

令和元年6月21日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2016～2018

課題番号：16KT0135

研究課題名(和文) 生命現象における階層を超えるミクロとマクロとをつなぐ理論の構築

研究課題名(英文) Construction of theory for a link between microscopic and macroscopic models related to biological phenomena

研究代表者

出原 浩史 (Izuhara, Hirofumi)

宮崎大学・工学部・准教授

研究者番号：50515096

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：自然界に見られる多くの現象は、階層構造を有している。バクテリアである大腸菌の運動は直進運動と方向転換を交互に繰り返すという単純な運動形態であるが、これらを養分が含まれている寒天培地上で培養するとマクロでは非常に規則正しいコロニーパターンを形成することが知られている。実験や数理モデルのシミュレーションから、ミクロレベルでの大腸菌の運動やマクロレベルでのコロニーパターンの研究は数多く報告されているが、単純な運動形態から規則正しいコロニーパターンが生み出される仕組みはほとんど分かっていない。本研究では、数理的視点からミクロとマクロの関係性を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

古くから複雑な物事でも、それを構成する要素に分解し、個別の要素を理解すれば、全体の性質や振る舞いを理解できると思われていたが、ミクロの情報だけでは、マクロの振る舞いを予想できない創発性が認識されるようになり、ミクロとマクロの橋渡しとなる新たな手法の確立が必要となっていた。そのため、本研究は階層を超えたミクロとマクロの関係性解明に挑戦した研究であり、これからの創発現象解明への一つのブレイクスルーとして意義があると考えている。

研究成果の概要(英文)：Many phenomena observed in nature have hierarchical structures. E.coli which is one of bacteria have a simple movement that each individual repeats straight motion and rotation motion alternately. However, when they are cultivated on a nutrient agar, it is well known that a very regular colony pattern is formed in a macroscopic level. From the viewpoint of experiments and numerical simulations of mathematical models, there are so many studies on E.coli motion in a microscopic level and colony patterns in a macroscopic level. But, a relation between a simple microscopic motion of each individual and a regular macroscopic colony pattern is not known. In this research, we revealed the microscopic and macroscopic relation from a mathematical point of view.

研究分野：応用数学

キーワード：数理モデル ミクロモデル マクロモデル パターン形成

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自然界に見られる多くの現象は、階層構造を有している。生命現象においては、遺伝子やタンパク質などから細胞が作られ、その細胞が集まり組織や器官となり、それらの集合が個体を形成する。さらに、個体が群れをなし、その群れが相互作用することによって生態系が作られている。古くから複雑な物事でも、それを構成する要素に分解し、それら個別の要素を理解すれば、全体の性質や振る舞いを理解できるという要素還元主義が主流であった。しかし、還元主義によって得られる下層要素(ミクロ)の情報から、予想できない振る舞いが上層や全体(マクロ)に現れることが後に認識されるようになり、階層構造をもつ複雑現象の理解には、異なる階層をつなぐ新たな手法の確立が必要不可欠となっている。

### 2. 研究の目的

バクテリアである大腸菌の運動を顕微鏡で観察すると、直進運動と方向転換を交互に繰り返しながら移動している。ミクロな個々では単純な運動形態をもつ大腸菌であるが、これらを養分が含まれた寒天培地上に接種し培養するとマクロでは我々の想像を超える非常に規則正しく、かつ複雑なコロニーパターンを形成することが知られている。個々の大腸菌がどう行動すべきかを命じている司令塔のような制御機構は存在しないにもかかわらず、自己組織的に規則正しいコロニーパターンの創発をもたらしていることから大きな注目を集めてきた。実験から、ミクロレベルでの大腸菌の運動やマクロレベルでのコロニーパターンの定量的・定性的研究は数多く報告されているが、ミクロな性質(単純な運動形態)からマクロな性質(規則正しいコロニーパターン)が生み出される仕組みは実験では捉えることができずほとんど分かっていない。これはシステムが持つ階層性が大きな障害になっていると言える。本研究では、生命現象に現れる階層構造の一つである大腸菌のミクロからマクロが作り出されるメカニズムの解明と、その新たな手法の確立を目的とする。

### 3. 研究の方法

私はこれまでの研究において、バクテリアなどの生物の集合形成を記述する基本的な偏微分方程式モデル(生物個体群密度の時空間変動を表すマクロモデル)から、周囲の環境に応じてジャンプ率を変えるランダムウォークモデル(生物個々を粒子とみなし、その粒子の挙動を記述するミクロモデル)を導出し、マクロとミクロとの関係を数理モデルの視点から明らかにしてきた。この手法を応用することでミクロとマクロとをつなぐ理論を展開しようと考えた。これまで、大腸菌のコロニーパターンを再現するマクロモデルとして様々なものが提案されてきた。それらのいずれもが走化性と呼ばれる効果が導入された Keller-Segel 方程式と呼ばれる偏微分方程式に基づくモデルとなっている。本研究では、マクロモデルであるその偏微分方程式モデルからミクロモデルである粒子モデルを導出することでミクロとマクロとをつなぐことを考えた。

### 4. 研究成果

上記の研究に関して、いくつかの成果が得られた。

#### (1) Keller-Segel 方程式に対する反応拡散系近似

大腸菌のコロニーパターンを再現するマクロモデルは基本的には Keller-Segel 方程式と呼ばれる偏微分方程式に基づいて提唱されている。そのため、まずは Keller-Segel 方程式を反応拡散系と呼ばれる偏微分方程式で近似することを考えた。実際の実験では、大腸菌個々は直進運動と回転運動(方向転換)を繰り返しながら、ある化学物質の濃度の高いところへ移動すること

(走化性と呼ばれる)が知られている。そのため、Keller-Segel 方程式に含まれる走化性の項を、直進運動モードを記述する偏微分方程式と回転運動モードを記述する偏微分方程式の2つに分けて表現した。そのため、Keller-Segel 方程式は大腸菌密度を表す方程式と化学物質濃度を表す方程式の2成分のカップルであるが、これに対する反応拡散系近似は、拡散率が低い大腸菌密度を表す方程式(回転運動モード)、拡散率が高い大腸菌密度を表す方程式(直進運動モード)と化学物質濃度を表す方程式の3成分系となる。加えて、3成分反応拡散系の時間大域解が、Keller-Segel 方程式のそれへ収束することも示した。

## (2) ミクロモデルである粒子モデルの解析

ミクロモデルである粒子モデルの挙動に関しても見解が得られた。大腸菌個々を記述する粒子モデルの計算機シミュレーションを行ったが、数千程度の粒子数では偏微分方程式の解の振る舞いと似たものが得ることができなかった。粒子数を増やしシミュレーションしていくと、偏微分方程式の解と類似の振る舞いが見られるためには、少なくとも数万程度の粒子数が必要であることがわかった。これは大腸菌のコロニーパターンの1つのスポットを形成している数が数万程度であると実験で見積もられているため、整合性が合う。つまり、大腸菌のコロニーパターンは密度としてみなしてよく、マクロレベルでは偏微分方程式で記述されうるだけの個体数が存在していることが示唆されたことは大きな成果だと考えている。ただ、ミクロモデルの数値シミュレーションはまだ十分ではなく、この方向の研究はさらに進める必要があると考えている。

## (3) パターン形成や非線形拡散に関連する問題

本研究課題は、マクロなパターン形成問題や Keller-Segel 方程式にある走化性効果などの非線形拡散というトピックも含まれている。そのため、それらに関連する研究も並行して進めたのでその成果についても記述する。一つは狭い空間における燃焼問題である。そのような空間では燃焼は一様には進まず、燃焼スポットが形成されることが知られている。燃焼問題は反応拡散系と呼ばれる偏微分方程式で記述されるため、反応拡散系におけるパターン形成は本研究課題と密接に関係している。また、非線形拡散の問題として細胞の接触抑制効果についても考察した。この効果は非線形拡散という観点から走化性効果と密接に関係している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. Standing and traveling waves in a parabolic-hyperbolic system, M. Bertsch, H. Izuhara, M. Mimura and T. Wakasa, accepted to Discrete and Continuous Dynamical Systems Series A. (査読あり)
2. A nonlinear parabolic-hyperbolic system for contact inhibition and a degenerate parabolic Fisher KPP equation, M. Bertsch, D. Hilhorst, H. Izuhara, M. Mimura and T. Wakasa, accepted to Discrete and Continuous Dynamical Systems Series A. (査読あり)
3. On a nonlocal system for vegetation in drylands, M. Alfaro, H. Izuhara and M. Mimura, Journal of Mathematical Biology, 77 (2018) 1761-1793. (査読あり)
4. Bifurcation structure of stationary solutions for a chemotaxis system with bistable growth, H. Izuhara, K. Kuto and T. Tsujikawa, Japan Journal of Industrial and Applied

Mathematics, 35 (2018) 441-475. (査読あり)

5. Diffusion-driven destabilization of spatially homogeneous limit cycles in reaction-diffusion systems, M. Kuwamura and H. Izuhara, Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 27 (2017) 033112. (査読あり)
6. Traveling waves in a reaction-diffusion system describing smoldering combustion, E. R. Ijioma, H. Izuhara and M. Mimura, SIAM Journal on Applied Mathematics, 77 (2017) 614-637. (査読あり)

〔学会発表〕(計 25 件)

1. Spatio-temporal coexistence in the cross-diffusion competition system, 出原浩史, 反応拡散系のパターン形成とその応用, 岡山大学, 2019年2月17日
2. Computational study on combustion wave in a narrow channel, 出原浩史, 数学と現象 in 那須塩原, 那須オオシマフォーラム, 2019年2月3日
3. Traveling waves in a nonlinear parabolic-hyperbolic system for contact inhibition, H. Izuhara, Transition from hunter-gatherers to farmers in the Neolithic age, Meiji University, Japan, 2019年1月25日
4. On a reaction-diffusion system describing smoldering combustion, H. Izuhara, Seminar at National University of Tainan, Taiwan, 2018年12月14日
5. Spatiotemporal coexistence in the cross-diffusion competition system, H. Izuhara, 2018 China-Japan Workshop on Nonlinear Diffusion Problems, Yitel Premium XUHUI, Shanghai, China, 2018年11月3日
6. Time periodic coexistence in the cross-diffusion competition system, H. Izuhara, ReaDiNet 2018 Recent Progresses in Mathematical Theories for Biological Phenomena, Utop Unless Hotel, Jeju, Korea, 2018年11月1日
7. 交差拡散-競争方程式における周期解, 出原浩史, 反応拡散系の理論と応用, 北海道大学電子科学研究所, 2018年10月12日
8. Computational study of flame spread in a narrow channel, H. Izuhara, Journée d'Analyse Non Linéaire, Université Paris-Sud Paris-Saclay, France, 2018年9月21日
9. 非局所項をもつ微分方程式について, 出原浩史, 数学と現象 in 長瀬, 小鹿野文化センター, 2018年8月30日
10. 反応拡散系に現れる弛緩振動, 出原浩史, 松江セミナー, 島根大学, 2018年7月20日
11. On a nonlocal system for vegetation in drylands, H. Izuhara, The 12th AIMS International Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, National Taiwan University, Taiwan, 2018年7月5日
12. パターンを遷移する弛緩振動について, 出原浩史, 研究集会: パターン形成の数理とその周辺, 岡山大学, 2018年5月19日
13. 燃焼モデルの数値シミュレーション解析, 出原浩史, 数学と現象 in 清里, 明治大学清里セミナーハウス, 2018年2月2日
14. Mathematical analysis on a nonlinear system for contact inhibition of cell growth, H. Izuhara, MIMS workshop on Modeling and Numerical Analysis of Nonlinear Phenomena: Fluid Dynamics, Motion of Interfaces, and Cell Biology, Meiji University, Japan, 2017年12月8日
15. 増殖項をもつ走化性方程式のパターン形成, 出原浩史, 京都大学数理解析研究所共同研究(公開型)非線形現象と反応拡散方程式, 京都大学, 2017年10月26日

16. Smoldering combustion in a narrow channel, H. Izuhara, ReaDiNet 2017 International Conference on Mathematical Biology, NCTS, Taiwan, 2017年10月14日
17. くすぶり燃焼の数理モデルからの接近, 出原浩史, 明治大学 MIMS 研究集会 火災における不安定性の数理, 明治大学, 2017年10月5日
18. 半乾燥地域に現れる植生パターンと砂漠化, 出原浩史, 明治大学 MIMS 研究集会 自然界に現れる紋様, 形態の統合的理解, 明治大学, 2017年9月13日
19. 反応拡散系における周期解について, 出原浩史, 数学と現象 in 奥多摩, 石田会計事務所, 2017年8月23日
20. 接触抑制と正常細胞と異常細胞のダイナミクス, 出原浩史, 北海道大学社会創造数学セミナーシリーズ HMMC セミナー, 北海道大学電子科学研究所, 2017年7月20日
21. On a reaction-diffusion system describing smoldering combustion, H. Izuhara, Département de Mathématiques d'Orsay, Université de Paris-Sud 11, France, 2017年6月29日
22. 走化性と増殖の効果がつくりだす時空間パターン, 出原浩史, 明治大学 MIMS 研究集会 時空間ダイナミクス～生命現象における時間変化を伴う空間秩序, 明治大学, 2017年6月3日
23. 微小重力環境におけるすす燃焼の数理解析, 出原浩史, 数学と現象 in 清里, 明治大学清里セミナーハウス, 2017年1月31日
24. Vegetation and desertification in arid and semiarid ecosystems, H. Izuhara, Mathematical Biology Workshop for Ecology and Evolutionary Problems, NIMS, Daejeon, Korea, 2016年12月16日
25. Traveling wave solutions in a nonlinear system for contact inhibition of cells, H. Izuhara, Reaction-Diffusion Systems in Mathematics and Biomedicine A GDRI ReaDiNet Conference in Fréjus, Villa Clythia, Fréjus, France, 2016年9月19日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年：  
 国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年：  
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://sites.google.com/site/hirofumiizuhara/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。