

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34316

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26287025

研究課題名(和文) 生命科学に表れる散逸系数理モデルの数学的基盤の構築と応用

研究課題名(英文) Mathematical foundations and applications in dissipative models arising in life science

研究代表者

森田 善久 (Morita, Yoshihisa)

龍谷大学・理工学部・教授

研究者番号：10192783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,900,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 細胞に極性が生じるメカニズムを記述する数理モデルについて研究を行い、極性に対応する空間パターンの安定性を解析する数学的手法を確立した。また、細胞質を想定した領域で拡散する2種の生化学物質が、細胞膜に対応する領域の境界で質量保存する交換が起きるモデルについて、空間パターンの発生が起こる数学的条件を明らかにした。(2) 細胞接着の現象を記述するモデル方程式について、その解を数値的に効率よく計算する新しい手法を確立した。(3) ウイルス感染の実験系のデータをもとに、これまでの感染モデルを検討し、時間遅れの効果を取り入れたデータをより反映するモデルに改良した。

研究成果の概要(英文)：(1) We established a mathematical method analyzing spatial patterns in some models of cell polarity. Moreover, we gave a condition allowing the instability of uniform states in a model of conserved diffusion systems coupled on the boundary. (2) We proposed a numerically efficient scheme for simulations of cell-cell adhesion model. (3) We improved an infectious model of virus by taking a delay effect into account and verified that the model matches experimental data.

研究分野：応用数学

キーワード：反応拡散系 パターン形成 安定性 分岐解析 固有値比較の原理 細胞極性モデル 細胞接着モデル  
ウイルス感染モデル

1. 研究開始当初の背景

生命現象は実験手法の格段の進歩によって膨大なデータが得られるようになった。しかし、その現象が起こる原因の解明には理論的な視点からの考察も要求される。そのためには有効な数理モデルが欠かせない。数理モデルを数学的に研究することで、数学分野への貢献のみならず、モデルの数理的構造・性質を明らかにすることによってモデリングに役立つ指針を与えることが期待できる。

2. 研究の目的

生命現象の数理モデルで基盤となるモデルの構築と、数学的解析基盤を構築することを目的とする。特に、細胞極性に関連した保存則のある反応拡散モデルや、細胞接着のモデル方程式、実験室で観測される細胞内のウイルス感染のモデル方程式に適用できる近似理論や、解析手法を発展させることを目的とする。

3. 研究の方法

主要な課題毎にチームを組み、そのチームが主体となってセミナー、研究打ち合わせの会合を開き研究を進めていく。また、国内外で関連した研究に取り組んでいる研究者を招聘してセミナー、研究会を開催して研究の推進に役立てる。

4. 研究成果

(1) 保存則のある細胞極性の数理モデル方程式について森田と神保が中心になって研究を行い、以下のような結果を得た：保存則をもつあるクラスの反応拡散方程式系は、適当な変換で一般化されたフェイズフィールド方程式系の形に書き直され、初期値問題の解は定常問題の解に漸近することがリヤプノフ関数を用いることによって証明された。また、独自に発展させた固有値比較の原理を応用して、安定な定常解の空間形状に制約があることを証明した。さらに空間1次元の場合だが、解の空間形状を特徴付ける結果も得ることができた。これらの成果は、今後保存則を持つ反応拡散モデルの研究に指針を与えるものとして期待される。

(2) 細胞極性モデルには、(1)で研究したタイプと異なるモデルも提案されている。四ツ谷を中心に、そのモデル方程式の定常解を研究し、楕円積分を用いた解析によって、その存在する条件や解の分岐構造について詳細な結果を得た。拘束条件のある解の分岐構造を完全に決定するのは非常に難しい問題なので、そのインパクトは大きい。

(3) 森田と坂元は、細胞内を想定して領域を2種類の生化学物質が拡散し、細胞膜を想定した領域の境界上でこれらの物質が反応するモデルを考え、その数学的な性質を調べた。具体的なモデル方程式に対して、定数定常解

が不安定になる条件(分岐が起こる条件)をパラメータ空間で決定した。非線形境界条件をもつ拡散系の研究に貢献をする成果である。

(4) 村川を中心に細胞接着のモデルが研究され、実験で観察される現象を記述するモデル方程式が提案された。一方、このようなモデル方程式は退化型の非線形拡散方程式になっているため、数値計算の手間がかかる。そこで急速反応極限の理論を適用して、計算を格段に速くするスキームを構築した。今後このスキームを利用した研究が発展することが期待できる成果である。

(5) 岩見が中心になって、実験室内でHIVなどのウイルスが感染する仕組みを記述する数理モデルの研究に取り組んだ。細胞核内で起こっている観測できない感染過程について、統計的な実験データの分析からある種の遅れの効果を入れると数理モデルで記述できることを示した。数理モデルの重要性を実験系の研究者に印象付ける成果である。

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 35件)

- ① E. Latos, T. Suzuki, and Y. Morita, Stability and spectral comparison of a reaction-diffusion system with mass conservation, J. Dyn. Differ. Equ. (2018), 印刷中(査読有) 10.1007/s10884-018-9650-6
- ② Y. Morita and K. Sakamoto, A diffusion model for cell polarization with interactions on the membrane, Japan J. Indust. Appl. Math. Vol. 35 (2018), 261-276 (査読有) 10.1007/s13160-017-0290-8
- ③ J.-L. Chern, Y. Morita, T.-T. Shieh, Asymptotic behavior of equilibrium states of reaction-diffusion systems with mass conservation, J. Differ. Equ. Vol. 264 (2018), 550-574(査読有) 10.1016/j.jde.2017.09.015
- ④ H. Murakawa, An efficient linear scheme to approximate nonlinear diffusion problems, Japan J. Indust. Appl. Math, Vol. 35 (2018), 71-101(査読有) 10.1007/s13160-017-0279-3
- ⑤ K. Kitagawa, S. Nakaoka, Y. Asai, K. Watashi, S. Iwami, A PDE multiscale model of hepatitis C virus infection can be transformed to a system of ODEs, J. Theor. Biol. Vol. 448 (2018), 80-85 (査読有) 10.1016/j.jtbi.2018.04.006
- ⑥ S. Iwami (7名の3番目), Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax

- expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 115 (2018), E1269-E1278 (査読有) 10.1073/pnas.1715724115
- ⑦ K. Kuto, T. Mori, T. Tsujikawa and S. Yotsutani, Global solution branches for a nonlocal Allen-Cahn equation, J. Differ. Equ. Vol. 264 (2018), 5928-5949 (査読有) doi.org/10.1016/j.jde.2018.01.025
- ⑧ S. Jimbo and Y. Morita, Nonlocal eigenvalue problems arising in a generalized phase-field-type system, Japan J. Indust. Appl. Math. Vol. 34 (2017), 555-584 (査読有) 10.1007/s13160-017-0254-z
- ⑨ M. Molati and H. Murakawa, An efficient linear numerical scheme for the Stefan problem, the porous medium equation and nonlinear cross-diffusion systems, Proceedings of Equadiff 2017 Conference, Vol. 1 (2017), 305-314 (査読有) <http://library.utia.cas.cz/separaty/2017/AS/rezunenko-0487969.pdf>
- ⑩ E. Mainini, H. Murakawa, P. Piovano, U. Stefanelli, Carbon-nanotube geometries as optimal configurations, Multiscale Modeling & Simulation: A SIAM Interdisciplinary Journal, Vol. 15 (2017), 1448-1471 (査読有) 10.1137/16M1087862
- ⑪ H. Murakawa, A linear finite volume method for nonlinear cross-diffusion systems, Numer. Math. Vol. 136 (2017), 1-26 (査読有) 10.1007/s00211-016-0832-z
- ⑫ S. Iwami (8名の7番目), Number of infection events per cell during HIV-1 cell-free infection, Scientific Reports, Vol. 7 (2017), 6559-6559 (査読有) 10.1038/s41598-017-03954-9
- ⑬ S. Iwami (6名の6番目), A highly pathogenic simian/human immune-deficiency virus effectively produces infectious virions compared with a less pathogenic virus in cell culture, Theoretical Biology and Medical Modelling, Vol. 14 (2017) 9-9 (査読有) 10.1186/s12976-017-0055-8
- ⑭ K. Kuto, T. Mori, T. Tsujikawa, S. Yotsutani, Secondary bifurcation for a nonlocal Allen-Cahn equation, J. Differ. Equ. Vol. 263 (2017), 2687-2714 (査読有) 10.1016/j.jde.2017.04.010
- ⑮ J.-L. Chern, S. Yotsutani, N. Kawano, A Note on the Uniqueness and Structure of Solutions to the Dirichlet Problem for Some Elliptic Systems, Proceedings of EQUADIFF 2017 Conference, Vol. 1 (2017), 283-286 (査読有) <http://library.utia.cas.cz/separaty/2017/AS/rezunenko-0487969.pdf>
- ⑯ J.-S. Guo, Y. Morita, S. Yotsutani, Self-similar solution for a quenching problem with spatially dependent nonlinearity, Nonlinear Analysis, Vol. 147 (2016), 45-62 (査読有) 10.1016/j.na.2016.08.026
- ⑰ S. Jimbo and K. Kurata, Asymptotic behavior of eigenvalues of the Laplacian on a thin domain under the mixed boundary condition, Indiana Univ. Math. J. Vol. 65 (2016), 867-898 (査読有) 10.1512/iumj.2016.65.5831
- ⑱ Y. Morita and N. Shinjo, Reaction-diffusion models with a conservation law and pattern formation, Josai Mathematical Monographs Vol. 9 (2016) 177-190 (査読有) 10.20566/13447777\_9\_177
- ⑲ S. Iwami (9名の9番目), Quantifying the effect of Vpu on the promotion of HIV-1 replication in the humanized mouse model, Retrovirology Vol. 13 (2016), 23 (査読有) 10.1186/s12977-016-0262-2
- ⑳ S. Nakaoka, S. Iwami and K. Sato, Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network, J. Math. Biol. Vol. 72 (2016), 909-938 (査読有) 10.1007/s00285-015-0940-x
- 21 Y. Morita and N. Shinjo, A weakly coupled system of advection-reaction and diffusion equations in physiological gas transport, Japan J. Indust. Appl. Math. Vol. 32 (2015) 437-463 (査読有) 10.1007/s13160-015-0174-8
- 22 M. Kuwamura and Y. Morita, Perturbations and dynamics of reaction-diffusion systems with mass conservation, Physical Review E, Vol. 92 (2015) 012908 (査読有) 10.1103/PhysRevE.92.012908
- 23 森田善久, 変分的構造を持つ反応拡散系と安定性解析, RIMS Kokyuroku, Vol. 1979 (2015), 1-36 (査読無) <http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~kyodo/kokyuroku/contents/pdf/1979-01.pdf>
- 24 S. Jimbo and E. Ushikoshi, Hadamard variational formula for the eigenvalue of the Stokes equations with the Dirichlet boundary conditions, Far East J. Math. Sci. Vol. 98 (2015), 713-739 (査読有) 10.17654/FJMSNov2015\_713\_739
- 25 S. Jimbo, Eigenvalues of the Laplacian

- in a domain with a thin tubular hole, *J. Elliptic Parabol. Equ.* Vol.1(2015), 137-174 (査読有) 10.1007/BF03377373
- 26 C.-N. Chen, S. Jimbo and Y. Morita, Spectral comparison and gradient-like property in the FitzHugh-Nagumo type equations, *Nonlinearity* Vol.28 (2015) 1003-1016 (査読有) 10.1088/0951-7715/28/4/1003
- 27 H. Murakawa and H. Togashi, Continuous models for cell-cell adhesion, *J. Theor. Biol.* Vol.374 (2015), 1-12 (査読有) 10.1026/j.jtbi.2015.03.002
- 28 H. Murakawa, Numerical solution of nonlinear cross-diffusion systems by a linear scheme, *Adv. Stud. Pure Math.* Vol.64 (2015), 243-251 (査読無) <https://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/e041>
- 29 Y. Kakizoe, and S. Iwami, Exploring the conserved quantity of viral infection model with periodical cell removal, *Japan J. Indust. Appl. Math.* Vol.32 (2015), 1-9 (査読有) 10.1007/s13160-015-0187-3
- 30 S. Iwami (8名の8番目), A conservation law for virus infection kinetics in vitro, *J. Theoretical Biology* Vol.376 (2015), 39-47 (査読有) 10.1016/j.jtbi.2015.03.034
- 31 K. Sakamoto, Destabilization/Stabilization of Diffusion System and Boundary Flux, *RIMS Kokyuroku* Vol.1924 (2014), 30-54 (査読無) <http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~kyodo/kokyuroku/contents/pdf/1924-04.pdf>
- 32 H. Murakawa, Error estimates for discrete-time approximations of nonlinear cross-diffusion systems, *SIAM J. Numer. Anal.* Vol.52 (2014), 955-974 (査読有) 10.1137/130911019
- 33 D. Hilhorst and H. Murakawa, Singular limit analysis of a reaction-diffusion system with precipitation and dissolution in a porous media, *Networks and Heterogeneous Media*, Vol.9 (2014), 669-682 (査読有) 10.3934/nhm.2014.9.669
- 34 H. Murakawa, Cross-diffusion systems: RDS approximation and Numerical analysis, *RIMS Kokyuroku* Vol.1924 (2014), 21-29 (査読無) <http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~kyodo/kokyuroku/contents/pdf/1924-03.pdf>
- 35 Y. Kakizoe, and S. Iwami, Mathematical modeling of multi-drugs therapy: a challenge for determining the optimal combinations of antiviral drugs, *Theoretical and Biology Medical Modeling* Vol.11 (2014), 41 (査読有) 10.1186/1742-4682-11-41
- [学会発表] (計 36件)
- ① Y. Morita, "Entire solutions to a reaction-diffusion equation in multiple semi-infinite intervals with a junction", International Conference on Nonlinear Analysis and its Applications, 2018.
- ② Y. Morita, "Turing-type instability of diffusion equations with mass transport through the boundary", The Third International Conference on the Dynamics and Differential Equations: Fundamentals and Developments, 2018.
- ③ S. Jimbo, "Eigenvalue problem of the Laplacian in a domain with a thin tubular hole", The Third International Conference on the Dynamics and Differential Equations: Fundamentals and Developments, 2018.
- ④ S. Jimbo, "Y-shaped graph and time entire solutions of a semilinear parabolic equation", Differential Equations and Networks, 2018.
- ⑤ Y. Morita, "Dynamical law of weakly interacting fronts in the FitzHugh-Nagumo system", International Workshop on Nonlinear Analysis and Reaction-Diffusion Equations, 2017.
- ⑥ Y. Morita, "Weakly interacting fronts and standing waves in the FitzHugh-Nagumo system", Equadiff 2017, 2017.
- ⑦ Y. Morita, "Localized patterns in a reaction-diffusion system with mass conservation", Equadiff 2017, 2017.
- ⑧ H. Murakawa, "Fast reaction limit: classification and analysis", ReaDiNet 2017: International Conference on Mathematical Biology, 2017.
- ⑨ H. Murakawa, "Modeling of cell-cell adhesion and its application", Reaction-Diffusion Systems and Mathematical Modelling in Biology, 2017.
- ⑩ H. Murakawa, "An efficient linear scheme for the Stefan problem, the porous medium equation and nonlinear cross-diffusion systems", Equadiff 2017, 2017.
- ⑪ S. Iwami, "Quantification of virus infection in cell culture", A3-NIMS joint workshop on mathematical biology, 2017.
- ⑫ S. Iwami, "Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against HCV infection", The 18th

- RIES-HOKUDAI international symposium, 2017.
- ⑬ S. Iwami, “HCV entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments” Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data, 2017.
- ⑭ S. Yotsutani, “Global bifurcation and continuation for a nonlocal Allen-Cahn equation, MIMS International Conference on “Reaction-diffusion system, theory and applications”, 2017.
- ⑮ Y. Morita, “Planar standing waves of the FitzHugh-Nagumo system”, 9th European Conference on Elliptic and Parabolic Problems, 2016.
- ⑯ Y. Morita, “Spectral comparison in a generalized phase-field type system”, The 11th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 2016.
- ⑰ Y. Morita, “Localized patterns in Reaction-diffusion systems with mass conservation”, Mathematics of Pattern Formation, 2016.
- ⑱ Y. Morita, “Localized patterns in reaction-diffusion systems with conservation property”, Reaction-Diffusion Systems in Mathematics and Biomedicine, 2016.
- ⑲ K. Sakamoto, “An elementary analysis of boundary interactions and bulk diffusion systems”, International Conference on Reaction Diffusion Equations and their Applications to the Life, Social and Physical Sciences, 2016.
- ⑳ K. Sakamoto, “Bulk Reaction versus Boundary Flux in diffusive systems”, 2016 年日本数理生物学会年会, 2016.
- 21 S. Yotsutani, “Cross diffusion models in population biology, The 11th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 2016.
- 22 S. Jimbo, “Y-shaped graph and time entire solutions of a semilinear parabolic equation”, Geometry of solutions of PDE’s and its related inverse problem, 2016.
- 23 H. Murakawa, “A modified model of cell-cell adhesion”, ALGORITHM 2016 Conference on Scientific Computing, 2016.
- 24 Y. Morita, “Weakly interacting front dynamics in the FitzHugh-Nagumo system”, Asymptotic Problems: Elliptic and Parabolic Issue, 2015.
- 25 H. Murakawa, “Modeling and analysis of cell-cell adhesion”, International conference on mathematical modeling and applications 2015 Self-Organization Modeling and Analysis, 2015.
- 26 H. Murakawa, “A modified continuous model for cell-cell adhesion”, 2015 Joint Meeting of JSMB and CJK Colloquium on Mathematical Biology, 2015.
- 27 H. Murakawa, “A linear finite volume method for nonlinear cross-diffusion systems”, Mathematical Biology Conference on Cross-diffusion, chemotaxis, and related problems, 2015.
- 28 Y. Morita, “Gradient-like property and spectral comparison in a mass-conserved reaction-diffusion system”, The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 2014.
- 29 Y. Morita, “Existence and stability of standing wavefronts in FitzHugh-Nagumo equations”, 8th European Conference on Elliptic and Parabolic Problems, 2014.
- 30 森田 善久, 「反応拡散系における保存則とパターン形成」, 2014 年度応用数学合同研究集会, 2014.
- 31 S. Jimbo, “Eigenvalues of the Laplacian in a domain with a thin tubular hole”, 8th European Conference on Elliptic and Parabolic Problems, 2014.
- 32 H. Murakawa, “Reaction-diffusion system approximation and fast reaction limit”, 2nd Slovak-Japan Conference on Applied Mathematics, 2014.
- 33 H. Murakawa, “Reaction-diffusion system approximation: Theory and Applications”, Wyamba International Conference WinC 2014, 2014.
- 34 H. Murakawa, “Mathematical models of cell-cell adhesion: diffusion vs. advection”, The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 2014.
- 35 H. Murakawa, “Semilinear and linear approximations to nonlinear diffusion problems”, The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 2014.
- 36 S. Iwami, “Mechanism-based analysis of drug combination effects on HCV replication in Huh-7 cells”, 9th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, 2014.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森田 善久 (MORITA Yoshihisa)  
龍谷大学・理工学部・教授  
研究者番号：10192783

### (2) 研究分担者

神保 秀一 (JIMBO Shuichi)  
北海道大学・理学研究院・教授  
研究者番号：80201565

坂元 国望 (SAKAMOTO Kunimochi)  
広島大学・理学研究科・教授  
研究者番号：40243547

四ツ谷 晶二 (YOTSUTANI Shoji)  
龍谷大学・理工学部・教授  
研究者番号：60128361

村川 秀樹 (MURAKAWA Hideki)  
九州大学・数理学研究院・助教  
研究者番号：40432116

岩見 真吾 (IWAMI Shingo)  
九州大学・理学研究院・准教授  
研究者番号：90518119