

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26400205

研究課題名(和文)細胞接着の数理：実験、モデリング、解析

研究課題名(英文) Mathematics of cell adhesion: experiments, modeling and analysis

研究代表者

村川 秀樹 (Murakawa, Hideki)

九州大学・数理学研究院・助教

研究者番号：40432116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：細胞接着は生命科学分野において非常に重要な現象である。本研究の目的は、細胞接着現象を解明するための数理的基盤を構築することであった。そのために、実験、モデリング、解析を包括的に行った。実験によって、細胞の増殖率や環境収容力、細胞接着強度などを実測した。その実験を元に、数理モデルを構成し、数値実験を行った。その結果、細胞接着に関連する様々な現象を定性的にも定量的にも再現できることが分かった。更に、数理モデルの基本的な性質について数理解析を行った。また、実際の生命現象の解明に向けた応用を行った。

研究成果の概要(英文)：Cell adhesion is one of the most important phenomena in the life science. The aim of this research was to construct mathematical base for elucidating the cell adhesion phenomenon. To this end, we conducted experiments, modeling and analysis comprehensively. According to experiments, cell proliferation rate, carrying capacity, adhesion strengths etc. were measured actually. Based on the experiment, we constructed a mathematical model and carried out numerical experiments. As a result, it was found that our model can replicate various phenomena related to cell adhesion qualitatively and quantitatively. Furthermore, we analyzed the basic properties of the mathematical model from the mathematical point of view. In addition, we applied it to elucidation of an actual phenomenon in life science.

研究分野：数物系科学

キーワード：応用数学 数値解析学 数理生物学 細胞・組織 細胞接着 細胞選別 数理モデル

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、哺乳類の組織を単細胞に解離し、その細胞を培養すると再び集まって塊ができる。2種類の細胞をばらばらに混ぜ合わせた場合には、2種細胞種の関係に依存して、様々なパターンの組織を再構築することが知られている。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。1970年代に最初の細胞接着分子が発見されて以降、細胞接着に関する研究は急速に進み、現在では数百種類に及ぶ細胞接着分子が発見されている。更に、細胞接着分子の研究を通じて、細胞接着と細胞選択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く、特に連続モデルとして研究されているものは1つしかなかった。それは、Armstrong, Painter, Sherratt (J. Theor. Biol., 243 (2006)) が提案した数理モデルである。彼らは、細胞の密度に関する連続モデルを提案した。そのモデルは多くの研究者の興味を引き、複数の研究者により解析が進められている。そのモデルを用いて、様々な状況下に対する数値計算を行った結果、多くの場合で非現実的な振る舞いが見られた。特に、実験によって計測できるデータを用いた、定量的数値計算では、現象を全く再現できなかった。Armstrong等のモデルは現象を記述しているとは言い難く、現象の再現や理解、予測、制御に役立てるには不十分なものであった。そこで、現象の再現が十分にでき、現象の理解につながる数理モデルの必要性があった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞接着現象を解明するための数理的基盤を構築することである。ここで、数理的基盤の構築とは、現象の再現性の高い数理モデルを構成すること、その解の存在や自由境界の存在などの基本的な性質を示し、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。そのために、実験(詳細な実験を行うことで現象を正確に把握し、数理モデルを用いた数値実験と比較することにより数理モデルの妥当性を検証する)、モデリング(現象の再現や理解、予測、制御ができ

る確立した数理モデルを提出する)、解析(数理モデルの解の基本的性質を解析的に明らかにする)を包括的に行う。

3. 研究の方法

・実験(富樫、村川)

実験は全て富樫が行い、その観察および考察を村川と共に行った。2種類の細胞が特徴的なモザイク様のパターンに並ぶマウスの嗅上皮をモデルに、カドヘリン、ネクチンの2種類の細胞接着分子が協調的に細胞選別に働く分子メカニズムの検討を行った。また、細胞接着現象のモデリングに必要な情報である、細胞の拡散係数や細胞分裂の割合、環境収容力、細胞接着強度などについて定量的な値の計測・調査を行った。

・モデリング、数値実験(村川、富樫)

モデリングのための文献調査を行い、既存のモデルの問題点の抽出、精査、考察を行った。富樫による実験結果を詳しく観察し、文献調査を基にした数理的考察と細胞生物学的知見、数多くの数値計算により得られた知見を総合して、細胞接着現象を記述する再現性の良い数理モデルについて考察した。

・解析(村川、若狭)

問題は一見単純に見えるものであるが、数学的には複雑でチャレンジ性のある問題である。解析の第一歩として、1成分(1種細胞集団)の場合の解の一意存在性の解析を行った。1成分の場合、数理モデルは非線形拡散項と非同所移流項、非線形増殖項からなる方程式である。様々な解析手法を検討し、解析を試みた。2成分(2種細胞集団)の場合の解析を進めるための基礎研究を行った。解析の糸口を探る上で、時間離散化を考えることは有用である。時間離散化を考える上で複数の離散化法が考えられる。その離散化法により問題は、非線形拡散、交差拡散、線形移流、非線形移流拡散、など様々な捉え方をすることができる。つまり、問題は、放物型とも双曲型ともその複合型ともとれる非常に複雑な問題である。様々な捉え方ができるということは、解析の手掛りが複数あるということでもある。多方面から問題を見ることにより問題解決にアプローチした。

4. 研究成果

実験の詳細な観察と数理的考察を踏まえた上で、Armstrong等の研究を見直した結果、Armstrong等の数理モデルには根本的な部分に問題があることが分かった。そのモデルでは、各細胞がランダムウォークをしていること、すなわち細胞集団が拡散することを仮定していた。実験結果の観察からは、細胞がランダムに動いているとは考え難い。そもそも細胞同士は接着しているため、各細胞はランダムに動くことはできない。そこで、各細胞の挙動が「ランダムウォーク」を基礎としているという考え方から、「圧力に従って移動する」という考え方に替えることによって、

新たな数理モデルを提案した。この考え方は細胞接着や細胞選別現象だけでなく、そのほか多くの生命現象のモデリング、解析に応用できるものである。提案モデルを用いた多くの数値実験を行った結果、生命科学において常識となっている細胞接着強度に依存して現れる様々なパターンを再現できることが分かった。この結果は、提案モデルが細胞接着現象を定性的に捉えることができるということを示すものである。更に、富樫の実験によって得られた定量的な値を数理モデルに代入し、数値計算を行ったところ、提案したモデルは定量的にも現象を再現できるものであることが分かった。

1 成分問題の解析において、様々な手法を検討した結果、その中でも、各項を別々に扱うことができる演算子分割法が有効であることが分かった。この方法を用いて、弱解の存在を示した。演算子分割法は方程式の更なる解析を容易にするものでもある。提案モデルは、解の性質が有限の速さで伝播する、有限伝播性という性質を持っている。空間1次元の場合にその性質を解析的に示した。また、細胞が存在する場所としない場所の境目を表す自由境界が現れるが、その存在とその振る舞いについて解析を行った。ここまでの一連の研究結果が認められ、村川は2015年度応用数学研究奨励賞を受賞した。

研究開始当初より、2成分の場合の解析は容易でないと予想していた。移流、移流拡散の取り扱いなどについての基礎研究を行った。また、国内外の学会、研究集会にてモデリングについての講演を行い、その際、関連する問題の解析に詳しい研究者等と解析手法や解析可能性について議論を行った。その結果、これまでに考えた解析手法ではその解析は困難であることが分かった。問題点を整理し、その解析に向けた基礎研究を進め、本研究課題の発展課題である「細胞接着：理論と応用」(基盤研究(C)課題番号 17K05368)へと引き継いだ。

本研究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について考察を行った。既存の数値解法について調べ上げ、それらについて考察を行った上で、新たな数値解法を提案した。更に、誤差評価を含めた解析を行った。提案数値解法は、実装が非常に容易であるにもかかわらず、よく使用されている既存の数値解法に比べて100倍高速である、非常に有用な数値解法である。

細胞接着現象は生命科学分野において非常に重要な現象であり、本研究の応用は幅広い。実際に、国内外の生命学者と議論を行い、実際の生命現象の解明に向けた共同研究を開始した。大脳皮質形成過程におけるある化学物質の細胞接着への影響について、数理モデルを用いてある性質を予測し、共同研究者等による実験によってその予測が正しいことが検証された。その結果は、これまでに全く知られていなかったものであり、本研究

の重要性を示すものである。更に、複数の応用研究に着手している。応用は幅広く、それらも次の研究課題へ引き継いだ。

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23件)

H. Togashi and S. Katsunuma, Cellular Recognition and Patterning in Sensory Systems, *Exp. Cell. Res.*, 印刷中, (2017), DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.04.005, 査読有り.

M. Iida, H. Monobe, H. Murakawa and H. Ninomiya, Immobile, moving and vanishing interfaces in fast reaction limit, *J. Differential Equations*, 263 vol. 5 (2017), 2715-2735. doi: 10.1016/j.jde.2017.04.009, 査読有り.

Y. Matsunaga, M. Noda, H. Murakawa, K. Hayashi, A. Nagasaka, S. Inoue, T. Miyata, T. Miura, K. Kubo and K. Nakajima, Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114 vol. 8 (2017), 2048-2053. doi: 10.1073/pnas.1615215114, 査読有り.

H. Murakawa, A linear finite volume method for nonlinear cross-diffusion systems, *Numer. Math.*, 136(1) (2017), 1-26. doi:10.1007/s00211-016-0832-z, 査読有り.

E. Mainini, H. Murakawa, P. Piovano and U. Stefanelli, Carbon-nanotube geometries: analytical and numerical results, *Discrete Contin. Dyn. Syst. S*, 10, No.1 (2017), 141-160. doi:10.3934/dcdss.2017008, 査読有り.

H. Togashi, Differential and Cooperative Cell Adhesion Regulates Cellular Pattern in Sensory Epithelia, *Front. Cell Dev. Biol.*, 4 (2016), 104-110, DOI: 10.3389/fcell.2016.00104, 査読有り.

H. Murakawa and H. Togashi, Continuous models for cell-cell adhesion, *J. Theor. Biol.*, 372 (2015), 1-12. doi:10.1016/j.jtbi.2015.03.002, 査読有り.

M. Bertsch, D. Hilhorst, H. Izuhara, M. Mimura and T. Wakasa, Traveling wave solutions of a parabolic-hyperbolic system for contact inhibition of cell-growth, *European Journal of Applied Mathematics*, 26 (2015),

325-353, doi:
10.1017/S0956792515000042 , 査読有
り.

T. Wakasa and S. Yotsutani, Limiting
Classification on Linearized
Eigenvalue Problems for 1-dimensional
Allen-Cahn Equation I - Asymptotic
formulas of eigenvalues, Journal of
Differential Equations, 258 (2015),
3960-4006, doi: 10.1016/j.jde.01.023 ,
査読有り.

D. Hilhorst and H. Murakawa, Singular
limit analysis of a reaction-diffusion
system with precipitation and
dissolution in a porous medium,
Networks and Heterogeneous Media, 9(4)
(2014), 669-682.
doi:10.3934/nhm.2014.9.669 , 査読有
り.

H. Murakawa, Error estimates for
discrete-time approximations of
nonlinear cross-diffusion systems,
SIAM J. Numer. Anal., 52(2) (2014),
955-974. doi:10.1137/130911019 , 査読
有り.

T. Fukuda, K. Kominami, S. Wang, H.
Togashi, K. Hirata, A. Mizoguchi, Y.
Rikitake, and Y. Takai, Aberrant
cochlear hair cell attachments owing
to nectin-3 deficiency cause hair
bundle abnormalities, Development,
141(2014), 399-409, doi:
10.1242/dev.094995 , 査読有り.

D. Toyoshima, K. Mandai, T. Maruo, I.
Supriyanto, H. Togashi, T. Inoue, M.
Mori, and Y. Takai, Afadin regulates
puncta adherentia junction formation
and presynaptic differentiation in
hippocampal neurons, PLoS ONE, 9
(2014), e89763, doi:
10.1371/journal.pone.0089763 , 査読
有り.

[学会発表](計52件)

H. Murakawa, Mathematical models of
cell-cell adhesion, Applied PDEs
Seminar, Imperial College London,
London, UK, 14 March 2017.

H. Murakawa, Mathematics of cell-cell
adhesion: experiments, modeling and
analysis, The 11th AIMS Conference on
Dynamical Systems, Differential
Equations and Applications, Hyatt
Regency, Orlando, Florida, USA, 2 Jul.
2016.

H. Murakawa, Reaction-diffusion
system approximation and fast reaction
limit, 2nd Slovak-Japan Conference on
Applied Mathematics, Radzovce-Obrucna,
Cerova vrchovina, Slovakia, 14 Sept.

2014. Plenary.

H. Murakawa, Mathematical models of
cell-cell adhesion: diffusion vs.
advection, The 10th AIMS Conference on
Dynamical Systems, Differential
Equations and Applications, the
Universidad Autonoma de Madrid, Madrid,
Spain, 8 Jul. 2014.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

[その他]

無し。

6. 研究組織

(1)研究代表者

村川 秀樹 (MURAKAWA HIDEKI)
九州大学・大学院数理学研究院・助教
研究者番号: 40432116

(2)研究分担者

富樫 英 (TOGASHI HIDERU)
神戸大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 90415240

若狭 徹 (WAKASA TOHRU)

九州工業大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号: 20454069

(3)連携研究者

無し。

(4)研究協力者

無し。