

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03611

研究課題名（和文）新しい細胞多面体モデルの構築に関する数理的研究

研究課題名（英文）Mathematical study on construction of new cell polyhedron model

研究代表者

秋山 正和（Akiyama, Masakazu）

富山大学・学術研究部理学系・准教授

研究者番号：10583908

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：細胞動態を計算可能なVertex Dynamics Model (VDM)における、いくつかの問題を数学的に調査・解決するための研究である。汎関数の最小化問題では、引数がベクトル関数となるような計算方法に関して予めいくつか公式を作成しておき、その公式群を利用することで、VDMの汎関数を簡便に求める方法を考案した。

本計算結果に基づいたVDMの大規模な数値計算を行い、計算の実用性、高速性を実証した論文がCurrent Biology（2022）に出版された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、VDMを用いた研究のさらなる展開が期待される。また、今回のプロジェクトでは、研究成果は論文だけでなく、ソフトウェアという形でも公開している。これらの成果を次世代の研究者が用いることで、今後の理論と実験の発展へと繋がることも期待される。細胞を最小単位として扱うことができるような、器官や組織の形成に対して、形をシミュレーションすることで、形態形成の本質を探ることができるだけでなく、その形成不全からくる病的状態の研究にも使用することができるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This is research to mathematically investigate and solve some problems in the Vertex Dynamics Model (VDM) that can calculate cell dynamics. In the functional minimization problem, we created several formulas in advance regarding the computation method in which the argument is a vector function, and devised a method to easily obtain the functional of VDM by using the formula group. A large-scale numerical calculation of VDM based on this calculation result was performed, and a paper demonstrating the practicality and speed of the calculation was published (Current Biology 2022).

研究分野：応用数学

キーワード：数理モデル 形態形成 細胞の多面体モデル

1. 研究開始当初の背景

「生物の形はどのようにできているか」という問いは長らく最重要課題として生物学者のみならず、多くの数理科学者によっても解決に向けて取り組まれている。生物の形は、その多くが細胞を最小単位とした組織・器官から成っており、個々の細胞の分裂・成長・組み換え・変形等の細胞動態を適切に扱うことで、全体の形や機能を理解できるはずである。それでは、どのように細胞動態を扱えばよいだろうか。この問いには実験・理論的アプローチがあり、まず、実験的アプローチでは、組織・器官を試験管内で再現し、組織全体の形を作ろうという挑戦が続けられているが、細胞シートまでは再現できても、組織全体は程遠いと言わざるを得ない。これは、細胞自らが周りの細胞や組織と協調し、さらに環境と相互作用しながら成長していくためである。このような複雑な現象では、実験的な取り組みだけでなく、数学やコンピュータシミュレーションも駆使し迫る必要があるだろう。

本プロジェクトでは、理論的アプローチから細胞の動態を数理的に扱い、組織や器官全体の形を記述できるような方法論を確立することを最重要課題として取り組んだ。このような方法論は、先行する研究として、細胞を粒子・多面体・Phase Fieldなどで表現する方法があるが、本研究では、計算量が比較的少ないという理由で多面体法に関して重点的に研究を行ってきた。多面体法(Vertex Dynamics Model : VDM)は、本田久夫氏(神戸大)らが開発した手法であり、細胞を2次元もしくは3次元の頂点と、それらをつなぐ辺もしくは面の集合で表現し、この頂点に関するエネルギー汎関数を与え、その勾配系として頂点の駆動方程式を導出し、計算を行う方法論である。組織全体の形態形成を理解する上で、欠かせないツールとなりつつあり、近年、主要な研究ジャーナルで理論と実験を橋渡しする役目も担っていることから、非常に注目度の高い方法論である。

2. 研究の目的

VDMでは、エネルギー汎関数の設計とその最小化法が肝要である。エネルギー汎関数の設計は、上述のように本田久夫氏、および関連する研究者らによりほぼ達成されているため、課題としてはその最小化法のほうがウエイトは大きい。一般的には、エネルギー汎関数を最小化する方法として、モンテカルロ法や数値的な勾配計算法(以降 数値的勾配計算法と記載)などが多用される。モンテカルロ法は実装が容易であるが、乱数のゆらぎが計算に加わってしまい、計算を高速化することはできないことが多い。一方、数値的勾配計算法は、頂点の座標を数値的に摂動させることで、勾配方向を探索する方法であるが、探索結果を使って一斉に頂点をアップデートした際に、頂点が衝突し、辺や面を突き抜けてしまう問題がある。VDMの作者である本多氏は後者の方法を用いているが、この頂点の衝突を防止するためにかなり小さな計算刻みを用いており、必然的に計算速度は低速となっている。これを解決することが1つ目の目的である。(目的1)

2つ目の目的は、計算上の初期の細胞配置(頂点の配置)をいかに適切に行うかである。従来法では、三角形による有限要素メッシュからポロノイ領域を計算し、それを細胞とみなすことが多い。しかし、この方法は、2Dでは比較的容易であるが、3Dでは、一層の正六角柱細胞をシート状に配置するだけでも、かなり複雑なトポロジー(頂点同士の隣接関係)を準備する必要がある。したがって、特に3Dの細胞塊の場合では、頂点の配置は比較的難しい問題となっているためこれを解決したい。(目的2)

最後は、繋ぎ変え問題の解決である。細胞の成長・分裂によって、隣接関係のトポロジーが大きく変わる場合がある。特に細胞の辺の長さが短くなることで頂点が衝突することを避けるために、しばしば“辺の繋ぎ変え”が行われている。標準的なVDMを用いた論文を調査したところ、辺の長さがある閾値を下回った場合に、繋ぎ変えを行うように実装されていることが多い。しかしながら、幾何的には、繋ぎ変えが生じる状態は、エネルギー汎関数から見れば、本来は等価なエネルギー状態を持つべきである。それにもかかわらず、強制的な繋ぎ変えを行った場合、もとの方程式の解の振る舞いをきちんと表現しているかどうかはかなり疑わしくなるため、繋ぎ変え前後でどのようなエネルギー状態にあるかを数学的に議論したい。また、連続的な数値積分法のステップにこのような離散的なイベントを発生させること自体も、数学的には気持ちが悪く、この意味でも厳密に調べることが必要である(目的3)

3. 研究の方法

目的1に関しては、VDMを汎関数の枠組みで捉え、厳密な形で汎関数微分を手計算で求める手法を取る。この目的を達成するために、汎関数微分を計算する際に多用する演算を公式と

してまとめておき、全体の計算を簡単に行うことができるようにする。また、計算の高速化の効果を試す意味でも、いくつかのアプリケーションを作成する。

目的2に関しては、既存のソフトをModifyすることで、メッシュジュネレーターをつくる。既存の有限要素分割ソフトは多種多様であるが、コマンドラインユーザーでも実装がしやすくなければならないことを踏まえ、voro++をベースに開発を行う。voro++は、C++で実装される3次元ボロノイ分割ソフトであり、エンジンも公開されている。

目的3に関しては、数学的な側面から扱うことで、解決するような糸口を見つけることをメインに行うが、実験を観察することも大切である。実際の発生現象では、繋ぎ変えはスムーズに起こる。ハエの複眼・翅（ハネ）・背中の細胞系をモデル生物系として用い、観察実験を行うことを計画している。ハエの翅もしくは背中の組織は単層の上皮系であり、組織を壊すことなく、細胞の動態を容易に観察することができる。特に、翅では最終的にほぼ正六角形の細胞で平面が充填され、繋ぎ変えも観察される。この系を用いて、VDMにおける繋ぎ変え方法の妥当性がチェックできる。

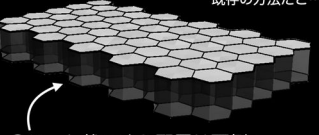

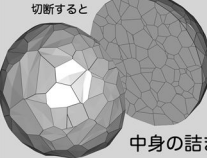
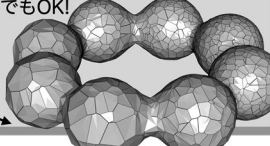
4. 研究成果

目的1に関しては肯定的に解決され、汎関数微分の計算、およびその幾何的意味も理解できた。汎関数微分の数値計算では、ベクトルを用いた計算が非常に多くなるため、これをC++で実装し、いつでもCallできるようにライブラリ化した。本ライブラリは、秋山のHPからDLできるようにした(本報告書内にURLを記載)。また、埋め込み型ルンゲ・クッタソルバーとの併用で、計算速度が最大300倍程度になることも確認した(図左参照)。アプリケーションとして、ショウジョウバエ後腸の捻転のシミュレーションに使用し、国際学会、SMB2021年に招待講演として、“A three-dimensional vertex dynamics model for understanding the twisting phenomenon of the hindgut of *Drosophila*”と題して発表した。また、同様のテーマで、2021年度数学会秋季総合分科会の応用数学分科会特別講演に招待講演として、「生物の左右性形成に関する数理的研究について」と題して発表した。連携研究者の佐藤純氏、林貴史氏(金沢大学)とともに、本計算結果に基づいたVDMの大規模な数値計算を行い、計算の実用性、高速性を実証することもできた。なお本成果は論文誌 *Current Biology* において “Tiling mechanisms of the *Drosophila* compound eye through geometrical tessellation, Takashi Hayashi, Takeshi Tomomizu, Takamichi Sushida, Masakazu Akiyama, Shin-Ichiro Ei, Makoto Sato” として2022年に出版されている。

目的2に関しては、voro++のコードを一部改良し、非凸な集合でもボロノイ分割できるようにした。この際、細胞を任意の断面で切断し、その断面ともとの細胞の共通集合を作成するルーチンの作成が肝となった。(図中参照)

目的3に関しては、細胞数が4の場合、かつよく用いられるVDMのエネルギー項を使用した場合には、条件によって繋ぎ替え前後でエネルギーが減っていない状況を作り出すことができた。このことから、やはり繋ぎ替えは慎重に行うべきイベントであることが示唆された。一般的なケースで、どのような繋ぎ替えであれば安全なのかに関しては依然として不明であるが、少なくとも繋ぎ替えイベントにおいて、繋ぎ変え後に真にエネルギーが小さくなっていることを仮想的な計算により確認し、そのような場合にのみ繋ぎ替えイベントを発生させる手順が正しいことがわかった(図右参照)。一方で、この問題は奥深い問題で、問題の全容解明には至らなかった。これは未来への課題として今後も探求していく。

以上のように、本研究は全体として当初の目標がそれ以上のレベルにまで達し、また新たな数学的な問題も発見するに至った。

<p>計算速度問題</p> <p>r_i: 頂点の位置ベクトル E: 汎関数</p> $\frac{dr_i}{dt} = - \frac{\delta E}{\delta r_i}$ <p>汎関数微分を計算すればいいが実装... .</p> <ul style="list-style-type: none"> ○モンテカルロ法は遅い! ○数値的に勾配方向を計算すると、刻み幅を大きく取れない!! 	<p>初期配置問題</p> <p>既存の方法だと...</p>  <ul style="list-style-type: none"> ○シート状ですら配置は面倒! ○3Dで細胞が密に詰まった構造だともっと難しい!! 	<p>繋ぎ変え問題</p> <p>既存の方法だと...</p>  <ul style="list-style-type: none"> ○汎関数の値は等価のはずだが、... 「辺の長さが短くなったら、強制的にH型→I型とI型→H型へと変換する」 ⇒これは数学的にはナンセンス
<p>汎関数微分を厳密かつ、幾何的意味を失うことなく求めることができた</p> <p>新しいポロノイ領域の分割ソフトをつくった</p> <p>繋ぎ変えの数学とは</p>		
<p>更に</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓体積保存項 (*六角柱限定) ✓周長保存項 ✓曲げエネルギー項 <p>公式をつくった.</p> <p>自作の埋込み型ランゲ・クッタソルパーとの併用で計算速度が従来手法より最大</p> <p>300倍</p> <p>高速化できた.</p>	<p>切断すると</p> <p>作ったソフトでは...</p>  <p>中身の詰まった構造もOK!</p> <p>非凸集合でもOK!</p> 	<p>自然な形で、繋ぎ変えが計算されるようになる!</p> <p>更に!</p> <p>3Dの繋ぎ変え問題はもっと複雑だが、同じLogicで3Dの繋ぎ変え問題もクリアできる!</p> <p>完全解決には至らなかったが、部分的には繋ぎ変えの問題を数式で理解できた.</p>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takashi Hayashi, Takeshi Tomomizu, Takamichi Sushida, Masakazu Akiyama, Shin-Ichiro Ei, *Makoto Sato	4. 巻 32
2. 論文標題 Tiling mechanisms of the Drosophila compound eye through geometrical tessellation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 2101-2109.e5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cub.2022.03.046	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 6件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 秋山正和
2. 発表標題 パーテックスダイナミクスモデルによる形態形成の数値モデリングとその数値計算方法に関して
3. 学会等名 第9回岡山応用数学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋山正和, 須志田隆道, 稲木美紀子, 松野健治
2. 発表標題 生物の左右性形成に関する数理的な研究について
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋山正和, 須志田隆道, 稲木美紀子, 松野健治
2. 発表標題 生物の左右性形成に関する数理的な研究について
3. 学会等名 RIMS共同研究（公開型）数値解析が拓く次世代情報社会～エッジから富岳まで～（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masakazu Akiyama, Takanichi Sushida, Mikiko Inaki, Kenji Matsuno
2. 発表標題 A three-dimensional vertex dynamics model for understanding the twisting phenomenon of the hindgut of <i>Drosophila</i>
3. 学会等名 Society for Mathematical Biology Annual Conference (June 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山正和
2. 発表標題 生物の左右性形成に関する数理的研究について
3. 学会等名 2021年度数学会秋季総合分科会の応用数学分科会特別講演(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山正和, 林貴史
2. 発表標題 Tiling mechanisms of the compound eye through geometrical tessellation
3. 学会等名 第54回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山正和, 石原[石田]すみれ, 須志田隆道, 芳賀永
2. 発表標題 ゲル基質上の上皮細胞シートが引き起こす浸透圧勾配依存的なドーム形成とその数理モデル
3. 学会等名 日本応用数理学会2020年年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山正和, 須志田隆道, 稲木美紀子, 松野健治
2. 発表標題 人間の心臓はなぜ左側に偏っているのか? ~ 生物の形の非対称性とその数理 ~
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山正和, 石原[石田]すみれ, 須志田隆道, 芳賀永
2. 発表標題 上皮細胞シートが引き起こす浸透圧勾配依存的なパターン形成とその数理モデル
3. 学会等名 2020年度 (第30回) 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山正和, 石原[石田]すみれ, 須志田隆道, 古澤和也, 芳賀永
2. 発表標題 浸透圧勾配を持つゲル基質上の上皮組織のパターン形成とその数理モデル
3. 学会等名 生命数理研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山正和, 石原[石田]すみれ, 須志田隆道, 芳賀永, 他
2. 発表標題 浸透圧勾配を持つゲル基質上の上皮組織のパターン形成とその数理モデル
3. 学会等名 2019年度応用数学合同研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山正和, 石原[石田]すみれ, 須志田隆道, 古澤和也, 芳賀永, 他
2. 発表標題 ゲル基質上の上皮細胞シートが引き起こす浸透圧勾配依存的なドーム形成とその数理モデル
3. 学会等名 日本応用数学会2019年年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masakazu Akiyama, Makoto Sato, Takashi Hayashi, Shin-Ichiro Ei, Takamichi Sushida
2. 発表標題 The tiling mechanism of the compound eye
3. 学会等名 ICIAM2019 (The 9th International Congress on Industrial and Applied Mathematics) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山正和, 林貴史, 栄伸一郎
2. 発表標題 Tiling mechanism of the compound eye
3. 学会等名 2019年度(第29回)日本数理生物学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

秋山正和 公式オフィシャルサイト
<http://www3.u-toyama.ac.jp/akiyama/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------