



## 生物の発生パターンを記述する数理手法の確立

### ～生物の発生現象等に応用が可能～

#### 研究成果のポイント

- ・空間離散<sup>※1</sup>モデルをその基本的な性質を変えないまま空間連続<sup>※2</sup>モデルに変換（置換）する方法、及び適当な重み関数<sup>※3</sup>との積分付きの積分方程式に近似する方法を開発した。
- ・ハエの脳の発生で分化を制御する Delta-Notch<sup>※4</sup> の相互作用に対する生物実験から、実際の生命現象における連続化に必要な重み関数の形状を明らかにした。
- ・空間離散モデルに連続モデルの解析手法や、数理モデリングの手法が適用可能となり、生物の発生現象等、様々な現象の理解に応用が期待できる。

#### 研究成果の概要

公立はこだて未来大学の田中吉太郎准教授と金沢大学の八杉徹雄准教授、佐藤純教授、北海道大学の栄伸一郎教授らの共同研究グループは、数学的な理論と、生物実験の結果を融合させて、細胞の大きさと形状などの離散的な情報を保存したまま数式化する数理モデリングの方法を確立することに成功しました。この方法を用いることで多細胞生物の発生等の離散構造上の現象に対して理論的な解析を進めたり、新たな数理モデリングを行うことが期待できます。

##### （背景）

多細胞生物の発生現象は、様々な細胞間相互作用によって制御されています。近年、数理モデリングの手法を用いて細胞間相互作用と、発生パターンを理解する研究が進んできました。このような生命現象の仕組みを調べるのに、空間方向の変数が離散量である数理モデルが提案されます。この空間離散モデルは、一般に離散構造上の現象に対する再現性がよく、生物実験と相性が良いことが知られています。一方で、この空間離散モデルを解析しようとする、困難なことが多いという問題点があります。例えば、従来の方法では、細胞や格子の大きさを0に限りなく近づけて、連続化する方法が取られますが、この方法では、離散構造が消えてしまうことがあり、うまく機能しない問題点がありました。

##### （研究手法）

本研究では、積分論で用いられる特性関数と平行移動の考え方をを用いて空間離散モデルを連続化する方法を開発しました。さらに、平行移動の作用素を適当な重み関数との積分で近似し、空間離散モデルを積分方程式で近似しました。この重み関数に細胞や格子の大きさと形状が直接反映されます。

また、実験的に扱いやすく、比較的単純な作りのハエの脳を対象に、大きさと形状が不均一な細胞群での Delta-Notch 相互作用に対する重み関数の形状を実験的に調べました。

#### （研究成果）

本連続化法により、同値変形で空間離散モデルを連続化することができます。さらに、適当な重み関数との積分をもつ積分方程式が空間離散モデルを近似することを理論的に明らかにしました。本手法では、様々な一様格子に対する重み関数の形状を理論的に導出することができます。

またハエの脳の発生過程を観察し、非一様な形状、大きさの細胞群に対する重み関数の形状が円環型で表せることを実験的に明らかにしました。この重み関数を用いることで、空間離散モデルを球面上に拡張したり、細胞分裂や細胞成長などのモデリングを行うことが可能となります。

#### （今後の展望）

本手法を適用することで生物の発生現象等の離散構造上のダイナミクスを連続モデルとして扱うことができ、連続モデルに対する解析方法や数理モデリングの方法を適用することができます。さらに非一様な格子上のダイナミクスも数理モデル化することができます。本研究で開発した連続化の手法や数理モデリング方法は、様々な多細胞生物の発生現象に応用できます。理論的にも実験的にも新たな知見を生み出すことに貢献できるものと期待できます。

### 論文発表の概要

研究論文名：A continuation method for spatially discretized models with nonlocal interactions conserving size and shape of cells and lattices

著者：氏名（所属） 柴伸一郎<sup>1</sup>、石井宙志<sup>1</sup>、佐藤純<sup>2</sup>、田中吉太郎<sup>3</sup>、Miaoxing Wang<sup>2</sup>、八杉徹雄<sup>2</sup>

公表雑誌：*Journal of Mathematical Biology*, 81(4-5) 981-1028, 2020

<sup>1</sup> 北海道大学 理学研究院、<sup>2</sup> 金沢大学 新学術創成研究機構、<sup>3</sup> 公立はこだて未来大学 システム情報科学部

公表日：日本時間（現地時間）2020年9月21日（オンライン版に掲載）

#### 【研究の背景】

多細胞生物の発生現象では、様々な細胞間相互作用によって制御されています。このような複雑な生命現象の仕組みを調べるのに、数理モデリング（微分方程式）と実験が相補して研究することが世界的な潮流となっています。生物の発生現象等の数理モデリングでは、図1のように、領域を四角形ないし六角形に分割し、一つの領域を一つの細胞とみなし、この細胞上では、対象とする物質（密度や濃度等）は一定だとして、空間方向に離散的な変数が用いられる空間離散モデルが提案されます。この空間離散モデルは、一般的に生命現象に対する再現性がよく、実験と相性がよいことが多くの論文から報告されています。一方、この空間離散モデルを解析しようとする、困難なことが多いという問題点があります。例えば、従来の方法では、細胞や格子の大きさを0に限りなく近づけて、連続化する方法が取られますが、この方法では、離散構造が消えてしまうことがあり、実際の生命現象を正確に記述できない場

合があるという問題点がありました。

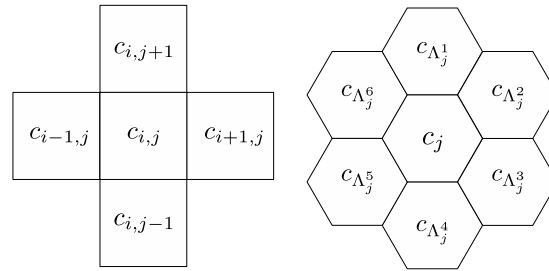


図 1：四角格子と六角格子の模式図

**【研究成果の概要】**

本研究では、対象としている物質の量が一定であるような隣の細胞から影響を受けることは、隣の細胞内の対応する同じ位置にある物質の量に影響されていることであると相互作用を捉えてなおして、特性関数と平行移動の考え方をを用いて空間離散モデルを連続化しました。本連続化法により、同値変形で空間離散モデルを連続化することができます。従来のように細胞や格子の大きさを0にする必要はなく、細胞や格子の大きさを保存することができるので、離散的に起こる現象を再現できます。さらに、平行移動の作用素を適当な重み関数との積分で近似し、その重み関数との積分項をもつ積分方程式が空間離散モデルを近似することを理論的に示しました。これにより、細胞や格子の大きさに対応する重み関数を導出することができます。図2は四角格子と六角格子に対応する重み関数の形状です。

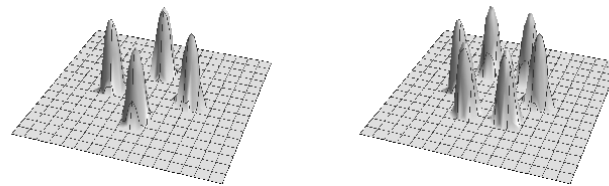


図 2：四角格子と六角格子に対応する重み関数

実際の生物の発生現象では、細胞の形や大きさが不均一であることも多いです。こうした非一様な格子に対する離散モデルに対しても連続化法を提案するために、生物実験でよく用いられるハエの脳を用いて、実際の脳の形成過程で観察される Delta-Notch 相互作用の重み関数の形状を実験的に調べました。Delta の発現と Notch の活性の写真が図3左です。この実験結果から Delta を発現する細胞（紫）を取り囲むように円環型の Notch シグナルの活性（白）が観察できました。この観察結果から、図3右の円環型の重み関数を提案しました。

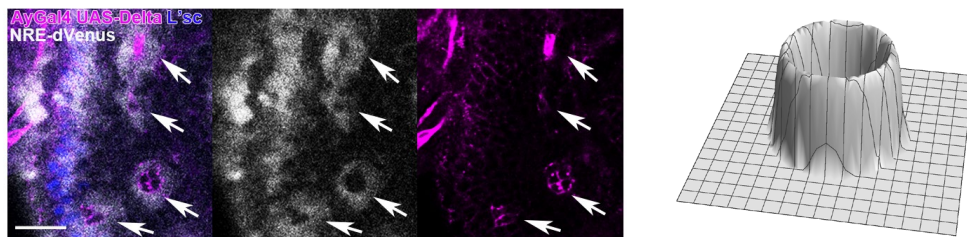


図 3：ハエの脳の Delta の発現と Notch シグナルの活性。円環型の重み関数

本連続化の有用性を示すために、既存の空間離散モデルに本連続化法を適用し、数値計算を行って解の挙動を調べました。図4左は四角格子に対応する重み関数を用いた発生中のハエの脳に見られる分化

の伝搬現象<sup>※5</sup>に対する数理モデルの数値計算結果です。連続モデルの数値計算をしているにもかかわらず、格子 1 個が 1 細胞のサイズに相当しており、離散的な分化の伝搬を再現していることがわかります。図 4 真ん中は円環型の重み関数を用いた数値計算結果です。これらの結果は、本連続化を介して、空間離散モデルに連続モデルの解析方法や数理モデリングの手法を適用できることを示しています。

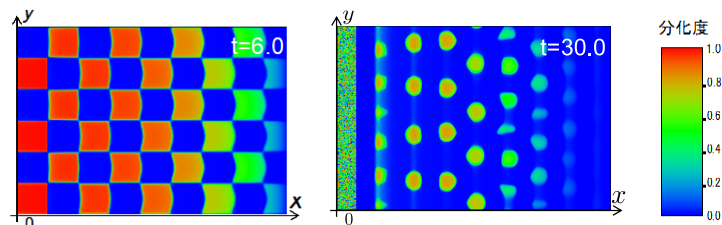


図 4 : ハエの脳に見られる分化の伝搬現象に対する数理モデルの数値計算結果。左図は四角格子の重み関数、真ん中の図は円環型の重み関数を用いた。

#### 【本研究で明らかにしたこと】

- ・空間離散モデルから空間連続モデルに同値変形で書き換えることができた。
- ・適当な重み関数との積分を含む積分方程式は空間離散モデルを近似し、一様な格子と重み関数を対応付けることに成功した。
- ・ハエの脳を用いて、実際の形が不均一な細胞群上の連続化に必要な重み関数の形状を実験的に明らかにした。

#### 【研究成果の意義】

- ・同値変形で離散モデルを連続モデルに書き換えるための従来とは異なる新しい方法を開発した。
- ・本手法により、離散モデルに連続モデルの解析方法や数理モデリングの方法を適用することができる。
- ・実際のハエの脳を観察することで、非一様な細胞上の連続化に必要な重み関数を導出することができた。
- ・本手法によって、空間離散モデルを球面上に拡張することができる。
- ・生物実験と数理モデリングの融合研究により、新たな数理的な手法を確立した。
- ・本連続化手法は今後さまざまな生命現象の数理モデリングに応用できる。

#### 【用語説明】

##### ※1 離散

自分の周りを切り取る区間を小さくしていくと自分以外含まれなくなる集合（数直線上の整数）。生命現象を数理的に解析する際には、組織中の細胞は空間的に区切られており、組織は離散的な構造をもつ細胞の集合体として扱うことが多い。

##### ※2 連続

自身の周りを切り取る区間を小さくしても、自身以外に元がある集合（数直線）。

##### ※3 重み関数

合成積を計算する際に、被積分関数に掛ける、位置や場所に依存する関数。

#### ※4 Delta-Notch

多くの生物の発生現象で用いられている細胞間相互作用の一種。細胞膜貫通型タンパク質 Delta が隣の細胞の Notch 受容体と結合することにより、隣の細胞では Notch シグナルが活性化される。

#### ※5 「分化の波」 Proneural Wave

細胞が何らかの特徴的な性質を獲得する過程を「分化」という。神経幹細胞は上皮細胞から分化するが、平面上に配置された上皮細胞があたかも波が伝播するように一列ずつ順番に分化するため「分化の波」と呼ばれる。Proneural Wave はショウジョウバエの脳の形成過程において見られる分化の波の一種である(図3左の青色の帯)。

#### お問い合わせ先:

##### (研究に関すること)

所属・職・氏名：公立ほこだて未来大学 准教授 田中吉太郎

掲載する連絡先 (  TEL  FAX  E-mail  研究室ホームページ)

TEL : 0138-34-6414 E-mail : y-tanaka@fun.ac.jp

ホームページ : <https://www.fun.ac.jp/faculty/tanaka-yoshitaro>

所属・職・氏名：金沢大学 准教授 八杉徹雄

掲載する連絡先 (  TEL  FAX  E-mail  研究室ホームページ)

TEL : 076-265-2844 E-mail : tetsuo.yasugi@staff.kanazawa-u.ac.jp

##### (報道に関すること)

公立ほこだて未来大学 企画総務課

〒041-8655 函館市亀田中野町116番地2

TEL 0138-34-6448 FAX 0138-34-6470

E-mail : a-dm@fun.ac.jp

URL : <https://www.fun.ac.jp>

国立大学法人金沢大学

研究・社会共創推進部研究推進課 (新学術創成研究機構担当)

〒920-1192 石川県金沢市角間町

TEL : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp

北海道大学総務企画部広報課

Tel : 011-706-2610

E-mail : [jp-press@general.hokudai.ac.jp](mailto:jp-press@general.hokudai.ac.jp)