

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2017

課題番号：26610027

研究課題名(和文)多成分退化型反応拡散系によるパターンの制御

研究課題名(英文)Control of patterns by multicomponent reaction-diffusion systems of degenerate type

研究代表者

高木 泉 (Takagi, Izumi)

東北大学・理学研究科・名誉教授

研究者番号：40154744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：生物の発生過程における形態形成の数理モデルは、従来、ゆっくり拡散する活性因子と速く拡散する抑制因子との競合の結果としてパターンが自発的に形成されるという考えに基づき構成されてきた。しかし、活性因子が細胞膜に固定された受容体である場合、これは拡散しない。そこで、近年提唱された非拡散性の活性因子と拡散性の抑制因子からなるモデルについて、定常解の存在、安定性を中心に数学的に厳密な解析を行った。その結果、定常解には、活性因子が第一種不連続性をもつものと連続なものの二種類があり、連続な定常解は不安定であって、不連続な定常解が安定となり、さらに、不連続な定常解は無数に多く存在することが判明した。

研究成果の概要(英文)：A standard approach to modeling biological pattern formation has been based on the idea that the interaction between a slowly diffusing activator and a rapidly diffusing inhibitor results in spontaneous formation of spatial patterns. However, if the activator is a receptor attached on the cell membrane, it does not diffuse. Lately, reaction-diffusion models with non-diffusive activator and diffusive inhibitor have been proposed. In this project we studied rigorously the existence and stability of steady-state solutions of such model systems. We proved that there exist two types of steady states. Type I: the activator has jump discontinuity (but the inhibitor is continuous), and Type II: the activator is continuous. In addition, there exist continua of discontinuous steady states. Moreover, discontinuous steady states are stable, while continuous steady states are stable.

研究分野：非線型解析学

キーワード：反応拡散方程式 パターン形成 多成分 非拡散性成分 拡散性成分 不連続定常解

1. 研究開始当初の背景

生物の発生過程における形態形成の数理モデルは、従来、ゆっくり拡散する活性因子と速く拡散する抑制因子との競合の結果としてパターンが自発的に形成されるという Turing の考えに基づき構成されてきた(,). これは、このような性質をもった物質が存在すれば、パターンが形成される、という謂わば「トップダウン型」のモデルであり、「隠喩」と呼ぶ研究者もいる。より生物学的に現実的なモデルは 1990 年代半ばに入ってから提唱されるようになった。そのうちの一つは、活性因子が細胞膜に固定された受容体であるとするもので、したがって、これは拡散しない。今世紀に入り、Marciniak-Czochra は、このような観点から、腫瘍浸潤モデルやヒドラの頭部再生実験のモデルを提唱した(, ,). これらの非拡散性成分と拡散性成分とから成る拡散反応系に関する数学的研究は、本研究を開始したところから漸く本格化し、いくつかの基本的結果が得られ始めていた。

なお、Marciniak-Czochra のモデルは、基本的に、空間的に一様な環境において、自発的にパターンが形成される状況を想定したものであり、したがって、定数係数の微分方程式が用いられている。一方、本研究の研究代表者は、活性因子と抑制因子が共に拡散する古典的な反応拡散系において、空間的な非一様性が生成されるパターンにどのような影響を及ぼすかに興味をもち、非常に一般的な変数係数の反応拡散方程式の定常解の構造に関する研究を始めていた。

2. 研究の目的

Turing に始まる反応拡散方程式系によるパターンの自発的生成現象は、生物の発生過程における形態形成の機序を説明するものとして受け止められてきた。基本的には、一様な状態から非一様な空間的構造を形成する過程を説明するものである。しかし、実際の発生現象は、均一な環境下で起こるとは限らない。また、非一様な構造が作られたあとにも、形態形成は進行する。そこには最早、反応拡散系が介入する余地はないのであろうか。また、空間的に均一な環境のもとで反応拡散系がつくるパターンは、領域の幾何学に支配されることがわかっているが、それは幾何学的特徴を反応拡散系が感知すると解釈することも可能である。しかし、生物の場合、幾何学的構造だけを手掛かりに形態形成を行なっているわけではなく、様々な不均一性をもっと積極的に利用して形態形成を行なっているのではないだろうか。

さらに、反応拡散系の定常解がただ一つであるような状況はむしろ稀であって、複数の安定な定常解が存在することのほうが多い。そうすると、パターンの選択の問題が重要となる。つまり、いくつかの安定な定常解が存在するとき、最終的にどのパターンが実現

されるかは、初期値の選択によって決まるということになるが、初期値と極限との関係は一般には非常に複雑で、特に数学的に厳密な解析は容易ではない。しかし、特別な状況下では、何らかの法則性を抽出することができるのではないかと期待する。以上を踏まえて、本研究では、つぎの二点を中心に取り組むことにした：

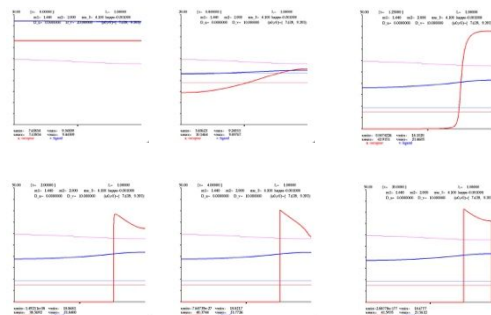
(A) 拡散性成分と非拡散性成分が混在する反応拡散系の定常解を構成し、その安定性を判定する。さらに、安定な一つの定常解がどのような初期値を引寄せるとかを解明する。

(B) 空間的に非一様な環境下で反応拡散系が生成するパターンが、環境の非一様性にどのように支配されるかを明らかにする。

3. 研究の方法

課題(A)においては、Marciniak-Czochra のモデルのうち、(i) 定数定常解からの分岐が起きないものについて、不連続定常解の構成法を研究する；(ii) 定数定常解からの分岐が起きるものについて、分岐解の(拡散係数に関する)大域的振る舞いを研究する。併せて、不連続定常解を構成し、その安定性を考察する。さらに、数値実験を行なって、定数定常解に近い初期値からどのような定常解に収束するかについて予想を立てる。

課題(B)においては、点凝集定常解が現れる最も単純な冪型非線型性を有する単独方程式に対する斉次 Neumann 問題を中心に考察する。これに対してはすでに位置決め関数という方程式に含まれる係数のみから構成される一つの関数の最小値を与える点の近傍に集中するような定常解が存在することが知られているが、本研究では、その位置決め関数の臨界点と解の凝集点との関係を解明する。



4. 研究成果

課題(A)： まず、どのような「パターン」を考察しているのか、数値解を見てみよう。発表論文 で考察した拡散しない活性因子と拡散する抑制因子からなる系は、常微分方程式と拡散方程式の連立系として記述されるが、その数値解をみると、たとえば、上の図のようなパターンが出てくる(活性因子は赤、抑制因子は青で表示されている)。上段左のグラフが初期値で、時間の経過とともに、上段中央、上段右、下段左、下段中央を経て

下段右の状態に落ち着く。初期値は定数定常解を少し摂動したもので、その小さな摂動が成長し、まず活性因子が一箇所で大きく増加するパターンになり、暫くすると右端が下がり始め、最終的には活性因子に不連続点が二つあるようなパターンになる。

生物学的には、活性因子は未結合受容体を意味するから、上の定常パターンは、一列に並んだ細胞集団のうち、右端に近いある区間を占める部分には未結合の受容体が多く分布し、したがって、それ以外の部分に細胞の変化が起こることを意味する。ただし、右端に隣接した非常に狭い部分でも変化が起こる。

数値例は、この Marciniak-Czochra モデルが、Turing のシナリオに従って、定数定常解の近くから離れ（拡散誘導不安定化）、ヒステリシスを有する双安定非線型性により、小さな差異が拡大され、遂には不連続な定常解に収束することを示唆している。

本研究は、以上のような数値的に観察される現象を数学的に厳密に証明することを目指して行なったが、具体的には、以下のような結果が得られた。(i) Marciniak-Czochra モデルにおいて、初期・境界値問題の解は、すべての時刻に対したただ一つ存在し、時間が十分経てば、それは初期値に無関係なある範囲内に閉じ込められる。(ii) パラメータを適当に制限すれば、定数定常解が3個存在し、そのうちの一つは、漸近安定、残りの二つのうち、一方は、鞍点、他方は抑制因子の拡散係数が零ならば、漸近安定であるが、正ならば必ず不安定である。この第三の定数定常解において「拡散誘導不安定化」が起こることになる。(iii) 第三の定数定常解に対し、活性因子の拡散係数をパラメータとする分岐が起こる。分岐点は可算無限個存在する。分岐解は、いずれも不安定である。(iv) 活性因子に第一種不連続性が現れるような定常解の族が連続濃度存在する。それらはいずれも安定である。ただし、ここでいう安定性は、Weinberger が定式化した不連続性をもつ定常解に対する（不連続点の小さな近傍を除いた部分で一様収束するという意味の）弱い意味でのものである。以上は論文 [1] において得られたものである。

初期・境界値問題の解の振る舞いを理解するには、定常解の全体を知る必要がある。Marciniak-Czochra のモデルは非線型項が複雑なので、定性的には同様の性質をもつ FitzHugh-Nagumo 方程式について、分岐解の構造を詳細に調べることにした。なお、FitzHugh-Nagumo 方程式においても、上記の (i), (ii), (iii), (iv) が成立することを確かめた。その結果、パラメータの範囲を適当に制限すれば、分岐解の枝を抑制因子の拡散係数に関して大域的に追跡できることが分かった（論文 [2]）。これにより定数定常解の近くにある（連続な）定常解の安定多様体と

不安定多様体の構造を決定することができ、定数定常解の近傍から出発する解がどのように定数定常解から離れていくかを知ることができる。

課題(B): Gierer と Meinhardt が提唱した活性因子-抑制因子モデルは、最も初期の反応拡散系による形態形成の数理モデルとして広く知られている（引用文献 [3]）。しかし、彼らの最初の論文において、ヒドラの頭部再生・移植実験を説明するシミュレーションで用いられた方程式の係数が定数ではなく、空間変数に大きく依存していることは余り知られていない。定数係数の場合には、活性因子は領域の境界上に集中しやすい（このことは厳密に証明されている）。実際の生物の形態形成を説明するには、実は、拡散と反応だけでは足りず、それらと環境の不均一性の三者の間の競合によりパターンが形成されると考える必要がある。

本研究では、Gierer-Meinhardt モデルの抑制因子の拡散係数を無限大として得られるシャドウ系の定常方程式から導かれる単独反応拡散方程式（に斉次 Neumann 境界条件を課した問題）の特異摂動解の構造を考察した。得られた結果は、概略以下の通りである：(a) この方程式に随伴するエネルギー汎関数の極小値を与える解（最小エネルギー解）が拡散係数の大きさの如何によらずただ一つ存在する、(b) 最小エネルギーに次いで小さいエネルギーをもつ解が、やはり拡散係数の大きさによらず、存在する。これを基底状態解と呼ぶ、(c) 拡散係数が十分小さいとき、基底状態解は、ただ一つの極大点（したがって、最大点）を持ち、解の分布はその点の近傍のみに集中する。(d) その最大点は、位置決め関数の最小点の近傍に存在する。ただし、位置決め関数とは、方程式の係数から作られる特別な関数である。より詳しくは、位置決め関数の領域全体での最小値が境界上の最小値の半分よりも小さいときに、基底状態解の最大点は領域の内部にあり、逆の場合には、最大点は境界上にある。以上が発表論文 [4] の内容である。

さらに、点凝集解の極大点は、位置決め関数の臨界点に収束すること、また、位置決め関数の非退化臨界点の近傍に極大点をもつような点凝集解を構成できることを証明した。

<引用文献>

A.M. Turing, *The chemical basis of morphogenesis*, Phil. Trans. Roy. Soc. B 237 (1952), 37-72.

A. Gierer and H. Meinhardt, *A theory of biological pattern formation*, Kybernetik (Berlin), 12 (1972), 30-39.

J.A. Sherratt, P.K. Maini, W. Jäger and W. Müller, *A receptor-based model for pattern formation in hydra*, Forma, 10

(1995), 77-95.

A. Marciniak-Czochra, *Receptor-based models with diffusion-driven instability for pattern formation in hydra*, J. Biol. Systems 11 (2003), 293-324.

A. Marciniak-Czochra and M. Kimmel, *Mathematical model of tumor invasion along linear or tubular structures*, Math. Computer Modelling 41 (2005), 1097-1108.

A. Marciniak-Czochra, *Receptor-based models with hysteresis for pattern formation in hydra*, Math. Biosci., 199 (2006), 97-119.

A. Köthe and A. Marciniak-Czochra, *Multistability and hysteresis-based mechanism of pattern formation in biology*, In Pattern Formation in Morphogenesis-problems and their Mathematical Formalization, V. Capasso, M. Gromov, N. Morozova (Eds.) Springer Proceedings in Mathematics, 15 (2013), 153-173.

H.F. Weinberger, *A simple system with a continuum of stable inhomogeneous steady states*, Nonlinear Partial Differential Equations in Applied Science; Proceedings of the U.S.-Japan Seminar, 81 (1983), 345-359.

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 5 件)

Ying Li, Anna Marciniak-Czochra, Izumi Takagi and Boying Wu, *Steady states of FitzHugh-Nagumo system with non-diffusive activator and diffusive inhibitor*, Tohoku Mathematical Journal, 掲載決定, 査読有

Izumi Takagi and Hiroko Yamamoto, *Locator function for concentration points in a spatially heterogeneous semilinear Neumann problem*, Indiana University Mathematics Journal, 掲載決定, 査読有

Ying Li, Anna Marciniak-Czochra, Izumi Takagi and Boying Wu, *Bifurcation analysis of a diffusion-ODE model with Turing instability and hysteresis*, Hiroshima Mathematical Journal 47 (2017), 217-247. 査読有
<https://projecteuclid.org/euclid.hmj/1499392826>

Steffen Härtling, Anna Marciniak-Czochra and Izumi Takagi, *Stable patterns with jump*

discontinuity in systems with Turing instability and hysteresis, Discrete Continuous Dynamical Systems, 37 (2017), 725-800. 査読有

DOI: 10.3934/dcds.2017032

Anna Marciniak-Czochra, Madoka Nakayama and Izumi Takagi, *Pattern formation in a diffusion-ODE model with hysteresis*, Differential and Integral Equations, 28 (2015), 655-694. 査読有

<https://projecteuclid.org/euclid.die/1431347859>

〔学会発表〕(計 8 件)

Izumi Takagi, *Steady States of the FitzHugh-Nagumo equations with non-diffusive activator and diffusive inhibitor*, The Third Hale Conference on the Dynamics of Differential Equations, 2018 年

Izumi Takagi, *Patterns generated by FitzHugh-Nagumo equations with nondiffusive activator and diffusive inhibitor*, Stepping Stone Symposium on Theoretical and Numerical Analysis of PDEs 2017, 2017 年

Izumi Takagi, *Continua of stable discontinuous steady-states in receptor-based models of biological pattern formation*, Conference on PDEs and Applications to Physical and Biological Sciences, 2017 年

Izumi Takagi, *Control of patterns by way of spatial heterogeneity*, International Workshop on Nonlinear Elliptic and Parabolic PDEs, 2017 年

Izumi Takagi, *Influence of spatial heterogeneity on a reaction-diffusion-ODE system*, JSMB 2016 Annual Meeting, 2016 年

高木 泉, 「受容体・結合子反応モデルについての一考察」, Turing 機構に関連するパターンとダイナミクス, 2015 年

Izumi Takagi, *A two-stage model for biological pattern formation*, Seminar at Heidelberg University, 2015 年

Izumi Takagi, *Role of spatial heterogeneity in pattern formation*, mini-symposium on Challenges in mathematical modeling of pattern formation in developmental biology, JSMB/SMB 2014 Osaka, 2014 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
<http://morphos.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 泉 (TAKAGI, Izumi)
東北大学・大学院理学研究科・名誉教授
研究者番号：40154744

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

山本宏子 (YAMAMOTO, Hiroko)
明治大学研究・知財戦略機構・研究推進員
研究者番号：10759153

(4) 研究協力者

李英 (LI, Ying)
Harbin Institute of Technology, Harbin,
China