

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26610028

研究課題名(和文) バイドメインモデルにおける界面運動と信号伝播メカニズムの解明

研究課題名(英文) Studies of the interface motion and the signal propagation mechanism in the bidomain model

研究代表者

俣野 博 (Matano, Hiroshi)

東京大学・大学院数理科学研究科・教授

研究者番号：40126165

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、双安定型非線形項をもつバイドメインAllen-Cahn方程式の平面進行波の安定性を詳細に調べた。

まず、スペクトルの情報に基づく平面進行波の線形安定性を調べ、長波長摂動に対する安定性とFrank図形の凹凸の形状の関係を明らかにするとともに、中間波長摂動に対する安定性についても画期的な成果を得た。次に、これらの線形安定性に関する結果から、本来の非線形安定性が従うことを示した。これらは、バイドメインモデルの解の安定性解析に初めて成功した成果である。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we made a detailed study of the stability of planar traveling waves of the bidomain Allen-Cahn equation.

First, we analyzed the linear stability of planar traveling waves using the spectral information. We revealed the relation between the stability of the planar wave under long-wavelength perturbations and the concavity-convexity properties of the Frank diagram. We also derived remarkable results on the linear stability under medium-wavelength perturbations. Next we proved that linear stability implies nonlinear stability.

Our work gives the first successful results on the stability analysis of bidomain models.

研究分野：非線形解析学

キーワード：バイドメインモデル 平面波 安定性 フランク図形 擬微分方程式 定性的理論 非線形問題

1. 研究開始当初の背景

(1) 心臓の拍動は神経組織と類似の活動電位が心筋組織を伝播することで制御されており、その異常から不整脈が生じる。したがって心臓の電気生理の研究は基礎生理学的な観点のみならず医学的にも最重要課題であり、実験、理論の両面から精力的な研究が続けられている。

(2) バイドメインモデル(bidomain model)は、心臓の電気生理を記述する最も標準的な数理モデルとして医学や心臓生理学の分野に広く応用されている。このモデルは、古典的な Hodgkin-Huxley 系や FitzHugh-Nagumo 系 (以下、それぞれ HH, FHN と略記) などの拡散方程式系と一定の類似点はあるが、方程式の主要部がバイドメイン作用素と呼ばれる擬微分作用素であるため、通常の拡散方程式とは際違った違いがある。心臓の電気生理は、拡散方程式系よりもバイドメインモデルを用いた方が、より精密に数値シミュレーションできることが知られている。

(3) しかしバイドメインモデルは解析が難しいため、数値シミュレーションには盛んに用いられる一方で、その性質についての系統だった理論的研究は極めて少なかった。とくに安定性や漸近挙動など定性的観点からの研究は、本研究以前は皆無であった。

2. 研究の目的

(1) バイドメインモデルの解の性質、とりわけ信号伝達に深く関わる界面運動の特性を定性的観点から明らかにすることで、心臓の電気生理に対する理論的・概念的理解を深めるのが長期的な目標である。本研究では、こうしたバイドメインモデルの理論的研究の第一歩として、単独の双安定型方程式 (バイドメイン Allen-Cahn 方程式) に焦点を絞り、界面の安定性や漸近挙動に関する一般論の構築を目指した。

(2) このバイドメイン Allen-Cahn 方程式とは、双安定型拡散方程式である古典的な Allen-Cahn 方程式における拡散項 (ラプラシアン) をバイドメイン作用素と呼ばれる擬微分作用素で置き換えた方程式である。これはバイドメイン FitzHugh-Nagumo (FHN) 系でゲート変数を定数とした場合に相当する。一般にゲート変数は遅い変数なので、これを定数とおいた簡略化モデルの解析は、将来バイドメイン FHN モデルや HH モデルの定性的研究を進めるための極めて重要なステップと位置づけられる。

3. 研究の方法

バイドメインモデルは 1970 年代に提唱されたモデルで、具体的には以下の方程式系で表わされる。ここで v_i, v_e は、それぞれ細胞内と細胞外の電位を表し、 A_i, A_e は細胞内外の

電気伝導度テンソルで、正定値対称行列である。未知関数 v は v_i と v_e の差として与えられ、膜電位を表す。 w はゲート変数と呼ばれるイオンチャネルの開閉を記述する変数で、 f, g は個々のモデルごとに定まる関数である。

$$\frac{\partial v}{\partial t} - f(v, w) = \nabla \cdot (A_i \nabla v_i) = -\nabla \cdot (A_e \nabla v_e),$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w), \quad w = (w_1, \dots, w_N).$$

バイドメインモデルは、膨大な数の細胞でできた組織レベルの現象を記述するモデルであり、細胞の空間構造を考慮した微視的モデルにおいて、細胞のスケールを限りなく小さくしていった「均質化極限」として得られる。この均質化の過程で細胞の内部領域と外部領域が渾然と融合し、両者が空間内の至る所に併存することになる。これがバイドメイン (bidomain) と呼ばれる所以である。

上の方程式の 1 行目は、楕円型の拘束条件がついた形をしているが、これは細胞膜における電流の連続性をマクロスケールで表現したものである。この式から v_i, v_e を消去すると、次の形に帰着する。

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \Lambda v + f(v, w), \quad \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w)$$

ここで Λ はバイドメイン作用素と呼ばれる擬微分作用素である。この方程式系は、古典的な HH 系やその簡易版ともいえる FHN 系と似た形をしているが、古典的モデルに現れる拡散項がバイドメイン作用素 Λ で置き換わることにより、解の性質にしばしば顕著な違いが生じうる。このモデルでゲート変数 w を定数とおいて得られる次の単独方程式が、

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \Lambda v + f(v)$$

本研究で扱ったバイドメイン Allen-Cahn 方程式である。ここで f

は、通常の Allen-Cahn 方程式と同じ双安定型の非線形項である。また、空間次元は 2 である。本研究では、この方程式に現れる平面波 (直線状の波面で一定方向に進む進行波) の安定性や他の性質を調べた。具体的には、次のテーマの研究を行った。

(1) 平面波の線形安定性の研究

上記のバイドメイン Allen-Cahn 方程式を平面 \mathbf{R}^2 上で考え、そこに現れる平面波の線形安定性、すなわち、線形化方程式のスペクトルに基づく安定解析を行った。この研究は、本研究の中で比較的早い段階に、主として海外研究協力者の森洋一朗氏と行った。

バイドメイン Allen-Cahn 方程式に現れる平面波は、双安定型の拡散方程式である通常の Allen-Cahn 方程式に現れる平面波と基本的には同じ形状をしている。しかし、通常の Allen-Cahn 方程式の平面波は常に安定であるのに対し、バイドメイン Allen-Cahn 方程式の平面波は、不安定になり得る。また、バイドメイン作用素 Λ の強い異方性により、平面波の進む方向によって安定性が異なりうる。その安定性は、線形化作用素のスペクトル

ルによって定まるが、このスペクトル解析は、バイドメイン作用素をフーリエ積分作用素の形に表して行う。ただしこの作用素は、自己共役でなく、ラプラシアングリーン関数のような正值性も有しないので、通常の Allen-Cahn 方程式の場合よりも解析が格段に難しくなる。本研究では、スペクトルの積分表現と、平面波のスペクトル情報を巧妙に組み合わせながら解析を進めた。

(2) 平面波の非線形安定性の研究

この研究は、主に本研究の後半部分で行い、研究分担者の奈良光紀氏および海外研究協力者の森洋一朗氏と一緒に3名で進めた。具体的には、バイドメイン Allen-Cahn 方程式を無限帯状領域で考え、そこに現れる平面波の**非線形安定性**、すなわち本来の非線形方程式の解としての安定性を論じた。

多くの非線形発展方程式においては、スペクトルの情報から得られる線形安定性（すなわち、スペクトルの意味で安定であるか、不安定であるかの性質）は、非線形の意味での安定性と一致することが知られている。しかし、本問題の場合、方程式が定義されている無限帯状領域が非有界領域であることと、バイドメイン作用素の性質に未知の部分が多いことから、線形安定性と非線形安定性の関係に関する一般論は簡単に適用できない。そこで我々は、バイドメイン作用素が生成する発展方程式の基本解に注目し、基本解の無限遠方での減衰評価を用いて、平面波の近傍における方程式の適切性や、平面波の非線形安定性を解析した。

4. 研究成果

(1) 平面波の線形安定性に関する成果

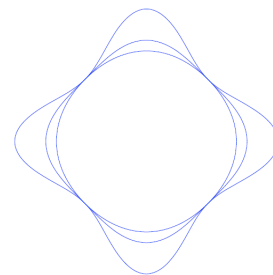
まず、 \mathbf{R}^2 上のバイドメイン Allen-Cahn 方程式の平面波の線形安定性については、次の結果が得られた。

- ① 【長波長摂動に対する安定性】
ある方向の平面波が長波長摂動に対して線形安定かどうかは、バイドメイン作用素の異方性を表す Frank 図形（詳細は後述）がその方向に凸であるか凹であるかの情報だけで完全に決まり、非線形項 f の形によらない。
- ② 【中間波長摂動に対する安定性】
たとえ長波長で安定でも、中間波長で不安定となるケースがあることを示した。したがって、Frank 図形の凹凸の情報だけでは安定性の完全な判定はできないことがわかった。さらに、非線形項 f とバイドメイン作用素の係数をうまく選べると、あらゆる方向の平面波が不安定になるような例が構成できることがわかった。

上で述べた Frank 図形とは、バイドメイン作用素 Λ の異方性を表す図形で、電気伝導度

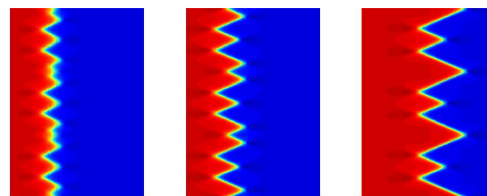
テンソル $\mathbf{A}_i, \mathbf{A}_e$ の係数だけで定まり、非線形項 f にはよらない。

右図に、係数をいろいろ変えたときの Frank 図形の例を示した。この図の中心から見て、Frank 図形が外側に凸である方向に進む平面進行波は長波長摂動に対し



て線形安定であり、凹である方向に進む平面進行波は長波長摂動に対して線形不安定である。この結果は、バイドメインモデルの解の安定性解析に初めて成功した画期的な成果であり、数学・応用数学分野の第一級学術誌として国際的に知られる CPAM に掲載された（下記の文献①）。

なお、平面波が不安定になると、多くの場合、界面に細かなギザギザの凹凸が現れ、それらの凹凸が三角形の形を保ちながら次第に成長していく様子が数値シミュレーションで観察されている（下図）。



このギザギザの波面が、長波長摂動に対する不安定性で生じるのか、それとも中波長摂動に対する不安定性で生じるのかは、今のところわかっていない。

(2) 平面波の非線形安定性に関する成果

本研究の後半では、無限帯状領域で定義されたバイドメイン Allen-Cahn 方程式の平面波の非線形安定性を調べ、次の成果が得られた。

- ① 【平面波の近傍での方程式の適切性】
平面波の非線形安定性を議論する前に、まず方程式が平面波の近傍で時間大域的に適切であることを調べる必要がある。バイドメイン Allen-Cahn 方程式においては、古典的 Allen-Cahn 方程式のような比較原理が成り立たない。このため、平面波の近くから出発した解が、時間無限大までずっと平面波の近くにとどまり続けることを示すには、平面波のスペクトルの情報に加えて、方程式の適切性に関する精密な評価が必要になる。この評価は、バイドメイン作用素が生成する発展作用素の基本解の無限遠方での減衰評価から導くことができた。
- ② 【平面波の非線形安定性】
方程式の適切性に関するよい評価が得られたので、この評価と、(1)で得られた線形安定性に関する結果を組み合わせることで、平面波の線形安定性から非

線形安定性が従うことを示した。ただし、(1)のスペクトル解析は空間 L^2 で行っていたので、これを空間 L^p でのスペクトル情報に置き換える必要があるが、この部分は、基本解の無限遠での減衰評価を用いて解決できた。

研究期間は終了したが、現在、非線形安定性解析をさらに推し進めて、平面波が Hopf 分岐を起こすかどうかを、奈良光紀、森洋一朗両氏と共同で調べている。この研究が完成すれば、パラメータが変化して平面波が不安定化する際、その近くにギザギザな波面を有する安定進行波が現れることを証明できる可能性がある。そうすれば、バイドメインモデルの定性的性質に関する理解をさらに一歩進めることができると期待している。

なお、非線形安定性に関する上記の成果は、すでに論文にほぼまとめており、投稿準備を進めている段階であるが、もし Hopf 分岐に関する結果が早く得られれば、その成果も含めた形で一つの論文として発表することを検討している。

研究目的の欄で述べたように、本研究ではバイドメイン Allen-Cahn 方程式の平面波の研究に焦点を絞ったが、長期的な目標は、心臓電気生理により密接に関係するバイドメイン FHN 系やバイドメイン HH 系の界面伝播の定性的解明である。本研究の成果は、この長期的目標に向けて、重要な第一歩を与えるものである。

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 1 件)

- ① H. Matano and Y. Mori: Stability of front solutions of the bidomain equation, **Comm. Pure Appl. Math.**, **69** (2016), 2364—2426 (査読有) .
DOI:10.1002/cpa.21634

[学会発表] (計 7 件)

- ① Hiroshi Matano: “Stability of front solutions of the bidomain equation”, NCTS Workshop on Nonlinear Differential Equations, 2016年11月18日, 台北 (台湾).
- ② Hiroshi Matano: “Stability of front solutions of the bidomain equation”, GDRI ReaDiNet Conference 2016 on Reaction-Diffusion Systems, 2016年9月23日, Fréjus (フランス).
- ③ Hiroshi Matano: “Stability of front solutions of the bidomain equation”, 環太平洋数学会議 2016, 2016年6月26日, ソウル (韓国).
- ④ Hiroshi Matano: “Stability of front solutions in a bidomain Allen-Cahn

equation”, 岡山大学解析セミナー, 2015年12月4日, 岡山大学(岡山市).

- ⑤ Hiroshi Matano: “Stability of front solutions in a bidomain model”, 第32回九州における偏微分方程式セミナー, 2015年1月28日, 九州大学(福岡市).
- ⑥ Yoichiro Mori: “Bidomain モデルにおける平面波の安定性”, 北大クロスボーダーセミナー, 2017年3月2日, 北海道大学 (札幌市).
- ⑦ Yoichiro Mori: “Bidomain モデルにおける平面波の安定性”, 明治大学非線型数理解セミナー, 2016年1月12日, 明治大学 (東京都).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

俣野 博 (MATANO, Hiroshi)
東京大学・大学院数理科学研究科・教授
研究者番号: 40126165

(2) 研究分担者

奈良光紀 (NARA, Mitsunori)
岩手大学・理工学部・准教授
研究者番号: 90512161

(3) 研究協力者

森洋一朗 (MORI, Yoichiro)
ミネソタ大学 (米国)・数学科・准教授