

フェーズフィールドによる細胞集団のモデリング

JST さきがけ・千葉大 野々村 真規子 (Makiko Nonomura)
PRESTO, Japan Science and technology Agency
Chiba University

1 はじめに

フェーズフィールドモデルは、結晶成長を説明するために考案されたモデルである。時間とともに変化する物質の形状を表現することに優れていることで知られ、近年では、合金やマルテンサイト変態や強磁性体など、様々な研究に応用されている。本研究では、このフェーズフィールドモデルを拡張し、細胞集団のモデル化を行った。元となるフェーズフィールドの基礎を次章で簡単に説明し、多細胞モデルとその数値計算結果を第3章で紹介する。

2 フェーズフィールドの基礎

フェーズフィールドでは、界面を有限の厚みを持ったオブジェクトとして扱う。図1のように、物質内部では $u = 1$ で、外部では $u = 0$ をとり、非常に薄い遷移層によって $u = 0$ と $u = 1$ を結んでいるような秩序場 $u(\mathbf{r}, t)$ を考え、この薄い層によって物質の界面を記述するのである。この秩序変数の場 u をフェーズフィールドと呼ぶ。

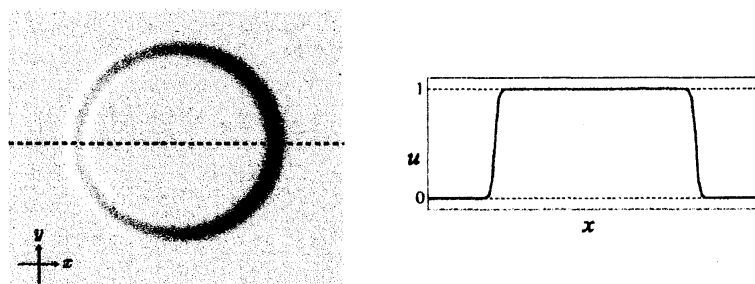


図 1: 空間 2 次元のフェーズフィールド。左図は真上からの鳥瞰図、右図は左図の点線での u のプロファイル。

図1のような u の形を実現するために、双安定な反応拡散系をフロント解を用いる。まず、ポテンシャル関数 $W(u)$ を考えよう。

$$W(u) = \frac{1}{4}u^2(1-u)^2 + w_1h(u) + w_0(1-h(u)) \quad (1)$$

$W(0) = w_0$ 、 $W(1) = w_1$ が成立する最も簡単な形として、関数 $h(u)$ は

$$h(u) = u^2(3 - 2u) \quad (2)$$

とおくことにする。このとき、 $|w_0 - w_1| < \frac{1}{12}$ で、 $W(u)$ は $u = 0$ と $u = 1$ で極小値をとることはすぐにわかるだろう。

次に、この $W(u)$ を用いて、次のような Ginzburg-Landau 型のエネルギーを考える。

$$F[u] = \int \frac{\varepsilon^2}{2} |\nabla u|^2 + W(u) \, dr \quad (3)$$

ε は微小な正定数である。ここで、系は常にエネルギーを減らす方向に時間発展するとして、次のような時間発展方程式を考える。

$$\tau \frac{\partial u}{\partial t} = - \frac{\delta F}{\delta u} \quad (4)$$

これを数学的にはエネルギー $F[u]$ の勾配系という。この時間発展方程式に $F(u)$ をいれて計算してみると

$$\tau \frac{\partial u}{\partial t} = \varepsilon^2 \nabla^2 u + u(1 - u) \left(u - \frac{1}{2} + f \right) \quad (5)$$

となる。ただし、 $f = 6(w_0 - w_1)$ とした。この方程式は $u = 0$ と $u = 1$ が双安定となっており、Allen-Cahn 方程式とも呼ばれている。

式 (5) からすぐにわかるように、空間一様な解として $u = 0$ と $u = 1$ が存在する。 $u = 1$ の領域と $u = 0$ の領域が共存している空間非一様な状況では、必然的に 2 つの領域をつなげる境界が存在する。式 (4) でエネルギーを減らす方向に時間発展させているので、 $f > 0$ ($w_0 > w_1$) では、 $u = 1$ の領域が増えていくように、この境界が移動する。実際に式 (5) は、空間一次元で次のような特殊解を持つ。

$$u(x, t) = \frac{1}{2} \left(1 - \tanh \frac{x - Vt}{2\sqrt{2}\varepsilon} \right) \quad (6)$$

ここで進行速度 V は

$$V = \frac{\sqrt{2}\varepsilon f}{\tau} \quad (7)$$

で与えられる。式 (6) の形から、このフロント解の幅は ε のオーダーであることもわかる。ただし、空間 2 次元・3 次元の場合、 f の符号以外に、界面の曲率も界面の動きに関係してくる。たとえば $f = 0$ ($w_1 = w_0$) であっても、エネルギーが高い界面を減らすように界面が動くのである。実際、界面の厚みが 0 の極限では、

$$V \propto (f - \sigma\kappa) \quad (8)$$

となることがわかっている。ここで、 $u = 1$ の領域が凸で平均局率 κ を正としたとき、定数 σ は正である。

式 (8) から、曲率が小さければ f が界面の動く向きとスピードをコントロールしていると考えられる。そのため、次のように f をとることで u の体積を保存させることができる。

$$f = V - v \quad (9)$$

ここで、 V は正定数、 v は細胞の体積で $v = \int u \, dr$ とした。 v が V に満たないときは $f > 0$ となり $u = 1$ の領域を、 V より多いときは $f < 0$ となり $u = 0$ の領域を増やすように時間発展し、 u の体積をほぼ V に維持することができるのである。ただし、 V を小さくとりすぎると、曲率が効いて $u = 1$ の領域は消滅してしまうので注意が必要である。

3 細胞集団のモデリング

フェーズフィールドの界面による細胞のモデル化を考えていこう。 $u = 1$ の領域を細胞の内側と、 $u = 0$ の領域を外側とみなすと、式 (5) と式 (9) により最も単純な細胞の形を記述することができることになる。しかし、多細胞系を考えると、個々の細胞を区別が必要になり、これらの式だけでは記述することができない。そこで、多細胞の記述には工夫が必要になる。すぐに思いつくのは、細胞の数だけフェーズフィールドを準備するという方法だろう。つまり、 M 個の細胞を表すために、 M 個の成分をもったベクトル変数 $\mathbf{u}(\mathbf{r}, t) = (u_1(\mathbf{r}, t), u_2(\mathbf{r}, t), \dots, u_M(\mathbf{r}, t))$ を準備し、成分 $u_n(\mathbf{r}, t)$ により n 番目の細胞の形状を表すわけである。

では、 M 個の変数を準備して細胞を表してみよう。 n 番目の細胞の形状を表す方程式は、

$$\tau \frac{\partial u_n}{\partial t} = \varepsilon^2 \nabla^2 u_n + u_n(1 - u_n) \left(u_n - \frac{1}{2} + f_n \right) \quad (10)$$

$$f_n = \alpha(V_n - v_n) - \beta \sum_{m \neq n} u_m \quad (11)$$

とかける。 α, β, V_n は正の定数、 v_n は $v_n = \int u_n d\mathbf{r}$ とした。式 (10) と式 (11) の右辺第 1 項は、細胞を表すインデックス n がついている点を除けば、式 (5) と式 (9) と全く同じである。多細胞になって新しく加わったのは、式 (11) の右辺第 2 項で、この項によって細胞同士が重ならないことを表している。細胞 n の体積が V_n で、 f_n が第 2 項のみとなる状況を見ると、他の細胞がいる領域では f_n は負、それ以外の領域で 0 となる。そのため、 n 番目の細胞は他の細胞がある場所をさけることになるのである。

次に、式 (10) と式 (11) を数値計算することを考えてみよう。図 2(a) のように、各 u_n を計算領域全体 Ω で計算する方法が最も単純で、すぐに思いつくはずである。しかし、この方法を使って数値計算するのは、細胞数が多い場合、特に空間 3 次元では現実的でない。 d を空間の次元とし、細胞の大きさがすべて V であり ($V_1 = \dots = V_M = V$)、計算領域が M 個の細胞で埋まっているとすると、成分 u_n の計算に必要なメモリが VM/δ^d 、それが M 個あるので、系全体の計算には $VM/\delta^d \times M \propto M^2$ のメモリが必要になることが容易に見積もれる。このことから、単純に図 2(a) のように変数をとると、細胞の数 M の 2 乗で計算メモリが必要となってしまう。

多細胞のモデルで細胞の数が増やせないとなると致命的である。そこで、メモリを節約することを考えていこう。フェーズフィールドでは界面付近のみが大事で、それ以外の場所での計算には意味がな点に着目する。細胞間の相互作用がない場合、 $u_n = 1$ をカバーする小さな領域 Ω_n 内だけを計算すれば、 u_n の時間発展を追うことができるのはすぐにわかる。したがって、他の細胞を示す引数 m を n 番目の形を表す方程式から消せば、かなりメモリが節約できることが予想できるだろう。そこで、式 (11) の右辺第 2 項を、 $\psi = \sum_n u_n$ を用いて書き直してみる。

$$f_n = \alpha(V_n - v_n) - \beta(\psi - u_n) \quad (12)$$

図 3 からわかるように、この ψ は細胞の有無を示している。式 (12) と書くことで、図 2(b) のように、個々の u_n は小さな計算領域 Ω_n 内だけで時間発展させ、 Ω での Ω_n の位置を表す座標 $\mathbf{R} = (R_1, \dots, R_M)$ を使って ψ と $\mathbf{u}$ の対応をとることができるようになる。図 2(a) と同様にメモリを見積もってみると、 $\mathbf{u}$ と $\mathbf{R}$ と ψ に必要なメモリはそれぞれ VM/δ^d 、 dM 、 VM/δ^d となるので、全体に必要なメモリは $2VM/\delta^d + dM \propto M$ である。つまり、細胞の数 M を増やしても、 M の 1 乗でしかメモリは必要にならないことがわかる。しかも、 ψ を各ステップのはじめに計算してしまえば、 u_n の式は小さな計算領域で個別に計算ができる。したがって、この部分を並列計算することで、大きな細胞数の計算も可能になるのである。

最後に、数値計算結果を 2 つ示す。図 4 は「細胞はある大きさになったら 2 つにわかれる」というルールで細胞分裂をさせた結果である。本モデルを用いると、分裂する細胞 u_n の場所に、 u_n と新しく u_{M+1} の

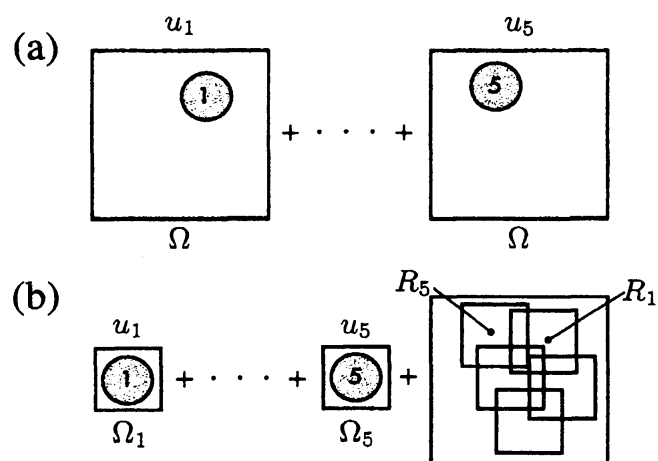


図 2: 変数 u_n の計算の仕方。

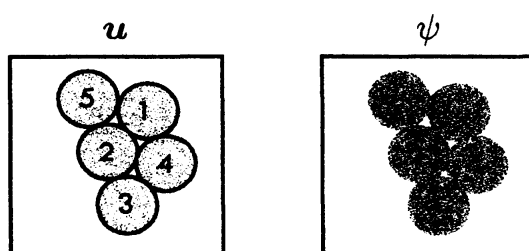


図 3: 変数 u_n と $\psi = \sum_n u_n$ の概略図。

細胞をわけて配置することで、細胞分裂を簡単に表現することができる。図4の計算では、細胞分裂の向きはランダムにとっている。はじめ1個だった細胞が細胞分裂して、どんどん数を増やしているのがわかるだろう。図5では、あらかじめ立方体に細胞をつめておき、 $t=0$ で系全体を矢印方向に伸ばし、体積が保存するように垂直な方向には縮めて、時間発展をさせた。はじめ引き伸ばされていた細胞は、細胞の界面エネルギーを減らそうと自発的に再配置していく。

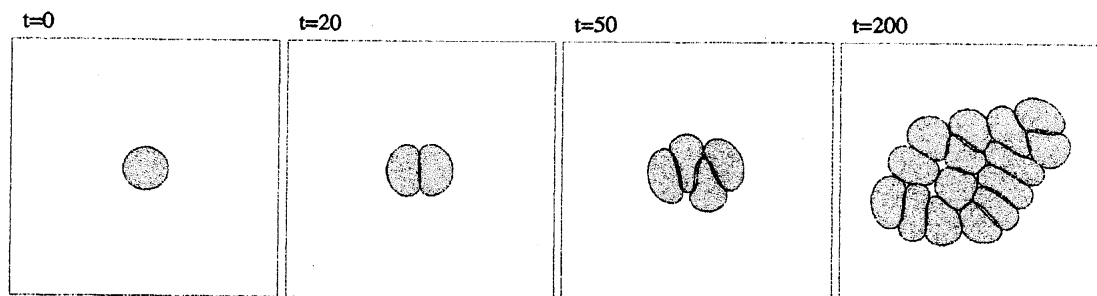


図4: 空間2次元の数値計算。細胞分裂の様子。

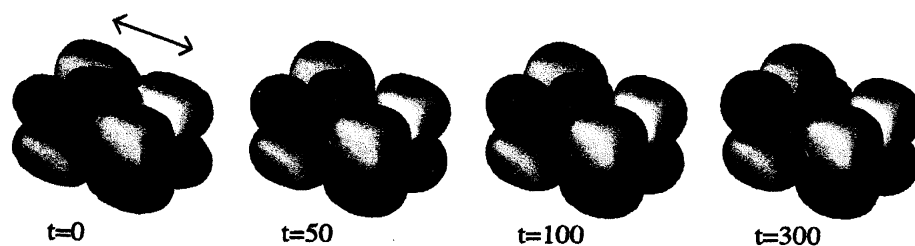


図5: 空間3次元の数値計算。変形した細胞の再配置の様子。

4 終わりに

これまで結晶成長等に用いられてきたフェーズフィールドを用いて、多細胞のモデル化を行った。フェーズフィールドを多細胞系へ応用することは、計算メモリのかかりすぎで実装が困難だと思われてきたが、細胞共通の変数 ψ を用いることで解決することができた。本モデルは、細胞集団のみでなく個々の細胞の変形も同時に表現できるため、形態形成などの数理的研究において強力な道具の一つになるのではないかと考えている。今後、細胞の接着性などについてモデル化を進めるとともに、実際の系への応用に取り組む予定である。フェーズフィールドの基礎の章は、文献[1]を参考にした。

参考文献

- [1] 小林亮, フェーズフィールドモデル入門, 私信.