

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：34316

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K05368

研究課題名（和文）細胞接着の数理：理論と応用

研究課題名（英文）Mathematics of cell-cell adhesion: theory and applications

研究代表者

村川 秀樹（Murakawa, Hideki）

龍谷大学・先端理工学部・准教授

研究者番号：40432116

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、細胞接着現象を記述する数理モデルの構築、そのモデルに関連する問題の数値解析・解析を行った。更に、数理モデルを生物の脳神経細胞の構造形成の理解のために応用した。本研究では、数十万から数百万の細胞数からなる組織レベルの巨視的な細胞接着現象を対象としてきたが、当初計画を超えて研究が進展したため、数十から数百程度の細胞数からなる細胞レベルの微視的現象についての数理的研究へと研究を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞同士の接着である細胞接着、細胞が自発的に適切な組織や器官などの構造を作る細胞選別の理解は、生命科学分野における極めて重要な研究課題である。これらの現象を数理的に解明できれば、生物の発生や様々な疾患についてのメカニズムを解明することにつながり、生命科学に与える影響は極めて大きい。本研究では、そのための基盤構築を行った。

研究成果の概要（英文）：In this research, we constructed a mathematical model for the cell-cell adhesion and analyzed the problems related to the model. Furthermore, we applied the mathematical model to elucidate the structure formation of neurons in living organisms. In this work, we have focused on the macroscopic phenomenon at the tissue level, which consists of thousands to millions of cells. Since the research progressed beyond the initial plan, we proceeded to the research on the microscopic phenomenon at the cell level consisting of tens to hundreds of cells.

研究分野：応用数学

キーワード：応用数学 数値解析学 細胞接着 細胞選別 数理モデル

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

多細胞生物のからだを構成する細胞は独立に存在するのではなく、組織の中で統制のとれた集団として周囲と協調しながら活動している。例えば、動物の組織を単細胞に解離し、その細胞を浮遊培養すると再び集まって塊ができる。このような組織の再構築や、個体発生時の臓器形成、成体の組織細胞における機能協調には、2つの必須過程が含まれている。1つは細胞接着であり、もう1つは細胞選別である。細胞の接着なしに多細胞体が形成されることはなく、細胞が選別され、同種の細胞同士が集合し、それらが適切に配置されることにより、組織としてそれぞれの細胞の特有の機能を発揮することができる。また、細胞接着と細胞選別が密接に関係していることが指摘されており、その関係性についての研究が進んでいる。細胞接着は非常に重要なテーマとして細胞生物学、発生生物学において活発に研究が行われている。その重要性にも関わらず、細胞接着に関する数理的アプローチはほとんど無い状態であった。特に、現象を再現できる数理モデルがなかった。この実情を踏まえて、代表者は「細胞接着の数理：実験、モデリング、解析」(基盤(C)、H26-H28、課題番号：26400205)において、細胞接着現象を記述するための数理モデルを提案した。細胞接着現象における定性的な振る舞いを、提案モデルで再現できるか検証する数値実験結果は、いずれも現象を再現するものであった。実測データを基にした定量的数値計算でも、現象を再現する結果が得られ、提案モデルは、定性的にも定量的にも現象を再現できるモデルであることが示唆された。数理モデルの定性的な性質を調べるための数理的基盤を構築する必要と、モデルの有効性、有用性を示すために生命科学の現場における実際の問題の解明に向けた応用を行う必要があった。

2. 研究の目的

本研究の目的の一つは、細胞接着現象およびそれに関連する生命現象を解明するための数理的基盤を確立することである。ここで、数理的基盤の確立とは、解の存在や自由境界の存在などの基本的な性質を証明すること、および、パターン形成のメカニズムを明らかにするための解析的な道具・枠組みを構築することである。本研究は、理論だけ作って応用は現場に任せるという消極的な立場ではない。代表者自身が現場に入り込み、生命科学者との議論を重ねることにより、実際の問題の解明を目指すことがもう一つの目的である。理論から応用まで包括的に研究することにより、細胞接着現象の解明を目指した。

3. 研究の方法

本研究は、理論と応用の2つの側面から成り立つ。理論面では、まず比較的取り扱いやすい1成分問題の解析を行い、じっくりと時間を掛けて基礎を固めたうえで、多方面から2成分問題の解析に取り組むことにした。応用面では、実験系の研究者等との議論を重ね、モデリング、数値計算、実験を用いて実際の現象解明にアプローチした。

4. 研究成果

・数理モデルの再構築

提案済みの細胞接着の数理モデルを現象論的立場から再考し、修正を行った。修正モデルは解析的に、従来のもにより性質の良い形になり、従来モデルにおいて幾分不自然だと思われた数値的振る舞いが解消された。異なる細胞集団の分離、対照的融合、非対称的融合、押込みなど、実験により観察される現象について、実測値を用いた数値実験においてそれらの現象が定量的に再現できることが確認された。更に、提案モデルでは、細胞接着のみでなく、細胞の反発についても自然に導入できることが分かり、多くの数値計算の結果、細胞集団の振る舞いの理解に対して新たな知見を得ることができた。

・数値解析及び解析

本課題における数値計算に関連する、非線形拡散問題に対する数値解法の研究について進展があった。解析的考察により、実装が容易で、計算コストが低く、かつ、高速に精度の良い数値解を得ることができる線形数値解法を提案した。数値実験によって、計算効率(計算精度と計算時間の比)は既存の解法に比べて100倍程度良いことが確かめられた。また、線形解法の誤差解析を行い、最適な誤差評価を得た。

細胞接着の数理モデルに関連する非線形非局所凝集拡散方程式についての数値解析及び数理解析を行った。空間離散化法としては風上型有限体積法を採用した。数値解の非負性及びエネルギー散逸性について解析を行った。数値解の非負性については風上型有限体積法を採用すれば、時間離散化の様々な選択において自然に導出できることが分かった。エネルギー散逸性については、どのような時間離散化でもその性質が成り立つわけではなく、非局所移流項を半分陰的、半分陽的に時間離散化すると、成立することが解析に示された。更に、数値解の有界性などのアプリオリ評価について議論した。細胞接着の数理モデルについては、数値解の有界性を示すことが困難を極めたが、特殊な数値スキームを考えることにより、それが実現できることが分かった。

更に、数値解の可解性、同程度連続性、収束性などについて解析的に証明した。かくして、離散レベルでの可解性、構造の保存性、収束性が示され、これらから直ちに連続問題の可解性及び解の性質が得られた。また、この解析の過程で多成分問題の解析への糸口を見出した。

・応用

本研究で提案した数理モデルを生物の脳神経細胞の構造形成の理解のために応用した。生物の脳の神経細胞はカラム構造と呼ばれる構造を作っている。その構造形成には、数万種類の神経細胞が関連しており、特に、同細胞種間、異細胞種間における細胞接着力の相関が最も重要な役割を果たしているのではないかということが、共同研究者による実験の観測から予測された。このことを検証するために、細胞接着の数理モデルを応用し、数値実験の立場から研究を行った。実際に、野生型を用いた実験、変異体を用いた実験を含め、多くの実験を数値実験により再現することができた。数理モデルでは、細胞接着の相関以外は含まれていないため、本研究成果は、カラム構造形成に細胞接着力の相関が最も重要であるという結論を支持するものである。

・発展

本研究では、数十万から数百万の細胞数からなる組織レベルの巨視的な細胞接着現象を対象としてきた。しかし、細胞接着現象や細胞選別現象を理解する上では、数十から数百程度の細胞数からなる細胞レベルの微視的現象についても研究する必要がある。当初の研究計画が順調に進んだため、研究を更に発展させ、微視的現象についての数理的研究に着手した。そして、「界面張力の違い」と「各細胞の体積保存」という単純な原理のみからなる、微視的現象に対する数理モデルを考案した。原理は単純であるが、実際の細胞接着・選別現象を再現できることが確かめられた。これは、考案したモデルが現象の本質を捉えていることを示唆している。

研究は当初の研究計画以上に順調に進んだ。今後は、解析・数値解析に関する研究をより進展させ、また、細胞個体レベルでのモデリング・応用研究を遂行する。そのために、研究計画を練り直し、3名の研究分担者を加え立案した、基盤研究(B)「細胞接着に関する数理的研究の深化と新展開」(課題番号 20H01823)に研究を引き継いだ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 H. Murakawa	4. 巻 14
2. 論文標題 Fast reaction limit of reaction-diffusion systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. S	6. 最初と最後の頁 1047-1062
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3934/dcdss.2020405	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 Jose A. Carrillo, Hideki Murakawa, Makoto Sato, Hideru Togashi and Olena Trush	4. 巻 474
2. 論文標題 A population dynamics model of cell-cell adhesion incorporating population pressure and density saturation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Theor. Biol.	6. 最初と最後の頁 14-24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2019.04.023	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 該当する
1. 著者名 O. Trush, C. Liu, X. Han, Y. Nakai, R. Takayama, H. Murakawa, J.A. Carrillo, H. Takechi, S. Hakeda-Suzuki, T. Suzuki and M. Sato	4. 巻 39
2. 論文標題 N-cadherin orchestrates self-organization of neurons within a columnar unit in the Drosophila medulla	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 5861-5880
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.3107-18.2019	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 該当する
1. 著者名 M. Molati and H. Murakawa	4. 巻 67
2. 論文標題 Exact solutions of nonlinear diffusion-convection-reaction equation: A Lie symmetry analysis approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.	6. 最初と最後の頁 253-263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cnsns.2018.06.024	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 該当する

1. 著者名 村川秀樹	4. 巻 2094
2. 論文標題 Numerical analysis for nonlinear diffusion problems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 数理解析研究所講究録	6. 最初と最後の頁 16--25
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 無
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 M. Molati and H. Murakawa	4. 巻 1
2. 論文標題 An efficient linear numerical scheme for the Stefan problem, the porous medium equation and nonlinear cross-diffusion systems	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of Equadiff 2017 Conference	6. 最初と最後の頁 305-314
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 該当する

1. 著者名 H. Murakawa	4. 巻 35(1)
2. 論文標題 An efficient linear scheme to approximate nonlinear diffusion problems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn. J. Ind. Appl. Math.	6. 最初と最後の頁 71-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13160-017-0279-3	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 E. Mainini, H. Murakawa, P. Piovano and U. Stefanelli	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 Carbon-nanotube geometries as optimal configurations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Multiscale Modeling and Simulation: A SIAM Interdisciplinary Journal	6. 最初と最後の頁 1448-1471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1137/16M1087862	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 該当する

1. 著者名 M. Iida, H. Monobe, H. Murakawa and H. Ninomiya	4. 巻 263(5)
2. 論文標題 Immovable, moving and vanishing interfaces in fast reaction limit	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Differential Equations	6. 最初と最後の頁 2715-2735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jde.2017.04.009	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 H. Murakawa	4. 巻 136(1)
2. 論文標題 A linear finite volume method for nonlinear cross-diffusion systems	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Numer. Math.	6. 最初と最後の頁 1-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00211-016-0832-z	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 Bailo Rafael, Carrillo Jose A., Murakawa Hideki, Schmidtchen Markus	4. 巻 30
2. 論文標題 Convergence of a fully discrete and energy-dissipating finite-volume scheme for aggregation-diffusion equations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mathematical Models and Methods in Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 2487 ~ 2522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/s0218202520500487	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 該当する

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 30件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞間接着の親和性とモザイクパターン：モデリングと解析
3. 学会等名 反応拡散系と実験の融合3 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞の数理
3. 学会等名 龍谷大学武蔵野大学連携シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞接着パターンの数理解析
3. 学会等名 第16回 生物数学の理論とその応用 ~ 生命現象の定量的理解に向けて ~ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Fast reaction limit of reaction-diffusion systems and approximations of nonlinear diffusion problems
3. 学会等名 Minami Osaka Applied Mathematics Seminar, 南大阪応用数学セミナー (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 反応拡散系の急速反応極限と非線形拡散問題の 反応拡散系近似・線形近似
3. 学会等名 応用数学勉強会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Mathematics of cell-cell adhesion
3. 学会等名 RIMS Workshop: "Pattern formation and defects in biology and materials science" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 A population dynamics model of cell-cell adhesion and its numerical analysis
3. 学会等名 European Numerical Mathematics and Advanced Applications Conference 2019 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞選別現象を理解するための巨視的モデルと微視的モデル
3. 学会等名 非線形偏微分方程式の理論と応用(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Macro- and microscopic models for cell-cell adhesion
3. 学会等名 Recent Advances in Nonlocal Kinetic, Fluid and Diffusive PDEs (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Modeling and numerical analysis for cell-cell adhesion
3. 学会等名 ICIAM2019, 9th International Congress on Industrial and Applied Mathematics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Numerical analysis for nonlinear nonlocal aggregation-diffusion equations
3. 学会等名 Mini-workshop on Nonlinear Diffusion Problems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞接着・細胞選別の理解に向けた数理的アプローチ
3. 学会等名 医数物連携勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 A population dynamics model of cell-cell adhesion and its applications
3. 学会等名 Karlstad Applied Analysis Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Applications of a population dynamics model of cell-cell adhesion
3. 学会等名 Journé d'Analyse Non Lineaire (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 An efficient linear scheme for nonlinear diffusion problems
3. 学会等名 The Seventh China-Japan-Korea Joint Conference on Numerical Mathematics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 A continuous model of cell-cell adhesion and its applications
3. 学会等名 Czech-Japanese Seminar in Applied Mathematics 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 A mathematical model of cell-cell adhesion and its application
3. 学会等名 The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Mathematical Modeling of Cell-cell Adhesion and its Applications
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of 70th JSCB and 51st JSDB (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 急速反応極限, 反応拡散系近似, 線形近似
3. 学会等名 反応拡散系のパターンダイナミクス2 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞選別現象解明のための個体群動態モデルと表面張力モデル
3. 学会等名 非線形現象の数値シミュレーションと解析2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞選別を理解するための個体群動態モデルと表面張力モデル
3. 学会等名 反応拡散系と実験の融合 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 反応拡散系の急速反応極限とその応用
3. 学会等名 Nonlinear Evolutionary PDEs and their Equilibrium States II -In honor of the retirement of Professor Yoshio Yamada- (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞間接着の数理モデルとその応用
3. 学会等名 第15回 生物数学の理論とその応用 --次世代の数理科学への展開-- (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 Mathematical modeling of cell-cell adhesion and its applications
3. 学会等名 日本応用数理学会2018年度年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 急速反応極限問題：解析と応用
3. 学会等名 京都大学談話会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Fast reaction limit : classification and analysis
3. 学会等名 ReaDiNet 2017: International Conference on Mathematical Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Modeling of cell-cell adhesion and its application
3. 学会等名 Reaction-Diffusion Systems and Mathematical Modelling in Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 Classification and analysis of fast reaction limit problems
3. 学会等名 Ito Workshop on Partial Differential Equations (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H. Murakawa
2. 発表標題 An efficient linear scheme for the Stefan problem , the porous medium equation and nonlinear cross-diffusion systems
3. 学会等名 Equadiff2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞間接着の数理モデル
3. 学会等名 自己組織化研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 細胞間接着の親和性と細胞パターン形成：数理的アプローチ
3. 学会等名 反応拡散系と実験の融合（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 急速反応極限問題の解析
3. 学会等名 金沢解析セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 Numerical analysis for nonlinear diffusion problems
3. 学会等名 RIMS共同研究 数値解析学の最前線 - 理論・方法・応用 -（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村川秀樹
2. 発表標題 急速反応極限問題の分類と解析
3. 学会等名 RIMS共同研究 非線形現象と反応拡散方程式 (招待講演)
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

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			
フランス	Universite de Paris-Sud	Sorbonne Universite		
英国	Imperial College London			
レソト	National University of Lesotho			
Italy	Universita degli Studi di Genova			
Austria	University of Vienna			