

## Von Foerster 方程式の混合問題

## —— 微生物学への応用 ——

東大 教養 山田 明雄

船越 浩海

## 第 1 章 問題の設定

有限量の液体培地中で微生物を培養（バッチ培養）すると、栄養素の欠乏・有害な代謝産物の蓄積・pHのずれ等の様々な制限因子の作用により“対数期”（指数函数的増殖の時期）から“定常期”（増殖のない時期）へと移行することはよく知られている。グルコースの欠乏を唯一の制限因子として枯草菌を培養した丸山らのデータ[1]によれば、グルコースが殆ど消費し尽される時点( $t_s$ )まで菌の物質量は指数函数的に増加し、 $t_s$ で急に増加が止まる。これに対して菌数の方は $t_s$ の約1.5世代時間前から増加が鈍り、対数期から定常期への遷移期に入ったことを示す（世代時間とは或る細胞が分裂してから次に分裂するまでの時間である）。西ら[2]はこの時期に細胞周期の同調が起こると推論している。我々は少数の仮定から出発して、遷移期におけるこれらの現象（細胞数の増加が鈍

ること及び同調が起こること)は「制限栄養素の濃度が或る臨界値より低くなると細胞の世代時間が伸びる」と考えれば説明できることを数理的に示す。

## 第2章 理論

### §1 準備

$a$  を細胞齢 (或る細胞が最後に分裂してから経過した時間),  $u(a, t)$  を時刻  $t$  における細胞数の  $a$  に関する密度函数とすると,

$$(2.1) \quad \frac{\partial u}{\partial a} + \frac{\partial u}{\partial t} = -\lambda u \quad (\text{Von Foerster [3] の方程式})$$

が成立する. ここで  $\lambda$  は損失函数と呼ばれ, 一般には  $a, t$  及び  $u$  の函数である. バッチ培養においては流出によって失われる細胞はないので  $\lambda$  は死亡率に等しくなる. 実地に応用する場合に  $u$  は必ずしも  $C^1$  級とは限らないが, その場合でも生物学的見地から  $u$  は少なくとも方程式 (2.1) の特性線方向には微分可能と考えられるので, 特性線方向の微分係数

$$D_c u(a, t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{u(a+h, t+h) - u(a, t)}{h}$$

を考える. これは  $u(a, t)$  が  $C^1$  級の時には当然  $(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t})u(a, t)$  と一致する. そこで我々は Von Foerster 方程式を次の形で扱う:

$$(F) \quad D_c u(a, t) = -\lambda u(a, t).$$

仮定 (1) 世代時間  $a_g$  は制限栄養素の濃度  $C$  の函数である.

( $C$  は  $t$  の函数であるから, 我々は当面  $a_g$  を  $t$  の函

数と考える.)

(2) すべての細胞の世代時間は等しい.

(3) 細胞齢が世代時間に達した細胞 (即ち  $a = a_g(t)$  となった細胞) は相等しい二個の細胞に分裂する.

$a_g(t)$  は  $[t_0, \infty)$  で定義された正の値をとる連続かつ右微分可能な函数であり, 次の条件を満足するものと仮定する:

$$(2.2) \quad t < t' \Rightarrow a_g(t') - a_g(t) < t' - t.$$

もし或る  $t < t'$  に対して  $a_g(t') - a_g(t) \geq t' - t$  であるならば,

$$a_g(t') - a_g(t) \geq t' - t > 0 \quad \text{かつ} \quad t' - t \text{ が充分小さい様な,}$$

$[t, t']$  の部分区間  $[t, t']$  が存在する. この場合  $[t, t']$  の間では細胞分裂が起こらないので  $[t, t']$  は増殖のない時期に属することになる. ここではそういう時期は扱わないので我々は (2.2) を仮定したのである.  $u$  の定義域は

$$D = \{ (a, t) \mid t \geq t_0, 0 \leq a \leq a_g(t) \} \quad (t_0 \text{ は初期時刻})$$

である. 仮定 (2.2) により  $D$  は条件「 $(a, t) \in D$  かつ  $(a+r, t+r) \in D$  ならば, 任意の  $\theta \in [0, 1]$  に対して  $(a+\theta r, t+\theta r) \in D$ 」([4]) を満足する.  $(a, t)$ -平面上で  $(a+\theta r, t+\theta r)$  は時刻  $t$  における細胞齢が  $a$  の細胞の生長を表わす軌跡上にあるので, 上の条件は生物学的立場から見て自然である. 仮定 (3) から, 時刻  $t, t+r$  間に細胞齢が世代時間に達して分裂した細胞数の二倍と, その間に分裂の結果新たに生まれた細胞即ち時刻  $t+r$  に

において細胞年齢が  $h$  以下である細胞の数とが等しいから,

$$(2.3) \quad \int_0^h u(a, t+h) da = 2 \int_{a_g(t+h)-h}^{a_g(t)} u(a, t) da \quad (0 < h < a_g(t+h)).$$

$u(a, t)$  が  $(a_g(t), t)$  において  $a$  に関して左連続であり, かつ或る  $\varepsilon > 0$  に対して  $u(a, t)$  を領域  $\{(a, \tau) \in D \mid 0 \leq a \leq \tau - t, t \leq \tau < t + \varepsilon\}$  に制限した函数が  $(0, t)$  において連続ならば, (2.3) の両辺を  $h$  で割って  $h \rightarrow 0$  とすることにより, 次の境界条件を得る:

$$(B) \quad u(0, t) = 2(1 - D_+ a_g(t)) u(a_g(t), t).$$

$l(t) = t - a_g(t)$  とおくと  $l$  は  $[t_0, \infty)$  で連続かつ右微分可能な函数である.  $l(t)$  は時刻  $t$  に分裂する細胞が生まれた時刻を表わす. (2.2) より  $l$  は狭義増加函数であるから, 漸化式

$t_n = l^{-1}(t_{n-1})$  ( $n \geq 1$ ) によって数列  $t_0 < t_1 < t_2 < \dots$  を帰納的に定義できる. 或る  $n$  において  $t_{n-1} \geq \lim_{t \rightarrow \infty} l(t)$  となる場合には  $t_n = \infty$  とし, この数列は  $t_n$  で終りとする. そうでない場合は  $\{t_n\}$  は無限数列である. 便宜上  $t_{-1} = l(t_0)$  と規約する.

$$D_0 = \{(a, t) \mid t \geq t_0, t - a < t_0, 0 \leq a \leq a_g(t)\}$$

$$D_n = \{(a, t) \mid t_{n-1} \leq t - a < t_n, 0 \leq a \leq a_g(t)\} \quad (n \geq 1)$$

と定義すると, 領域  $D$  は部分領域  $D_n$  の直和になる:

$$(2.4) \quad D = \bigcup_{n \geq 0} D_n \quad (\text{直和}). \quad \left( \begin{array}{l} \text{図1参照. なお, 図は終りの} \\ \text{方にまとめて掲げた.} \end{array} \right)$$

定義域が  $[t_{n-1}, \infty)$  である函数  $l_n$  の列を

$$l_0(t) = t, \quad l_n(t) = l_{n-1}(l(t)) \quad (n \geq 1)$$

によって帰納的に定義すれば,  $h_1(t) = h(t) (t \geq t_0)$  及び

$$(2.5) \quad h_n(t_{n-1}) = h_{n-1}(t_{n-2}) = \cdots = h_1(t_0) = h_0(t_{-1}) = t_{-1}$$

$$(2.6) \quad h_n(t_n) = h_{n-1}(t_{n-1}) = \cdots = h_1(t_1) = h_0(t_0) = t_0$$

は明らかである.

## § 2 細胞数の密度函数

§1と同じ記号と仮定の下で, 細胞数の密度函数  $u(a, t)$  に関して, 次の定理が成立する.

### 定 理 1

$\lambda$  を定数,  $\varphi$  を  $(0, a_g(t_0)]$  で定義された実数値函数とする. このとき, 方程式

$$(2.7) \quad \begin{cases} (F) & D_c u(a, t) = -\lambda u(a, t) \quad ((a, t) \in D) \\ (I) & u(a, t_0) = \varphi(a) \quad (0 < a \leq a_g(t_0)) \\ (B) & u(0, t) = 2(1 - D_+ a_g(t)) u(a_g(t), t) \quad (t \geq t_0) \end{cases}$$

は,  $D$  において一意的な解  $u(a, t)$  を持つ.

解  $u(a, t)$  は次式で与えられる:

$$(2.8) \quad u(a, t) = 2^n D_+ h_n(t-a) \varphi(t_0 - h_n(t-a)) e^{-\lambda(t-t_0)} \quad ((a, t) \in D_n)$$

[証明] (解の存在) (2.8) で与えられる  $u$  が方程式(2.7)の解であることを示そう.  $(a, t) \in D_n$  のとき, (2.8)の右辺が意味を持つことは容易に確かめられる. 従って (2.4) により  $u$  は  $D$  全体で定義された函数となる.  $(a, t) \in D_n$  かつ  $(a+h, t+h) \in D$  ならば  $(a+h, t+h) \in D_n$  であり, (2.8) から

$$\begin{aligned}
 & u(a+h, t+h) - u(a, t) \\
 &= 2^n D_+ h_n(t-a) \varphi(t_0 - h_n(t-a)) \{ e^{-\lambda(t+h-t_0)} - e^{-\lambda(t-t_0)} \}
 \end{aligned}$$

となる。従って  $u$  は (F) をみたす。次に  $0 < a \leq a_g(t_0)$  の時  $(a, t_0) \in D_0$  であるから

$$u(a, t_0) = \varphi(t_0 - (t_0 - a)) e^{-\lambda(t_0 - t_0)} = \varphi(a).$$

これは初期条件 (I) に他ならない。  $t \geq t_0$  なる  $t$  に対し、  $t_{n-1} \leq t < t_n$  をみたす自然数  $n$  が唯一存在する。  $(0, t) \in D_n$  より

$$u(0, t) = 2^n D_+ h_n(t) \varphi(t_0 - h_n(t)) e^{-\lambda(t-t_0)}.$$

一方、  $(a_g(t), t) \in D_{n-1}$  であるから、

$$\begin{aligned}
 u(a_g(t), t) &= 2^{n-1} D_+ h_{n-1}(t - a_g(t)) \varphi(t_0 - h_{n-1}(t - a_g(t))) e^{-\lambda(t-t_0)} \\
 &= 2^{n-1} D_+ h_{n-1}(h(t)) \varphi(t_0 - h_{n-1}(h(t))) e^{-\lambda(t-t_0)}.
 \end{aligned}$$

故に  $2(1 - D_+ a_g(t)) u(a_g(t), t)$

$$\begin{aligned}
 &= 2 D_+ h(t) \cdot 2^{n-1} D_+ h_{n-1}(h(t)) \varphi(t_0 - h_{n-1}(h(t))) e^{-\lambda(t-t_0)} \\
 &= 2^n D_+ h_n(t) \varphi(t_0 - h_n(t)) e^{-\lambda(t-t_0)}.
 \end{aligned}$$

従って、境界条件 (B) もみたされる。

(解の一意性) (2.7) の  $D$  における任意の解  $u$  が、  $D$  の部分領域  $D_n$  において、 (2.8) によって与えられる解と一致することを、  $n$  についての数学的帰納法で示す。

1°  $n=0$  のとき。  $u$  が (F) をみたしていることから

$$u(a, t) = u(a - t + t_0, t_0) e^{-\lambda(t-t_0)} \quad ((a, t) \in D_0).$$

これと  $u$  に対する初期条件 (I) とから

$$u(a, t) = \varphi(t_0 - l_0(t-a)) e^{-\lambda(t-t_0)}$$

2°  $(a, t) \in D_{n-1}$  に対して

$$(2.9) \quad u(a, t) = 2^{n-1} D_+ l_{n-1}(t-a) \varphi(t_0 - l_{n-1}(t-a)) e^{-\lambda(t-t_0)}$$

が成立すると仮定する.  $t_{n-1} \leq t < t_n$  ならば  $(a_g(t), t) \in D_{n-1}$

であるから, 帰納法の仮定 (2.9) を用いて

$$u(a_g(t), t) = 2^{n-1} D_+ l_{n-1}(l(t)) \varphi(t_0 - l_{n-1}(l(t))) e^{-\lambda(t-t_0)}.$$

故に  $(a, t) \in D_n$  のとき

$$\begin{aligned} u(a, t) &= u(0, t-a) e^{-\lambda a} \\ &= 2^n D_+ l_n(t-a) \varphi(t_0 - l_n(t-a)) e^{-\lambda(t-t_0)}. \quad [\text{証明終}] \end{aligned}$$

### § 3 細胞の総数

世代時間  $a_g(t)$  を  $t$  の函数として測定することは, 実験技術の現在のレベルでは非常に難しい. 従って, 実験データを分析する時には, もう一つの関係式

$$(2.10) \quad N_v(t) = \int_0^{a_g(t)} u(a, t) da$$

から  $a_g(t)$  を見出すことが必要となる. ここで  $N_v(t)$  は時刻  $t$  における生菌の総数を表わす. これは実験によって測定可能な量である. 次の定理は,  $l_n(t)$  を仲立ちとして  $N_v(t)$  と  $a_g(t)$  との関係を与える.

|       |                                                                                 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 定 理 2 | 定理 1 における仮定に加えて, $D_+ a_g$ は右連続で, $\varphi$ は $(0, a_g(t_0)]$ で定義された負でない値をとる左連続 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|

かつ可積分な函数と仮定する。このとき、任意の  $t \geq t_0$  に対し (2.8) によって与えられる  $u(a, t)$  は  $0 \leq a \leq a_g(t)$  において可積分で、その積分値  $N_v(t)$  は次の式をみたす。

$$(2.11) \quad N_v(t) = \{2^n N_v(t_0) - 2^{n-1} \Phi(t_0 - h_n(t))\} e^{-\lambda(t-t_0)} \quad (t_{n-1} \leq t < t_n).$$

$$\text{ここで} \quad \Phi(a) = \int_0^a \varphi(\alpha) d\alpha \quad (0 \leq a \leq a_g(t_0)).$$

定理 2 を証明するために、次の補題を用意する。

### 補 題

$F$  を  $[a_0, a_1]$  で定義された単調増加な連続函数とする。更に  $F$  は  $(a_0, a_1]$  において左微分可能であり、その左導函数  $D_-F$  は左連続であると仮定する。このとき

$$\int_{a_0}^{a_1} D_-F(a) da = F(a_1) - F(a_0)$$

補題の証明は略す (例えば [5] の定理 (18.14) 等を用いればよい)。

[定理 2 の証明]  $t_{n-1} \leq t < t_n$  の時  $0 \leq t - t_{n-1} < a_g(t)$ 。

そこで今暫くの間  $t$  を固定し、 $0 \leq a \leq t - t_{n-1}$  に対して

$$F(a) = \Phi(t_0 - h_n(t-a))$$

とおくと、 $F$  は左微分可能で

$$D_-F(a) = \varphi(t_0 - h_n(t-a)) \cdot D_+ h_n(t-a)$$

となるから、 $F$  は補題の仮定をすべてみたす。故に補題により

$$\int_0^{t-t_{n-1}} D_-F(a) da = F(t-t_{n-1}) - F(0),$$

$$\text{即ち} \int_0^{t-t_{n-1}} \varphi(t_0 - h_n(t-a)) D_+ h_n(t-a) da = \Phi(t_0 - h_n(t_{n-1})) - \Phi(t_0 - h_n(t)).$$

$$\text{故に} \int_0^{t-t_{n-1}} u(a, t) da = 2^n \{ \Phi(a_g(t_0)) - \Phi(t_0 - h_n(t)) \} e^{-\lambda(t-t_0)} \quad ((2.5) \text{ を用いた}).$$

$$\text{同様に} \int_{t-t_{n-1}}^{a_g(t)} u(a, t) da = 2^{n-1} \Phi(t_0 - h_n(t)) e^{-\lambda(t-t_0)} \quad ((2.6) \text{ を用いた}).$$

$$\begin{aligned} \text{故に } N_v(t) &= \int_0^{t-t_{n-1}} u(a, t) da + \int_{t-t_{n-1}}^{a_g(t)} u(a, t) da \\ &= \{2^n \Phi(a_g(t_0)) - 2^{n-1} \Phi(t_0 - L_n(t))\} e^{-\lambda(t-t_0)}. \end{aligned}$$

$t = t_0$  の時は  $n=1$  であるから  $N_v(t_0) = \Phi(a_g(t_0))$ . [証明終]

一方, 培地の中には死菌が次第にたまってくる. 時刻  $t$  における死菌の数を  $N_d(t)$  と書くことにしよう. 現実には, 生菌と死菌の合計数  $N(t) = N_v(t) + N_d(t)$  を数えることの方が,  $N_v(t)$  を数えることよりも遙かに簡単である.

$$(2.12) \quad N_d(t) = N_d(t_0) + \lambda \int_{t_0}^t N_v(\tau) d\tau$$

が成立つから, (2.11) を用いると結局  $N(t)$  に関して次式を得る.

$$\begin{aligned} (2.13) \quad N(t) &= N_d(t_0) + N_v(t_0) \left\{ 2 + \sum_{k=1}^{n-1} 2^k e^{-\lambda(t_k - t_0)} \right. \\ &\quad \left. - 2^{n-1} \Phi(t_0 - L_n(t)) e^{-\lambda(t-t_0)} \right. \\ &\quad \left. - \lambda \left\{ \sum_{k=1}^{n-1} 2^{k-1} \int_{t_{k-1}}^{t_k} \Phi(t_0 - L_k(\tau)) e^{-\lambda(\tau-t_0)} d\tau \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + 2^{n-1} \int_{t_{n-1}}^t \Phi(t_0 - L_n(\tau)) e^{-\lambda(\tau-t_0)} d\tau \right\} \right\} \quad (t_{n-1} \leq t < t_n) \end{aligned}$$

#### § 4 細胞の物質質量

時刻  $t$  において細胞年齢が  $a$  の細胞はすべて等しい物質質量  $m(a, t)$  を持つと仮定する. §1 におけると同様に, 生物学的見地から  $m(a, t)$  は  $D$  で定義され, Von Foerster 方程式の特性線の方法に微分可能な函数で  $m(a, t) > 0$  であると考えられる. 更

に, すべての細胞が単位時間当たり一定の比率  $\mu$  でその物質  
量を増すと仮定する:

$$(2.14) \quad D_a m(a, t) = \mu m(a, t).$$

初期時刻  $t_0$  において細胞年齢が  $a$  の細胞の物質量を  $\psi(a)$  とする:

$$(2.15) \quad m(a, t_0) = \psi(a) \quad (0 < a \leq a_g(t_0)).$$

§1 における仮定(3)から, 時刻  $t$  に世代時間  $a_g(t)$  に達した細胞  
は, 物質量の等しい二つの細胞に分裂する. 従って  $m(a, t)$   
に対する次の境界条件を得る:

$$(2.16) \quad m(0, t) = \frac{1}{2} m(a_g(t), t) \quad (t \geq t_0).$$

|                                                                                  |                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 定 理 3                                                                            | $\psi$ を $(0, a_g(t_0)]$ で定義された任意の実数値<br>函数とすると, 方程式                                                                                                                       |
| (2.17) $\left\{ \begin{array}{l} (2.14) \\ (2.15) \\ (2.16) \end{array} \right.$ | $\begin{cases} D_a m(a, t) = \mu m(a, t) & ((a, t) \in D) \\ m(a, t_0) = \psi(a) & (0 < a \leq a_g(t_0)) \\ m(0, t) = \frac{1}{2} m(a_g(t), t) & (t \geq t_0) \end{cases}$ |
| は, $D$ において一意的な解 $m(a, t)$ を持つ.                                                  |                                                                                                                                                                            |
| 解 $m(a, t)$ は次式で与えられる.                                                           |                                                                                                                                                                            |
| (2.18)                                                                           | $m(a, t) = \frac{1}{2^n} \psi(t_0 - \ln(t-a)) e^{\mu(t-t_0)} \quad ((a, t) \in D_n).$                                                                                      |

証明は定理1と同様に行なえるので省略する.

$D, a_g$  が右連続で,  $\psi(a)$  が  $(0, a_g(t_0)]$  で定義され, 負でない値をとる左連続な可積分函数のとき,  $t \geq t_0$  に対し

$m(a, t)u(a, t)$  は  $a$  の函数として  $[0, a_g(t)]$  で可積分であり、その積分値  $M_v(t) = \int_0^{a_g(t)} m(a, t)u(a, t) da$  は、時刻  $t$  における生菌の総物質量を表わす。定理 1 における結果 (2.8) と定理 3 の (2.18) とを用いて  $M_v(t)$  を計算すると次式を得る。

$$(2.19) \quad M_v(t) = M_v(t_0) e^{(\mu-\lambda)(t-t_0)}.$$

我々は、 $u$ 、 $m$  に対する方程式を独立に立て、それらを解いて  $u$ 、 $m$  をそれぞれ求めた訳であるが、この二つを組合わせて得られた (2.19) は、この理論の内部において当然期待される自然な結果であり、この限りにおいて我々の理論は矛盾を含んでいないとすることができる。更に (2.19) が実験データとよく符合しているということは、この理論の正当性を裏付ける一つの材料である。

時刻  $t$  における死菌の総物質量を  $M_d(t)$  とすると、

$$(2.20) \quad \begin{aligned} M_d(t) &= M_d(t_0) + \lambda \int_{t_0}^t M_v(\tau) d\tau \\ &= \frac{\lambda}{\mu-\lambda} M_v(t_0) e^{(\mu-\lambda)(t-t_0)} + M_d(t_0) - \frac{\lambda}{\mu-\lambda} M_v(t_0). \end{aligned}$$

故に、時刻  $t$  における生菌と死菌を合わせた総物質量  $M(t)$  は

$$(2.21) \quad \begin{aligned} M(t) &= M_v(t) + M_d(t) \\ &= \frac{\mu}{\mu-\lambda} M_v(t_0) e^{(\mu-\lambda)(t-t_0)} + M_d(t_0) - \frac{\lambda}{\mu-\lambda} M_v(t_0). \end{aligned}$$

### 第3章 幾つかの特別な場合と応用例

#### § 1 $a_g(t)$ が定数の場合

本節では,  $a_g(t)$  は  $t$  によらないと仮定し, その値を  $a_g$  と書くことにする. この定数函数  $a_g(t) \equiv a_g$  が定理 1 及び 2 における  $a_g(t)$  に関する仮定をすべてみたすことは明らかである.

$l(t)$  の定義により  $l(t) = t - a_g$ . 故に  $t_n = t_0 + n a_g$ ,

$l_n(t) = t - n a_g$ . 境界条件 (B) は, 今の場合  $u(0, t) = 2u(a_g, t)$

となる (Scherbaum & Rasch [6] を参照). 斯くして (2.7) の解は

$$(3.1) \quad u(a, t) = 2^n \varphi(a - t + t_n) e^{-\lambda(t-t_0)} \quad ((a, t) \in D_n).$$

時刻  $t$  における生菌の総数は

$$(3.2) \quad N_r(t) = \{2^n N_r(t_0) - 2^{n-1} \Phi(t_n - t)\} e^{-\lambda(t-t_0)} \quad (t_{n-1} \leq t < t_n).$$

但し  $\Phi(a)$  は  $(0, a]$  における  $\varphi$  の積分値である.  $\varphi$  は  $(0, a_g]$  で定義された負でない値をとる左連続な可積分函数であればどんなものでもよい.  $\varphi$  が半開区間  $(0, a_g]$  全体で連続であっても, 解  $u(a, t)$  は特性線  $t - a = t_{n-1}$  ( $n \geq 1$ ) 上で必ずしも連続ではない. この点に関しては, 次の命題 1, 2 が成立つ (証明略).

#### 命 題 1

次の条件 (i), (ii) は同値である.

(i) (3.1) によって与えられる  $u$  は,  $t - a = t_{n-1}$  をみたす  $(a, t)$  において  $a$  に関して右連続である.

(ii)  $\lim_{h \downarrow 0} \varphi(h) = 2\varphi(a_g)$ .

## 命 題 2

次の条件 (i), (ii) は 同値である.

(i) (3.1) によって与えられる  $u$  は,  $D$  で連続(ii)  $\varphi$  は  $(0, a_g]$  で連続 かつ  $\lim_{h \rightarrow 0} \varphi(h) = 2\varphi(a_g)$ .

## § 2 対数期 (定常的増殖の時期)

バッチ培養で制限因子がない場合には, 遅かれ早かれ細胞はその種類及び環境に固有の最大増殖率で定常的に増殖するようになる. この時期を微生物学者は“対数期”と呼んでいる. 対数期においては, 細胞数の分布は安定だと考えられる. 即ち (i)  $a_g(t)$  は一定 ( $= a_g$ ).

(ii)  $[0, a_g]$  で定義された負でない函数  $A$  と,  $[t_0, \infty)$  で定義された正の函数  $T$  とを適当にとると

$$u(a, t) = A(a) T(t) \text{ と書ける.}$$

$u(a, t)$  は細胞数の  $a$  に関する密度函数であるから  $A(a)$  は  $[0, a_g]$  で可積分のはずである.  $N_v(t) = T(t) \int_0^{a_g} A(a) da$  であるから,  $N_v(t)$  が微分可能な点では  $T(t)$  も微分可能であり,  $u(a, t)$  が特性線の方に微分可能としているので,

$$\frac{u(a+h, t+h) - u(a, t)}{h} = T(t+h) \frac{A(a+h) - A(a)}{h} + A(a) \frac{T(t+h) - T(t)}{h}$$

より,  $A(a)$  も微分可能であることが分かる. 故に,  $u$  が

Von Foerster 方程式 (F) を満足する場合には,

$$-\frac{1}{A(a)} \frac{d}{da} A(a) = \frac{1}{T(t)} \frac{d}{dt} T(t) + \lambda$$

を得る. 従ってこの式の両辺は定数である. それを  $\mu'$  とおくと, 増殖期においては  $\frac{d}{dt}T(t) > 0$  であるから,  $T(t) > 0$ ,  $\lambda \geq 0$  と合わせて  $\mu' > 0$ . 故に

$$(3.3) \quad u(a, t) = u_0 e^{\mu'(t-a) - \lambda(t-t_0)}$$

但し  $u_0$  は正の定数である. (3.3) は, 初期条件も境界条件も付けずに考えた Von Foerster 方程式 (F) の一つの解である.

$t = t_0$  とすると,

$$(3.4) \quad u(a, t_0) = u_0 e^{\mu'(t_0-a)}$$

逆に, (3.4) を初期条件とし, (B) において  $a_g(t) = \text{定数}(=a_g)$  としたものを境界条件とした場合の Von Foerster 方程式の混合問題の解を  $u(a, t)$  とすれば, 定理 1 及び 2 における  $\varphi(a)$  を  $u_0 e^{\mu'(t_0-a)}$  とおくことにより, §1 の (3.1), (3.2) から

$$(3.5) \quad u(a, t) = (2e^{-\mu'a_g})^n u_0 e^{\mu'(t-a) - \lambda(t-t_0)} \quad ((a, t) \in D_n)$$

$$(3.6) \quad N_v(t) = \frac{u_0 2^{n-1}}{\mu'} \left\{ (e^{-\mu'a_g})^n e^{\mu't} + (1 - 2e^{-\mu'a_g}) e^{\mu't_0} \right\} e^{-\lambda(t-t_0)} \\ (t_{n-1} \leq t < t_n)$$

が得られる. (3.5) で与えられる  $u$  が連続であるための必要充分条件は, 命題 2 により,  $\lim_{h \rightarrow 0} \varphi(h) = 2\varphi(a_g)$  である. この条件は, 今の場合

$$(3.7) \quad \mu' = \frac{\log 2}{a_g}$$

と同等である. (3.7) を (3.5), (3.6) に代入すると

$$(3.8) \quad u(a, t) = u_0 e^{\mu'(t-a) - \lambda(t-t_0)}$$

$$(3.9) \quad N_v(t) = \frac{u_0}{2\mu'} e^{\mu't - \lambda(t-t_0)}$$

が得られる。これを (2.12) に代入すると

$$N_d(t) = N_d(t_0) + \frac{\lambda u_0}{2\mu'(\mu' - \lambda)} (e^{\mu't - \lambda(t-t_0)} - e^{\mu't_0})$$

となる。従って

$$(3.10) \quad \begin{aligned} N(t) &= N_v(t) + N_d(t) \\ &= \frac{\mu'}{\mu' - \lambda} N_v(t_0) e^{(\mu' - \lambda)(t-t_0)} + N_d(t_0) - \frac{\lambda}{\mu' - \lambda} N_v(t_0). \end{aligned}$$

対数期における細胞の物質量  $m(a, t)$  は  $t$  によらないと考えられ、偏微分方程式 (2.14) は常微分方程式  $\frac{dm}{da} = \mu m$  となるから、 $m_0$  を正の定数として

$$(3.11) \quad m(a, t) \equiv m(a) = m_0 e^{\mu a}$$

を得る。 $m$  に対する境界条件 (2.16) は

$$(3.12) \quad \mu = \frac{\log 2}{a_g}$$

を意味するから、(3.7) と合わせて  $\mu = \mu'$  ということになる。

### § 3 遷移期

初期時刻  $t_0$  として対数期の終る時点をとり、 $t \geq t_0$  で  $a_g(t)$  は  $t$  に伴って変化すると考える。即ち (2.7) において  $\varphi(a) = u_0 e^{\mu(t_0 - a)}$  である場合を考える。そうすると定理 1 及び 2 から

$$(3.13) \quad u(a, t) = 2^n u_0 D_+ h_n(t-a) e^{\mu h_n(t-a) - \lambda(t-t_0)} \quad ((a, t) \in D_n)$$

$$(3.14) \quad N_v(t) = \frac{2^{n-1} u_0}{\mu} e^{\mu h_n(t) - \lambda(t-t_0)} \quad (t_{n-1} \leq t < t_n)$$

が得られる.  $m(a, t)$  については  $\psi(a) = m_0 e^{\mu a}$  とすると, 定理 3 から

$$(3.15) \quad m(a, t) = \frac{m_0}{2^n} e^{\mu \{t - h_n(t-a)\}} \quad ((a, t) \in D_n)$$

を得る. 特に  $t_0 \leq t < t_1$  においては

$$(3.16) \quad u(a, t) = \begin{cases} 2u_0 \{1 - D_+ a_f(t-a)\} e^{\mu \{t-a-a_f(t-a)\} - \lambda(t-t_0)} & (0 \leq a \leq t-t_0) \\ u_0 e^{\mu(t-a) - \lambda(t-t_0)} & (t-t_0 < a \leq a_f(t)) \end{cases}$$

$$(3.17) \quad N_v(t) = \frac{u_0}{\mu} e^{\mu \{t-a_f(t)\} - \lambda(t-t_0)}$$

#### § 4 実験データへの応用

対数期における  $\log M(t)$  及び  $\log N(t)$  のグラフは, 測定 of 精度内で直線になる(対数期という名の由来). この事実, (2.21) 及び (3.10) において, 定数項が  $t$  の指数関数の項と比較して無視できることを意味している. そしてこれらの式から,  $\log M(t)$  と  $\log N(t)$  の観測値のグラフの共通の勾配として  $\mu - \lambda$  を計算できることが分かる. 個々の細胞の物質質量  $m(a)$  を細胞年齢  $a$  の函数として測定することは原理的には可能と考えられ, そのようなデータが得られれば (3.11) から  $\mu$  が求まる. そうすれば  $\lambda$  も決めることができる.

遷移期においては, "viable count" と呼ばれる実験法で測定した  $N_v(t)$  の値を (3.17) に入れると  $a_f(t)$  が計算できる.

その値から (3.16) により  $u(a, t)$  が計算できる。

上記の理論を丸山らのデータ [1] に適用してみよう。その際  $m(a)$  に関するデータがないので、死亡率  $\lambda$  を推定しなければならないが、細胞がその最適な条件で増殖している対数期においては、 $\lambda$  はあまり大きくないと思われる。対数期に続く遷移期においても、我々が扱うのは約 1.5 世代時間の間だけであるから、その間には  $\lambda$  はあまり増加しないと考え、ここでは  $\lambda = 0$  として先に進むことにする。(3.17) によって、丸山らのデータから世代時間  $a_g(t)$  を計算してみると、我々が扱う範囲  $[t_0, t_1]$  において特性線  $t - a = t_0$  は曲線  $a = a_g(t)$  と交わらないことが分かる。従ってこの場合の解析には、(3.16) と (3.17) で充分である。こうして計算した  $a_g(t)$  の値は  $(a, t)$ -平面上でほぼ直線状に並ぶので、回帰直線を求めて図 2 に示した。細胞の増殖率は

$$\frac{1}{N_v(t)} D_+ N_v(t) = \mu (1 - D_+ a_g(t))$$

で与えられるので、 $D_+ a_g(t) > 0$  ならば増殖率は対数期における増殖率  $\mu$  よりも小さくなることが分かる。丸山らのデータの中には制限栄養素（グルコース）の濃度  $C$  が  $t$  の関数として与えられているので、 $a_g(t)$  を  $a_g(C)$  に変換できる（仮定(1)を見よ）。その結果によれば、 $C < C_0$  になると  $a_g$  が  $C$  に依存するようになる。臨界濃度  $C_0$  は、大腸菌について Monod が報告

した値[7]の約28倍である。これは、Monodの場合の細胞より、丸山らの場合の細胞の方が栄養素の欠乏に敏感であることを示している。Cが臨界濃度より低くなると $\frac{1}{a_g}$ はCと共にほぼ直線的に下がる（但しC=0までそれが続くかどうかは分からない）。

図2の $a_g(t)$ の値を(3.16)に代入すると、遷移期における $u(a, t)$ が計算できる。数値計算によれば、 $a$ の函数として見た $u(a, t)$ のグラフにピークができ、そのピークが時間と共に右の方に移動して行く（図3）。ピークが $a_g(t)$ に達すると、比較的多数の細胞が殆ど同時に分裂する。つまり細胞周期の部分的同調が起こっている。丸山らの場合においては、図3から分かるように、ピークが $a_g(t)$ に達する前に定常期に入ってしまうので、遷移期のうちに同調的分裂が起こるには至っていない。しかし我々の計算から、遷移期に既に部分的同調が起こっていることは明らかである。このように $u(a, t)$ にピークができるのも、数理的には $D + a_g(t) > 0$ ということに由来している。

枯草菌のような桿菌は、生長の際に太さは変わらず長さが伸びる。そのうち長さの半分の所に隔壁ができ、分裂する。丸山らは隔壁の見える細胞数と全細胞数の比を測定しているので、時刻 $t$ において観察可能な隔壁を持っている細胞の中

で最も若いものの細胞齢を  $a_s(t)$  とすると,

$$\frac{\int_{a_s(t)}^{a_g(t)} u(a, t) da}{\int_0^{a_g(t)} u(a, t) da}$$

の値が測定されていることになる。従って  $a_s(t)$  を計算することができる。(  $a_s(t)$  は、隔壁の生合成が開始される細胞齢に近いと考えられる。) その結果を図2に示した。遷移期の前半においては  $a_g(t) - a_s(t)$  は殆ど一定で、 $a_g(t)$  の伸びをもたらす細胞内の生理的変化は  $0 < a < a_s(t)$  の細胞に起こることを示している。他方、遷移期の後半になると、 $D_t a_g(t)$  は依然として正であるのに対して  $D_t a_s(t) \approx 0$  となり、 $a_g(t)$  の伸びは主として  $a > a_s(t)$  の細胞内に起こっている生理的変化に起因することを示している。

## 謝 辞

東京都立大学の丸山教授及び駒野博士から数々の貴重な御助言を頂きましたことを感謝致します。

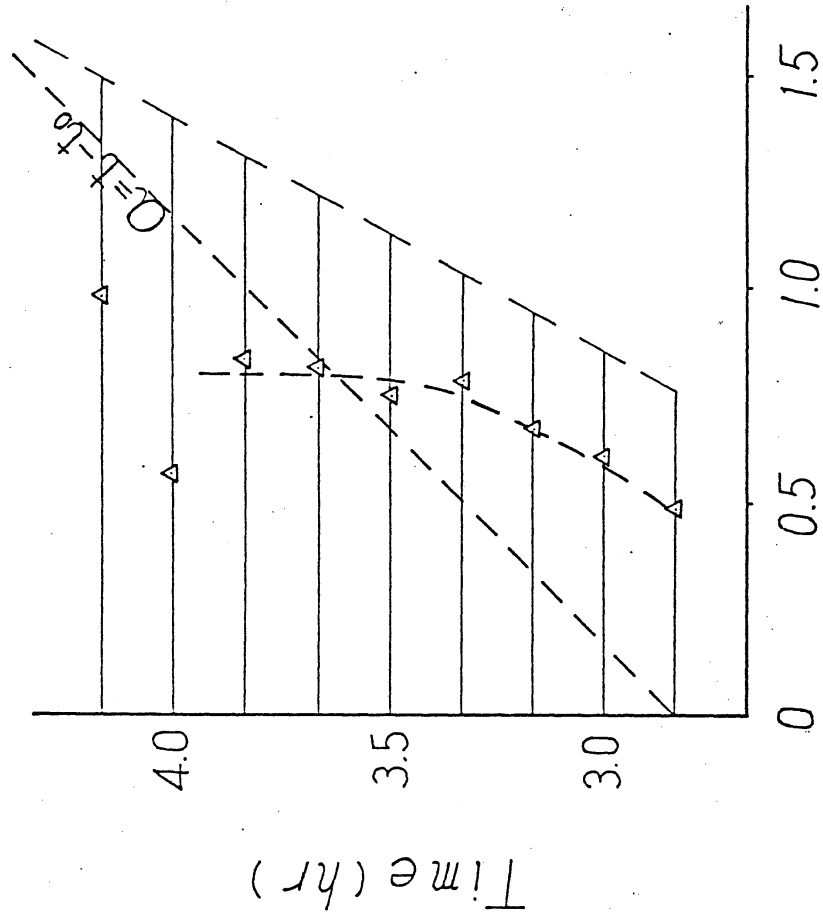


図2 遷移期における  $Q_s(t)$  及び  $Q_g(t)$  の時間変化

横線の右端をつなぐ破線は  $Q_g(t)$  を表わす回復直線(本文参照)であり、横線の長さは各時刻における世代時間を表わす。△印は観測データから計算した  $Q_s(t)$  の値である。丸山らの実験では、対数期の終りは  $2 \times 50^m$  であり、ここを  $t_0$  にとった。  $t_s$  は  $4 \times 100^m$  である。

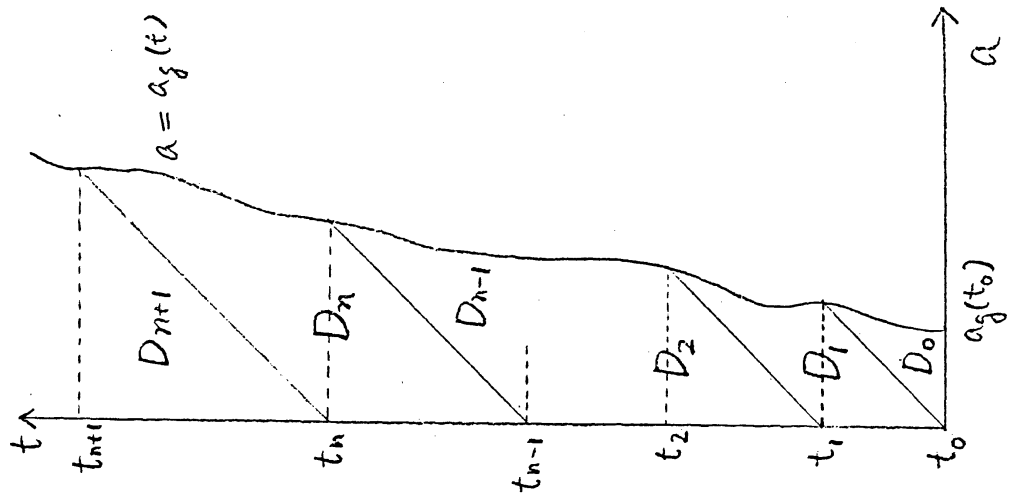


図1 領域Dの部分領域  $D_n$  への分割

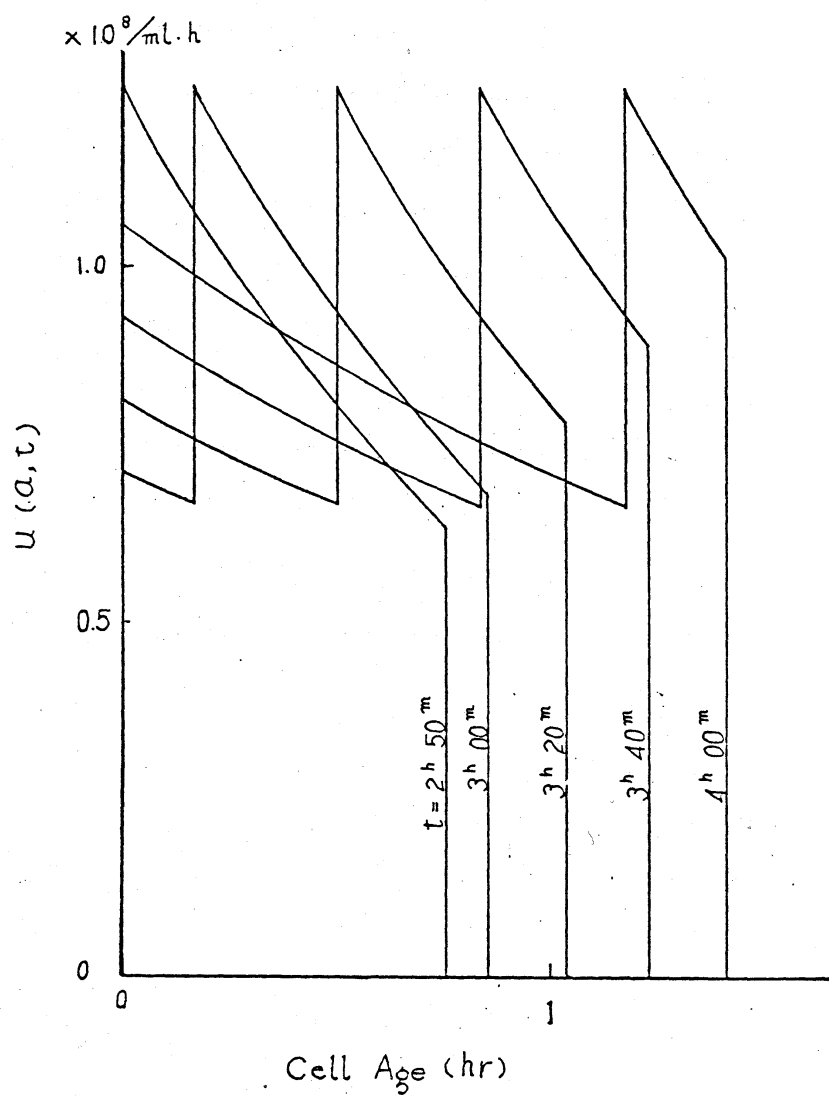


図3 細胞年齢分布の時間変化

## References

- [1] Maruyama, Y., Komano, T., Fujita, H., Muroyama, T., Ando, T. and Ogawa, T., Synchronization of bacterial cells by glucose starvation, In: NRI Symposia on Modern Biology "Growth and Differentiation in Microorganisms", pp. 77-93, University of Tokyo Press, Tokyo, 1977 .
- [2] Nishi, A., Okamura, S. and Yanagita, T., Shift of cell-age distribution pattern in the later phases of *Escherichia coli* culture, J. Gen. Appl. Microbiol., 13 (1967) 103-119 .
- [3] Von Foerster, H., Some remarks on changing populations, In: The Kinetics of Cellular Proliferation, pp. 382-407, Ed. F. Stohlman, Jr., Grune and Stratton, New York, 1959 .
- [4] Funakoshi, H. and Yamada, A., Transition phenomena in bacterial growth between logarithmic and stationary phases, to appear in J. Math. Biol..
- [5] Hewitt, E. and Stromberg, K., Real and Abstract Analysis, Springer, Berlin, 1965 .
- [6] Scherbaum, O. and Rasch, G., Cell size distribution and single cell growth in *Tetrahymena pyriformis* GL, Acta Pathol. Microbiol. Scand., 41 (1957) 161-182 .
- [7] Monod, J., The growth of bacterial cultures, Ann. Rev. Microbiol., 3 (1949) 371-393 .
- [8] Yamada, A. and Funakoshi, H., On Von Foerster equation in biomathematics, to appear in Memoirs of Numerical Mathematics No. 7 (1980) .