

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23540125

研究課題名(和文) キンギョのウロコ再生における線維層形成過程に対する数理モデルの構築と数理解析

研究課題名(英文) Mathematical modeling and analysis of fibrous layer formation process in regenerating scale of goldfish

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：キンギョのウロコの再生過程を数理的に観るために、再生ウロコの線維層形成におけるコラーゲン線維蓄積過程の数理モデルの検討を行った。コラーゲン分子を互いに誘引し合う極性粒子と見なし、プロトタイプとして粒子群運動系モデル、その平滑化モデルとして反応拡散型モデルを立て、シミュレーションによってモデルの検証を行った。形態形成の数理モデルに関連して、走化性方程式を取り上げ、時間大域可解性とアトラクタ構造の数学理論に関する共同研究を進めた。

研究成果の概要(英文)：To observe mathematically the regenerating process of goldfish scale, we discussed the mathematical modeling of accumulation of collagen fiber molecules in the formation process of fibrous layer in regenerating scale. We considered the molecules as polarized particles that attract each other, made a prototype model of motion of particle group and a reaction-diffusion model, and verified these models by computer simulation. Moreover, concerning to the mathematical model of pattern formation process, we studied the mathematical theory of existence of time-global solutions and structure of attractors of the chemotaxis system.

研究分野：応用数学(数値数学, 生物数学)

キーワード：数理モデル 数理生物学 形態形成 ウロコ再生 コラーゲン線維 計算力学 反応拡散系 非線形力学系

1. 研究開始当初の背景

魚のウロコ(鱗)は魚の体表面を覆う硬組織である。特に、キンギョやコイなど現存する硬骨魚の一般的なウロコは骨鱗とよばれ、その名が示す通り骨成分を主体とし、さらにその構造や形態、発現遺伝子、形成過程などの点からも、ヒトの膜性骨によく似ており、非常にシンプルな骨形成モデルといえる。そのため、硬骨魚のウロコはヒトの骨のモデルとして、ウロコの再生過程はヒトの骨の再構築(リモデリング)過程の重要なモデルとして知られている[1,2,3,4]。すでに金沢大学・鈴木信雄教授、東京医科歯科大学・服部淳彦教授、同・奈良雅之教授、同・田畑純准教授らのグループでは、キンギョの飼育・育成、ウロコの培養を含む実験系を確立し、メラトニンの破骨細胞や骨芽細胞に対する抑制的作用など、骨形成・代謝・吸収に関するさまざまな実験を進めている。平成22年度には国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟においてウロコ培養実験が行われた[5]。

本研究課題では、モデル生物として有名なキンギョに着目する。キンギョのウロコは2層構造で、表皮側が石灰化した骨マトリクスによる骨質層、体内側が線維層である。骨質層の主成分はコラーゲンとハイドロキシアパタイトである。線維層は向きの揃ったコラーゲン線維の層板が、線維数本~10数本の厚さごとにおおよそ規則的に向きを直交させながら重なり合っており、ウロコの強度を増している。骨質層の上には骨芽細胞や破骨細胞がまばらに分布し、線維層の下からはブロック状に配列した細胞が下支えている[2]。ウロコが引き抜かれると、空になった鱗嚢の底面に沿って細胞塊が現れウロコの基盤となる。基盤を形成する細胞とその上に現れた骨芽細胞との間に骨マトリクスが形成され、これが骨質層の基となる。コラーゲン線維は、基盤を形成する細胞から分子のかたちで分泌され、分泌後に会合し整列してシート状に積み重なって、下層に線維層を形成する。この線維層と、上層の石灰化された骨質層が重なることによって、ウロコが再生する。再生ウロコではコラーゲン線維の層板が基盤に並行に積み重ねられるのも特徴である。[1]

キンギョのウロコ再生過程を観るためには、現存の手法では、再生ウロコを抜去し、必要に応じて培養してから、資料の切片、染色を施し、顕微鏡観察を行うことになるが、これではある一標本つまり一枚のウロコのある一瞬における一枚の断面図しか観ることができない。つまり、ある一標本のある一瞬でも立体的な構造を知ることは困難であり、ましてや、その再生過程の時間経過を観ることはほぼ不可能と言える。さらに、その個体差や環境因子などの要因の変動が形態に与える影響を実証実験で評価することも困難を極める。そこで適切な数理モデルを構築し、有効な数理的手法を活用できれば、パターン

ダイナミクスの推測、個体差やパラメータ変動の影響の推定も可能になると考えられる。

参考文献

- [1] 吉富友恭「魚のウロコのはなし」,成山堂書店,2007.
- [2] 服部淳彦「メラトニンによる骨形成・骨代謝制御」,化学と生物,vol.46, no.2 (2008年2月), pp.115-122.
- [3] 田畑純,鈴木信雄,服部淳彦「魚鱗:硬組織研究と再生研究のフロンティア」,細胞,vol.39, no.2 (2007年2月), pp.55-57.
- [4] 鈴木信雄,田畑純,和田重人,服部淳彦「魚類のウロコを用いた新しい骨モデル系の開発と歯科医療への応用」,Dental Diamond vol.31 (2006) 68-73.
- [5] JAXA 宇宙航空研究開発機構 ライフサイエンス実験 Fish Scales ウェブページ http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/second/fish_scales/index.html (最終更新日2015年5月7日,閲覧日2015年5月27日)

2. 研究の目的

本研究の目的は、キンギョのウロコ再生過程について、特にその線維層形成の基盤となるコラーゲン線維蓄積過程に焦点を当て、動的システムモデルの構築と数理解析、ならびにその結果と実験観察との対応の検討を通じて、形成過程のダイナミクスの原理を追究し、形態と現象を理解することである。さらに本研究を通して、生命現象を“観る”ための“数理の目”つまり数理的手法の確立を目指す。そのために、

1. 生体内プロセスの数理解析モデルの構築、
2. モデル方程式に対する数理的理論解析による定性的性質の把握、
3. 数値計算法の開発と計算機シミュレーションによる実験観察結果の裏付け、
4. 定性解析とシミュレーションによる未知の現象の予測、
5. これら数理解析の結果と、実証実験観察の結果との対応の検討、

などを行う。また本研究を通して、上記の目的の達成と同時に、生命現象を理解するための数理的研究手法の開発と、実証実験との融合研究の発展を目指す。

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。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な場合には、モデル化は比較的容易であるが、本応募研究のように、主な因子はすでに特定されていて、その定性的な挙動の概要が把握されていて、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場合、数理的扱いが格段に難しいと思われる。しかし本応募研

究では、先行研究課題（若手研究（B）課題番号 20740058 および 17740058）の手法や知見を活用し、数理モデルの力学的性質の解析理論を通して定性的性質を再現することにより、定量の困難さを回避する。

3. 研究の方法

(1) 粒子群運動系によるモデル化とシミュレーション

キンギョのウロコの線維層を成すコラーゲン線維は、向きのあるタンパク質であるコラーゲン線維素が重合し束ねられて構成される。そこで検討のためのプロトタイプとして、コラーゲン線維素を長さのある粒子として扱い、粒子群の自律的な運動に基づくモデルを立て、運動方程式の大規模連立系による定式化を行う。実証実験を進めている東京医科歯科大学教養部・服部淳彦教授、同・奈良雅之教授らから実現象に関する情報を得て、先行研究課題（若手研究（B）課題番号 20740058 および 17740058）で得られた知見を整理・精密化し、本研究の対象系に適用可能な手法に修正する。

続いて計算機シミュレーションのために数値計算法の開発を進める。数値計算法の開発は、本応募研究代表者の従来研究成果による知見などを基に、計算力学の手法を取り入れて、それらを組み合わせることによって効率的に進める。粒子群の運動方程式モデルによるコラーゲン線維蓄積過程の計算機シミュレーションには、多数の粒子の相互作用を総合し、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、高速大容量計算が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反復実行、さらにその結果の精密な可視化が必須である。そのためのコンピュータシステムを早期に調達する。

(2) 偏微分方程式によるモデル化とシミュレーション

上述の粒子群運動系モデルは、数理解析が困難で、シミュレーションにも多大なコストが掛かることが想定される。そこで、粒子群の空間的分布を連続的に平滑化し、粒子間相互作用を平均場近似したモデルを立て、粒子群の密度分布を状態変数とする偏微分方程式によって定式化することを検討する。本研究代表者の従来研究成果および前出の先行研究課題の知見を活用して、その数理解析とシミュレーションを行う。

(3) 形態形成に関連する偏微分方程式の数理解析

コラーゲン線維蓄積過程は、線維素の自律的な自己組織化、あるいは線維素とそれらを

集合・整列させる場との相互作用による形態形成と考えられる。そのため、本研究の数理解析モデルの解析にも自己組織化や形態形成の典型的な数理解析モデルである反応拡散系や走化性方程式の力学系理論が役立つと考えられる。大阪大学・八木厚志教授、関西学院大学・大崎浩一教授らと議論を重ね、理論の深化と解析手法の開発を進める。

4. 研究成果

(1) 粒子群運動系によるモデル化とシミュレーション

コラーゲン線維素を極性のある棒状剛体の微小粒子と見立てて、相互に極性を揃えながら誘引する粒子系の自律的な運動のモデルを立て、各粒子の重心の並進運動と重心回りの回転モーメントに関する運動方程式の大規模連立系によって定式化して、シミュレーションを行った。その成果の一部を京都大学数理解析研究所研究集会において口頭発表した。

(2) 偏微分方程式によるモデル化とシミュレーション

上述の粒子群運動系モデルを空間的に平滑化し、相互作用の力を平均場近似することによって、空間的に連続分布する極性粒子が互いに誘引しあう引力場と向きを揃える回転場を形成し、自律的に向きを揃えて集合する反応拡散型のモデルを立てた。このモデルは、粒子群の質量とモーメントの密度分布を未知量とする走化性方程式に類似した連立偏微分方程式によって記述することができた。本研究代表者の従来研究成果や前出の先行研究課題の知見を活用して数値計算法を開発し、計算機シミュレーションによっておおよその現象を確認した。この成果の一部はスペイン・マドリードで開催された国際会議と日本応用数学会年會においてポスター発表、京都大学数理解析研究所研究集会において口頭発表し、京都大学数理解析研究所講究録へも寄稿した（掲載確定）。

(3) 形態形成に関連する偏微分方程式の数理解析

反応拡散型モデルを記述する方程式は、本研究代表者が関西学院大学・大崎浩一教授と共同して研究を続けている、走化性方程式に類似していることから、大崎教授に協力を仰ぎ、走化性方程式の時間大域可解性とアトラクタ構造の数学理論に関する研究を進めた。2次元および3次元領域における弱減衰項を持つ走化性方程式の時間大域可解性とアトラクタ構造に関する結果の一部を、アメリカ合衆国オランダで開催された国際会議

で口頭発表し, Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B 誌にて公表, さらに京都大学数理解析研究所講究録へも寄稿した(掲載確定)。4次元以上を含む高次元の領域における弱減衰項を持つ走化性方程式の時間大域可解性とアトラクタ構造に関する結果は Funkcialaj Ekvacioj 誌に投稿, 掲載決定した。その結果を一部条件付きでさらに改良した成果の一部は, 日本数学会年会において口頭発表, さらに投稿論文を準備中である。

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 4 件)

Koichi Osaki and Etsushi Nakaguchi. Global existence of solutions to a parabolic-parabolic chemotaxis system with subquadratic growth. 京都大学数理解析研究所講究録. 査読有. 掲載確定.

中口悦史. 魚の再生ウロコにおけるコラーゲン分子の積層過程に対する偏微分方程式モデル. 京都大学数理解析研究所講究録. 査読有. 掲載確定.

Etsushi Nakaguchi and Koichi Osaki. L_p -estimates of solutions to n -dimensional parabolic-parabolic system for chemotaxis with subquadratic degradation. Funkcialaj Ekvacioj. 査読有. vol.58, 2015. 掲載決定.

Etsushi Nakaguchi and Koichi Osaki. Global solutions and exponential attractors of a parabolic-parabolic system for chemotaxis with subquadratic degradation. Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B. 査読有. vol.18, no.10, 2013, pp.2627-2646.
<http://dx.doi.org/10.3934/dcdsb.2013.18.2627>

[学会発表](計 6 件)

大崎浩一, 中口悦史. 弱い減衰項を持つ n 次元放物型・放物型走化性方程式系の大域解の L_p -評価. 日本数学会 2015 年度年会函数方程式論分科会. 口頭発表. 2015 年 3 月 23 日. 明治大学駿河台キャンパス, 東京都千代田区.

中口悦史. 魚の再生ウロコにおけるコラーゲン分子の積層過程に対する偏微分方程式モデル. RIMS 研究集会「第 11 回生物数学の理論とその応用」. 口頭発表. 2014 年 9 月 18 日. 京都大学数理解析研究所, 京都市左京区.

中口悦史. キンギョの再生ウロコにお

ける線維分子の積層過程に対する反応拡散モデル. 日本応用数学会 2014 年度年会. ポスター発表. 2014 年 9 月 03 ~ 05 日. 政策研究大学院大学, 東京都港区.

Etsushi Nakaguchi. Can collagen fibers in the fish scales associate and align autonomously? The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications. 2014 年 7 月 07~11 日. ポスター発表. The Universidad Autonoma de Madrid, スペイン国マドリード市.

中口悦史. 線維状分子の積層過程の個別粒子モデル. RIMS 研究集会「第 9 回生物数学の理論とその応用」. 口頭発表. 2012.11.16. 京都大学数理解析研究所, 京都市左京区.

Etsushi Nakaguchi. Global existence of solutions to a parabolic-parabolic system for chemotaxis with logistic source in the higher-dimensional domain. The 9th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications. 口頭発表. 2012 年 7 月 04 日. Hyatt Regency Grand Cypress, アメリカ合衆国フロリダ州オーランド市.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

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: 70304011

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし