様　式　C－19、F－19－1、Z－19　(共通)

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　　元 年　　6 月 13 日現在

機関番号：１５４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６K０５２３１

研究課題名（和文）Turing パターンの生成と漸近パターン間を遷移する構造の力学系的研究

研究課題名（英文）Dynamical system approach to the transition structure between asymptotic Turing patterns and the generation of Turing patterns

研究代表者

坂元　国望（SAKAMOTO, KUNIMOCHI）

広島大学・理学研究科・教授

研究者番号：４０２４３５４７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：領域内部（細胞質を想定）での２成分拡散系（それぞれ，u，vとする）を非線形ロバン型境界条件のもとで考察した。境界上の非線形相互作用f(u,v)によって定常解（極性が未発現状態を表す）から拡散係数の違いにより，Turingタイプの不安定化が起こり，平衡状態の不安定化によって安定なTuringパターンが生成されることを数学的に示した（Turing-分岐）。物理空間が１次元の単純な状況では、細胞極性の特徴である、３つの特性：(i)発現の自発性;(ii)極性の安定性:(iii)外部刺激にたいする応答性;の全てを満たす状態の存在を厳密に証明することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
細胞極性の発現は，細胞の運動，細胞分裂，等の前駆段階として必ず現れるとされていて，細胞の諸機能発現の準備を極性発現段階で行っていると考えられている。従って，極性の発現は．細胞が行う全機能を決定づける重要なイベントとして捉えられている。多くの実験家や分子生物学者によってその分子動力学的な振る舞いを基礎としたタンパク質ダイナミクスの問題としてモデル化されている。本研究では，細胞極性が持つ三つの重要な特性が実験家、分子生物学者によって提示された数学モデルにおいてサポートされることを示した点において、細胞の振る舞いのメカニズムの基本的な仕組みの解明に寄与できた点に意義がある。

研究成果の概要（英文）：Two-component system of the bulk diffusion equations are considered under the non-linear Robin type boundary conditions. The coupling between the two components are realized trough the nonlinear interaction on the boundary. Uniform steady states (representing non-polarized states) destabilized as the difference of diffusion rates of the two species increases, and give rise to the emergence of non-uniform stable states. Namely, the generation of Turing pattern has been proven mathematically rigorous manner. All of the three characteristics of polarization such as (i)spontaneity, (ii) stability, (iii) response to the external stimuli have been proven mathematically present in the model equation.

研究分野：応用数学、力学系

キーワード：安定性　細胞極性モデル　Turing不安定化　安定性とスペクトルの挙動　非一様解の分岐

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

反応拡散場に於けるパターン形成のシナリオの一つとして，一様な安定状態が、系に関与する複数のエージェントの拡散率の違いにより不安定化して、その結果として、系全体が空間非一様で安定な時・空間パターン（の芽）を生み出すこと，いわゆる,「Turing 分岐のシナリオ」のパラダイムが 1952 年に提唱されて以来，そのパラダイムの中で反応・拡散モデルの適用範囲を拡大し、多くの多様な研究が行われてきた。近年もこのパラダイムはその適用範囲を格段に拡大しながら発展を遂げつつ有る。しかしながら、問題の状況設定は関与するエージェント全てが「領域の内部で拡散し内部で相互作用している」場合に限られており、境界条件も自然境界条件（0-ノイマン境界条件）の下での場合に限られていた。誤解を恐れずに言えば、内部拡散・内部相互作用系でパターン形成現象は全て解明できる、とするある種の「ドグマ」が信じられるような状況になっていった。この「ドグマ」は、これまでの内部拡散・内部相互作用・自然境界条件系の成功例に鑑みれば、また、社会現象への反応拡散系適用の成功例に鑑みれば、「真理をついている」との一面もあることは確かである。このような研究動向の中で、唯一変わった状況設定としては、内部拡散・内部相互作用・自然境界条件下で、移流効果を取り入れたモデルの研究があげられる。系を構成するエージェントの運動が、拡散による運動だけではなく、移流（流れ）による運動も加味した状況下での Turing 不安定化を考察する研究が 1990 年代中葉頃から提案されて、一時期、活発な研究が行われた。しかしながら、このようなモデルは移流効果の遠原となっている流体力学的な効果を表す項の数学的な取り扱いの困難さと相まって、本質的には 1952 年に提唱された Turing のオリジナルな問題設定と顕著な違いが発見されないまま、そのうち、あまり取り上げられなくなり、研究活動としても下火となっていった。

一方，細胞生物学（分子生物学）の分野では，細胞質に於ける内部反応・内部拡散（細胞質に於ける反応・拡散系）とそれに対する細胞膜上のイベント(細胞膜上の反応・拡散系)からの寄与の重要性が認識され，その認識に基づいた理論的研究も提案されて注目を浴びて活発な研究活動が開始されている。特に、2000 年代初頭に発表された数理モデル構築家 H. Levine と W.-J. Rappel による「*Membrane-bound Turing patterns*; Physical Review72(2005)」は、「細胞質内反応拡散系」と「細胞膜上の反応系」の間のカップリング効果の需要性を、初めて明確に意識して構築されたモデルに関する画期的な論文である。本研究課題で考察する数理モデルは、この論文の成果に多大な影響を受けている。実際、この H. Levine と W.-J. Rappel による数理モデルは以下の３つのユニットから構成されている。①「内部反応・拡散系」②「境界上の反応系」③「ロバン型線形境界条件」この内の②と③を組み合わせて数学的に変形し、さらに①とカップルさせたものが、本研究課題で扱ったモデルとなる。しかし、この H. Levine と W.-J. Rappel の論文も、応用数学者の観点から眺めると、数理モデル解析の取り扱いにおいて、従来の数理解析の方法をどのように適用すべきかが曖昧な状況であるように見え，系の数値シミュレーションによる考察や非常に特殊な境界反応項に対する理論的な研究を行っている嫌いがある。

その他の研究動向として，数理モデルを具体的に構築する前までの考察においては、細胞質内イベントと細胞膜上イベントの明確な区別を行っているが、技術的に（数学的に）従来の内部反応拡散系の土台に乗せるために、上記「ドグマ」に従って内部反応拡散系として数学的定式化を行い、モデリングの考察で行った細胞膜上のイベントを細胞質内のイベントと区別する為に，拡散係数の小ささだけによって代用するなど，従来の手法が適用できるモデルに帰着させた研究もある。Y. Mori, A. Jilkine and L. Edelstein-Keshet らによる「*Wave-Pinning and Cell Polarity from a Bi-stable Reaction-Diffusion System*;Biophysical Journal 94(2008)」が代表例である。そこでは、大変興味深い理論解析が行われており，極性に纏わる３つの特性：①極性状態の空間的な形成②極性状態の安定性③外部刺激に対する極性状態の応答性などが、全て、このモデルによって再現されることを示しており、得られた結果を見る限り、モデル方程式の有用性を示していると考えられる。上述「ドグマ」をどのように解釈するかによるが、このような研究成果をどのように受け入れるのかは、「モデル」と「現象」の関係を考える上で、今後の研究の進展によっては非常に興味深いことである。

２．研究の目的

本研究では，細胞極性状態の発現メカニズムに関する，数学的に妥当性のあると思われる偏微分方程式モデル（本質的に、上述 H. Levine と W.-J. Rappel による数理モデルに於いて境界条件の非線形項を一般化した場合で、保存則を課したモデル）に対して力学系理論を援用して数学的に取り扱い, 極性発現の背後にあるメカニズムの数学的な構造を確立することを目指す。さらには、保存則を課さない一般的な場合への考察の急所（指導原理）を確認すること。具体的には、系全体を安定部分系と不安定部分系の結合系として捉えることが可能であることを示し、不安定部分系の拡散係数が安定部分系のそれより小さい場合に拡散誘導不安定化が出現することを確認することが目的である。これによって、1952 年に提唱されたオリジナルの Turing 不安定化のメカニズムも、本研究課題で扱うモデルに対する Turing 不安定化のメカニズムも、共に、それらの背後にある一つの指導原理に支配されていることの証拠が追加されたことになる。

３．研究の方法
　細胞質内のイベントと細胞膜上のイベントを峻別して記述するような数学的定式化を行う。細胞極性現象の数理モデルを構築する際，関連する変量（エージェント）の空間定義域を領域内部（細胞質）と領域境界（細胞膜上）と明確に区別して定め，更に，非線形ロバン型境界条件を通して細胞質内のイベントと細胞膜上のイベントが相互作用している状況を数学的に明確に定めて偏微分方程式モデルを構築して解析対象とする。その偏微分方程式モデルの力学系的，分岐理論的な数理解析を行う。まず、安定な空間一様定常解を決定し、その拡散誘導不安定性を調べる。系全体を安定な部分系と不安定な部分系がカップリングした系であると看做せるか否かに焦点を当て、これを道案内役として研究そ進める。

４．研究成果
　２成分系（u(t,x)とv(t,x)で表す）に対する細胞極性モデルの数学的な解析に於いては，従来の理論的（数学的）研究では，u, v 共に領域内部で反応と拡散を行うものとして定式化されたモデルに対して、既存の解析手法（線形化安定性解析、分岐解析）と数値シミュレーションを援用して研究が行われていた。更に，本来，細胞膜の上で考察すべき u 成分もあたかも細胞質を舞台とする変量（エージェント）と見做して扱っていた。u 成分を細胞膜上での変量とみなす為に，その拡散係数が v （細胞質内で定義された変量）の拡散係数と比較して十分小さい（動きが遅い)と要請することによって実現されると想定して議論が遂行されていた。しかし、これは, モデル化の観点からは現象の本質と大きくかけ離れている可能性があると考えられる。細胞極性発現に関わるタンパク質の内の２つに注目し、それぞれの濃度を u と v で表す。
本研究では、二つのタンパク質 u と v が共に細胞質内では拡散を行い，他の分子の修飾を受けたり、細胞膜に付着することに依って、細胞膜上で相互作用を行い，その相互作用の結果が細胞質内のイベントへとフィードバックされるというシナリオのモデルを数学的に定式化した。これは、ある程度細胞生物学の知見に基づいたものであり、その模様を一般化・抽象化したものが H. Levine と W.-J. Rappel による数理モデルである。本研究では、そのモデル方程式を便利な形に変形した偏微分方程式にロバン型非線形境界条件を課したモデルの理論的な（数学的な）解析を行った。従来の数理モデルとの相違点は，細胞膜（領域境界）上の相互作用とその細胞質へのフィードバックを u, v 両成分ともにロバン型非線形境界条件として記述した点である。すなわち、境界条件によって細胞膜上の相互作用（膜上のイベント）とその細胞質へのフィードバック効果の両方を同時に表している点である。細胞膜（領域境界）上の u のフラックスと v のフラックスをそれぞれ，kf(u,v)および-f(u,v)とした。ここで，定数 k は u のフラックスの強さと v のフラックスの強さの比を表すパラメターであり，f(u,v)は u,v の相互作用の詳細を表現する非線形関数である。このように構築したモデルの特徴は，(1)質量保存即が成り立つ事，(2)k が小さいとき（k=1 あるいはその近傍のとき)，系は双安定系（二つの一様な安定状態が存在すること）であること，(3)二つの一様定常状態は k の大きさに依らず安定であること，などを線形安定性解析によって厳密に証明した。さらに，質量保存則により，この系は２成分系であるにも係らず，１成分系に似たような漸近挙動を示すことが、力学系の大域的なダイナミクスの研究から明らかになった。実際、u と v の拡散係数が等しい場合、適切なリアプノフ関数を構成することに成功し、これを用いて、偏微分方程式モデルが生成する無限次元相空間のなかにグローバル・アトラクターが存在することと，そのアトラクター上のダイナミクスが１成分系にたいする力学系の挙動と粗同じ振る舞いをすることを発見した。さらにこのアトラクター上の力学系を解析することにより，安定な二つの一様状態の中間にある不安定状態から，k が大きくなるに従い，次々と分岐が起こることを示した。不安定状態から分岐した解からも更に２次分岐，３次分岐,・・・・，n 次分岐と高い次数の分岐現象が次々と起こっていることを示した。一様な定常状態は k の大きさに関係なく常に安定のままである。一方、二つの一様安定状態の中間に位置する最初の不安定状態から１次分岐で生み出された非一様状態は、分岐の一般論により、不安定であることは知られているが，１次分岐したこの不安定状態から２次分岐を起こして生み出される状態が安定化していることを確認した。これが将に極性が発現した状態に対応することが判った。さらに，この安定な状態が細胞極性状態として持つべき重要な三つの性質（１）極性状態の出現性，(2)極性状態の安定性，(3)外部刺激に対する極性状態の応答性，を有していることが理論的に力学系の挙動として証明された。
　以上、数理科学の立場から、細胞生物学における「細胞極性」に関する研究を行った成果について述べたが、逆に細胞極性の数理モデルから、純粋数学的に興味深い課題が浮かび上がってきたことも事実である。本研究課題では、細胞膜（領域境界）上の相互作用と、その効果の細胞質イベントへのフィードバックをロバン型非線形境界条件として定式化したが、このような境界条件が、純粋数学的に見て確かに何らかの非局所的な内部反応効果を持つのではないかと予想させる。実際、スペインの数学者グループ(J. M. Arrieta，A. Jimenez-Casas や A. Rodriguez-Bernal 等)が、放物型非線形偏微分方程式において、ロバン型境界条件がある種の非局所的な内部反応項と同値であるという研究結果を発表して注目を浴びている。例えば、以下の二つの論文にその数学的な詳細が報告されている。
-Flux terms and Robin boundary conditions as limit of reactions and potentials concentrating at the boundary; Rev. Mat. Iberoamericana

24(2008), no. 1, pp. 183 – 211.
-Asymptotic behavior of a parabolic problem with terms concentrated in the boundary; Nonlinear Analysis 71(2009), e2377 – e2383.
このように、数学から応用（細胞極性の発現）への寄与の方向だけではなく、応用から数学への寄与の方向で、新たな興味深い数学の課題が得られたことも大きな研究成果の一つと考えられる。

本研究では、更に細胞膜上の反応・拡散方程式（u 成分）と細胞質内の拡散方程式（v 成分）が境界上で非線形ロバン境界条件を介して相互作用する半線形放物型モデルについても、一様状態の不安定化に関する結果を得た。Turing 不安定化の一種と看做せる現象だと推察されるが、扱ったモデル全体を安定部分系と不安定部分系の結合系としての定式化はまだ達成されていない。次年度以降の研究課題である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計１件）

1. Yoshihisa Morita and Kunimochi Sakamoto; A Diffusion Model for Cell Polarization with Interacions on the Mem brane; Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics, Vol.35, No. 1, pp.261 - 276, March, 2018.（査読あり）

〔学会発表〕（計６件）
1．坂元国望; 境界上反応-領域内部拡散系に対する Turing 不安定化について;「反応拡散系の理論と応用　−現状と未来−」北海道大学電子科学研究所, 2018 年 10 月 12 日

2. Kunimochi Sakamoto; A Turing Mechanism in A Cell Polarization Model;at 「パターン形成の数理とその周辺」岡山大学理学部, 2018 年 5 月 19 日

3. Kunimochi Sakamoto; A Diffusive Model for Cell Polarization with Interactions on the Membrane; 「拡散成分と非拡散成分が共存する反応拡散系が作るパターン」東北大学理学部数理科学記念館, ２０１７年2月１２日

4. Kunimochi Sakamamoto; Stability analysis of non-uniform solutions for diffusive systems with boundary flux; at 「ミクロな振る舞いと集団的パターン形成に係る階層的構造の解明」京都大学数理解析研究所, 2016 年９月１２日 – １４日

5. Kunimochi Sakamoto: Bulk Reaction versus Boundary Flux in Diffusive Systems; International Conference of Japanese Society of Mathematical Biology, at Kyushu University, September 7 – 9, 2016.

6. Kunimochi Sakamoto: An elementary analysis of boundary interactions and bulk diffusion system; International Conference on Reaction-Diffusion Equations and their Applications to the Life, Social and Physical Sciences, at Renmin University of China, May 26 – 29, 2016.

〔図書〕（計０件）