

走化性粒子の準安定状態からの脱出

専修大学 ネットワーク情報学部 小田切 健太 *

Kenta Odagiri

School of Network and Information, Senshu University

1 はじめに

走化性とは、細胞や微生物あるいは生命体が周囲の化学物質の濃度に応じて、方向性を持った運動を行う性質である。代表的な例として、細胞性粘菌の cAMP に対する走化性が挙げられる。細胞性粘菌は、飢餓状態になると誘引物質である cAMP を放出する。cAMP の濃度が高い方に誘引されることで、細胞性粘菌は集合し多細胞体を形成する。細胞性粘菌の走化性を利用した凝集現象については、Keller-Segel モデル [1] と呼ばれる現象論的数理モデルが知られている。Keller-Segel モデルにおける細胞性粘菌の時間発展方程式は以下の様に表わされる。

$$\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = \Delta u(x,t) + \nabla [\tilde{\chi}(c(x,t)) u(x,t) \nabla c(x,t)] \quad (1)$$

ここで、 $u(x,t)$ 、 $c(x,t)$ はそれぞれ位置 x 、時刻 t における細胞性粘菌の密度と誘引物質濃度であり、 $\tilde{\chi}(c)$ は誘引物質への応答関数である。応答関数の一番簡単なものとして、例えば $\tilde{\chi}(c) = c$ が挙げられる。右辺第 1 項は細胞性粘菌のランダムな移動（拡散）、第 2 項は誘引物質に対する走化性の効果を表わしている。Keller-Segel モデルは走化性を示す集団の数理モデルとして広く用いられているものの、各個体レベルにおけるミクロな挙動との対応については必ずしも明確ではない。

そこで本稿では、走化性を示す個体のミクロな挙動と走化性を示す集団の数理モデルとの対応を明確にした上で、ミクロな挙動の違いが集団のダイナミクスにどのような影響を与えるのかについて紹介する。

* k-oda@isc.senshu-u.ac.jp

2 モデル

ここでは、異なるミクロな挙動により好ましい環境（誘引物質の濃度が高い場所）に個体が移動することを考える。具体的には、以下の2つの挙動を考える。

1. 勾配検知型：濃度勾配を検知して濃度が高い方向へ移動
2. その場検知型：その場の環境を検知して、好ましければその場に滞在、悪ければ周囲へランダムに（等方的に）移動

上記2つのタイプについて、格子間隔 δ 上の1次元格子モデルから個体集団の数理モデルを導出する。

2.1 勾配検知型

個体がいる場所およびその周囲の誘引物質濃度の情報を利用して、誘引物質の濃度勾配を検知することで、好ましい環境に移動することを考える。

時刻 t で位置 x にいる個体は、その場および周囲の誘引物質濃度 $c(x, t), c(x \pm \delta, t)$ を参照して移動先を決定する。このとき、 x から $x + \delta$ への遷移確率 $W(\delta|x, t)$ は、隣の格子に移動する時間間隔を τ として、

$$W(\delta|x, t) = \frac{1}{\tau} \frac{f(c(x + \delta, t))}{f(c(x, t)) + f(c(x - \delta, t)) + f(c(x + \delta, t))} \quad (2)$$

である。ここで、 $f(c)$ は誘引物質濃度の重みづけをする関数である。

次に、個体分布に関する Master 方程式は遷移確率 W を用いて、次のように書ける。

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = W(-\delta|x + \delta, t)u(x + \delta, t) + W(\delta|x - \delta, t)u(x - \delta, t) - (1 - W(0|x, t))u(x, t) \quad (3)$$

これに式(2)を代入して δ で展開し、 δ^3 以上の項を無視すると、最終的に次の時間発展方程式が得られる。

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D \nabla \left[\nabla u(x, t) - 2 \frac{f'(c(x, t))}{f(c(x, t))} u(x, t) \nabla c(x, t) \right] \quad (4)$$

ただし、 $D \equiv \frac{\delta^2}{3\tau}$, $f'(c) \equiv \frac{\partial f(c)}{\partial c}$ である。

$f(c) = \exp(\frac{\beta}{D}c)$ とおくと、式 (4) は以下の様になる。

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = \nabla \left[D \nabla u(x, t) - 2\beta c(x, t) u(x, t) \nabla c(x, t) \right] \quad (5)$$

これは、式 (1) で示した Keller-Segel モデルの線形な応答関数を持つ場合と同じである。以下では、勾配検知型を KS モデルと呼び、式 (5) を用いる。

2.2 その場検知型

個体がいる場所での誘引物質濃度の情報のみを利用して、その場の環境が好ましかればその場に滞在し、環境が悪ければ周囲へランダム（等方的）に移動することで、好ましい環境に移動することを考える。

時刻 t で位置 x にいる個体は、その場の誘引物質濃度 $c(x, t)$ のみを参照して移動先を決定する。その場への滞在確率を q 、隣の格子への移動確率を p とおくと、 $2p + q = 1$ の関係が成り立つ。滞在確率 q はその場の誘引物質濃度 $c(x, t)$ に依存するので、 $q = \chi(c(x, t))$ と書ける。ここで、 $\chi(c)$ は誘引物質への応答関数である。これより、個体分布に関する Master 方程式は隣の格子に移動する時間間隔 τ として、次のように書ける。

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = & \frac{1}{2\tau} \left\{ \left[1 - \chi(c(x - \delta, t)) \right] u(x - \delta, t) + \left[1 - \chi(c(x + \delta, t)) \right] u(x + \delta, t) \right\} \\ & - \frac{1}{\tau} \left[1 - \chi(c(x, t)) \right] u(x, t) \end{aligned} \quad (6)$$

これを δ で展開し δ^3 以上の項を無視すると、次の時間発展方程式が得られる。

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D' \nabla \left[\left(1 - \chi(c(x, t)) \right) \nabla u(x, t) - \chi'(c(x, t)) u(x, t) \nabla c(x, t) \right] \quad (7)$$

ただし、 $D' \equiv \frac{\delta^2}{2\tau}$ 、 $\chi'(c) \equiv \frac{\partial \chi(c)}{\partial c}$ である。

また、応答関数 $\chi(c)$ は次のような関数とする。

$$\chi(c) = \frac{1 + \tanh(\alpha(c - c_0))}{2} \quad (8)$$

この関数は、誘引物質への応答の閾値 c_0 を境に個体の滞在確率 q が大きく変化することを表わしている。 α は応答の鋭敏さを表わしている。以下では、その場検知型を IM モデル（等方移動、Isotropic Moving）と呼び、式 (7) を用いる。

3 結果

2つのモデルにおける個体集団のダイナミクスの違いを調べるため、誘引物質濃度の値が異なる2つのピークをもつ1次元空間(図1)を環境として設定する。ここでは簡単のため、誘引物質の濃度分布は定常的であるとする。

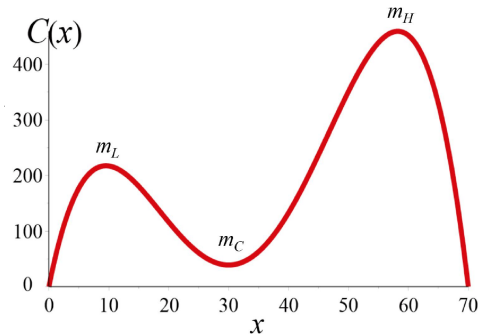


図1: 誘引物質濃度の分布。

3.1 定常状態分布

十分時間が経過した後の個体集団の定常状態分布 $u(x)$ は、KS モデルでは図2 (a)、IM モデルでは図2 (b) のようになる。両モデルとも走化性の効果を強くすることで、誘引物質濃度が高いピークの位置 ($x = m_H$) により多くの個体が集まる。その一方で、2つのモデルの定常状態分布には大きな違いが見られない。

3.2 個体集団のダイナミクス

次に、2つのモデルにおける個体集団のダイナミクスの違いについて考える。各個体がより誘引物質濃度が高い場所へ移動するためのダイナミクスを見るために、準安定状態から抜け出すためにかかる時間と濃度が低い場所 ($x = m_C$) から最も高い場所 ($x = m_H$) まで到達するのにかかる時間を考える。一般に、前者は平均脱出時間 (Mean First Passage Time)、後者は緩和時間 (Relaxation Time) と呼ばれる。[2]

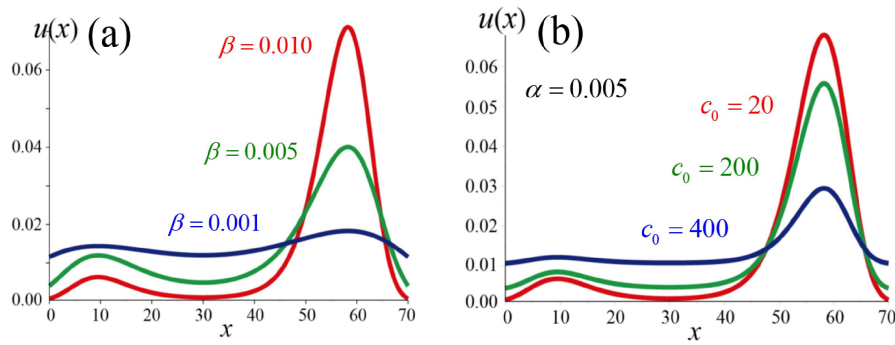


図 2: (a) KS モデルおよび (b) IM モデルにおける個体集団の定常状態分布。

3.2.1 平均脱出時間

準安定状態の位置 ($x = m_L$) から出発した個体が、2つのピーク間の極小値の位置 ($x = m_C$) まで移動するのにかかる時間、すなわち平均脱出時間を調べる。

格子モデルによるシミュレーションでは、初期条件として $x = m_L$ に 100000 個の個体を配置し、各個体が初めて $x = m_C$ に到達した時間の平均値を計算した。結果は図 3 の \times 印のようになり、両モデルとも走化性の効果を強くするに従い、平均脱出時間が増加していることが分かる。

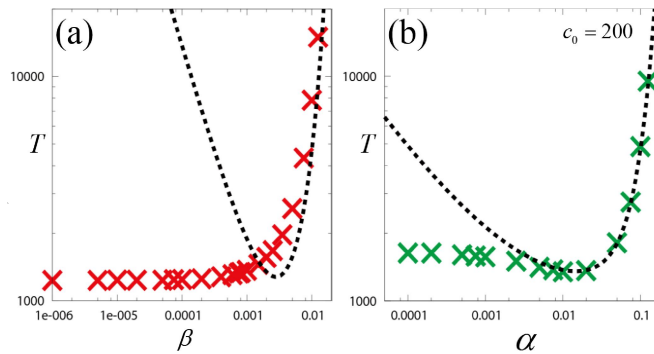


図 3: (a) KS モデルおよび (b) IM モデルにおける平均脱出時間 T 。 \times 印はシミュレーションによる計算結果、破線は式 (9) および (10) を表わす。

走化性の効果が強い場合、どの様に平均脱出時間が増加するかについて詳しく調べるため、平均脱出時間の理論的な評価 [2] を行う。KS モデルおよび IM モデルにおけ

る平均脱出時間 T は、それぞれ式 (9) および (10) のようになる。

$$\text{KS} : T = \frac{\pi}{\beta \sqrt{|c''(m_L)| |c''(m_C)|}} \exp \left[2\beta (c(m_L) - c(m_C)) \right] \quad (9)$$

$$\text{IM} : T = (m_C - m_L) \left\{ (m_C + m_L) + 2 \sqrt{\frac{\pi}{\alpha |c''(m_L)|}} \exp \left[2\alpha (c(m_L) - c_0) \right] \right\} \quad (10)$$

図 3 の破線はそれぞれ式 (9) および (10) を表わしており、拡散が強い場合にはシミュレーションによる計算結果とよく合うことが分かる。さらに IM モデルに関して、 $\alpha = 0.01$ に固定した上で閾値 c_0 を変化させた場合の平均脱出時間は図 4 (a) のようになり、シミュレーションによる計算結果と式 (10) の理論式が非常に良く一致する。

また式 (9) および (10) の表式から、それぞれのモデルにおいて指数関数の項が平均脱出時間に大きな影響を与えることが分かる。KS モデルでは、山の高さ $c(m_C) - c(m_L)$ が大きくなるほど T が増加する。これは Kramers による反応速度理論の結果 [3] と同様の結果である。一方、IM モデルでは、山の頂点と応答の閾値との差 $c(m_L) - c_0$ が大きくなるほど T が指数的に増加する。以上をまとめたのが図 4(b) の模式図で、各モデルにおいて T を決定する主要項が誘引物質濃度とどう関係するかを示している。

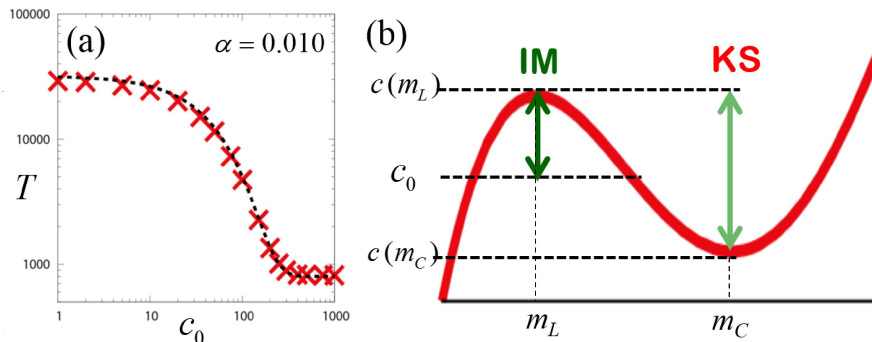


図 4: (a) IM モデルで閾値 c_0 を変化させたときの平均脱出時間。 (b) KS モデルと IM モデルでの平均脱出時間を決定する主要項と誘引物質濃度の関係についての模式図。

3.2.2 緩和時間

2つのピーク間の極小値の位置 ($x = m_C$) から出発した個体が、最も誘引物質濃度が高い位置 ($x = m_H$) に移動するのにかかる時間、すなわち緩和時間を調べる。

格子モデルによるシミュレーションでは、初期条件として $x = m_C$ に 100000 個の

個体を配置し、各個体が初めて $x = m_L$ に到達した時間の平均値を計算した。結果は図5の×印のようになり、KSモデルでは走化性が強ければ非常に短い緩和時間であるのに対し、IMモデルでは走化性が強いほど非常に長い緩和時間である。

KSモデルでは緩和時間は非常に短いので、ここではIMモデルについてのみ緩和時間 T' を理論的に計算すると、式(11)のようになる。

$$T' = (m_H - m_C)^2 + \exp\left[2\alpha(c(m_H) - c_0)\right] \left\{ \frac{e^{-\alpha|c''(m_H)|(m_H - m_C)^2} - 1}{\alpha|c''(m_H)|} + (m_H - m_C) \sqrt{\frac{\pi}{\alpha|c''(m_H)|}} \left[1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\alpha|c''(m_H)|(m_H - m_C)}\right) \right] \right\} \quad (11)$$

図5(b)の破線は式(11)を表わしており、シミュレーションによる計算結果と非常によく一致している。また、山の頂点と応答の閾値との差 $c(m_H) - c_0$ が大きくなるほど T' も指数的に増加する。これは、山の頂点と閾値の差が大きい場合には山の頂点に向かう途中でトラップされてしまい、山の頂点に到達するまでに非常に長い時間がかかってしまうことを意味する。

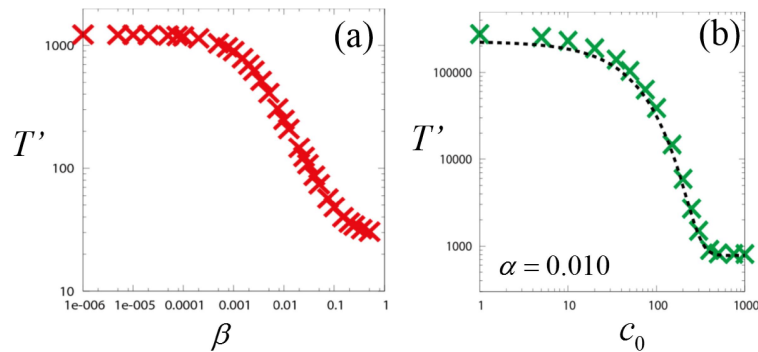


図5: (a) KSモデルおよび(b) IMモデルにおける緩和時間 T' 。×印はシミュレーションによる計算結果、(b)の破線は式(11)を表わす。

4 まとめ

本稿では、勾配検知型(KSモデル)とその場検知型(IMモデル)という異なるミクロの挙動をもつ個体集団の数理モデルの導出と、2つのモデルにおける凝集ダイナミクスの違いについて紹介した。準安定状態から最安定状態への遷移ダイナミクスに

ついて、KS モデルでは準安定状態の山の高さが状態遷移にかかる時間を決定する主要素であるのに対し、IM モデルでは山の高さではなく山の頂点と応答の閾値の差が状態遷移にかかる時間を決定する主要素であることが分かった。これは IM モデルの方が 1 点に凝集するのにより長い時間がかかることを意味しており、2 次元以上の KS モデルで起こりうる解の爆発現象が IM モデルでは起きにくい（あるいは起こらない？）ことを示唆している。

■謝辞 本研究は、平成 27 年度専修大学研究助成「環境変化に伴い構造や挙動が変化する粒子集団のメゾスコピック数理モデルの構築」の援助を受けている。

参考文献

- [1] E. F. Keller and L. A. Segel, *J. Theor. Biol.* **26**, pp. 399-415 (1970).
- [2] N. G. Van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry Third edition*. Elsevier (2007).
- [3] H. A. Kramers, *Physica* **7**, 284 (1940).