

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18540152

研究課題名 (和文) 生体现象の数理解析とシミュレーション

研究課題名 (英文) Mathematical analysis for phenomena in the living body and its simulation

研究代表者

星野 弘喜 (HOSHINO HIROKI)

藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授

研究者番号：80238740

研究成果の概要：生体现象、特に悪性腫瘍細胞の結合組織への浸潤を記述した数学モデルに対する理論解析および数値シミュレーションを行った。これまで数値計算的にさまざまな進行波解が得られていたが、今回の研究において、滑らかな進行波解の存在に対する解析的な証明を与えるとともに漸近的性質を調べた。また広い意味での生命現象の数理解析を目指し、侵入現象に対する進行波解や競争系に対する解の遷移層などのパターン形成の解明を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	630,000	3,930,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・数学一般 (含確率論・統計数学)

キーワード：数理モデル・非線形現象・浸潤・進行波・相平面解析・数値シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

生体は遺伝子情報から導かれた非線形の制御構造を備えていると考えられているが、生体機能の数理解析を提出し、数理解析やシミュレーションを通して医療の現場に還元する学問は、少なくとも我が国においては未発達であると思われる。

生体内における非線形現象、とりわけ悪性腫瘍の浸潤や腫瘍血管新生・創傷治癒などの現象を数理解析モデル化してその理論解析および数値実験を行う。本研究において、扱うモデルのもつ数理構造を明確にするとともに実際の現象との比較を目指す。そのためにはモデル内のパラメータに対して、適切な値を

求めることが重要になる。そのことを踏まえて理論の構築と同時に、現象の理解につながるシミュレーションを提示したい。

数値シミュレーションの他に、微生物の動きなど肉眼で確認できる内容の実験をして、伝播・浸潤現象や集中現象の代用となるものの探求を試みる。分野を横断した考察を実行して、生体に関わる現象の数学的理解に基礎的な見識を与えたい。

## 2. 研究の目的

(1) 腫瘍の浸潤 (invasion) を記述する数理解析モデルおよびそれらを近似したモデルを Sherratt らが提唱したが、進行波が主要な

考察対象になっている。扱うモデルに対して、進行波解の構成や安定性の解析、さらには進行波以外の特徴的な解を求めて、医学的観点からの検討も含めモデルの妥当性を研究する。

(2) (1) の前段階の現象に該当する腫瘍血管新生の数理モデル、特に腫瘍の細胞が周囲の毛細血管を引き込んで自己組織化していく事実を数理現象としてとらえる。

(3) 生体内の現象は通常目で視ることができない。そこで微生物の増殖モデル等を利用して、数理現象として類似するものを見だし、それら可視代用モデルに関連する連続または離散モデルを解析する。そして本来の現象との比較考察を行う。

### 3. 研究の方法

悪性腫瘍の浸潤現象のモデルに対して進行波解の構成については星野が行った。腫瘍細胞が細胞外基質の密度勾配に従って動くが、細胞外基質は拡散しない(走触性)ため、さらに腫瘍細胞に対しても拡散による動きを無視しているため、それらの影響からくる解の複雑な構造の解析が必要であった。研究の進展に応じて、連携研究者の細野・飯田・石井やその他の国内の関連する研究者と連絡をとり、理論的結果・数値シミュレーション結果に関して討論し、証明などの議論の整備を行った。

上記のモデルにおいて悪性腫瘍の動きに拡散の効果を考慮した場合の考察は、細野・飯田と連携しながら数値計算を含めて考察を行った。

数値計算に関しては、数式処理ソフトウェア Maple や有限要素法ソフトウェア FlexPDE を利用して行った。それらのバージョンアップ版を購入した。同様に理論解析の方法を探るため、図書を必要に応じて購入した。

さらに内藤は微生物の増殖・消滅などの実験を行い、それ自身の数理モデル化、(数値シミュレーションとは別の立場となる) 生体现象の「代用」可視化の妥当性や得られた数理解析的結果の吟味、数値シミュレーションにおける実際の現象に適したパラメータの調査、さらには新しいモデルの提唱を役割とした。その際に必要とされる実験用プラスチック器具と試薬を消耗品費として購入し、役割を実行した。

悪性腫瘍の浸潤以外の生体现象(腫瘍の転移・創傷治癒など)については、細野・飯田・石井・久保と連携しながらモデルの調査や既存の結果の確認を行った。また、生体に限定せず広い意味での生命現象に関連した数学的研究についての連携研究者の研究結果・解析手法に関しても連絡を取り合った。

### 4. 研究成果

研究代表者の星野弘喜は悪性腫瘍の浸潤現象のモデルに対して結果を得た。1999年に Perumpanani らは悪性腫瘍細胞の結合組織への浸潤を記述した数理モデルを導出した。彼らあるいはその後の研究において、数値計算的にさまざまなタイプの進行波解が得られている。

今回の研究において、彼らの提唱した最も単純化されたモデルで(拡散項のない)未知関数が2つの空間1次元の偏微分方程式系に対して、滑らかな進行波解の存在の解析的な証明を与えることに成功した。相平面解析により証明したが、進行波解が満たす常微分方程式系にはある種の特異性が含まれていて、それら処理することが重要であった。特に相平面において不変領域を定めて解軌道を求めたが、その構成の特徴付けが明確になり、モデル提唱者の予想を支える結果となった。

また解軌道の平衡点付近での漸近的な表現を、中心多様体の理論などを適用して求めることができた。同時に進行波解の左右遠方での平衡解への収束の速さを得ることができ、悪性腫瘍細胞の密度の進行元(左側)は多項式的に、進行先(右側)は指数関数的に収束することを証明した。

以上の結果を予報としては提出したものの期間終了までに論文として発表できなかったが、成果を纏めて研究期間終了後に投稿した。研究期間中には、途中成果も含め研究の進展に応じて研究集会等で発表した。

さらに相平面の様子を数式処理ソフトウェアで図示したり、有限要素法ソフトウェアにより進行波以外の解をシミュレーションした。特に有限要素法による数値実験にて進行波解の安定性・不安定性に関連する興味深いシミュレーション結果を得た。

2000年に Marchant らは同じ系方程式に対して双曲型保存則方程式に見られる不連続性(ショック構造)が進行波解にも見られることを数値実験を通して提示した。これに対する理論解析的検証はデリケートな部分があり、今後の課題である。

連携研究者とは研究代表者が得た理論的結果・数値シミュレーション結果を議論し、その際に証明の整備や数値計算における適切なパラメータの取り方について多くの適切な助言を頂戴した。特に細野・飯田とは進行波解について、今回主に取り扱った拡散項のない偏微分方程式系に対する結果をもとに、腫瘍細胞の密度の方程式に拡散項を付加した場合の系の考察を始めたが、相平面でなく高次元相空間における解析が必要になるなど、様々な難点を見つけたことに留まった。

細野雄三は、感染症伝播を記述する2成分反応拡散モデルにおいて感染者が免疫を獲得しない場合を解析的に考察した。非線形感

染率が Michaelis-Menten 型、高次多項式型の場合を含めて、その関数形がどのように伝播速度に影響を与えるか、感染者と未感染者の拡散係数が等しいときと、未感染者が拡散しない2つの特別な場合に進行波解の相平面解析により伝播速度の評価を得た。さらに積分方程式モデルとの関係を議論し、伝染病の空間伝播モデルの中での位置づけを検討し、広い意味での反応拡散モデルの研究の準備を行った。特に、伝播速度の評価を得るために広く用いられる線形予測について考察し、進行波解の解析を通して感染症の伝播速度が、系に表れるパラメータにどのように依存するかを議論した。

飯田雅人は、競争的な種間関係にある複数種個体群が拡散的に分散する挙動を記述する数理モデルを解析した。2種系において、種間競争係数を大きくした特異極限問題に現れる角型遷移層を特徴付ける漸近解の主要部を構成し、その漸近挙動を精密に求めた。この結果は、角型遷移層のダイナミクスを解析するための数学的な基礎付けとなる。また、拡散が交差拡散型の準線形拡散で与えられるモデル(重定・川崎・寺本モデル)が、一種を拡散係数一定の2つの状態(速く拡散する状態と遅く拡散する状態)に分離することにより、線形拡散と状態転換からなる半線形拡散モデルの特異極限と見なせることを示した。この成果は、「準線形拡散」というモデル化の意味の理解を深めるのに役立った。

石井克幸は、滑らかでコンパクトな平均曲率流を半線形放物型方程式で近似した際の誤差評価について研究した。これは1995年に準最良評価が得られていたが、それ以前に予想されていた評価にはわずかに届いていなかったが、より精密な計算を行い最良誤差評価を導いた。

内藤守啓は細菌の増殖・消滅などの実験を行い、それ自身の数理モデル化、(数値シミュレーションとは別の立場となる)生体现象の「代用」可視化の妥当性や得られた解析的結果の吟味を行った。運動能のある細菌の中でも特に *Proteus mirabilis* はその能力が高く、湿った固形培地上を移動し一夜にして培地上を覆い尽くすスウォーミングと呼ばれる現象を起こす。この細菌のスウォーミングは均一に培地表面を覆うのではなく、菌の移動に伴い同心円状の模様が見られる。この模様が現れるのは運動能が経時的に変化するためなのか、あるいは他の理由によるものなのかを解明するため実験した。また、この細菌の運動が、細胞や血管などが組織中へ浸潤あるいは増殖しながら侵入することについて、数学的理解を目指す星野の研究と関連があるかもしれないと考え考察を試みた。

久保明達は Othmer-Stevens が提唱した(ランダムウォークによる離散モデルのあ

る種の連続化で得られた)腫瘍血管新生モデルや Anderson-Chaplain が提唱した腫瘍血管新生モデルの時間大域解の性質をガレルキン法によって従来よりも精密に解析した。

#### 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7件)

- ① H. Hoshino, Traveling wave solutions to a malignant tumor invasion model, RIMS Kokyuroku「Theory of Bio-Mathematics and Its Applications」, 2009, 査読無, to appear.
- ② Y. Hosono, Phase plane analysis of travelling waves for higher order autocatalytic reaction-diffusion systems, Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B, Vol.8, No.1 (2007), 査読有, pp.115-125.
- ③ Y. Hosono, The propagation speeds of traveling fronts for higher order autocatalytic reaction-diffusion systems, Japan J. Indust. Appl. Math., Vol.24, No.1 (2007), 査読有, pp.79-104.
- ④ D. Hilhorst, M. Iida, M. Mimura and H. Ninomiya, Relative compactness in  $L^p$  of solutions of some 2m components competition-diffusion systems, Discrete and Continuous Dynamical Systems, Vol.21 No.1 (2008), 査読有, pp.233-244.
- ⑤ M. Iida, K. Nakashima and E. Yanagida, On certain one-dimensional elliptic systems under different growth conditions at respective infinities, Advanced Studies in Pure Mathematics, Vol.47, No.2 (2007), 査読有, pp.565-572.
- ⑥ K. Ishii, Optimal rate of convergence to the motion by mean curvature with a driving force, Advances in Differential Equations, vol.12 (2007), 査読有, pp.481-514.
- ⑦ A. Kubo and T. Suzuki, Mathematical models of tumour angiogenesis, Journal of Computational and Applied Mathematics, vol.204 (2007), 査読有, pp.48-55.

[学会発表] (計16件)

- ① 星野弘喜, 悪性腫瘍の浸潤に関連するモデルの進行波解, MZ セミナー, 2009年3月5日, 宮崎大学工学部.
- ② 星野弘喜, 悪性腫瘍の浸潤に関連するモデルの進行波解, 第5回生物数学の理論とその応用, 2009年1月16日, 京都大学数理解析研究所.
- ③ H. Hoshino, Mathematical analysis for a tumor invasion model, Hamamatsu Workshop

on Nonlinear Evolution Equations 2008, 2008年8月11日, 静岡県立森林公園森の家.

④ H. Hoshino, A mathematical model related to anti-angiogenesis, The Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics, 2007年9月26日, 名古屋大学.

⑤ 星野弘喜, 腫瘍の浸潤に関連する偏微分方程式系の進行波解について, 夏の偏微分方程式セミナー 2007, 2007年8月11日, 休暇村南阿蘇.

⑥ 細野雄三・李聖林・村田宙俊, 侵入過程に現れる進行波解について, 第5回生物数学の理論とその応用, 2009年1月16日, 京都大学数理解析研究所.

⑦ 細野雄三, 侵入問題と進行波解, 第18回日本数理生物学会大会企画シンポジウム「進行波理論と生物系、生態系への応用」2008年9月18日, 同志社大学.

⑧ Y. Hosono, Traveling fronts for the reaction-diffusion epidemic models with nonlinear incidence, The Second China-Japan Colloquium of Mathematical Biology, 2008年8月6日, 岡山大学.

⑨ Y. Hosono, Traveling fronts for the reaction-diffusion epidemic models with nonlinear incidence, The Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics, 2007年9月26日, 名古屋大学.

⑩ 飯田雅人, 個体群侵入における段階別侵入速度について, 盛岡応用数学小研究集会, 2008年12月13日, 岩手大学.

⑪ 飯田雅人, 生物集団の分散・移動を模する二種類の微分方程式-準線形拡散モデルと線形拡散・状態切替モデル-, ミニワークショップ「数理生態モデルをめぐる諸問題-Lotka-Volterra系を中心として-」, 2008年2月23日, 京都産業大学.

⑫ 飯田雅人, Characterization of asymptotic solutions for a reaction-diffusion system around a corner layer, 第25回九州における偏微分方程式研究集会, 2008年1月30日, 九州大学.

⑬ K. Ishii, An approximation scheme for motion by mean curvature, Mathematical Aspects of Image Processing and Computer Vision 2008, 2008年11月21日, 北海道大学.

⑭ 石井克幸, 平均曲率流の近似問題について, 数学・物理・情報の交流シンポジウム, 2006年12月16日, 奈良女子大学.

⑮ 石井克幸, Optimal rate of convergence of the Allen - Cahn equation to the motion by mean curvature, 岐阜非線形セミナー,

2006年8月30日, 岐阜大学.

⑯ A. Kubo, Mathematical analysis of Anderson-Chaplain model, The Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics, 2007年9月26日, 名古屋大学.

〔図書〕(計1件)

① 細野雄三, 培風館, 「感染症の空間的な伝播を記述する数理モデル」(稲葉寿編著「感染症の数理モデル」), 2008年, pp. 161-189.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

星野 弘喜 (HOSHINO HIROKI)

藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授  
研究者番号: 80238740

### (2) 研究分担者

細野 雄三 (HOSONO YUZO)

京都産業大学・理学部・教授  
研究者番号: 50008877  
(2006-2007年度)

飯田 雅人 (IIDA MASATO)

宮崎大学・工学部・教授  
研究者番号: 00242264  
(2006-2007年度)

石井 克幸 (ISHII KATSUYUKI)

神戸大学・海事科学部・准教授  
研究者番号: 40232227  
(2006-2007年度)

内藤 守啓 (NAITO MORIHIRO)

藤田保健衛生大学短期大学・  
衛生技術科・准教授  
研究者番号: 80132257  
(2006-2007年度)

久保 明達 (KUBO AKISATO)

藤田保健衛生大学・医療科学部・教授  
研究者番号: 60170023  
(2006-2007年度)

### (3) 連携研究者

細野 雄三 (HOSONO YUZO)

京都産業大学・理学部・教授  
研究者番号: 50008877  
(2008年度)

飯田 雅人 (IIDA MASATO)

宮崎大学・工学部・教授  
研究者番号: 00242264  
(2008年度)

石井 克幸 (ISHII KATSUYUKI)

神戸大学・海事科学部・准教授  
研究者番号: 40232227

(2008 年度)

内藤 守啓 (NAITO MORIHIRO)

藤田保健衛生大学短期大学・

衛生技術科・准教授

研究者番号：80132257

(2008 年度)

久保 明達 (KUBO AKISATO)

藤田保健衛生大学・医療科学部・教授

研究者番号：60170023

(2008 年度)