

「現代の数理科学と連携するモデリング手法の構築」  
平成 26 年度採択研究代表者

|                 |
|-----------------|
| H29 年度<br>実績報告書 |
|-----------------|

栄 伸一郎

北海道大学大学院理学研究院  
教授

生命現象における時空間パターンを支配する普遍的数理モデル導出に向けた数学  
理論の構築

## §1. 研究実施体制

### (1)「研究代表」グループ

- ① 研究代表者: 栄 伸一郎 (北海道大学理学研究院 教授)
- ② 研究項目
  - ・反応拡散系における既存概念の多変数系への拡張
  - ・分化の波の伝播機構を記述する数理モデルの構成
  - ・細胞接着を記述する数理モデルの構成
  - ・概日時計中枢の神経ネットワークに対する数理モデルの構成
  - ・ミクロモデルとマクロモデルの相互関係の解析
  - ・保存量をもつ反応拡散系の解構造と多変数系への拡張
  - ・不均一場における反応拡散系の解構造と多変数系への拡張
  - ・反応拡散近似
  - ・実験と理論の共同作業

### (2)「共同研究」グループ

- ① 主たる共同研究者: 佐藤 純 (金沢大学新学術創成研究機構 教授)
- ② 研究項目
  - ・「分化の波の伝播機構」の解析
  - ・「細胞接着による増殖制御機構」の解析
  - ・「概日時計中枢の神経ネットワーク」の解析

## §2. 研究実施の概要

当CREST では、生命系におけるパターン形成問題を実験による検証が可能な形で数理モデル化するための理論の構築を目指しており、様々な概念の一般多変数系への拡張と実験による検証が可能な形で条件の表現、およびその検証のための具体的な実験系として3つの生命現象「分化の波の伝播機構」、「細胞接着による増殖制御機構」、「概日時計中枢の神経ネットワーク」に特化し、理論と実験の比較検証を行うことを中心テーマとしている。

当該年度は前年度までに行ってきた研究のいくつかのテーマを完成段階にもっていくことを目指して研究を進めてきた。具体的には各研究項目：A. 既存概念の多変数反応拡散系への拡張、B. 3つの生命現象に対する数理モデルの構築、C. ミクロスケールとマクロスケールの相互作用のモデル化、D. 反応拡散系の解構造の普遍化と実用化、という当CRESTの主要テーマそれぞれに対して研究を進めており、そのいくつかは投稿段階に達したのでそれらの成果を中心として以下に説明する。

A.および D. に関しては、2017年8月に旭川市内で小研究集会「One-day Workshop on Reaction-Diffusion Equations at Asahikawa 2」を、10月には北海道大学で開催された日本数理生物学会年会のオーガナイズドセッションとして「New mathematical methods for understanding of biological phenomena」の企画開催、およびワークショップ「Patterns and dynamics with nonlocal effect」の開催、そして2018年2月にはAIMaPと共催で研究集会「反応拡散系と実験の融合」を開催するなど、多くの情報交換と研究成果発表の機会を設け、自身を含む当CRESTメンバーの大半がそれらで研究発表を行った。これにより一般多変数系を扱うための理論と実験による検証可能性に関する有効性を確認するとともに、更なる発展に向けて今後の指針とすべき重要な情報を多数収集することができた。特に拡散不安定性の概念は積分核を用いた表現により概念が完全に拡張され、実際の代謝系に応用できる形で理論が完成しつつある。これは現在投稿準備中である。また解構造の普遍性に関して、水面に浮かべた樟脳片の運動に関する理論解析と実験を行った<sup>1)</sup>。その成果として、樟脳片の水中への展開や昇華など、そのメカニズムに定量的不確定性が残されたままでもブラックボックスのまま扱うことができることを示し、複数の樟脳片の相互作用に関する普遍的性質を抜き出すことに成功した。また細胞膜上の極性運動に関する本質的メカニズムの解明にも成功し<sup>3)</sup>、その結果は細胞分裂などへの応用も期待されたため、当CRESTの今後の継続課題とした。B. に関しては当CREST参加メンバーによる全体会議やテーマ別の個別部会を通して、個々の研究の進展状況を相互に理解するとともに、今後の活動方針の明確化などを行った。特に、「分化の波の伝播機構」に関しては当該年度、分化の波の外乱に対する頑健性に関する新しい知見を数理モデルから予想し、詳細な実験検証によって、頑健性には JAK/STAT が本質的に関わっていることを立証した<sup>2)</sup>。実験には当CREST予算で購入した実験設備による、深部の生体組織の観察や時間軸に沿ったデータの取得技術の確立が大いに役立った。今後は数理モデルの更なるブラッシュアップと実験データとの詳細な比較・検証を行っていくことになるが、当該年度において細胞部分の離散表現を連続化するための手法の開発にも成功しつつある。これにより、分化の波に対する理論解析への道が開かれると同時に、細胞分裂や曲面上の波などの扱いがより単純化されると期待される。現在、より汎用性の高い数理モデ

ルの構築とより詳細な検証実験が進展しつつある。さらにこの手法は C. にも関連し、マイクロ構造を反映する連続モデル導出に応用できるなど、本質的な進展が見込まれ、9月に東京で開催された日本応用数理学会におけるオーガナイズドセッション「連続と離散を繋ぐ数理解析」の開催と成果発表へとつながった。「細胞接着による増殖制御機構」に関しては、まずはプロトタイプの数理解モデル構築を目標として、関連メンバーで個別の部会を開くことにより情報交換と問題点の精査を行った結果、力学モデル等により説明可能であることが理解されつつある。この活動は次年度以降も引き続き行う予定であり、実験による検証が可能な数理解モデル構築を目指す。

- 1) Shin-Ichiro Ei, Hiroyuki Kitahata, Yuki Koyano, Masaharu Nagayama "Interaction of non-radially symmetric camphor particles" *Physica D: Nonlinear Phenomena* Volume 366, 1 March 2018, Pages 10-26.
- 2) Yoshitaro Tanaka, Tetsuo Yasugi, Masaharu Nagayama, Makoto Sato and Shin-Ichiro Ei, JAK/STAT guarantees robust neural stem cell differentiation by shutting off biological noise", submitted.
- 3) Masataka Kuwamura , Sungrim Seirin-Lee and Shin-Ichiro Ei, Dynamics of localized unimodal patterns in reaction-diffusion systems related to cell polarization by extracellular signaling", submitted.