

機関番号：12602
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20740058
 研究課題名（和文） 脊椎動物胚の体軸形成過程における個体ゆらぎを含む反応拡散型システムの数理解析
 研究課題名（英文） Mathematical analysis of reaction-diffusion system with divergence in vertebrate morphogenesis
 研究代表者
 中口 悦史（NAKAGUCHI ETSUSHI）
 東京医科歯科大学・教養部・准教授
 研究者番号：70304011

研究成果の概要（和文）：

脊椎動物の左右軸決定過程を記述する反応拡散型システムにおける個体ゆらぎの影響を考察するために、現象のモデル化と、個体ゆらぎを含む反応拡散型システムの数理解析手法について議論した。また形態形成過程ダイナミクスの理論に関連して、反応拡散方程式の時間大域解とアトラクタ構造に関する研究を進め、アトラクタのフラクタル次元の評価に関する結果を得た。

研究成果の概要（英文）：

We discussed the modeling and the analysis scheme for individual divergence in the reaction-diffusion system that described the left-right determination process in vertebrate morphogenesis. Moreover, concerning to the theory of morphogenesis dynamics, we studied the existence of global solutions and the structure of attractors of the reaction-diffusion system.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：応用数学（数値数学・生物数学）・数理生物学

科研費の分科・細目：数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：応用数学・数理生物学・反応拡散系・個体ゆらぎ・モデル化・非線形力学系

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物の体では心臓、肺、胃、腸などに観られるように内臓臓器が左右非対称に形成されている。マウスでは、前後（頭尾）軸と背腹軸が確立した後、初期体節期に左右軸が形成されることが知られており、その詳細な分子メカニズムも解析されている [H.Hamada et al., Nature Reviews Genetics vol.3 (2002)]。まず、結節（ノード）内部に存在する左右非対称な水流（ノード

流）を受けて、分泌因子 Nodal などが結節の両脇で左右非対称に発現する。続いて、結節近傍の Nodal シグナルが何らかの形で左右の側板中胚葉に伝達され、3 体節期頃には左側板中胚葉で Nodal と分泌因子 Lefty2 が、左神経底板で分泌因子 Lefty1 が発現する。その発現は前後軸に沿って広がり、やがて Nodal に誘導されて転写因子 Pitx2 が左側板中胚葉全域で発現する。6 体節期頃には Nodal と Lefty1,2 の発現は消えるが、Pitx2 の発現はしばらく持続し、臓器の左右非対称

な形態形成を促す。

大阪大学生命機能研究科・濱田博司教授らは実験を通して、Nodal, Lefty2 の発現は共通の転写因子 FoxH1 によって活性化されること、詳細は未解明だが Lefty1 の発現も Nodal シグナルによって誘導されること、Nodal はアクチビン受容体などを通じて FoxH1 の転写制御を活性化すること、Lefty1,2 は受容体において Nodal と拮抗して FoxH1 の活性化を阻害すること、Nodal, Lefty1,2 はいずれも拡散的に胚内を自由に移動できることなどを確認した。そして Nodal が活性因子、Lefty1,2 が抑制因子として働き、一様な拡散場と場所依存だが左右対称な反応場を持ち、結節近傍から伝達されるシグナルが持つわずかな左右差を増幅して左右を決定する、反応拡散型システムが隠されているという主張を展開した [前出]。

本研究代表者は先行する文部科学省科学研究費補助金(若手研究(B), 課題番号17740058)による援助を受けて、大阪大学生命機能研究科・濱田博司教授、同・中村哲也助教らと共同研究を行った。その中で本研究代表者はモデル化と数理解析を担当し、大胆な仮説の下で単純化、抽象化したモデルを構築し、活性因子・抑制因子型の反応拡散方程式によって定式化した。さらに中村助教と共同して理論解析とシミュレーションを行い、正常胚やいくつかの既知変異胚で見られる遺伝子発現パターンを再現した。さらに、未解析の変異胚の可能性を示してパターンの予測を行い、実験との一致を見ることができた [T.Nakamura et al., *Developmental Cell* vol.11 (2006)]。この数理モデルは反応拡散方程式すなわち連立偏微分方程式で記述されているため、方程式に現れる関数形やパラメータ、初期条件、境界条件が確定すれば、一意的に解が定まる確定的モデルであり、不確かさや不確定さが現れる余地がない。

しかし現実には、遺伝子発現、シグナル伝達、転写制御などあらゆる過程でさまざまな大きなゆらぎが生み出されていると考えられているが、それにも拘らず、形態形成の結果としては全て同じ形態、同じ構造を持った個体が形成される。実際に中村助教らもマウス胚の観察において、結節近傍の左右非対称な遺伝子発現で発現量や左右比大きな個体差を確認している。この個体ゆらぎはノード流の個体ゆらぎに起因していると考えられるが、その後は安定して左側板中胚葉で強い Nodal 発現が観られ、安定に左右決定がなされるという。このことから、左右軸形成過程では、あらゆる段階で個体ゆらぎが生じると同時に、個体ゆらぎを軽減させるロバストな制御機構、あるいは個体ゆらぎにしなやかに対応する自律システムなど、何らかの仕組

みが働いていると考えるのが自然であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、先行研究を発展させて、やはりモデル化と数理解析という数理的な手法と、前出の濱田教授、中村助教らによる実験を融合させて、マウス胚の左右軸形成過程における個体ゆらぎ調節の仕組みを明らかにすることである。

個体ゆらぎ調節の仕組みをマウス胚の実験だけで解明するには多大なコストを要することが容易に想像されるが、予測されるメカニズムの数理解析モデルを導入することにより、個体ゆらぎを含むダイナミクスを推定することが可能になり、ゆらぎ調節の本質的なメカニズムを知る手がかりを得ることができると考えられる。また、実際のマウス胚の実験では設定困難な状況も計算機シミュレーションでは容易に設定できるので、そのような状況下での現象の予測や、未知の因子や依存関係の推察も可能になると思われる。これにより、実験のコストを削減し、新たな実験方法の発見を促し、仕組みの解明を効率的に進められることが予想される。さらに、数理的な研究手法が発生生物学、ひいては生命科学のための新たな研究手法として確立できると期待される。

本研究が扱う対象は先行研究と同じくマウス胚の左右軸形成過程であるが、先行研究で構築した数理モデルが確定的な要素や相互関係だけから成り、確定的な挙動を示すため、不確定・不確実な要素が入り込む余地がない。それに対して本研究では、個体ゆらぎという不確定・不確実要素に対する調節機構の解明が目的であるので、先行研究の数理モデルをそのまま利用しては目的の達成は不可能と考えられる。そのために本研究では新たに、モデルパラメータに変動を許す、あるいは不確定・不確実要素を付加する、などの工夫によって、個体ゆらぎを考慮に入れた数理モデルを構築する必要がある。

生命科学では近年、動的過程の理解に数理・計算科学的手法が重要な役割を担いつつあり、発生、形態形成の分野でも数理モデルを導入した研究の報告が年々増加している。しかしそれらの多くは、着目する因子が特定されていて、その特性や時空間分布の定量的な測定が容易である、あるいは逆に、因子やその相互関係がすでに仮想的なものであって、仮説を裏付けるために抽象的扱いをしているものが多い。本研究では、主な因子はすでに特定されていて、その定性的な挙動がおおよそ把握されているが、定量的な測定が困難で、メカニズムの把握が容易ではないシス

テムを扱うため、数理的扱いが格段に難しいと思われる。しかし、先行研究と同様に、既知のパターンダイナミクスを参考にモデルを構築し、定性的挙動を再現することにより、定量の困難さを回避することを考える。これによって、新たな数理モデル構築の手法を見いだすことも、本研究が目指すところである。

3. 研究の方法

(1) 個体ゆらぎを含む反応拡散型システムのモデル化と数理解析

先行研究で作成した反応拡散型システムに、個体ゆらぎの要素を組み込んだモデルの可能性について検討を行う。ゆらぎ要素を含む反応拡散型システムの一般的なモデルを立て、微分方程式と不確定・不確実要素などを組み合わせて定式化を行う。理論解析とコンピュータシミュレーションを効率的に組み合わせ、数理モデルの定性的性質の抽出に努める。

並行して、実現現象のモデル化と数理解析、実現現象へのフィードバックを行う。先行する共同研究に引き続いて本研究でも、前出の濱田教授、中村助教らに研究協力を要請し、情報交換および打ち合わせを継続する。上述の数理解析の結果を踏まえて、実現現象を同様のシステムによってモデル化できるか、できない場合はその改良の方向性、他のシステム等の援用について検討する。濱田教授、中村助教らからは実験データの提供を受け、モデル化、実験データとの照合、生命科学的意義などについて彼らと議論を重ねる。構築したモデル方程式の定性的性質を理論解析によって明らかにし、パラメータの推定を行う。

(2) ゆらぎを含む反応拡散系へのアトラクタ理論の応用

ゆらぎを含む方程式の理論解析には、従来の数学的手法である安定性解析、相空間解析、分岐理論、アトラクタ理論に、ゆらぎ要素を考慮する必要がある。大阪大学情報科学研究科・八木厚志教授、関西学院大学理工学部・大崎浩一准教授らと議論を重ね、理論の深化と手法の開発を検討する。

(3) コンピュータシミュレーションのための数値計算法の開発

ゆらぎを含む反応拡散方程式によるパターン形成過程のコンピュータシミュレーションには、時空間パターンを忠実に計算するための数値計算法の開発と、高速大容量計算可能な高性能コンピュータによる大規模数値計算の多数回実行、さらに結果の精密な可視化が欠かせない。数値計算法の開発には、本研究代表者の先行研究成果を応用するこ

とにより、効率的に進めることができる。この数値計算法を実行可能なコンピュータシステムを構築し、繰り返し多様なコンピュータシミュレーションを実行して、既知の実現象の再現などを通して、モデルの有用性を確認する。濱田教授、中村助教らと協力して、未解析の実現象の可能性の予測を進め、予想される挙動を示し、どのような実験によって確認するかについて検討し、実験とシミュレーション結果の比較を行う。

4. 研究成果

(1) 個体ゆらぎを含む反応拡散型システムのモデル化と数理解析

本研究課題に先行して実施した文部科学省科学研究費補助金(若手研究(B))による研究課題(課題番号17740058)の成果を整理し、本研究課題の遂行に必要な情報の収集と、コンピュータシミュレーションシステムの構築を行った。マウス胚の左右軸形成過程に見られる個体ゆらぎを先行研究で開発した反応拡散型モデルにどのように組み込むかについて、左右軸形成以前の段階にも目を向け、大阪大学生命機能研究科・濱田博司教授、同・中村哲也助教らと、彼らのマウス実験と連携しながら、データ解析、現象の理解と、ゆらぎのモデル化の可能性について議論を重ねた。

個体ゆらぎのモデル化およびそれを含む反応拡散系の解析手法について、大阪大学情報科学研究科・八木厚志教授、関西学院大学理工学部・大崎浩一准教授らと情報交換を行った。あわせていくつかの学会や研究集会に出席し、さまざまな研究者と意見交換を行った。

これらの成果の一部は口頭発表で公表した。さらに数値実験を重ねデータ処理を行ってから、雑誌論文を投稿する予定である。

(2) ゆらぎを含む反応拡散系へのアトラクタ理論の応用

形態形成過程ダイナミクスに関連して、無限次元非線形力学系のアトラクタの理論について、ドイツ・生物数学統計学研究所・M. Efendiev 教授、ドイツ・シュトゥットガルト大学・W. L. Wendland 教授、関西学院大学理工学部・大崎浩一准教授らとの共同研究を継続した。走化性方程式が有するグローバルアトラクタおよび指数アトラクタのフラクタル次元に対する評価について、Osaka Journal of Math 誌および Glasgow Math Journal 誌にて公表した。また走化性方程式の風上型有限要素近似系に対するグローバルアトラクタのフラクタル次元評価に関する結果を、Journal of Mathematical Analysis and

Applications 誌にて公表, 京都大学数理解析研究所研究集会にて講演した。

形態形成過程ダイナミクスを記述する走化性・増殖方程式の解の時間大域的存在に対する方程式の指数等の条件について, 前出の大崎准教授と, ドイツ・デュイスブルク・エッセン大学・M. Winkler 教授と共同研究を進め, その成果を Nonlinear Analysis 誌に公表し, あわせて日本数学会年会, 神楽坂解析セミナー等で口頭発表した。

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. E. Nakaguchi and K. Osaki, "Global existence of solutions to a parabolic-parabolic system for chemotaxis with weak degradation", Nonlinear Analysis: Theory, Method and Applications vol. 74, no. 1 (2011) pp. 286-297.
2. E. Nakaguchi, "Dimension estimate of global attractors for a chemotaxis-growth system and its discretizations", 京都大学数理解析研究所講究録, no. 1693 (2010 年), pp. 143-150.
3. E. Nakaguchi, "Attractor dimension and numerical analysis of a chemotaxis-growth system", International Journal of Biomathematics and Biostatistics, vol. 1, no. 1 (2010) pp. 83-91.
4. M. Efendiev, E. Nakaguchi and W. L. Wendland, "Dimension estimate of the global attractor for a semi-discretized chemotaxis-growth system by conservative upwind finite-element scheme", Journal of Mathematical Analysis and Applications vol. 358, no. 1 (2009) pp. 136-147.
5. M. Efendiev, E. Nakaguchi and K. Osaki, "Dimension estimate of the exponential attractor for the chemotaxis-growth system", Glasgow Mathematical Journal vol. 50, no. 3 (2008) pp. 483-497.
6. E. Nakaguchi and M. Efendiev, "On a new dimension estimate of the global attractor for chemotaxis-growth systems", Osaka Journal of Mathematics vol. 45, no. 2 (2008) pp. 273-281.
7. 中口悦史, 「反応拡散方程式のシミュレーションに現れる不安定振動パターン」, 京都大学数理解析研究所講究録, no. 1597 (2008 年), pp. 10-14.

[学会発表] (計 5 件)

1. 大崎浩一, 中口悦史, 「弱い減衰項を持つ

走化性方程式の大域解の存在」, 日本数学会 2011 年度年会函数方程式論分科会, 早稲田大学, 2011 年 03 月 22 日

2. 中口悦史, 「弱い減衰を持つ走化性・増殖方程式の解の大域的存在」, 第 9 3 回神楽坂解析セミナー, 東京理科大学神楽坂校舎 (東京都新宿区), 2011 年 1 月 22 日

3. 中口悦史, 「マウス胚の左右軸形成過程を数理の目で観る」, 明治大学グローバル COE プログラム【現象数理学の形成と発展】第 7 回現象数理若手シンポジウム「細胞・腫瘍の数理解析・シミュレーション」, 明治大学生田校舎 (神奈川県川崎市多摩区), 2010 年 11 月 06 日

4. 中口悦史, 「形態形成過程を数理の目で観る」, 第 22 回大学院医歯学総合研究科大学院セミナー「生命科学研究のフロンティア」, 東京医科歯科大学歯学部特別講堂, 2009 年 12 月 17 日

5. 中口悦史, 「走化性・増殖方程式とその離散系のグローバルアトラクタに対する次元評価」, RIMS 研究集会「非線形発展方程式と現象の数理」, 京都大学楽友会館, 2009 年 10 月 22 日

[図書] (計 1 件)

1. E. Nakaguchi, M. Efendiev and W. L. Wendland, "Comparison of approximation schemes for chemotaxis-growth system via dimensions of global attractors", IN: P. Colli et al. (eds.), Proceedings of International Conference on Nonlinear Phenomena with Energy Dissipation: Mathematical Analysis, Modelling and Simulation, GAKUTO International Series Mathematical Sciences and Applications vol. 29, Gakkotosho, Tokyo, Aug. 2008, pp. 305-312.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中口 悦史 (NAKAGUCHI ETSUSHI)
東京医科歯科大学・教養部・准教授
研究者番号: 7 0 3 0 4 0 1 1

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし