

細胞接着パターンの数理解析に向けて^{*1}

龍谷大学先端理工学部 村川 秀樹

Hideki Murakawa

Faculty of Advanced Science and Technology,

Ryukoku University

1 はじめに

細胞同士の接着である細胞間接着や細胞が自発的に適切な組織や器官などの構造を作る細胞選別は、生物の発生や疾患に関わるもので、非常に重要なテーマとして細胞生物学、発生生物学において活発に研究が行われている。極最近、数百万個の細胞からなる細胞塊の細胞選別現象を数理的に理解するための基盤として、細胞間接着・細胞選別に対する数理モデルが提唱された [3, 5]。本稿では、その数理モデル、その数理モデルを含む 1 成分のより一般的な問題である非線形非局所凝集拡散方程式を紹介し、その方程式の解析結果として得られた解の基本的な性質について述べる。

2 細胞間接着の数理モデル

細胞間接着・細胞選別に対する数理モデルを紹介する。 $\Omega \subset \mathbb{R}^d (d \in \mathbb{N})$ を有界領域、 T を正定数とする。位置 $x \in \Omega$ 、時刻 $t \in [0, T]$ における細胞数密度を $u = u(x, t)$ で表す。このとき、細胞間接着・細胞選別を記述する数理モデルは次で与えられる [3, 5]。

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (u \nabla H'(u)) - \nabla \cdot (u(1-u)\mathbf{K}(u)), \quad (1)$$

$$\mathbf{K}(u)(\mathbf{x}) = \int_0^1 \int_{S^{d-1}} a u(\mathbf{x} + r\boldsymbol{\eta}) \omega(r) r^{d-1} \boldsymbol{\eta} d\boldsymbol{\eta} dr.$$

ここで、 H' は細胞数密度と圧力の関係を記述する関数であり、 S^{d-1} は d 次元単位球面 ($d = 1$ の場合は積分の代わりに 2 点における和となる)、 a は細胞接着強度、 ω は接着力

^{*1} 本稿の内容の一部は Rafael Bailo(Imperial College London), Jose A. Carrillo(Imperial College London), 佐藤純 (金沢大学), Markus Schmidtchen(Sorbonne University), 富樫英 (神戸大学), Olena Trush(金沢大学) との共同研究に基づくものである。本研究は JSPS KAKENHI (17K05368, 18H01139) と JST CREST(JPMJCR14D3) の支援を受けている。

が $\mathbf{x}$ からの距離にどのように依存しているかを表す関数である．実際には適切な境界条件と初期条件の下で方程式 (1) を考える．無次元化により, 多くのパラメーターが 1 に正規化されていることに注意しておく．右辺第 1 項は細胞が圧力の高いところから圧力の低い方向に向かって移動するという性質を表している．右辺第 2 項が細胞間接着を記述している．積分項 $\mathbf{K}(u)$ は, 各細胞が知覚範囲 (半径は 1 に正規化されている) の中を見渡すことができ, 他の細胞に接着するために範囲内の細胞数密度が高い方向に向かって動こうとする挙動を表現している．その前の $1 - u$ の部分は, その細胞が他の細胞と接着していない場合には他の細胞に積極的に接着しようとし, その細胞がすでに十分な細胞と接着している場合には更に他の細胞と接着しようとはしないことを表現している．図 1 は空間 1 次元における方程式 (1) の数値計算例を示している．空間的に広く分布していた細胞が寄り集まって細胞塊を形成する様子が見て取れる．

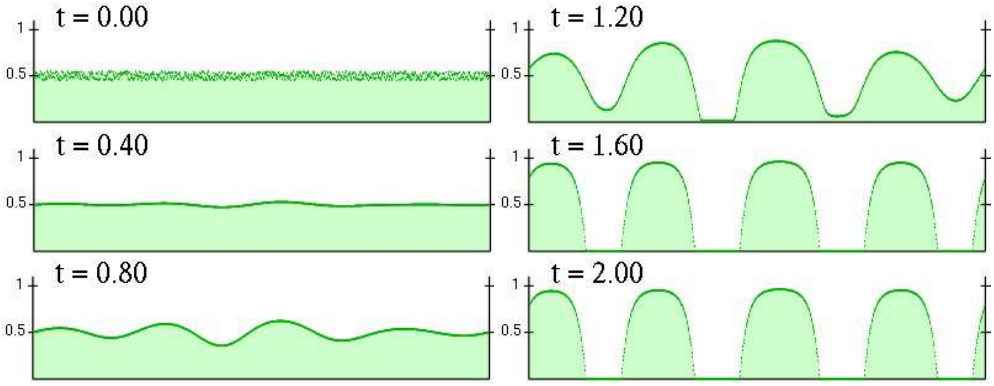


図 1 空間 1 次元における方程式 (1) の数値解. ただし, $\Omega = [-4, 4]$, $H'(u) = u$, $a = 40$, $\omega(r) = \exp(1/(r^2 - 1))$ である．周期境界条件を課し, 初期値として 0.5 に 10 % のランダムな摂動を加えたものを与えている．

方程式 (1) は 1 種類の細胞種からなる細胞集団の挙動についてのモデルである．これを 2 成分に拡張すれば, 2 種細胞種を含む細胞間接着に対する次の細胞集団モデルを得る．

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (u \nabla (u + v)) - \nabla \cdot (u(1 - u - v) \mathbf{K}_1(u, v)), \\ \frac{\partial v}{\partial t} = \nabla \cdot (v \nabla (u + v)) - \nabla \cdot (v(1 - u - v) \mathbf{K}_2(u, v)), \end{cases} \quad (2)$$

$$\mathbf{K}_i(u, v)(\mathbf{x}) = \int_0^1 \int_{S^{d-1}} [a_{i1}u(\mathbf{x} + r\boldsymbol{\eta}) + a_{i2}v(\mathbf{x} + r\boldsymbol{\eta})] \omega(r) r^{d-1} \boldsymbol{\eta} d\boldsymbol{\eta} dr \quad (i = 1, 2).$$

ここで, u, v はそれぞれ第 1 種, 第 2 種の細胞数密度を表しており, a_{ij} ($i, j = 1, 2$) は第 i 種と第 j 種間の接着強度パラメーターである．複数種の細胞種からなる細胞集団において, 接着力の相対的な関係によって細胞の再配置, すなわち, 細胞選別が起こり, 様々なパ

ターンを形成することが多くの実験により示唆されている．実験に対応する状況の下で，接着強度のパラメーター a_{ij} を設定して行った数値実験では，定性的にも定量的にも実験を再現できることが確かめられた [3]．このモデルは神経細胞の集まりのような，形状が複雑であり，他の遠くの細胞と連携している細胞が数十万個以上集まっている細胞集団の挙動を理解するのに適している．実際に，この数理モデルを用いて脳神経細胞が形作る構造の形成過程の解明に貢献している [4, 6]．

3 非線形非局所凝集拡散方程式

多成分問題の解析のためには，まず 1 成分の問題をきちんと理解する必要がある．本稿では，方程式 (1) を含むより一般的な次の非線形非局所凝集拡散方程式に対する基本的な解析の結果を紹介する．

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[u \frac{\partial}{\partial x} (H'(u) + V) + u(1 - \alpha u) \frac{\partial}{\partial x} W * u \right] & \text{in } \Omega \times (0, T], \\ u \frac{\partial}{\partial x} (H'(u) + V + W * u) = 0 & \text{on } \partial\Omega \times (0, T], \\ u(\cdot, 0) = u_0 & \text{in } \Omega. \end{cases} \quad (3)$$

ここで， Ω は空間 1 次元の开区間であり， α は非負定数である．未知関数 u と与えられた関数 H, V, W の意味は問題設定毎に異なる．例えば，分子運動論においては， u を分子の密度として， H は内部エネルギー密度， V は外部ポテンシャル， W は内部ポテンシャル（分子間ポテンシャル）などと呼ばれる． $\alpha = 1$ ， $V \equiv 0$ ， W が $\nabla W(\mathbf{x}) = \omega(|\mathbf{x}|)\mathbf{x}/|\mathbf{x}|$ を満たす関数であるとき，(3) は (1) に一致する．様々な構造を離散レベルでも保つように時空間を離散化した数値解法を考え，その解析と収束性の解析を用いて，解析の結果を得ている．そのために，(3) では空間 1 次元に限定しているが，この解析手法は空間多次元の場合にも適用可能である．

方程式 (3) は様々な問題を含んでいる．内部エネルギーとして Boltzmann エントロピー $H(u) = u \log u - u$ を選べば，線形拡散が得られ， $W \equiv 0$ のとき，(3) は Fokker-Planck 方程式である．内部エネルギー密度が $H(u) = u^l/(l-1)$ ($l > 1$) のときは，多孔質媒体流方程式型の非線形拡散が得られる．ポテンシャル W は様々な問題において現れる．例えば，近距離反発，長距離吸引を表現する $W(x) = |x|^a/a - |x|^b/b$ のタイプのもの，支持関数で表されるもの，Morse ポテンシャルなどが，自己駆動分子や個体群のダイナミクスの問題においてしばしば現れる．

4 基本的性質

方程式 (3) はいくつかの基本的な性質を持っている．非負性，有界性，体積保存性，エネルギー消散性などである．これらの性質について紹介する．

$V, W \in C^2([-L, L])$ とし， $H \in C^2([0, \infty))$ は $H''(u) > 0$ ($\forall u > 0$), $H'(0^+) = 0$ を満たすものとする．更に， $sK''(s) = H''(s)$ を満たす下に有界な関数 K が存在するものとする．初期値 $u_0 \in L^\infty(\Omega)$ は非負であるとする．このとき，(3) の解 u について次が成り立つ ([1, 2] 及びその系)．

(非負性，有界性)

$$0 \leq u_0 \leq \exists M \text{ a.e.} \implies 0 \leq u \leq \exists C \text{ a.e.}$$

より強く，以下が成り立つ．

$$0 < \exists m \leq u_0 \leq \exists M \text{ a.e.} \implies e^{-tC} m \leq u(t) \leq e^{tC} M \text{ a.e.} \quad (4)$$

ここで， $C = \|V''\|_{L^\infty(\Omega)} + \|W''\|_{L^\infty(\Omega)} \|u_0\|_{L^1(\Omega)}$ である．更に， $\alpha > 0$ のときは，次が成り立つ．

$$0 \leq u_0 \leq 1/\alpha \text{ a.e.} \implies 0 \leq u \leq 1/\alpha \text{ a.e.} \quad (5)$$

(体積保存性)

$$\|u(t)\|_{L^1(\Omega)} = \|u_0\|_{L^1(\Omega)} \quad \forall t \in (0, T].$$

(エネルギー消散性) エネルギーを

$$E(u) = \int \left(H(u) + Vu + \frac{1}{2}(W * u)u \right) dx$$

と定義すると，以下が成り立つ．

$$\frac{dE}{dt} \leq 0.$$

方程式の解析により直接的に得られる結果も含むが，[1, 2] では，非負性，エネルギー消散性を離散レベルで満たす数値スキームを構成して，そのスキームの解析を通してこれらを証明している．ここで用いた数値スキームは空間離散には風上型有限体積法を，時間離散については陰的離散を基本としている．ただし，非負性，エネルギー消散性を離散レベルで満たすためには，特殊な離散化を用いる必要がある．紙面の都合上，言葉で簡単に述べるだけにとどめるが，合成積 $W * u$ の u の部分は時間離散における既知と未知の値の算術平均により， $1 - \alpha u$ の部分は空間離散における隣のコントロールボリューム上の値との幾何平均により扱う．このような離散化により，無条件で非負性，エネルギー消散性を保つ数値スキームが得られる．

さて、図 1 を見ながら式 (4), (5) について考察してみよう。初期の細胞数密度は 0.5 位で、空間的に広がって分布している。時間が経つと段々と細胞が寄り集まって細胞塊を形成していくが、密度は $1 = 1/\alpha$ を超えない様子がうかがえる。これが $1 - \alpha u$ の効果である。この効果は、細胞塊の密度が変に波打つことをなくす効果もある（このことについては [3] を参照）。また、図 1 を見ると、 $t = 1.6$ の時には 4 つの細胞塊ができ、それぞれは孤立しているように見える。つまり、密度が 0 の部分が表れ、密度が正の部分と 0 の部分との間に自由境界が現れたように見える。しかし、(4) はそうではないことを示している。初期値が 0 から離れていれば、密度の最小値は指数関数的に減衰するものの、有限時間では常に正である。このことから更に、初期値 u_0 が滑らかであれば、解 $u(t)$ も滑らかであることが分かる。これらは、特に、(2) のような多成分問題を解析する上で大いに役立つ性質である。

参考文献

- [1] R. Bailo, J. A. Carrillo, and J. Hu, Fully Discrete Positivity-Preserving and Energy-Dissipating Schemes for Aggregation-Diffusion Equations with a Gradient Flow Structure, arXiv:1811.11502 [math.NA], Sept. 2019.
- [2] R. Bailo, J. A. Carrillo, H. Murakawa and M. Schmidtchen, Convergence of a Fully Discrete and Energy-Dissipating Finite-Volume Scheme for Aggregation-Diffusion Equations, arXiv:2002.10821 [math.NA], Feb. 2020.
- [3] J. A. Carrillo, H. Murakawa, M. Sato, H. Togashi and O. Trush, A population dynamics model of cell-cell adhesion incorporating population pressure and density saturation, *J. Theor. Biol.*, **474** (2019), 14–24. 10.1016/j.jtbi.2019.04.023
- [4] Y. Matsunaga, M. Noda, H. Murakawa, K. Hayashi, A. Nagasaka, S. Inoue, T. Miyata, T. Miura, K. I. Kubo and K. Nakajima, Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114** (2017), 2048–2053.
- [5] H. Murakawa and H. Togashi, Continuous models for cell-cell adhesion, *J. Theor. Biol.*, **372** (2015), 1–12.
- [6] O. Trush, C. Liu, X. Han, Y. Nakai, R. Takayama, H. Murakawa, J. A. Carrillo, H. Takechi, S. Hakeda-Suzuki, T. Suzuki and M. Sato, N-cadherin orchestrates self-organization of neurons within a columnar unit in the Drosophila medulla, N-cadherin orchestrates self-organization of neurons within a columnar unit in the Drosophila medulla, *J. Neurosci.*, **39**(30) (2019), 5861–5880. 10.1523/JNEUROSCI.3107-18.2019