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　２ 年　６ 月 ２３ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：基盤研究(C)（特設分野研究）
研究期間：2016～2019
課題番号：１６ＫＴ０１２８

研究課題名（和文）ベシクルの変形の物理と数理――接触から接着，融合，出芽まで

研究課題名（英文）Physical and mathematical approaches to the deformation of vesicles---from contact to adhesion, fusion and budding

研究代表者
高木　泉（Takagi, Izumi）

東北大学・理学研究科・名誉教授

研究者番号：４０１５４７４４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,900,000円

研究成果の概要（和文）：脂質二重膜のなす小胞がベシクルであるが，その形状は，曲げ弾性エネルギーと面積差弾性エネルギーの和を，表面積と囲む体積が決められた閉曲面の中で，極小にするものとして定まる．本研究では，この物理モデルは数学的には微分積分方程式を解くことに帰着され，そこに問題の本質的な困難があることを示した．また，二相ベシクルの形状を解析するために必要な非等方的かつ非一様な反応拡散方程式の解の構成法を考案した．

研究成果の学術的意義や社会的意義
脂質の二重膜がつくる小胞がベシクルであるが，生体膜で囲まれた細胞の形状を決めるメカニズムは，ベシクルの形状を支配するものと本質的には変わらないことが知られており，ベシクルに関する知見は細胞の構造を理解する上で有益である．特に，多成分ベシクルでは，相分離が弾性エネルギー係数に影響を及ぼし形状を変化させる．これは生物の形態形成の仕組みと共通する部分があると考えられる．

研究成果の概要（英文）：A vesicle is a lipid bilayer forming a spherical or toroidal shell. Its shape is determined as a closed surface which minimizes the sum of the bending energy and area-difference elastic energy, among surfaces having the prescribed surface area and enclosing volume. We found that the Euler-Lagrange equation is an integro-differential equation, which makes mathematical analysis of this model quite difficult. The rigorous analysis of the shape equation for axially symmetric surfaces remains open due to this difficulty. In addition, we considered reaction-diffusion equations with variable coefficients arising from models of two-phase vesicles as well as mechano-chemical models of biological pattern formation. We proved the existence and stability of steady-state solutions for some of such equations; however, we could not study the interaction between the (visco-)elastic deformation of membrane and the chemical patterning within the research period.

研究分野：数学，非線形偏微分方程式論，非線形解析学

キーワード：ベシクルの形状　幾何学的変分問題　面積差弾性エネルギー　反応拡散方程式

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

ベシクルは脂質二重膜からなる小胞であるが，ベシクルの形状変形の物理的機序を定量的に理解することは，脂質と蛋白質を主成分とする生体膜の挙動の理解にも必要不可欠であることが知られている．ベシクルの形状は曲げエネルギーを（ある束縛条件下で）極小にする閉曲面であるというモデルから始まり，自発曲率を考慮に入れたものなどが提唱されてきたが，1990 年代初めに面積差弾性エネルギーを加えたエネルギーを極小化する閉曲面とする ADE モデルが提唱された．これらのモデルが現実のベシクルをどの程度精密に記述しているかの検証が行われたが，今井等[1]は，最適面積差をパラメータとして実験を行い，精密な画像解析を通してベシクルの形状とパラメータの値との関係を明らかにし，それが ADE モデルでないと説明がつかないことを示した．こうして ADE モデルの正しさが確立した．
しかし，ADE モデルは，局所的な曲げエネルギーと非局所的面積差弾性エネルギーが並存するもので，その数値シミュレーションも決して自明なものではなく，数値解析学的な研究は 2010 年代になって本格化したと云える．

２．研究の目的

脂質二重膜からなるベシクルは，実際に細胞内に存在する天然のものと，人工のものとがある．本研究は研究開始当初，後者を用いて，小胞の分裂，接着・融合，あるいは形態変換などの極めてダイナミックな振舞いの諸相を，既存のモデルを出発点に実験的に検証しつつ，より精密な数理モデルを構築し，さらに実験で検証していくことを目的として出発した．しかしながら，ADE モデルの数学的構造は非常に複雑で，かつ，精度の高い数値シミュレーションのスキームも未開発であったため，トポロジーが変わるような変形までを追跡することを目指すよりも，まず数学的構造に由来する数学的困難の性質を明らかにすることを第一とすることにした．さらに，多成分ベシクルの形状を研究する上で必要な相分離を記述するモデル方程式を含む反応拡散方程式を閉曲面上で系統的に研究するための理論的枠組みをつくることを目指すことにした．

３．研究の方法

(1)ベシクルの形状モデルに関する基礎的文献を洗い直す．特に今世紀に入ってからの数値解析学的観点からの論文を読む．(2)ADE モデルの Euler-Lagrange 方程式の構造について研究する．(3)非等方的かつ不均一な環境下での反応拡散方程式の解の挙動について，数値シミュレーションを行い，パターンがどのように発展し，定常状態に落ち着くかを調べる．(4)セミナーや研究集会を開催し，情報共有を行う．

４．研究成果

(1) ベシクルの形状は，次のような性質をもつ閉曲面であると考えられる．即ち，曲げエネルギーと面積差弾性エネルギーの和として定義されるエネルギー汎函数 $\mathcal{E}(\Sigma)=\mathcal{E}_{\mathrm{B}}(\Sigma)+\mathcal{E}_{\mathrm{AD}}(\Sigma)$ を，与えられた表面積 A_*と囲む体積 V_*をもつ閉曲面 Σ の中で極小にするものである．左辺のエネルギーは具体的には，それぞれ，次にように定義される：

$$\mathcal{E}_{\mathrm{B}}(\Sigma)=2\kappa\int_{\Sigma}(H-c_0)^2\,dS, \qquad \mathcal{E}_{\mathrm{AD}}(\Sigma)=\frac{\alpha\kappa\pi}{8Ad^2}\left(\int_{\Sigma}H\,dS-\Delta A_0\right)^2$$

ここでκ，α，d は正定数であり，自発曲率 c_0，最適面積差 ΔA_0 は実定数である．H は曲面 Σ の（内向き法線ベクトルに関する）平均曲率である（従って，球面の平均曲率は正となる）．歴史的には，自発曲率を含まない曲げエネルギーを極小とする閉曲面が赤血球膜の形状を表すというモデルが Canham により提唱され，Helfrich が膜の表裏の性質の違いを反映するように自発曲率を含むモデルを導入した．その後，1990 年代初頭に，面積差弾性エネルギー(Area-Difference Elasticity energy，ADE energy)の寄与を考慮にいれたモデルが提唱された．今井[1] は，ADE モデルが最もよく実験結果を説明することを明らかにした．従って，ベシクルの形状の理論解析においては，ADE モデルが基本となる．

このような束縛条件つき変分問題の解は，Lagrange の未定乗数 λ_1，λ_2 を含む Euler-Lagrange 方程式

$$\delta\mathcal{E}_{\mathrm{B}}(\Sigma)+\delta\mathcal{E}_{\mathrm{AD}}(\Sigma)+\lambda_1\delta\mathcal{A}(\Sigma)+\lambda_2\delta\mathcal{V}(\Sigma)=0$$

の解として与えられる．ただし，$A(\Sigma)$は閉曲面 Σ の表面積，$V(\Sigma)$ はΣが囲む体積を表す．よく知られているように $A(\Sigma)$の第一変分 $\delta A(\Sigma)$ は $-2H$，$V(\Sigma)$の第一変分 $\delta V(\Sigma)$は -1 に等しい．一方，曲げエネルギーおよび面積差弾性エネルギーの第一変分は，それぞれ

$2\kappa(\Delta_{\Sigma}H+2H^3-2HK+2c_0K-2{c_0}^2H)$，但し$\Delta_{\Sigma}$は$\Sigma$上の Laplace-Beltrami 作用素および

$$\frac{\alpha\kappa\pi}{4d^2A}\left(\int_{\Sigma}H\,dS-\Delta A_0\right)\left\{\frac{1}{A}\left(\int_{\Sigma}H\,dS-\Delta A_0\right)H-K\right\}$$

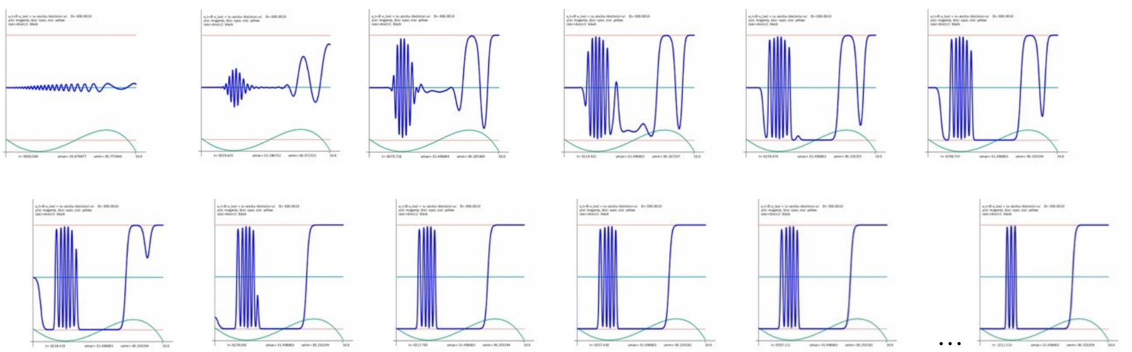
によって与えられる．但し，K は曲面 Σ のガウス曲率である．これによって，ADE モデルの Euler-Lagrange 方程式が，未知函数とその導函数（局所因子）のみならず，未知函数の定積分（非局所因子）をも含む，いわゆる微積分方程式となることが分かった．このことは，ADE モデ

ルが，自発曲率モデルのような面積差弾性エネルギーを含まない場合とは本質的に異なる数学的性質をもつことを意味する．なお，今井[1]において指摘されている「最適面積差ΔA_0 を連続的に変化させても，エネルギーを極小にする曲面は連続的には変化せず，臨界値を超えるごとに形状が飛躍する」という ADE モデルに特徴的な性質は，この Euler-Lagrange 方程式が非局所因子を含むという性質に基づいて説明可能であると思われる．今後の研究の主要課題となるであろう．

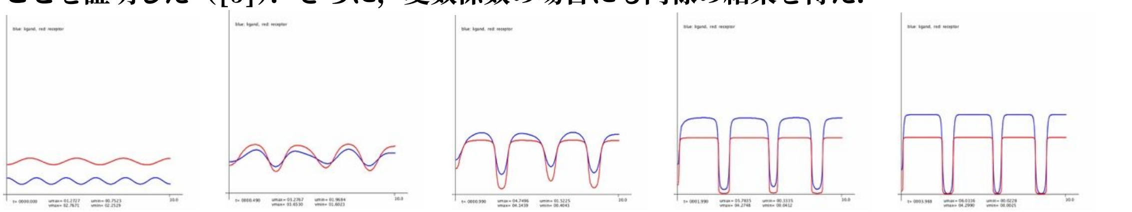
(2)多成分ベシクルの形態は，生体膜さらには細胞シートの形状を理解する上でも重要な手がかりを与えてくれるもので，興味深い研究対象である．多成分脂質ベシクルは構成する脂質の炭化水素鎖の秩序–無秩序（ゲル–液晶）転移によって相分離が引き起こされ，秩序化した脂質のドメイン（区域）と無秩序状態にある脂質のドメインに分離される．異なるドメイン間には界面が形成され，界面エネルギーがベシクルの形状に影響を及ぼす．相の状態を表す函数φとして，各ドメイン内で相に応じた定数にほぼ等しく，界面の非常に狭い近傍で急激に変化する遷移層を形成するものを導入し．ドメインと界面を表現する．二相ベシクルの場合，この位相場は Allen-Cahn 方程式を満たすものとされ，界面エネルギーは Ginzburg-Landau エネルギーで置き換えられる（Elliott 等[2]）．ドメイン毎に膜面の弾性定数等の物理状態は異なるので，$\mathcal{E}_{\mathrm{B}}(\Sigma)$，$\mathcal{E}_{\mathrm{AD}}(\Sigma)$ に含まれる係数はφに依存することになる．このように修正されたエネルギーに Ginzburg-Landau エネルギーを加えたものを極小にするものが二相ベシクルの形状を表すモデルである．一方，細胞集団のつくるシートにおいて化学物質が作用することで各細胞の（例えば）弾性係数が変化し，シートが変形するような現象も同様の考えでモデル化する（mechanochemical model）ことができるであろう．この場合，位相場φは化学物質の濃度 c で置き換えられる．

本研究課題を推進する過程で，mechanochemical model をも視野に入れた曲面上の反応拡散方程式によるパターン形成の理論が重要であることに気づいた．さらに，ドメイン毎に反応速度が異なるような状況を反映させて，非等方的かつ非一様な環境下での反応拡散系に関する系統的理論の建設を目指すことにした．

下図は，拡散係数だけが空間変数に依存する Allen-Cahn 方程式の数値例である．上段左から右に，さらに下段左に続き，右へ等間隔の時間経過を示している．ただし，下段右端とその直前の図 11 との間には，最初から図 11 までの経過時間の 90 倍の時間が経過している．拡散係数が小さい場所に棘のクラスターが発生するが，時間が経つと棘の数が減る．非常に長い時間が経過した後には，棘は消えてしまうのかそれともいくつかの棘をもつ定常状態に収束するのか，シミュレーションでは解の変化が止まってしまうので，数学的に厳密な解析が必要である．（定数係数の場合は，安定な定常解は定数に限ることが証明されている．また，一つの係数だけ定数でない場合には，安定な非定数定常解が存在し得ることも知られている．）より一般に，閉曲面上でどのようなパターンが出るのか系統的なシミュレーションと理論的考察が今後の課題となるであろう．

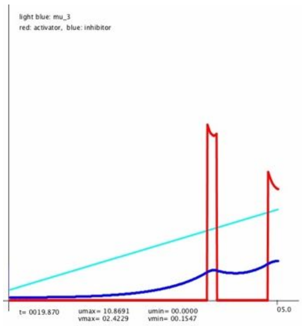


ヒドラの解離細胞再集合体からの形態形成のモデルとして有望視されている Marciniak-Czochra の受容体–結合基（receptor-ligand）モデルでは，受容体は拡散しないので，方程式は，拡散方程式と常微分方程式の連立系になる．このモデルに対し，安定な不連続定常解が存在することを証明した（[3]）．さらに，変数係数の場合にも同様の結果を得た．



このシミュレーションでは，赤がレセプターの，青がリガンドの分布を表す．左端が初期値で，右端が定常状態である．このように，拡散する成分の数が少ない系では最終的に現れるパターン

が初期値に敏感に依存することが多い．変数係数の反応拡散系では，パターンは係数に大きく制限されると考えられるが，連続な定常解がただ一つの場合でも，右図のような不連続かつ安定な定常解が存在し得る．連続な定常解は，いわば系の内在的構造から決まる「背景」とでも呼ぶべきものであり，不連続な定常解は，その背景を利用しながらも新たに構築された空間的構造と言えるであろう．



(3) 分担者は，生命と物質をつなぐ研究として，ベシクルが自律的・持続的に自己生産する系の物理をそのモデル系を構築することにより探求した．期間の前半ではモデル細胞膜であるベシクルが分裂するための分子レベルでの機構を実験とシミュレーションにより明らかにするとともに，ベシクルの自走現象（chemophoresis)について研究した．後半は，前半の分子モデルに基づき，情報分子とベシクルの自己生産が結合したミニマルセルの構築に向けた研究を行い，情報高分子の合成とベシクルの成長が相互触媒的な関係により同調する系の開発に成功した．

引用文献

[1] Ai Sakashita, Naohito Urakami, Primoz Siherl and Masayuki Imai, Three-dimensional analysis of lipid vesicle transformations, Soft Matter, 8 (2012), 8569.
[2] C.M. Elliott and B. Stinner, A surface phase field model for two-phase biological membranes, SIAM J. Appl. Math. 7 (2010),2904-2928.
[3] A. Koethe, A. Marciniak-Czochra, I. Takagi, Hysteresis-driven pattern formation in reaction-diffusion-ODE systems, Discrete and Continuous Dynamical Systems 40 (2020), 3595-3627.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計3件（うち査読付論文　3件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Alexandra Goethe, Anna Marciniak-Czochra and Izumi Takagi	４．巻 40
２．論文標題 Hysteresis-driven pattern formation in reaction-diffusion-ODE systems	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series A	６．最初と最後の頁 3595-3627
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3934/dcds.2020170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

１．著者名 Naohito Urakami, Takehiro Jimbo, Yuka Sakuma, and Masayuki Imai	４．巻 14
２．論文標題 Molecular mechanism of vesicle division induced by coupling between lipid geometry and membrane curvatures	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Soft Matter	６．最初と最後の頁 3018-3027
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Atsuji Kodama, Yuka Sakuma, Masayuki Imai, Toshihiro Kawakatsu, Nicolas Puff, and Miglena I. Angelova	４．巻 33
２．論文標題 Migration of Phospholipid Vesicles Can Be Selectively Driven by Concentration Gradients of Metal Chloride Solutions	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Langmuir	６．最初と最後の頁 10698-10706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.7b02617	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計8件（うち招待講演　3件／うち国際学会　7件）

１．発表者名 Conghui Zhang
２．発表標題 Formation of stable patterns for a reaction-diffusion-ODE system in a spatially heterogeneous environment
３．学会等名 The 21st Northeastern Symposium on Mathematical Analysis（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 田崎創平，中山まどか，高木泉，東海林亙
２．発表標題 枯草菌の細胞タイプ制御の数理モデルとヒステリシスの条件
３．学会等名 2019年日本数学会年会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Hiroko Yamamoto
２．発表標題 Concentration phenomenon in stationary solutions of a spatially heterogeneous reaction-diffusion equation
３．学会等名 The 12th AIMS Conference on Dynamical systems, Differential Equations and Applications（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 T. Kono, R. Ebihara, K. Murakami, Y. Sakuma, M. Imai and P. Ziherl
２．発表標題 Morphology of a Model Multicellular Organism
３．学会等名 Nano-structured soft matter（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Izumi Takagi
２．発表標題 Patterns generated by FitzHugh-Nagumo equations with nondiffusive activator and diffusive inhibitor
３．学会等名 Stepping Stone Symposium on Theoretical and Numerical Analysis of PDEs 2017（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Izumi Takagi
２．発表標題 Steady States of the FitzHugh-Nagumo equations with non-diffusive activator and diffusive inhibitor
３．学会等名 The Third Hale Conference on the Dynamics of Differential Equations（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 M. Imai, Y. Sakuma, T. Jimbo, T. Kawakatsu, and N. Urakami
２．発表標題 Self-reproduction of vesicles: membrane physics approach
３．学会等名 The Origin of Life - Synergy among the RNA, Protein and Lipid Worlds（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 M. Imai
２．発表標題 Morphologies in Vesicle-Vesicle Adhesion
３．学会等名 Association in Solution IV（国際学会）
４．発表年 2017年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	今井　正幸 (Imai Masayuki) (60251485)	東北大学・理学研究科・教授 (11301)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究協力者	マルチニアックーチョクラ　アンナ (Marciniak-Czochra Anna)		
連携研究者	田崎　創平 (Tasaki Sohei) (50713020)	東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教 (11301)	