると予測)
- B) 走化性運動に移行後のランダム運動が拡散性・化学運動性のいずれによるものかを検証する。
(主に化学運動性によると予測。化学運動性項を考慮してLEモデルの補正を試みる。)
- C) 「直進性の強さには運動速度の記憶項の大きさが反映される」という重要な実験事実がある。直進性を生み出す駆動力は「走化性」であると予測し、記憶項の大きさと走化性の強さの支配関係を調べる。

細胞運動モデルである **Fokker-Planck** 方程式(偏微分方程式)と **Langevin** 方程式(確率微分方程式)を紹介する。

●**Fokker-Planck** 方程式(偏微分方程式)と **Langevin** 方程式(確率微分方程式)：細胞重心の運動速度 $x(t)$ は、次の一般化された **Langevin** 方程式(LE)：

$dx(t)/dt = a(x,t) + b(x,t)R(t)$ ($a(x,t)$: 摩擦力, $R(t)$: 白色雑音のガウス過程)で記述される。 x の確率分布 $P(x,t)$ は、次の **Fokker-Planck** 方程式に従う。

$$(FP): \partial_t P(x,t) = \Delta (b^2(x,t)P(x,t)) - \nabla (a(x,t)P(x,t))$$

確率分布 $P(x,t)$ を求めるためには、大きく分けて二つの方法がある。一つは直接法(確率微分方程式を形式的に積分し、統計的な性質から確率変数を消去し、確率分布を求めるという方法やモーメントの値を逐次的に求めて時間発展を解析する方法)であり、もう一つは **Fokker-Planck** 方程式を解いて確率分布の時間発展を調べる方法である。



●数理偏微分方程式モデル：細胞集団 u の流束 J_c (v は、細胞の速度、 p^+ , p^- は右(左)へ動く細胞が向きを変えて左(右)へ動く細胞になる単位時間あたりの確率)に関する右式を細胞運動の数理的原理とする。ただし、化学運動性を考慮外とする。このとき最も広く知られた走化性方程式である **Keller-Segel** 系：**(KS)**が導出される。

$$J_c = \underbrace{-\frac{v^2}{p^+ + p^-} \partial_x u}_{\text{拡散性}} + \underbrace{\frac{(p^- - p^+)v}{p^+ + p^-} u}_{\text{走化性}} + \underbrace{\frac{-v \partial_x v}{p^+ + p^-} u}_{\text{化学運動性}}$$

┌────────── (KS) $\partial_t u(x,t) = \Delta u(x,t) - \nabla \cdot (u(x,t) \nabla w(x,t))$, $0 = \Delta w(x,t) + u(x,t)$ ───────────┐

(拡散性) (走化性) (拡散性) (増殖性)

上記(KS)は **Fokker-Planck** 方程式の一例と捉えることができる。本研究では、
(I) Selmecki et.al による一般化 **Langevin** 方程式を **Fokker-Planck** 方程式で表現する。
(II) 細細胞集団 u の流束 J_c で化学運動性項を考慮した FP モデル導出し、Langevin 方程式で表現する。 (I)と(II)で得られる両方程式と (KS) を比較し、化学運動性による項を決定する。

3. 研究の方法

解析プロセス：細胞運動は、実験観測動画・実験データに基づいた統計解析により、確率微分方程式(一般化された Langevin 方程式)で数理モデル化されている(以降 LE モデルと記載, Selmecki et.al, 2005 等)。一定の条件下では LE モデルは Fokker-Planck 方程式(偏微分方程式)に帰着することが出来る(以降, FP モデルと記載)。数学解析がより容易な FP モデルを用いて数学解析(解の一意存在性定理等)と数値解析シミュレーションを行う。LE モデルを用いた現象解析シミュレーションと、FP モデルを用いた数値解析シミュレーションとが、観測実験動画と合致するかどうかを検証する。合致していない場合は LE モデルを修正する。両シミュレーションが合致する(構築された数理モデルの正当性が保証される)まで上記プロセスを繰り返す。

4. 研究成果 本研究では, 拡散性と走化性の対比を行うため実験実証を試みた. 具体的には, 白血球走化性研究の医学研究者等との議論に基づき, 同現象解明実験を行った. また, 筑波大学の桑山氏と連携し, タマホコリカビが呈する走化性現象を捉え, 再現性のあるタイムラプス撮影を行った.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

(査読有) J. A. Carrillo and Y. Sugiyama, Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime, Indiana University Mathematics Journal, 67, 2279-2312, 2018.

(査読有) H. Kozono, M. Miura and Y. Sugiyama, Existence and uniqueness theorem on mild solutions to the Keller-Segel system coupled with the Navier-Stokes fluid, J. Funct. Anal., 270, 1663-1683, 2016.

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

(査読有) Y. Sugiyama, Partial regularity and blow-up asymptotics of weak solutions to degenerate parabolic system of porous medium type, Manuscripta Math., 147, 311-363, 2015.

[学会発表](計 24 件)

Y. Sugiyama, On the ϵ -regularity theorem for the Keller-Segel systems and its application to the analysis of singular sets ", 京都大学 NLPDE セミナー (日本、京都)", 2019/1/25

Y. Sugiyama, Measure valued solutions of 2D Keller-Segel systems, The 16th Linear and Nonlinear Waves (日本、滋賀), 2018/10/31

Y. Sugiyama, Measure valued solutions of 2D Keller-Segel systems, 反応拡散方程式 - 伝播現象と特異性の解析および諸科学への応用 - 京都大学数理解析研究所研究集会, October 26, 2018.

Y. Sugiyama, Measure valued solutions of 2D Keller-Segel systems, 第 16 回 Linear and Nonlinear Waves, October 31, 2018.

Y. Sugiyama, Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime, 2018 年度偏微分方程式 集中セミナープログラム (日本、兵庫), 2018/8/7

Y. Sugiyama, On the Structure of Solutions of Keller-Segel Systems with Sinks of Fluid, The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, SS10 (台湾、台北), 2018/7/8

Y. Sugiyama, Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime, The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, SS11 (台湾、台北), 2018/7/7

Y. Sugiyama, 退化型 Keller-Segel 系の解構造について, 大阪大学数学科談話会 (日本、大阪), May 28, 2018.

Y. Sugiyama, On the structure of solutions of Keller-Segel systems with fluid and its application to life science, 大阪大学数学教室 微分方程式セミナー (於 大阪大学), May 11, 2018.

Y. Sugiyama, Compactly supported stationary states of the degenerate Keller-Segel system in the diffusion-dominated regime, 第 42 回 南大阪応用数学セミナー (於 大阪府立大学), April 28, 2018.

E. Espejo and Y. Sugiyama, On the structure of solutions of Keller-Segel systems with sinks of fluid, The 3rd International Workshop on Mathematical Analysis of Chemotaxis, 2018 年 2 月 23 日

H. Kozono, M. Miura, Eduardo Espejo and Y. Sugiyama, On the structure of solutions of Keller-Segel systems with sinks of fluid, 第 8 回 拡散と移流の数理, 2017 年 9 月 5 日.

H. Kozono, M. Miura and Y. Sugiyama, Global existence and finite time blow-up criterion of solutions to the Keller-Segel systems coupled with the Navier-Stokes fluid, KWMS

International Conference, 2017年6月23日.

H.Kozono, M.Miura and Y. Sugiyama, Global existence and finite time blow-up criterion of solutions to the Keller-Segel systems coupled with the Navier-Stokes fluid, Tianfu International Conference on PDEs, 2017年6月17日.

Y. Sugiyama, Existence and uniqueness theorem on mild solutions to the Keller-Segel system coupled with the Navier-Stokes fluid, 日本数学会, 2017年3月27日.

Y. Sugiyama, On Hölder continuity of solutions to fast diffusion equations with external forces and its applications, 東京理科大学, 2017年2月24日.

Y. Sugiyama, Global existence and finite time blow-up criterion of solutions to the Keller-Segel systems coupled with the Navier-Stokes fluid, Waseda University, 2016年11月11日.

Y. Sugiyama, Global existence and finite time blow-up criterion of solutions to the Keller-Segel systems coupled with the Navier-Stokes fluid, East China Normal University, 2016年11月13日.

Y. Sugiyama, Global existence and finite time blow-up criterion of solutions to the Keller-Segel systems coupled with the Navier-Stokes fluid, Institute Mittag-Leffler, 2016年9月15日.

Y. Sugiyama, Global existence and finite time blow-up criterion of solutions to the Keller-Segel systems coupled with the Navier-Stokes fluid, Banach Center, 2016年9月6日.

- 21 Y. Sugiyama, Time global existence and finite time blow-up criterion for solutions to the Keller-Segel system coupled with Navier-Stokes fluid, International Workshop on Mathematical Analysis of Chemotaxis, 東京理科大学, 2016年2月23日.
- 22 Y. Sugiyama, Time global existence and finite time blow-up criterion for solutions to the Keller-Segel system coupled with Navier-Stokes fluid, 北陸応用数理研究会 2016, 金沢大学, 2016年2月18日.
- 23 Y. Sugiyama, Mathematical Modeling and Analysis of Chemotactic Cell Migration, 生命動態システム科学拠点セミナー, 京都大学, 2015年11月6日.
- 24 Y. Sugiyama, Global existence and finite time blow-up of solutions to the Keller-Segel systems coupled with the Navier-Stokes fluid, 月曜解析セミナー, 東北大学, 2015年5月11日.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：久保原 禪

ローマ字氏名：Yuzuru Kubohara

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：スポーツ健康科学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00221937

研究分担者氏名：齊藤 宣一

ローマ字氏名：Norikazu Saito

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院数理科学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00334706

研究分担者氏名：仙葉 隆

ローマ字氏名：Takashi Senba

所属研究機関名：福岡大学

部局名：理学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：30196985

研究分担者氏名：永井 敏隆

ローマ字氏名：Toshitaka Nagai

所属研究機関名：福岡大学

部局名：理学部

職名：非常勤講師

研究者番号（8桁）：40112172

研究分担者氏名：手老 篤史

ローマ字氏名：Atsushi Tero

所属研究機関名：九州大学

部局名：マス・フォア・インダストリ研究所

職名：准教授

研究者番号（8桁）：60431326

研究分担者氏名：桑山 秀一

ローマ字氏名：Hidekazu Kuwayama

所属研究機関名：筑波大学

部局名：生命環境系

職名：准教授

研究者番号（8桁）：40397659

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。