

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K03645

研究課題名（和文）細菌集団の自己組織化予測のためのマルチレベルモデルの創成

研究課題名（英文）Creation of multilevel model for predicting self-organization of bacterial population

研究代表者

田崎 創平（Tasaki, Sohei）

北海道大学・理学研究院・准教授

研究者番号：50713020

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、細菌集団形態の自己組織化のメカニズム解明に向けて、マルチレベルな数理モデルのシステムを創成するべく進めてきた。結果として、2種類のマルチレベルモデリングの手法を構築できた。1つ目は、細胞を球状あるいはカプセル（球端円柱）状の個別要素とし、その他の環境変数は時空間で連続な関数で記述される場とする、ハイブリッドな数理モデルである。このモデルは自由度が大きく、単純化した研究対象も多いため、もう一つのモデリングとして、自己密度シグナルに基づくマルチフェーズモデルを構築した。1つ目のモデルに比べれば一定の数学的な解析が可能であり、コロニー形態の分岐を解明するのにも役立つものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多様な要素（細胞）の集団に対する、複数階層を連動させる数理モデルアプローチの例は少ない。それはそのようなマルチレベルな数理モデルの構成方法や取り扱いが難しいからである。しかし生命現象はマルチレベルな構造をしている。複雑な個々の要素のダイナミクスから逃げずに新規モデル化手法を開発することは、一細胞解析の次世代の生命科学を切り拓くのに欠かせない。これは基礎的な細胞生物学や医学のみならず、村落や都市の形成、人間社会形成など、あらゆる自己組織化現象の解析を革新させるものである。そして、開発された数式は既存の数理モデルの枠組みを超えており、さらなる数学理論の発展も期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to create a system of multilevel mathematical models to elucidate the mechanism of self-organization of bacterial population morphology. As a result, we were able to construct two types of multi-level modeling methods. The first is a hybrid mathematical model in which cells are individual cells in the form of spheres or capsules (spherocylinders) and other environmental variables are fields described by continuous functions in space and time. This model has a large number of degrees of freedom, and therefore, for many research subjects, it is desirable to simplify the mathematical model. Therefore, we constructed another modeling method, a multi-phase model based on self-density signals. This model is simpler than the first one and thus allows for mathematical analyses, which is also useful to elucidate the bifurcation structures of the colony morphology.

研究分野：応用数学

キーワード：枯草菌 コロニーパターン ライフサイクル 数理モデル 遺伝子制御ネットワーク マルチレベルモデル 細胞分化 フェーズフィールドモデル

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

真正細菌の細胞集団は、周囲環境や同種・異種の細胞密度などの情報を受けて、多様な形態を自己組織する。これまでに応募者らは、枯草菌を用いて、環境条件の変動に対する細胞集団の形態的応答を調査してきた。その結果、様々なコロニー形態と環境依存性を見出し、一部については形成機構を説明できた。しかし、メカニズム解明が本質的に難しい自己組織化も分かってきた。それは、一細胞レベルからマクロ構造であるコロニー形態まで、階層を超えて議論をつなげることが困難な場合である。ダイバーシティとランダムネスを巧みに利用する生命現象では、平均場近似が働かないなどでこのケースに相当することが多い(図1)。

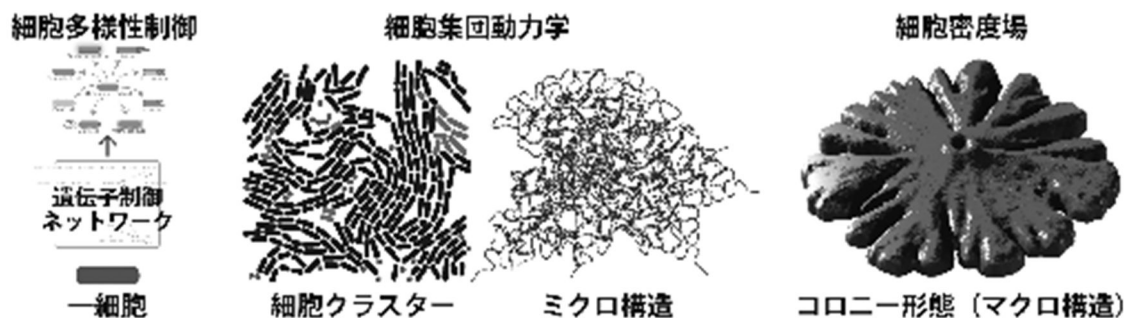


図1：細菌集団のマルチレベルな自己組織化

### 2. 研究の目的

そこで本研究は、細菌集団形態の自己組織化のメカニズム解明に向けて、互いに連動するマルチレベルな数理モデルのシステムを創成することを目的としてスタートした。数理モデルの構築・シミュレーション・理論的解析だけでなく、対応する環境条件・変異株での培養実験、データ同化手法による計測困難な生物パラメータの推定、およびマルチスケールデータ解析による提案モデルの評価と改善を行うことによって、集団形態形成機構の解明と予測システムの確立を目指してきた。

### 3. 研究の方法

本研究では、一細胞レベルの状態制御、細胞集団動力学、細胞密度場、という3つのレベルの数理モデルを開発し、そしてそれらを結ぶマルチレベルモデリングの方法論を構築する。また、各々のレベルにおいて、シミュレーションと対応する実験あるいはパラメータ計測のために必要な実験を合わせて遂行する。これまでに発見されてきたコロニー形態と環境依存性に関してはできる限りすべて説明がつく予測システムを目指している

#### (1). 一細胞の状態制御の数理モデリング

細胞ごとに、環境に応じてどのような状態にあるのか、予測するための数理モデルを構築する。なかでも重要なのは細胞タイプの選択を行う遺伝子制御の部分ネットワークである。基本的には遺伝子の数の常微分方程式系でモデリングされる。揺らぎが支配的なケースでは確率微分方程式なども取り入れていく。実験はレポーター遺伝子を用いて、液体連続培養による一様な状態での細胞タイプ解析が中心となる。

#### (2). 細胞集団動力学の数理モデリング

細胞ごとの活動を計算する運動方程式系( エージェントベースモデル・個別要素法 )を構築する。1 の一細胞ごとの状態計算を自然に搭載することができる。枯草菌を含む多くの細菌の特徴として細胞同士の連鎖がある。そこで、接触・付着の力学、シグナル物質分泌、栄養摂取、成長、分裂などに加えて、細胞間接続情報などを形にした、個別要素法的な新しいモデルを作成し、シミュレーションを行う。その他、運動タイプの細胞の鞭毛運動による集団移動など、細胞タイプごとの多様な動力学をモデル化していく。

#### (3). 細胞密度場の数理モデリング

細胞分布を密度場として平均化近似した偏微分方程式系を構築する。栄養摂取、成長、運動性、栄養走化性などを含む数理モデルを構築し、シミュレーションを行う。多様な状態の細胞たちが構成する集団形態の自己組織化については困難があるが、そのマルチレベルな現象の記述こそ

が本研究課題の中心である。

#### (4). マルチレベルモデルの連動

1~3 のレベルをつなげる。1 の細胞状態制御モデルは、自然に 2 の個別要素 (細胞) に搭載することができる。問題はマクロな場のモデルとの連動であるが、こちらも後に述べるように成果を挙げた。

#### (5). マルチレベルシステムのマルチスケール評価

開発したモデルシステムの性能を評価するため、実験データとの比較を行う。実験コロニー形態のマルチスケールな特徴付けを行うとともに、シミュレーションの場合と比較することで、提案モデルシステムを定量的に評価する。

このような計画に基づき研究を開始した。研究開始後、異なる細胞状態の制御が関わっていて、かつマクロな秩序形成と密接に結びついているものとして、細菌バイオフィルムのライフサイクル生成を研究することが最適であると判断した。そして、このライフサイクルの本質をもつ単純なモデルとして、枯草菌の同心円状コロニーの形成 (図 2) を調べることが有効であると考えた。枯草菌は多様な細胞タイプを取ることができるが、その中でも、運動タイプと基質産生タイプがコロニー構築において交互に支配的になり、ライフサイクルが生成される。そこで本研究では、特にこれらの細胞タイプ間の制御と関連する遺伝子群の制御ネットワークおよびそのダイナミクスを記述する数理モデルを構築した。この研究によって、細胞レベルと組織レベルをつなぐマルチレベルな数理モデルの構築手法が得られ、その手法はこの周期的成長コロニーだけでなく幅広く利用できることが期待される。

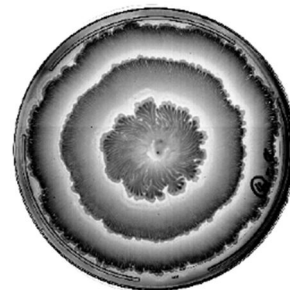


図 2 : 枯草菌の同心円状コロニー

#### 4 . 研究成果

2 種類のマルチレベルモデリングの手法を構築できた。1 つ目は、細胞をカプセル (球端円柱) 状の個別要素とし、その他の環境変数は時空間で連続な関数で記述される場とする、ハイブリッドな数理モデルである。これはいくつかのシミュレーションで現象を再現する成果を挙げた。しかし、どんな現象も記述できそうなこの数理モデルは自由度が大きく、単純化したい研究対象も多い。そこで、もう一つのマルチレベルモデルとして、自己密度シグナルに基づくマルチフェーズモデルを構築した。これは 1 つ目のハイブリッドモデルに比べれば一定の数学的な解析が可能であり、コロニー形態の分岐を解明するのにも役立つものである。このマルチフェーズモデルについては階層的に整理し、不均一な集団に対して広く適用できるようにした。実際の現象・実験状況に対応する環境設定および時間・空間スケールによって、適切な簡略化ができる。今後は、これまで問題の複雑さのために限定的にしかできていなかった数学的な解析も期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mori Tatsuki, Tasaki Sohei, Tsujikawa Tohru, Yotsutani Shoji	4. 巻 -
2. 論文標題 All global bifurcation diagrams of stationary solutions to a phase field model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Discrete and Continuous Dynamical Systems - B	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3934/dcdsb.2022183	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 -
1. 著者名 Ito Yukinobu, Minerva Dhisa, Tasaki Sohei, Yoshida Makoto, Suzuki Takashi, Goto Akiteru	4. 巻 370
2. 論文標題 Time Changes in the VEGF-A Concentration Gradient Lead Neovasculature to Engage in Stair-Like Growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings in Mathematics & Statistics	6. 最初と最後の頁 226 ~ 234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-16-4866-3_15	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 Nakazawa Takashi, Tasaki Sohei, Nakai Kiyohiko, Suzuki Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Multicellular model of angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 AIMS Bioengineering	6. 最初と最後の頁 44 ~ 60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3934/bioeng.2022004	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 -
1. 著者名 Diguet Gildas, Nakayama Madoka, Tasaki Sohei, Kato Fumitake, Koibuchi Hiroshi, Uchimoto Tetsuya	4. 巻 109
2. 論文標題 Numerical study of anisotropic diffusion in Turing patterns based on Finsler geometry modeling	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 14213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/physreve.109.014213	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 Nagai Hiroki, Nagai Luis Augusto Eijy, Tasaki Sohei, Nakato Ryuichiro, Umetsu Daiki, Kuranaga Erina, Miura Masayuki, Nakajima Yuichiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Nutrient-driven dedifferentiation of enteroendocrine cells promotes adaptive intestinal growth in <i>Drosophila</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 1764 ~ 1781.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2023.08.022	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44件(うち招待講演 22件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 細胞のシグナル伝達系のデータ同化
3. 学会等名 日本応用数理学会2022年度年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sohei Tasaki, Hiroki Nagai, Luis Augusto Eijy Nagai, Ryuichiro Nakato, Masayuki Miura, Yu-ichiro Nakajima
2. 発表標題 腸管上皮細胞社会における脱分化現象の数理解析
3. 学会等名 日本応用数理学会2022年度年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森 竜樹, 田崎 創平, 辻川 亨, 四ツ谷 晶二
2. 発表標題 Secondary bifurcation and the direction of bifurcation of stationary solutions to a phase field model
3. 学会等名 2022日本数学会秋季総合分科会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sohei Tasaki, Hiroki Nagai, Luis Augusto Eijy Nagai, Ryuichiro Nakato, Masayuki Miura, Yu-ichiro Nakajima
2. 発表標題 腸管上皮細胞社会における脱分化現象の数理解析
3. 学会等名 2022年度応用数学合同研究集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sohei Tasaki, Hiroki Nagai, Luis Augusto Eijy Nagai, Ryuichiro Nakato, Masayuki Miura, Yu-ichiro Nakajima
2. 発表標題 腸管上皮細胞社会における脱分化現象の数理解析
3. 学会等名 2023日本数学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 米倉晴紀、中澤嵩、田崎創平、中井清彦
2. 発表標題 Multi-agent modelとphase-fieldモデルによる血管新生シミュレーション
3. 学会等名 日本応用数理学会第18回研究部会連合発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sohei Tasaki
2. 発表標題 Morphologies of Bacillus subtilis communities responding to environmental variation
3. 学会等名 The 22ND RIES-Hokudai International Symposium ‘癒’ [Yu] (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sohei Tasaki
2. 発表標題 Morphologies of Bacillus subtilis communities responding to environmental variation
3. 学会等名 Modeling and Mathematical Analysis of Dynamics of Patterns (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 細胞のシグナル伝達系のデータ同化
3. 学会等名 北海道大学偏微分方程式セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 細胞のシグナル伝達系のデータ同化
3. 学会等名 第5回マルチNGSオミクス解析研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 環境変動に対する枯草菌の集団形態
3. 学会等名 第117回HMMCセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sohei Tasaki
2. 発表標題 A mathematical modeling approach to epigenetic dynamics
3. 学会等名 9th ASHBi Colloquium
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 データ同化による多階層生命科学
3. 学会等名 日本数理生物学会2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sohei Tasaki
2. 発表標題 Morphologies of <i>Bacillus subtilis</i> communities responding to environmental variation
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology” (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 環境変動に対する枯草菌の集団形態
3. 学会等名 MIMS研究集会「現象と数理モデルー数理モデリング学の形成に向けてー」(招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 環境変動に対する枯草菌の集団形態
3. 学会等名 明治非線型数理セミナー・秋の学校（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 環境変動に対する枯草菌の集団形態
3. 学会等名 第32回さいたま数理解析セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 細菌集団のライフサイクル
3. 学会等名 新学術領域「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」第3回若手ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 細胞のシグナル伝達系のデータ同化
3. 学会等名 第16回生物数学の理論とその応用
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎 創平, 中山 まどか, 高木 泉, 東海林 互
2. 発表標題 細菌集団のライフサイクル
3. 学会等名 新学術領域「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」第5回公開シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 枯草菌の集団形態形成 (第1部: 細菌の細胞ダイバーシティ (講演と実演)、第2部: 枯草菌の集団形態形成 (講演))
3. 学会等名 2019年度第9回明治非線型数理セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 枯草菌の集団形態形成
3. 学会等名 第79回京都駅前セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎 創平, 中山 まどか, 高木 泉, 東海林 互
2. 発表標題 枯草菌の細胞タイプ制御の数理モデルとヒステリシスの条件
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 Nakaya U, Tasaki S, Isomura A, Shibata T
2. 発表標題 Mesoderm cells collectively migrate in the form of dynamic meshwork during chick gastrulation
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of The Molecular Biology Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 (特別実験講座)細菌集団のライフサイクル
3. 学会等名 数学と現象: Mathematics and Phenomena in Miyazaki (MPM) 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 枯草菌の集団形態形成
3. 学会等名 第17回関西学院大学数理・データ科学教育研究センター談話会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 達夫, 田崎 創平
2. 発表標題 細胞のシグナル伝達系のデータ同化シミュレーション
3. 学会等名 2019年度 (第29回) 日本数理生物学会大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎 創平, 仲矢 由紀子, 柴田 達夫
2. 発表標題 二ワトリ胚中胚葉細胞集団の動的な移動秩序形成
3. 学会等名 日本応用数理学会2019年度年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakaya Y, Tasaki S, Isomura A, Shibata T
2. 発表標題 Mesoderm cells collectively migrate in the form of dynamic meshwork during chick gastrulation
3. 学会等名 EMBO-EMBL Symposium: Mechanical Forces in Development (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 環境変動に対する枯草菌の集団形態
3. 学会等名 西日本非線形研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakaya Y, Tasaki S, Isomura A, Shibata T
2. 発表標題 Challenge to uncover the mystery of meshwork structure of migrating mesoderm cell during chicken gastrulation
3. 学会等名 新学術領域「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」第4回公開シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 二ワトリ胚中胚葉細胞集団の動的な移動秩序形成
3. 学会等名 第12回SaMPLセミナー・2019年度第3回広島大学数学科談話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tasaki S
2. 発表標題 Morphologies of <i>Bacillus subtilis</i> communities responding to environmental variation
3. 学会等名 Modeling Biological Phenomena by Parabolic PDEs and their Analysis（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakaya Y, Tasaki S, Isomura A, Shibata T
2. 発表標題 Roles of N-cadherin mediated cell-cell contact in collective cell migration during chick mesoderm formation
3. 学会等名 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 枯草菌の集団形態形成
3. 学会等名 第2回はこだて現象数理研究集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 細菌細胞集団の形態形成に関するマルチレベル数理モデリング法
3. 学会等名 反応拡散系パターンダイナミクスの新展開 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tasaki S
2. 発表標題 Multilevel mathematical modeling methods for morphogenesis of bacterial cell populations
3. 学会等名 10th International Congress on Industrial and Applied Mathematics (ICIAM2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tasaki S
2. 発表標題 Multilevel mathematical modeling methods for morphogenesis of bacterial cell populations
3. 学会等名 One-day workshop on pattern dynamics appearing in reaction-diffusion system (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 枯草菌の集団形態形成の実験と数理
3. 学会等名 札幌非線形現象研究会2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田崎 創平
2. 発表標題 2次元円盤領域における線形弾性作用素の固有値・固有関数
3. 学会等名 2023日本数学会秋季総合分科会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tasaki S
2. 発表標題 Multilevel mathematical modeling methods for morphogenesis of bacterial cell populations
3. 学会等名 International Conference on Recent Developments of Theory and Methods in Mathematical Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田 涼, 長山 雅晴, 田崎 創平, 中山 まどか
2. 発表標題 バクテリアコロニー形成モデルの構築を目指して
3. 学会等名 2023年度応用数学合同研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷地村 敏明, 井元 佑介, 田崎 創平, 平岡 裕章
2. 発表標題 最適輸送理論を用いた細胞分化の軌跡推定について
3. 学会等名 2023年度応用数学合同研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tasaki S
2. 発表標題 Multilevel mathematical modeling methods for morphogenesis of bacterial cell populations
3. 学会等名 Turing Symposium on Morphogenesis, 2024 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024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
---------	---------