1版

様　式　C－１９、F－１９、Z－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ５ 月 １９ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：基盤研究(A)
研究期間：2010～2014
課題番号：２２２４４０１０
研究課題名（和文）微分方程式論からみた生物のパターン形成ー分析から総合へ

研究課題名（英文）Theory of Differential Equations Applied to Biological Pattern Formation--from Analysis to Synthesis

研究代表者
高木　泉（TAKAGI, Izumi）

東北大学・理学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：４０１５４７４４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　35,900,000円

研究成果の概要（和文）：生物の発生過程におけるダイナミックな形態形成を数理モデルを通して理解する上で必要とされる数学理論を整備するため，主に反応拡散方程式と曲面・曲線の運動方程式の解の定性的な性質を研究した．
特に，強い不均一性を許す環境下でのパターン形成が，「位置決め函数」というスカラー量を手がかりに行われることが解明され，これに基づいて生物学上より現実的な形態形成モデルをつくることができる見通しが得られた．

研究成果の概要（英文）：The purpose of this project is to build mathematical theories on reaction-diffusion systems and on the deformation of curves and surfaces, which are necessary to understand, through mathematical models, the dynamic process of morphogenesis in embryonic stages.
In particular, we have succeeded in building a theory on pattern formation in strongly heterogeneous environments, and this will help us devise more biologically realistic models of pattern formation.

研究分野：数物系科学（数学，大域解析学）

キーワード：反応拡散系　パターン形成　不均一媒体　非線型楕円型方程式

１．研究開始当初の背景

生物の発生過程における形態形成は，最初の殆ど一様な状態から出発して，細胞の分裂，移動，分化等を繰り返しながら，やがて極めて複雑な構造が自発的に形成される非常にダイナミックな現象である．細胞や組織の変化は，拡散率の異なる二つ以上の化学物質が反応した結果として出現するそれらの濃度分布がつくるパターンによって位置が決められていると唱えたのはアラン・チューリングであって，1952 年のことであった．これが反応拡散系の一つの起源である．

その後の半世紀以上にわたる数学的研究の発展により，簡単な二成分の反応拡散系でも解は非常に複雑な挙動を示し，出現するパターンも様々であることが分ってきた．一つのモデル方程式系でも，パラメータや初期値に応じて異なるパターンが生成されるような，パターンの万能生成器とでも呼ぶべきものもある．これは，逆に，定まった完成形に向かって確実に進行しなければならない形態形成を制御する仕組みとしては，擾乱に弱いと云えるであろう．従って，実際の生物の形態形成では，狙ったパターンを実現するために，別の制御機構が加わっているのではないかと考えられる．別の制御機構としては，介在する化学物質が三つ以上になるようなものも考えられるが，場の変形エネルギーなどメカニカルな要素を組み合わせることも候補になるであろう．

以上が，本研究を開始した当初の問題意識である．

２．研究の目的

生物の形づくりは非常に複雑な現象である．その理解のためには，背後にある基本原理を抽出し，数理モデルとして定式化し，計算機シミュレーションを行って，実験や観察結果と比較し，モデルの有効性および抽出した原理の正当性を評価することが重要である．また，生物学的に説得力のあるモデルはある程度複雑なものとならざるを得ないから，その数値解析や数学解析の技法も高度化させる必要がある．本研究では，そのための数学的理論を発展させる目的で，以下のことに取組む：

(1) 現在までに個別・特殊な状況下で新しい非線型現象を発見することに重点をおいて研究された諸成果を整理し体系化して見通しをよくし，複雑な生命現象をより正確に理解するための数学的基盤を整備する．

(2) それらの知見をもとに，より現実的な数理モデルを提案し，それを数学的に厳密に，また実験等を通して検証する．

３．研究の方法

(1) 非線型偏微分方程式論，反応拡散方程式，曲面・曲線の変形理論を専門とする解析学者，幾何学者からなる研究組織を構築する．必要に応じて数値解析学の専門家を研究協力者として加える．定期的なセミナーや研究集会を開催し，研究分担者，連携研究者間の連絡と情報の共有化を図る．

(2)研究対象は，主に，①パターン形成の概念的モデルの代表として知られるギーラーとマインハルトの活性因子・抑制因子系，フィッツヒュー・南雲方程式系などの二成分系，並びにその拡張である三成分系，②ケラーとシーゲルの走化性モデルとその拡張系，③曲線や曲面の（曲げエネルギーによる）変形，などとする．

(3)特に，ヒドラの頭部再生実験と数理モデルのシミュレーションとの比較を行い，モデルの精密化を検討する．

４．研究成果

(1) 単独の反応拡散方程式に対する特異摂動問題の研究.

非線型項が未知函数の冪乗であるような典型的な方程式に斉次ノイマン境界条件を課した問題において，拡散係数が非常に小さいときの解の漸近挙動を考察した．定数係数の場合には，最もエネルギーの小さい解は，境界上のただ一点の近傍にその分布が集中すること，その集中点は境界の平均曲率が最も大きくなる点の近傍にあることが 20 年以上前に証明されている．

本研究では，係数がすべて空間変数に依存する場合でも，同様に解の集中現象が起ることを極めて一般の状況で証明した．さらに，領域の幾何学的な量によって集中点の位置が決まる定数係数の場合と異なり，変数係数の場合は，「位置決め函数」と云う方程式中の係数をすべて用いて定義されるスカラー函数の値を最小にする点として特徴づけられる．ただし，領域の影響もあって，位置決め函数の最小値とそれを境界上に制限したときの最小値を較べて，全体の最小値のほうが境界上の最小値の半分よりも ①小さいときに，領域の内部に集中点が現れ，②大きいときには，領域の境界上に集中点が現れる．

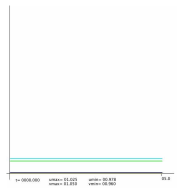
これは，生命現象のように環境が均一でないときのパターン形成を研究する上で，不均一性がパターンをどのように決めるかを判定する手がかりを与える重要な結果である．

(2) 不均一媒質におけるパターン形成モデルの精密化の研究.

ギーラーとマインハルトは彼らの提唱した活性因子・抑制因子系を用いてヒドラの頭部再生実験や移植実験を計算機シミュレーションによって説明しようと試みた．彼らの数値解をみると，実は，頭部附近で反応係数が非常に大きくなっており，頭部附近由来の組織が移植後もその性質を保存しているために，頭部の出現を誘導すると云う説明である．

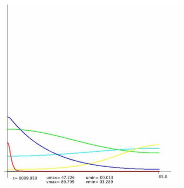
そうすると頭部附近の反応係数を大きくするメカニズムを明らかにする必要がでてくる．本研究では，(1) で発見した位置決め

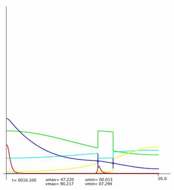
函数を利用して，二段階モデルを提唱した．これは，①各細胞に蓄えられた反応速度に関する（ミクロな）情報をもとに，それぞれの細胞の反応係数を速やかに決定する揺らぎの拡大過程と②拡散と反応の競合によってマクロなパターンを形成する過程，から成るもので，ミクロな情報の不均一性を拡大して係数に反映させ，位置決め函数の不均一性を拡大している．



左図のようにほぼ一様な，しかし，小さな不均一性がある状態から出発し，

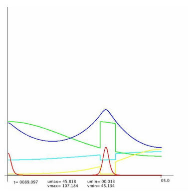
比較的短時間で，（頭部の位置に相当する）区間の端点に集中する状態に落ち着く．これが正常なヒドラに対応する．





この状態から，頭部附近に由来する組織を移植する（中央右側にもう一つの小さい集中部位が出現する）．

やがて区間の端点と内点の二箇所に集中する定常状態に落ち着き，移植された頭部附近由来の組織から頭部が形成されると解釈することができる．



今後，このモデルの生物学的妥当性を実験と比較して検証する必要がある．

(3)曲線・曲面の運動に関する研究.

曲面の変形の詳細な理論的解析は，技術的な困難を伴うため，まず，平面内の曲線の運動について考察し，次の二点を示した．①曲率の二乗積分と曲線の長さとの和として定義される汎函数に対する勾配流によって運動が支配される無限の長さをもつ平面開曲線の挙動を考察し，勾配流がすべての時刻に対して存在することを示し，さらに時間に関する適当な部分列にそった曲線のダイナミクスを明らかにした．②汎函数に対する勾配流方程式の解が，時間を無限大とするときに，定常解に収束することを証明するための一般論を構築した．さらに，ある幾何学的発展方程式にその挙動を支配される平面内の開曲線に幾つかの境界条件を課した場合に，この結果を適用し，定常解への収束を示すことに成功した．

n 次元超曲面の平均曲率の 2 乗積分で定義される汎函数を，超曲面の面積とそれが囲む体積が一定であると云う制約条件の下で考える変分問題を Helfrich 変分問題といい，対応する勾配流を Helfrich 流という．Helfrich 流の存在については，従来は n が 2 以下の場合に限り示されているが，本研究により，一般次元の場合の存在が証明された．一方，曲線の運動に関る結び目のエネルギーの一つに Möbius エネルギーがある．このエネルギーは，Möbius 変換によって不変である．長澤は，Möbius エネルギーが Möbius 不変な 3 つの部分に分解されることを示した．この分解のおかげで，変分公式の導出が容易になり，様々な函数空間上での評価が可能になった．

(4)多成分の反応拡散系のダイナミクスに関する研究.

三成分 FitzHugh-Nagumo 方程式系を考察し，二種類のスケールに対して，空間１次元定常パルス解の存在とその安定性を明らかにした．その結果，三種類の分岐が起こることを確認した．①ドリフト分岐（定常パルス解から進行パルス解が分岐），②ホップ分岐（定常パルス解から振動パルス解が分岐），③サドル-ノード分岐（定常パルス解がターンして安定性を交換する）．さらに，これらの三つの特異点での線形化問題の固有函数，共役問題の固有函数などの構成を行い，それを基に特異点近傍での発展方程式の解のダイナミクスを解析した．使った手法は繰り込み群などを利用した縮約理論である．

(5)解に特異性が形成される方程式に関する研究.

走化性モデルの解のように，有限時間で解の最大値が発散するものは，集中現象の一つの極限であり，非常に特徴的なパターンと云える．

その方面の基礎研究として，藤田型方程式と呼ばれる比較的単純な形をした非線型拡散方程式の解の構造に関して系統的に研究した．滑らかなホモクリニック軌道で近似できるような特異ホモクリニック軌道のことを到達可能であるという．到達可能であるための条件を特異定常解との交点数の議論を用いて調べ，到達不可能なホモクリニック軌道の存在を明らかにした．また，フィッシャー方程式に対し，空間的にゆっくりと減衰する初期値に対する界面の挙動について調べ，ハミルトン・ヤコビ方程式との関連を明らかにした．

走化性モデルを想定した退化移流拡散方程式に対し，非線型拡散指数の臨界値に着目し，これまでよく研究されてきた二種類の臨界指数の間の値を指数とする場合を考察し，初期値の全質量とエントロピー汎函数のある冪乗凸結合によって弱解の大域的挙動が分類されることを明らかにし，その臨界値が一般型 Hardy-Littlewood-Sobolev の不等式の最良定数で陽に表示されることを示した．

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　41　件）

① A. Marciniak-Czochra, M. Nakayama and I. Takagi, “Pattern formation in a diffusion-ODE model with hysteresis”, Differential and Integral Equations 28 (2015), 655-694. 査読有

② M. Novaga and S. Okabe, “Convergence of equilibrium of gradient flows defined on planar curves”, J. Reine Angew. Math. (2015), 印刷中，査読有

③ M. Novaga and S. Okabe, “Curve shortening-straightening flow for non-closed planar curves with infinite length”, J. Differential Equations 256 (2014), 1093-1132. 査読有

④ A. Ishizeki and T. Nagasawa, “A decomposition theorem of the Moebius energy I: Decomposition and Moebius invariance”, Kodai Math. J. 37 (2014), 737-754. 査読有

⑤ Mayuko Iwamoto, Daishin Ueyama and Ryo Kobayashi, “The advantage of Mucus for adhesive locomotion in gastropods”, J. Theoretical Biology, 353 (2014), 133-141. 査読有

⑥ Peter Polacik and Eiji Yanagida, “Global unbounded solutions of the Fujita equation in the intermediate range”, Math. Ann. 360 (2014), 255-266. 査読有

⑦ S. Yamada, “Convex bodies in Euclidean and Weil-Peterson geometries”, Proc. Amer. Math. Soc. 142 (2014), 603-616. 査読有

⑧ J.-S. Guo, H. Ninomiya, M. Shimojo and E. Yanagida, “Convergence and blow-up of solutions for a complex-valued heat equation with a quadratic nonlinearity”, Trans. Amer. Math. Soc. 365 (2013), 2447-2467. 査読有

⑨ M. Mizuno and T. Ogawa, “Regularity and asymptotic stability for the Keller-Segel system of degenerate type with critical nonlinearity”, J. Math. Sci. Univ. Tokyo, 20 (2013), 1-59. 査読有

⑩ Fang Li and Kimie Nakashima, “Transition layers for a spatially inhomogeneous Allen-Cahn equation in multi-dimensional domains”, Discrete and Continuous Dynamical Systems – Series A, 32(2012), 1391-1420. 査読有

⑪ C.-C. Chen, L.-C. Hung, M. Mimura and D. Ueyama, “Exact traveling wave solutions of three species competition-diffusion systems”, DCDS-B 17 (2012), 2653-2669. 査読有

⑫ H. Takaichi, I. Takagi and S. Yotsutani, “Global bifurcation structure on a shadow system with a source term—representation of all solutions”, Discrete Contin. Dyn. Syst. Supplements 2011, Dynamical systems, differential equations and applications. 8th AIMS Conference. Suppl. Vol. II, 1344-1350. 査読有

⑬ I. Takagi and K. Suzuki, “On the role of basic production terms in an activator-inhibitor system modeling biological pattern formation”, Funkcialaj Ekvacioj 54 (2011), 237-274. 査読有

〔学会発表〕（計　93　件）

① 高木　泉，生物の形づくりの数理，日本数学会 2015 年年会，企画特別講演，2015 年 3 月 24 日，明治大学駿河台キャンパス

② I. Takagi and H. Yamamoto, “Role of spatial heterogeneity in pattern formation”, Mini-Symposium “Challenges in mathematical modeling of pattern formation in developmental biology” in JSMB/SMB 2014 meeting, 2014 年 7 月 30 日，大阪コンベンションセンター.

③ I. Takagi, “Point-condensation phenomenon in a reaction-diffusion system: geometry of domain vs heterogeneity of media”, Pacific Rim Conference on Mathematics 2013, 2013 年 7 月 3 日，札幌.

④ 池田榮雄，“Dynamics of front solutions in heterogeneous diffusive media” 2013 NIMS-KMRS PDE Conference on reaction-diffusion equations for ecology and related problems”, 2013 年 10 月 24 日，KAIST,韓国

⑤ I. Takagi, “Movement of a solution having a single spike on the boundary of a semilinear parabolic equation”, AMS Southeastern Section Meeting, 2012 年 10 月 13 日，Tulane University，米国

⑥ I. Takagi, “Mathematical analysis of patterns generated by reaction-diffusion systems”, Workshop on the role of multiscale structure in biological systems, 2011 年 9 月 26 日，University of Warsaw，ポーランド

⑦ I. Takagi, “Breakdown of pattern formation in activator-inhibitor systems and unfolding of a singular equilibrium”, Partial Differential

Equations in Mathematical Biology, 2010 年 9 月 13 日, Bedlewo Conference Center, ポーランド

〔その他〕
ホームページ等
http://morphos.jp/

6．研究組織
(1)研究代表者
高木　泉（TAKAGI, Izumi）
東北大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：４０１５４７４４

(2)研究分担者
池田　榮雄（IKEDA, Hideo）
富山大学・大学院理工学研究部・教授
研究者番号：　６０１１５１２８

岡部　真也（OKABE, Shinya）
岩手大学・人文社会科学部・准教授
研究者番号：　６０１１５１２８
※平成 22 年度のみ

小川　卓克（OGAWA, Takayoshi）
東北大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：　２０２２４１０７

長澤　壯之（NAGASAWA,Takeyuki）
埼玉大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：　７０２０２２２３

柳田　英二（YANAGIDA, Eiji）
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：　８０１７４５４８

(3)連携研究者
上山　大信（UEYAMA, Daishin）
明治大学・理工学部・准教授
研究者番号：　２０３０４３８９

岡部　真也（OKABE, Shinya）
東北大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：６０１１５１２８
※　平成２３年度より２６年度まで

中島　主恵（NAKASHIMA, Kimie）
東京海洋大学・海洋科学部・准教授
研究者番号：　１０３１８８００

山田　澄生（YAMADA, Sumio）
学習院大学・理学部・教授
研究者番号：　９０３９６４１６