

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「数理モデリング」
研究課題「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」

研究終了報告書

研究期間 2014年9月～2020年3月

研究代表者：栄 伸一郎
(北海道大学大学院理学研究院、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

当研究計画では、生命現象に現れるパターン形成問題の新たなモデリング手法の開発を念頭に、対象をショウジョウバエにおける視覚中枢形成や細胞接着による個眼形成の問題などに特化することにより、より具体的で実用性の高い理論の構築を目指した。そのための一つの方向性として、拡散不安定性などパターン形成メカニズムとして重要と思われる幾つかの概念を一般多変数の反応拡散系に拡張することや、その成立条件を実験でも検証可能な形で表現するといったことを想定し、パターン形成メカニズムの表現として積分核を用いた畳み込み積分を採用した。これにより多様なパターンを表現できることや、実際の代謝ネットワークからその積分核を導出できるなど、積分核形状による分類といった統一的な扱いが可能となった。このアイデアを元にした最初の理論的な論文は既に投稿済みであり、積分核形状とパターンを対応させることにより、拡散不安定性などの概念はそれを含むより広いクラスで一般化できることが示されている。実際、任意の代謝ネットワークから積分核を決定する手法が当研究プロジェクトにおいて開発されたことから、多変数反応拡散型モデルも含む形で理論を展開されている。さらに積分核による表現では、パターン形成のための背後のメカニズムが未知であったとしても、実験により対応する積分核形状を直接決定できるという利点もあり、実験との親和性も非常に高い。このように、理論の構築とともに実験との照合による有効性や実用性の検証も平行して行うことができる。実際、ゼブラフィッシュ色素細胞による表皮パターン形成やショウジョウバエ視覚中枢系における分化の波(後述)を応用例として用い、その有効性を示した。

一方、ショウジョウバエの視覚中枢系において、分化の波(プロニューラルウェーブ)と呼ばれる、未分化細胞が神経幹細胞へと分化する際に、あたかも波のように次々と順に発現が伝播していく現象が知られている。この現象に対して、個々の細胞を考慮した離散型のモデルが提案された(PNAS2016)。そのモデルでは、非常にうまく元の現象の再現に成功しているが、その離散性ゆえに理論的取り扱いが甚だ困難であった。実際、変数間の時間スケールの違いを利用した縮約などの従来方法では、離散部分の処理が困難である。当プロジェクトではその克服のために積分核を用いた離散部分の連続化を用い、数理モデルを再構築し、元の数理モデルとほぼ同じ解挙動が再現されることを確認した。これは、従来 Lattice 上の微分方程式に対して行われていた連続化の方法を積分核表現に拡張したものであり、離散構造を完全に含む、一般化された連続化である。この方法により、進行する波はそのまま進行波として捉えられるなど、理論解析への可能性が大きく拡がることとなった。実際当研究プロジェクトにおいて、プラナー進行波の安定性解析を、積分核表現された幾つかのモデルに対して行っており成果が得られつつある。特に分化の波に関する数理モデルに対して、積分核表現による連続化がほぼ完成しつつあり、現在そのモデルによる完全な再現性を検証中である。今後、分化の波に関する安定性解析など、理論面からの解析が大きく進むことになると予想される。さらに積分核表示は、当研究プロジェクトの理想的な最終到達点の一つと考えられていた、球面上における分化の波、および細胞分裂を考慮した分化の波に対する数理モデルと数値シミュレーションを可能している。当プロジェクトでは球面調和関数を用いたスペクトル法による数値シミュレーションを行っており、視覚中枢系のリアルな現象の再現に成功しつつある。

最後に、ショウジョウバエの個眼形成問題について報告しておく。当プロジェクトの最終年度に個眼形状が野生型だけでなく、様々なタイプの変異体を含むあらゆる状況においてボロノイ図とほぼ完全な形で一致していることを発見した。現在、その背後のメカニズムを説明するために、これまでの力学的モデル(バーテックスモデル)に代わる新たなモデル化を進めており、構造解明が進行中である。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 分化の波の数理モデルと実験による検証

概要

ショウジョウバエの視覚中枢系における分化の波に関して、実験結果をほぼ完全な形で再現できる数理モデルを提案し、Notch シグナルの動作機構を数理モデルと遺伝学実験を組み合わせることで解明した。また JAK/STAT を組み込んだ改良型の数理モデルにより、ノイズの存在下においても波が安定に伝搬することを予測し、実験によりその効果を検証することができた。この結果は、JAK/STAT が波の安定伝搬に関与していることを示した初めてのものとなった。

2. 楕円型樟脳片の運動における普遍的性質の抽出と実験による検証

概要

普遍的性質の抽出に関連して、水面に浮かべた楕円型樟脳円盤の相互作用を考察し、その理論解析、及び樟脳の昇華などの詳細な構造に依存しない普遍的性質の抽出に成功した。この成果では単なる理論解析にとどまらず、実際の実験も行い理論結果の検証も行った。非線形項の形を特定せずに、検証可能な定性的性質のみを仮定して具体的な性質を導いた結果であり、他の多くの樟脳片に関する結果とは異なる特徴を持つものである。

3. ネットワーク構造を反映する本質的積分核の導出

概要

細胞内、あるいは細胞間のシグナルネットワークや代謝ネットワークから、その挙動を支配する本質的な数理モデルを畳み込み積分を含む形で導出するための一般的方法を開発し、その有効性が、表皮パターンや分化の波への応用によって示された。これはパターン形成問題に関連して、これまでのチューリング不安定性を含む概念の拡張としても有効であり、統一的な視点の提供を可能とするものである。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 生体内深部の超解像度撮影とライブイメージングのための新たな方法の開発と改良

概要

当 CREST で購入した共焦点顕微鏡その他により、生体組織の深部を超解像度で撮影し、定量的なデータを取得する新しい技術を開発した。また生体を生きたまま各種のデータを取得するための、ライブイメージングの方法も改良し、分化の波に関する実験を初め、他の様々な生体内実験に対する新しい技術を提供することができた。

2. 積分核を用いた数理モデルの連続化とその応用

概要

分化の波などを表現するために個々の細胞を区別した離散モデルが提案されていたが、そのままでは理論解析や拡張が困難であった。その解決のために離散部分を積分核表示することにより連続化するという新しいモデル化の手法を提案した。これにより球面上のシミュレーションや細胞分裂を取り入れることが可能となった。

<代表的な論文>

1. Sato, M., Yasugi, T., Minami, Y., Miura, T. and Nagayama, M., Notch-mediated lateral inhibition regulates proneural wave propagation when combined with EGF-mediated reaction diffusion, Proceedings of the National Academy of Sciences 113, 35, E5153–E5162 (2016)
2. 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
3. Shin-Ichiro Ei, Hiroshi Ishii, Shigeru Kondo, Takashi Miura, Yoshitaro Tanaka, Effective nonlocal kernels on Reaction-diffusion networks, preprint.

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「研究代表者」グループ

- ・研究代表者: 栄 伸一郎(北海道大学理学研究院 教授)
- ・研究項目
- ・生体内に現れる時空間パターンに関する数理モデルの構築と理論解析

② 「共同研究」グループ

- ・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)
- ・研究項目
- ・生体内に現れる時空間パターンの実験と検証

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

CREST 長山チーム, 三浦チーム, および科研費新学術領域 近藤チームと連携して研究を行っており既にいくつかの共同執筆論文がある. 特に長山チームと三浦チームにおいては, それぞれの研究代表者自身が当研究チームのメンバーとなっており, 長山チームとは合同でいくつかの研究集会も開催している. 長山チームとは主に数理モデル構築に関する連携を, 三浦チームとは実験からの理論構築に関する連携を, 近藤チームとは積分核と空間パターンに関する連携をそれぞれ行っている.