

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2015～2017

課題番号：15KT0104

研究課題名(和文) 生体内の不均一な場における反応拡散波の伝播機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of propagation mechanism of reaction-diffusion wave in heterogeneous media in vivo

研究代表者

中村 健一 (Ken-Ichi, Nakamura)

金沢大学・数物科学系・准教授

研究者番号：40293120

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生体内で観察される個々の現象に潜む普遍的な原理の抽出を目指し、数学者と実験生物学者との協働により、ショウジョウバエの視覚中枢や脳の発生過程において観察される「分化の波」という現象に対する数理モデルの構築を試みた。反応拡散現象と側方抑制を組み合わせ、さらに擾乱に強いロバストな数理モデルを構築し、その数値シミュレーションとショウジョウバエを用いた実験結果と比較して非常によく一致する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：In collaboration with mathematicians and experimental biologists, we construct a robust mathematical model of propagation of the wave of differentiation (or proneural wave) in the Drosophila visual center by combining reaction-diffusion and lateral inhibition. Numerical simulations of our model are consistent with experimental results and genetic analysis.

研究分野：応用解析学

キーワード：反応拡散系 進行波 分化の波 側方抑制

## 1. 研究開始当初の背景

反応拡散系は自然界で観察される複雑な時空間パターンを記述する数理モデルとして広く用いられている。その中で、一定波形・一定速度で伝播する進行波は、時空間パターンの変化をとらえるための素と言わなければならない反応拡散系の解であり、空間的に非一様な構造を持つ反応拡散系に対しても進行波の概念が拡張され、多くの数学的研究がなされていた。研究代表者(中村)はそのような空間的に非一様な拡散場を伝播する反応拡散波の速度と非一様性の強さとの定量的な関係を明らかにすることで反応拡散波の伝播制御が可能なることを、あるクラスの反応拡散系に対して厳密に示しているが、得られた結果を現実的に適用できるような現象については、何人かの実験科学者に尋ねたが、思わしい回答は得られなかった。

一方、研究分担者の佐藤は、ショウジョウバエの視覚系の発生過程において、組織中の細胞の分化が次々と起こり波のように伝わっていく現象が重要な役割を果たしていることを実験で見出し、このような「分化の波」(Proneural wave)が生物全般の脳の形成過程において普遍的な役割を果たしていると考え、その解明のためにさまざまな状況で実験を行った結果、一部の細胞内のシグナル伝達を阻害させることで、分化の伝播が止まったり、逆に加速したりすることがあることを発見し、同じく研究分担者の長山らと数理モデルを用いてコンピュータシミュレーションによる解析を行っていた。

## 2. 研究の目的

上記の「分化の波」の伝播が止まったり加速したりする現象は、細胞内のシグナル伝達阻害によって生み出された系の空間非一様性が分化の波の伝播に影響を与えていることを示唆している。定量的な数理モデルを単に数学的に解析することを目指すのではなく、生体内の場の不均一性に着目し、空間非一様な反応拡散系の進行波の伝播について普遍的な数理構造を明らかにするが本研究の主目的である。さらに、生体内の波の伝播現象の背後に潜む本質を理解し、実験において注目すべき物質や遺伝子を絞り込むことを可能にし、数理モデルの構築にも役立てるといった数学・生命科学・数理モデリングの機動的連携の可能性を探ることも目標とした。

## 3. 研究の方法

数理解析・生物実験、数理モデリング・数値シミュレーションを担当する各班の連携により以下の方法で研究を行った。

(数理解析班)空間非一様な反応拡散系の界面運動の解析を漸近解析的手法や数値計算も併用しながら進め、得られた数学的知見を

実験班およびモデリング班に提供し、検証実験や数理モデルの改良に役立てる。また、数理モデルの簡略化を行い、進行波解の存在や安定性に関する数学的結果を得る。

(実験班)ショウジョウバエの生体内の様々な機能をロックアウトすることで人為的に不均一な場を形成し、その分化の波への影響を調べることで数学的結果や数理モデルの検証を行う。

(数理モデル班)数理解析班および実験班からもたらされる検証結果を基に、数値シミュレーションを併用して、定量的再現性のある数理モデルを構築する。

## 4. 研究成果

(1)ショウジョウバエにおいて観察される分化の波について、反応拡散と側方抑制を組み合わせた反応拡散系による数理モデルを構築し、数値シミュレーションとショウジョウバエを用いた実験とを比較して、非常によく一致する結果を得た。ショウジョウバエの脳の形成過程で見られる分化の波の進行は、EGF シグナルによって正に制御され、Notch シグナルによって負に制御されることが実験より示唆された。一般にはNotch シグナルは側方抑制によって分化した細胞と未分化の細胞が互い違いに配置された不均一な場、いわゆるゴマシオパターンを生み出すことが知られているが、実際のショウジョウバエの視覚中枢の発生過程ではそのようなパターンは観測されなかった。この原因を特定するために、数理モデルの数値シミュレーションと実験による遺伝学的解析を組み合わせることで、EGF が存在する環境下ではNotch シグナルによる側方抑制がゴマシオパターン形成ではなく、波の進行を制御するという新たな役割を果たしていることを明らかにした。これにより、ショウジョウバエの細胞内で観察される分化の波の加速現象や消失現象の再現に成功し、数理モデルとしての妥当性を示すことができた。

(2)ショウジョウバエの脳の発生過程において、Notch シグナルは2つの空間的ピークを持つパターンを呈しつつ神経上皮細胞上を伝播し、Delta リガンドは隣接する細胞のNotch を活性化して同じ細胞のNotch は抑制するという特徴をもつが、初期の数値モデルにおいてはNotch シグナルの1つ目の空間的ピークのみに着目し、それを数値シミュレーションで再現し波の伝播速度を抑制していると説明していた。新たにDelta リガンドによる同じ細胞内のNotch 抑制に強い非線形性を仮定することで、Notch シグナルの2つの空間的ピークを数値シミュレーションで再現することに成功した。さらに、ショウジョウバエの生体内にDelta を過剰発現する細胞群を誘導し、その細胞群および周囲の細胞におけるNotch の活性化を観察し、実際にDelta

リガンドによる同細胞内の Notch 抑制には強い非線形性が含まれていることを示唆する結果を得た。また、これまで考慮してこなかった機構を数理モデルに取り入れることで、擾乱に強いロバストなモデルに改良することができた。

(3)通常の反応拡散系は連続的に変化する空間変数を用いて記述されるが、生体内の細胞構造を考慮すると離散的な空間変数による記述が望ましいことがしばしばある。このような状況を鑑みて、離散的な空間構造を持つ反応拡散系の進行波について考察し、三重対角的な構造を持つ非線形項の場合には、進行波の空間プロファイルの単調性および進行波の安定性が比較定理を巧妙に利用することで証明できることを明らかにした。さらに、進行波の漸近安定性について、順序保存力学系の一般論の観点から明らかにした。

(4)関連する問題として、粒子相互作用を記述する数理モデルや反応拡散系に現れるパルス進行波に見られる集団運動について数値シミュレーションおよび数理解析を行った。

#### 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4件)

Suzuki, T. and Sato, M.  
Inter-progenitor pool wiring: An evolutionarily conserved strategy that expands neural circuit diversity  
Developmental Biology, 査読有, 431 巻, 2017 年, 101-110  
DOI:10.1016/j.jdbio.2017.09.029

K. Nagai, K. Tachibana, Y. Tobe, M. Kazama, H. Kitahata, S. Omata and M. Nagayama  
Journal of Chemical Physics, 査読有, 144 巻, 2016 年, 114707  
DOI:10.1063/1.4943582

Sato, M., Yasugi, T., Miura, T. and Nagayama, M.  
Notch-mediated lateral inhibition regulates proneural wave propagation when combined with EGF-mediated reaction diffusion  
Proceedings of the National Academy of Sciences, 査読有, 113 巻, 2016 年, 5153-5162  
DOI:10.1073/pnas.1602739113

Suzuki, T., Hasegawa, E., Nakai, Y., Takayama, R. and Sato, M.  
Formation of Neuronal Circuits by Interactions between Neuronal Populations

Derived from Different Origins in the Drosophila Visual Center  
Cell Reports, 査読有, 15 巻, 2016 年, 499-509  
DOI:10.1016/j.celrep.2016.03.056

〔学会発表〕(計11件)

Ken-Ichi Nakamura  
Asymptotic stability of monotone traveling waves for bistable lattice dynamical systems  
International Conference on Nonlinear Analysis and its Applications, 2017 年

Makoto Sato  
Reaction diffusion, lateral inhibition and noise canceling orchestrate the wave of neural differentiation in the fly brain  
50<sup>th</sup> Japanese Society of Developmental Biologists, 2017 年

Makoto Sato  
Boundary formation by Netrin and Slit in the fly brain  
The 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2017 年

Makoto Sato  
Mathematical modeling and genetic analysis of the fly visual system  
MIMS Workshop on Modeling and Numerical Analysis of Nonlinear Phenomena: Fluid Dynamics, Motion of Interfaces and Cell Biology, 2017 年

Ken-Ichi Nakamura  
Stability of traveling waves for bistable lattice dynamical systems  
International Conference on Patterns and Waves, 2016 年

Sato, M., Yasugi, T., Minami, Y., Miura, T. and Nagayama, M.  
Mathematical modeling and genetic analysis of the proneural wave in the fly visual center  
Gordon Research Conference, Visual System Development, 2016 年

Masaharu Nagayama  
The collective motion of camphor papers in an annular water channel  
International Workshop in Industrial Mathematics, 2016 年

Masaharu Nagayama  
Mathematical analysis of the collective motion of camphor disks  
International Workshop: Mathematics of Pattern Formation, 2016 年

Ken-Ichi Nakamura

Stability of traveling waves for some  
bistable lattice dynamical system  
The 11<sup>th</sup> AIMS Conference on Dynamical  
Systems, Differential Equations and  
Applications, 2016 年

南佳晃, 佐藤純, 三浦岳, 長山雅晴  
Proneural wave の数理モデリング  
応用数学合同研究集会, 2015 年

Sato, M., Miura, T. and Nagayama, M.  
Mathematical modeling and genetic  
analysis of the wave of differentiation in  
the Drosophila visual center  
The international Congress on Industrial  
and Applied Mathematics, 2015 年

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 健一 (Ken-Ichi Nakamura)  
金沢大学・数物科学系・准教授  
研究者番号: 40293120

### (2) 研究分担者

佐藤 純 (Makoto Sato)  
金沢大学・新学術創成研究機構・教授  
研究者番号: 30345235

長山 雅晴 (Masaharu Nagayama)  
北海道大学・電子科学研究所・教授  
研究者番号: 20314289