

非局所相互作用を導入した自律分散モデル

——細胞の秩序形成における細胞外マトリックスの役割——

小川健一朗^{†a)} 三宅 美博^{†b)}

An Autonomous Decentralized Model with a Non-local Interaction — Rules of an Extracellular Matrix in Organization of Multicellular System —

Ken-ichiro OGAWA^{†a)} and Yoshihiro MIYAKE^{†b)}

あらまし 自律分散システムを実現する制御モデルの一つに反応拡散モデルがある。反応拡散モデルは通常、環境からの影響を無視した理想的な状況下で、システムを構成する各要素が局所的に相互作用することを前提としている。しかし、典型的な自律分散システムの一つと考えられる多細胞生物において、近年、物理的構造体を介した非局所相互作用が局所相互作用と同様に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。そこで、このような非局所相互作用が本質的な役割を果たすと考えられるガン細胞の再分化現象について考察する。そして、この現象のモデル化及びモデルの数理解析を通して、環境としての構造体を介した非局所相互作用を導入した自律分散モデルへの拡張の可能性について検討する。

キーワード 自律分散システム、反応拡散モデル、非局所相互作用、環境、ガン細胞

1. ま え が き

近年、コンピュータや流通、交通産業などの様々な社会分野において、システムが巨大化するにともない、自律分散システムの構築及び制御が必要不可欠な課題となっている。

自律分散システムのモデル化にあたっては、従来から生物の自己組織化のメカニズムが重要な指針となってきた。その中でも、多細胞生物の個体発生は最も顕著な生物の自己組織化現象の一つである。そのような個体発生では、原則として単一の受精卵から始まり、細胞分裂を繰り返し、細胞分化や細胞運動などを経て形態を形成する動的で複雑なプロセスが観察される。

このような形態形成のメカニズムの解明に向けての理論的なアプローチとして成功を収めているのは、化学物質の反応拡散モデルである。Turing [1] に始まり、現在に至るまで、数多くの反応拡散モデル [2], [3] が提

唱されており、それらは単純なこう配パターン以外にも複雑な空間パターンや時間的な振動パターンなど多様な時空間パターンを形成することが確認されている。そして、このような反応拡散モデルは自律分散システムを実現する制御モデルの一つとして注目され、近年、交通信号網の制御モデルにも適用されている [4]~[6]。

しかし、このような反応拡散モデルにおいては、通常、環境からの影響を無視した理想的な状況下で、システムを構成する各要素が局所的に相互作用することが前提とされている。しかも、実際の社会システムにおいては各要素の背後に必ず何らかの構造体が存在しており、そのような環境下では各要素の相互作用が必ずしも局所的なものとは限らない。事実、多細胞生物の個体発生のプロセスにおいてさえも、細胞間の非局所相互作用が局所相互作用と同様に重要な役割を果たしていることが発生生物学の世界で近年明らかになってきた [7], [8]。

そこで、本論文において、細胞集団の背後に存在する物理的構造体を介した非局所相互作用に注目し、それが本質的な役割を果たしていると考えられるガン細胞の再分化現象について考察する。そして、この現象のモデル化及びモデルの数理解析を通して、環境とし

[†] 東京工業大学総合理工学研究科知能システム科学, 横浜市
Department of Computational Intelligence and System Science, Tokyo Institute of Technology, 4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama-shi, 226-0026 Japan

a) E-mail: ogawa@myk.dts.titech.ac.jp

b) E-mail: miyake@dis.titech.ac.jp

ての構造体を介した非局所相互作用を導入した自律分散モデルへの拡張の可能性について検討する。

2. 細胞集団の秩序形成と細胞外環境

個体を形成する細胞集団は、周囲の細胞とのコミュニケーションを通して、増殖したり、分化したり、絶えず交代したりすることによって、系全体としての秩序を保っている。

ガンとは、このような秩序に服さない細胞が個体の中に生じる現象のことであり、細胞の増殖や分化という細胞の本質に関わる重大な疾病である。ガン細胞は、周囲からの働きかけを無視して増殖を続け、細胞集団の秩序を乱し、最終的には個体の生命活動を維持するのに必要な諸器官の機能を妨げて、自らをも含めて個体を破滅にまで至らせる。では、細胞のガン化と細胞外環境との間にはどのような関係があるのだろうか。

Mintz らのグループが行った一連の実験 [9], [10] は、このことに対して重要なヒントを与えてくれる。彼らは、正常細胞と奇形ガン種由来の細胞とからつくりあげたキメラマウスを用いて、ガン細胞でも正常細胞に再び戻り、再分化するという興味深い実験結果を得た。まず彼らは、遺伝系統の異なる 2 種類のマウスのキメラをつくった。次に正常なマウスの初期胚を取り出して、この中に奇形ガン種の中でも強力なガン細胞であるテラトカルシノーマを注入した。このようにして正常胚の中にガン細胞を混ぜた後、仮親の子宮内で发育させると、1 匹の正常な形態をしたキメラの仔マウスが生まれる。正常なマウスの系統は奇形ガン種のマウスの系統とは厳密に区別できる性質をもつものを選んでいた。したがって、このキメラ仔マウスの体のどの部分が正常なマウスの系統に由来するものであり、どの部分がガン種由来のものであるかは明確に区別できる状況にあった。しかし、驚くべきことに、どこにもガンの組織は見当たらなかったのである。すなわち、ガン種由来の部分もガンにはならなかったのである。

このことは、ガン細胞が、組織的にも、細胞レベルにおいても、完全に正常細胞に戻ったことを意味する。すなわち、今まで勝手な振舞いをしていた強力なガン細胞といえども、適切な環境下に置かれると、もはや勝手な行動や増殖は許されず、きちんと統制のとれた胚という状態の一員に組み込まれ、細胞はお互いに強いコミュニケーションを回復するようになるのである。すべての細胞について同様のことがいえるかどうかについてはまだ議論の余地があるとはいえ、このことは、細胞

のガン化及び再分化は、個々の細胞で独立して起こる原ガン遺伝子やガン抑制遺伝子の突然変異の影響だけでなく、細胞間相互作用を支配する細胞外環境の変化の影響も強く受けている [11], [12] ということを示唆する。

我々は、このようなガン細胞の異常な振舞いを抑制している細胞外環境として細胞外マトリックス (Extracellular Matrix: 以下, ECM と略記) の存在に注目する。ECM は、細胞間にネットワーク状に張り巡らされたタンパク質複合体を基盤とするゲル状媒質であり、細胞膜を貫通するインテグリン (Integrin) などの細胞膜貫通型マトリックス受容体 (Transmembrane Matrix Receptor) を介して、各細胞内の細胞骨格と結合している。従来、ECM は細胞間のすき間を埋める単なる保水性の埋め物であって、せいぜい細胞の物理的支持基盤としての役割しか担っていないと考えられていた。

しかし、近年、インテグリンを介した ECM と細胞との相互作用によって、細胞増殖や細胞分化、細胞死を制御する様々なシグナルが細胞内に伝達されることが明らかにされ、細胞増殖制御因子としての ECM の役割が注目されるようになってきた。すなわち、ECM は、インテグリンなどの細胞膜貫通型マトリックス受容体を介して恒常的に細胞にシグナルを伝達し続ける“細胞外環境における固相化された細胞増殖制御因子”なのである。例えば、ECM の構成要素の一つであるフィブロネクチン (Fibronectin) は、ECM 上で繊維芽細胞成長因子やプロテアーゼなどの様々な細胞増殖因子 (Cell Proliferation Factor) と結合する。そして、それら細胞増殖因子の活性を高めたり阻害したりすることによって、細胞増殖を調節している。

更に、注目すべき事実は、インテグリンを介して ECM から細胞内に伝達されるシグナルと、細胞増殖因子受容体を介して細胞増殖因子から細胞内に伝達されるシグナルとは細胞内においてほとんど同じ伝達経路を活性化するということである [13]。このことは、細胞の増殖には、ECM-インテグリン系と細胞増殖因子-細胞増殖因子受容体系からの両方のシグナルが同時に働くことが必要不可欠であることを意味する。すなわち、細胞は、ECM からのシグナルなしには、たとえどんな細胞増殖因子を与えても増殖できないのである。これらの現象は“細胞増殖の足場依存性”と総称されている [14], [15]。

また、細胞増殖に関して、“接触抑制”という現象が知られている。接触抑制とは、細胞同士がお互いに接

触することによって、細胞増殖が抑制される現象のことをいう。この効果は細胞集団の秩序だった時空間的なパターンの形成に大きく寄与している。細胞のガン化は、このような接触抑制機能が原ガン遺伝子やガン抑制遺伝子の突然変異などの要因によって阻害されることによって生じる現象であると考えられている。このような接触抑制に代表される細胞増殖の制御機構にも ECM の存在が必要不可欠であることが近年わかってきた [16], [17].

このような機能は ECM の局所的な性質に基づくものであるが、それと同時に ECM はタンパク質複合体の巨大なネットワーク構造を有する大域的なシステムでもある。その理由は以下の二つの事実に基づいている。

(a) ECM の力学的システムとしての大域性

ECM が多細胞生物の形態を形成する上で力学的な役割を果たしていることが知られている [16], [17]. このような ECM の力学的な性質をモデル化した研究としては、J.Murray らのモデルが有名であるが、彼らのモデルにおいて ECM は粘弾性の性質を有する大域的なシステムとして扱われている [18], [19].

(b) 力学的作用と化学的作用の相互変換機構

細胞に対する力学的作用と化学的作用との相互変換機構の存在が、メカノケミカルな機構として生物学的に知られている [16]~[19].

以上のことから、生物学的に、ECM が多細胞系の各種化学反応に対して大域的なシステムとして影響を及ぼしていると考えられる [20], [21].

このような大域的な構造を有する ECM は近接領域を越えた細胞間の非局所相互作用を媒介すると考えられる。細胞間の非局所相互作用に関しては、近年サイトネームと呼ばれる大変興味深い現象がショウジョウバエやマウスの実験において発見された [7], [8]. それは、細胞自らが細胞質を仮足として伸ばすことによって隣接細胞を越えて遠く離れたシグナル源までシグナルを自ら拾いにいくという現象である。しかし、これだけでは説明できない現象も発見されており [22], その他のメカニズムとして ECM を介した細胞間の非局所相互作用が有力視されている。

このような細胞外環境に存在する物理的構造体である細胞外マトリックス、及び細胞と細胞外マトリックスとを結びつけるインテグリンは細胞のガン化と深くかかわっていることが知られている。現在実験的に確認されている正常細胞とガン細胞との違いをいくつか

挙げる [16], [17].

(a) ガン細胞の周囲では、細胞外マトリックスの構成成分の一つであるフィブロネクチンが正常細胞と比較して減少している。

(b) ガン細胞では、細胞間接着分子の一つであるカドヘリンや細胞膜貫通型マトリックス受容体の一つであるインテグリンの量が減少している。

したがって、これらのことが複雑に絡み合っ、ガン細胞間ではお互いのコミュニケーションが不通状態になり、ガン細胞は異常増殖し始めることが推測される。

このことと Mintz らの実験結果を併せて考えると、細胞集団の秩序形成には、インテグリンの存在の下、細胞外環境で ECM が重要な役割を果たしていることが推測される。更には、ECM の性質の変化が細胞集団の振舞いを変化させる、ということも推測される。そこで、以上のことを前提にして、次の章で、細胞-ECM 系のダイナミクスをモデル化する。

3. モデル

図 1 はモデルの概略図である。従来、このような細胞集団の振舞いは細胞間の局所相互作用に基づく反応拡散方程式によってモデル化されてきた [23]. しかし、前章で述べたように、ECM には、局所相互作用だけではなく、非局所相互作用も含まれている。これに対応する数理モデルは次のように書くことができる。

$$\begin{aligned} \frac{\partial N(\mathbf{x}, t)}{\partial t} &= D_N \nabla^2 N + G_1(N) + G_2(N) \\ &\quad - \int_{\Omega} \int_{t_0}^t W(\mathbf{x}, \mathbf{x}'; t, t') F(N(\mathbf{x}', t')) dt' d\mathbf{x}'. \end{aligned} \quad (1)$$

ここで、 $N \equiv N(\mathbf{x}, t) \geq 0$ は細胞数密度を表す。そして、 Ω は考えている空間領域を表す。(1) の右辺第 1 項は細胞の短距離拡散運動を表す。(1) の第 2 項は接触抑制の効果を表す。そして、(1) の右辺第 3 項は細胞増殖の足場依存性の効果を表す。更に、(1) の第 4 項は ECM を介した細胞間の非局所相互作用を表す。

各項の詳細は、図 1 に基づいて次のようにモデル化する。まず、(1) の右辺第 2 項は、 $G_1(N) = \rho_1(N) N^2$ と書ける。そして、接触抑制の強さを表す $\rho_1(N)$ は、

$$\rho_1(N) = -\rho_1 \alpha N + \rho_2, \quad (2)$$

と書ける。ここで、 α はインテグリン特性を表すパラ

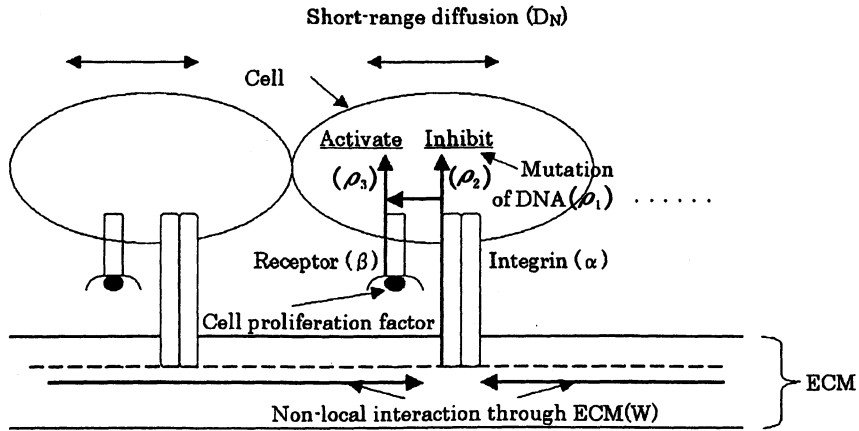


図1 モデルの概略図

Fig. 1 Schematic model of a cell's dynamics on the ECM.

メータである。(2)の右辺第1項はインテグリンを介して細胞とECMが結合した状態、すなわち細胞の正常時、の抑制効果を表し、細胞数密度が大きいほどその抑制効果が強まることを表す。また、(2)の右辺第2項は細胞のガン化に伴う抑制効果の異常を表す。また、(1)の右辺第3項は、 $G_2(N) = \rho_2(N)N^2$ と書ける。そして、細胞増殖の足場依存性の強さを表す $\rho_2(N)$ は、

$$\rho_2(N) = \rho_3\alpha\beta, \quad (3)$$

と書ける。ここで、 β は細胞増殖因子受容体の特性を表すパラメータである。(3)は、インテグリンとフィブロネクチンが同時に関与したときに細胞増殖が行われることを表す。図2は、 ρ_1, ρ_2 をグラフ化したものである。ここでは、 ρ の空間依存性を無視した理想的な状況を考えている。

次に、(1)の右辺第4項の被積分関数 F は、細胞内外のシグナル伝達のカスケード反応を表すフィルタ関数である。図1に示すように、このカスケード反応はインテグリンを仲介する。したがって、最も簡単には、

$$F(N) = \rho_4\alpha N, \quad (4)$$

と書ける。

そして、(1)の右辺第4項の積分核 $W(\mathbf{x}, \mathbf{x}', t, t')$ はECMによる細胞間の非局所相互作用の時空間特性を表す重み関数であり、次の前提を満たすものとする。

(1) W は、 $y \equiv |\mathbf{x} - \mathbf{x}'| \geq 0, s \equiv t - t'$ の関数である。

$$W(\mathbf{x}, \mathbf{x}', t, t') = W(y, s), \quad (5)$$

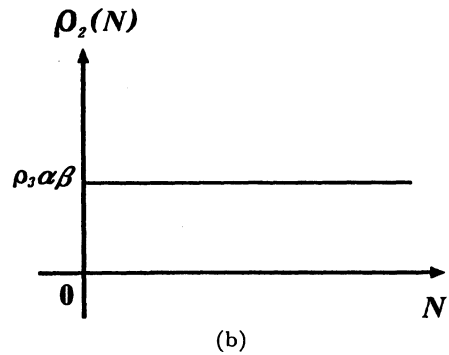
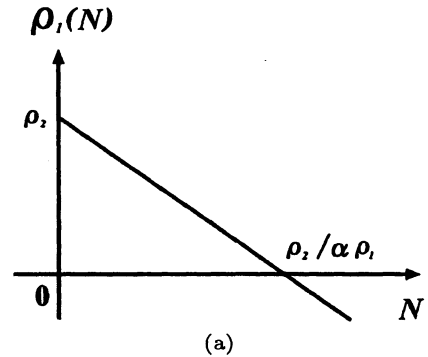


図2 細胞間の局所相互作用の強さ (a) 接触抑制の強さ, (b) 足場依存性の強さ

Fig. 2 Coupling of local interaction between cells. (a) Contact inhibition, (b) ECM-dependency

ここで、 $t - t_0 \geq s \geq 0$ である。

(2) W は空間の全領域において正である。

$$W(y, s) \geq 0. \quad (6)$$

(3) $W(y, s)$ は、 y, s のそれぞれに対して単調減少関数である。

(4) $W(y, s)$ は次の規格化条件を満たす。

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} W(y, s) ds dy = 1. \quad (7)$$

以降では、簡単のため、空間 1 次元で考える。このことは、以下の解析における一般性を失わせるものではない。更に、積分核 W についての先の前提を考慮すると、(1) の右辺第 4 項における時間積分の下限及び空間積分の範囲は形式上それぞれ、 $t_0 = -\infty$, $\{\Omega | -\infty \leq x' \leq \infty\}$ としてよい。

以上のことから、細胞-ECM 系のダイナミクスは最終的に次のように書ける。

$$\begin{aligned} \frac{\partial N(x, t)}{\partial t} &= D_N \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} - \rho_1 \alpha N^3 + (\rho_2 + \rho_3 \alpha \beta) N^2 \\ &\quad - \rho_4 \alpha \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} W(y, s) \\ &\quad \times N(x - y, t - s) ds dy. \end{aligned} \quad (8)$$

もちろん、このモデルは厳密なものではないが、その描像は図 1 に示したようにわかりやすいものであり、今後、モデルを精密化していく場合の出発点としては妥当なものである。以降では、簡単のため、適当な単位系のもと、(8) において $D_N = 1$, $\rho_1 = 1$, $\rho_2 = \rho > 0$, $\rho_3 = \alpha > 0$, $\rho_4 = \beta \rho > 0$ とした次の式を解析する。

$$\begin{aligned} \frac{\partial N(x, t)}{\partial t} &= \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} - \alpha N^3 + (1 + \alpha^2 \beta) N^2 \\ &\quad - \alpha \beta \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} W(y, s) \\ &\quad \times N(x - y, t - s) ds dy. \end{aligned} \quad (9)$$

4. 数理解析

2. で述べたことは、(9) における α や W の変化に対応する。様々な生物の個体発生を観測結果からわかるように、本来、細胞膜貫通型マトリックス受容体の存在のもと、正常な細胞外環境に置かれた細胞集団は最終的に正常組織を形成する。これは、数学的には空間的に非一様な定常パターン、すなわち Turing パターン、や時間的な振動解に対応する。したがって、適切なパラメータ α の値のもとで、(9) を適当な初期条件のもとで解いたときに、 W に含まれるパラメータの値に応

じて、Turing パターンや時間的な振動解が得られるかどうか解析のポイントになる [24]。そこで、この章では、インテグリン（細胞膜貫通型マトリックス受容体）のパラメータである α について、 $\alpha = 0$ と $\alpha \neq 0$ の場合とに分けて、それぞれ解の振舞いを調べる。

2. で考察したように、ECM がインテグリンの存在下ではじめて細胞増殖に対してその影響を及ぼすということを考えると、 $\alpha = 0$ の場合というのは ECM が細胞集団に影響を及ぼさない場合に対応する。なお、 $\alpha \neq 0$ の場合（ECM が細胞集団に影響を及ぼす場合に対応）に関しては、前述した前提を満たす典型的な二つの W に対する数理解析を行う。

4.1 $\alpha = 0$ の場合

このとき、(9) は、

$$\frac{\partial N(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} + N^2. \quad (10)$$

となる。(10) は、ECM から影響を受けない場合の細胞集団のダイナミクスを表す従来の 1 変数の反応拡散モデルの一例である。図 3 に (10) の解の振舞いを示した。 $t = 70$ をすぎると $x = 17$ 近辺の値が急速に増加し発散した。これより有限時間において解が発散していることがわかる。一般に、(10) の解が発散するか収束するかは初期条件によって決まる。このことは繰込み群解析を用いることによって定性的に示される [25], [26]。

4.2 $\alpha \neq 0$ の場合

(9) の定常解 N は次の式を満たす。

$$\frac{\partial^2 N}{\partial x^2} - \alpha N^3 + (1 + \alpha^2 \beta) N^2 - \alpha \beta N = 0. \quad (11)$$

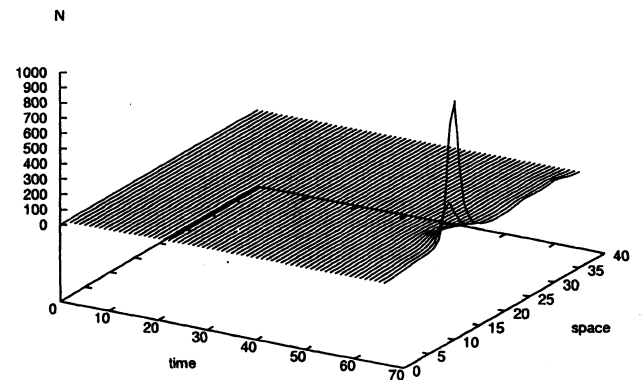


図 3 (10) の解の振舞い。初期条件： $N(x, 0) = 1.0 + \text{揺らぎ}$ ，境界条件：Dirichlet 型

Fig. 3 Behaviour of Eq.(10). Initial condition: $N(x, 0) = 1.0 + \text{random}$, Boundary condition: Dirichlet type.

このとき、空間一様定常解 $N_0 = 0$, $1/\alpha$, $\alpha\beta$ が (11) を満たすことは明らかである。ここで、 $0 < 1/\alpha < \alpha\beta$ とする。すなわち、 $\alpha^2\beta > 1$ 。そこで、初期条件、

$$N_0(x, t) = 1/\alpha, \quad \forall t < 0, \quad \forall x \in R, \quad (12)$$

の近傍での揺らぎの時間発展の様子を調べるため、微小量 $n \equiv N - 1/\alpha$ を (9) に代入して (11) を用いる。すると、 n に対する次の線形化方程式が得られる。

$$\begin{aligned} & \frac{\partial n(x, t)}{\partial t} \\ &= \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + (2\alpha\beta - 1/\alpha)n \\ & - \alpha\beta \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} W(y, s)n(x-y, t-s)dsdy. \end{aligned} \quad (13)$$

更に、(13) の特解を $n(x, t) \sim \exp(\lambda t + ikx)$ と仮定する。このとき、 $n(x, t)$ が非自明な解であるための必要十分条件は次の固有方程式を満たすことである。

$$\lambda + k^2 + 1/\alpha n - 2\alpha\beta + \alpha\beta \bar{W}(\lambda, k^2) = 0, \quad (14)$$

ここで、

$$\begin{aligned} & \bar{W}(\lambda, k^2) \\ & \equiv \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\infty} W(y, s)e^{-iky}e^{-\lambda s}dsdy, \end{aligned} \quad (15)$$

である。そこで、以降において、先の前提を満たす積分核 W の典型例として、次の二つのものを考えることにする。

4.2.1 W がデルタ関数型の場合

W として、

$$W(y, s) = \delta(y)\delta(s) \quad (16)$$

を考える。(16) を (15) に代入すると、

$$\bar{W}(\lambda, k^2) = 1, \quad (17)$$

となる。そして、(17) を (14) に代入すると次のようになる。

$$\lambda = -k^2 - \frac{1}{\alpha} + \alpha\beta, \quad (18)$$

となる。空間一様定常解 N_0 が安定であるためには、 $\text{Re } \lambda < 0$ でなければならない。今 β を分岐パラメータとすると、 β を小さな値から次第に大きくしていったとき、 $\text{Re } \lambda > 0$ となれば一様定常解 N_0 は不安定になる。したがって、 $\text{Re } \lambda = 0$ が安定性の分岐点で

ある。この分岐点は次の曲線に対応する。

$$\beta = k^2/2\alpha + 1/2\alpha^2 \equiv f(k^2), \quad (19)$$

図4に $y = f(x)$ のグラフを示す。ここで、 $x \equiv k^2 > 0$ である。図4において、 $\text{Re } \lambda > 0$ を満たす不安定領域はグラフの上側である。また、図中の β_T は、

$$\beta_T = 1/2\alpha^2 > 0, \quad (20)$$

である。

図4から明らかなように、この場合、分岐点 $\beta = \beta_T$ において波数 $k_C = 0$ のモードが不安定化することがわかる。この分岐点近傍において立ち上がる新しい定常状態は空間的に一様なものである。

4.2.2 W が指数関数型の場合

W として、

$$W(y, s) = a/2 \cdot e^{-a|y|} \cdot be^{-bs}, \quad (21)$$

を考える。ここで、 $a > 0$, $b > 0$ はそれぞれ、ECM による細胞間の非局所相互作用の空間特性及び履歴特性を表すスケールパラメータである。(22) を (15) に代入すると、

$$\bar{W}(\lambda, k^2) = \frac{a^2}{(k^2 + a^2)} \cdot \frac{b}{(\lambda + b)}, \quad (22)$$

となる。したがって、(23) を (14) に代入すると、

$$\lambda + k^2 + \frac{1}{\alpha} - 2\alpha\beta + \frac{\alpha\beta a^2 b}{(k^2 + a^2)(\lambda + b)} = 0, \quad (23)$$

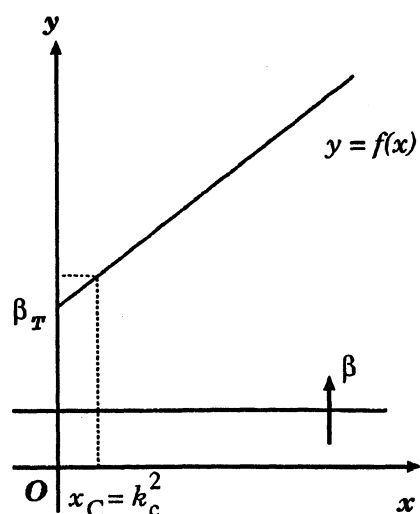


図4 $y = f(x)$ のグラフ
Fig. 4 Graph of $y = f(x)$.

となる。すなわち、

$$\lambda^2 + c_k \lambda + d_k = 0, \quad (24)$$

ここで、

$$c_k = k^2 + 1/\alpha - 2\alpha\beta + b, \quad (25)$$

$$d_k = b \left\{ k^4 + 1/\alpha - 2\alpha\beta + \frac{\alpha\beta a^2}{(k^2 + a^2)} \right\}, \quad (26)$$

である。したがって、固有値 λ は、

$$\lambda_{\pm} = \{-c_k \pm (c_k^2 - 4d_k)^{1/2}\}/2, \quad (27)$$

となる。一様定常解 N_0 が安定であるためには、 $\text{Re}\lambda_+ < 0$ かつ $\text{Re}\lambda_- < 0$ でなければならない。そのためには、すべての波数 k に対して $c_k > 0$, $d_k > 0$ が同時に成立する必要がある。今、 β を分岐パラメータとして小さな値から次第に大きくしていったとき、 $\text{Re}\lambda_+ > 0$ または $\text{Re}\lambda_- > 0$ になれば、一様定常解 N_0 は不安定になる。このとき、不安定化の状況としては、特定の波数領域の k に対して、 $c_k < 0$ となる場合と、 $d_k < 0$ となる場合があり得る。前者は Hopf 分岐、後者は Turing 分岐に対応する。したがって、 $c_k = 0$ 、及び $d_k = 0$ がそれぞれの場合の分岐点となる。これらの分岐点は次の曲線に対応する。

$$\beta = k^2/2\alpha + b/2\alpha + 1/2\alpha^2 \equiv g(k^2), \quad (28)$$

$$\beta = \frac{\alpha k^4 + (\alpha a^2 + 1)k^2 + a^2}{\alpha^2(2k^2 + a^2)} \equiv f(k^2). \quad (29)$$

図 5 に $y = f(x)$, $y = g(x)$ のグラフを示す。ここで、 $x \equiv k^2 > 0$ である。図 5 において、 $c_k < 0$, $d_k < 0$ を満たす不安定領域は各グラフの上側である。図中の β_H , β_T はそれぞれ、以下のとおりである。

$$\beta_H = 1/2\alpha^2 + b/2\alpha > 0, \quad (30)$$

$$\beta_T = 1/2\alpha^2 + a(2\alpha - \alpha^2 a^2)^{1/2}/2\alpha > 0. \quad (31)$$

図 5(a) から明らかなように、条件 $\beta_H > \beta_T$, すなわち $b > (2\alpha - \alpha^2 a^2)^{1/2}/\alpha$ が満たされれば $\beta = \beta_T$ で Turing 分岐が起こる。したがって、この条件、及び $y = f(x)$ の二つの極値のうちの大きい方を与える x が正であるための条件 $0 < a < 1/\alpha^{1/2}$ により、Turing 分岐が起こるための条件は、

$$b > a(2\alpha - \alpha^2 a^2)^{1/2}/\alpha, \quad 0 < a < 1/\alpha^{1/2}, \quad (32)$$

となる。このとき、 β を小さな値から増加させていく

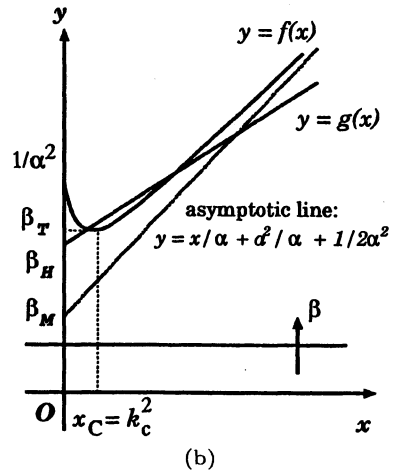
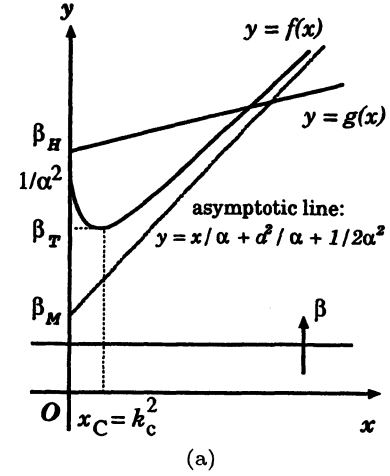


図 5 $y = f(x)$, $y = g(x)$ のグラフ (a) $\beta_H > \beta_T$ (b) $\beta_H < \beta_T$

Fig. 5 Graphs of $y = f(x)$ and $y = g(x)$. (a) $\beta_H > \beta_T$, (b) $\beta_H < \beta_T$.

と、小さな β の値に対しては $\text{Re}\lambda_{\pm} < 0$ であるが、 $\beta = \beta_T$ で波数

$$k_C = \pm \{[-\alpha a^2 + a(2\alpha - \alpha^2 a^2)^{1/2}]/\alpha\}^{1/2}, \quad (33)$$

のモードに対して $d_{k_C} = 0$ となり、 λ_+ モードが不安定になる。

このとき λ_- モードは安定のままである。ここで、 k_C を導出するにあたって何らの境界条件も与えていないので、 k_C は系のサイズによらない固有の波数となる。このように有限波数のモードが不安定になる。したがって、(34) で表される有限波数 k_C をもつモードの不安定性は Turing パターンの発生を示唆する。逆に、もし $\beta_H < \beta_T$, すなわち $b < (2\alpha - \alpha^2 a^2)^{1/2}/\alpha$ ならば、図 5(b) からわかるように、 $\beta = \beta_T$ で Turing 分岐が起こる前に、 $\beta = \beta_H$ で $c_{k_C=0} = 0$ となる。

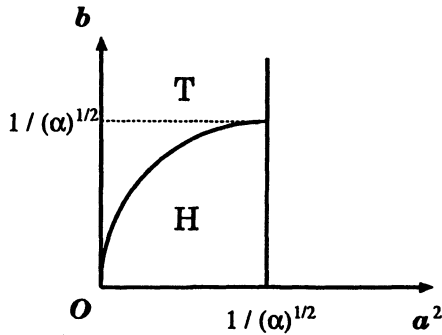


図 6 パラメータ空間 (a^2, b) における相図
Fig. 6 Phase diagram in parameter space (a^2, b) .

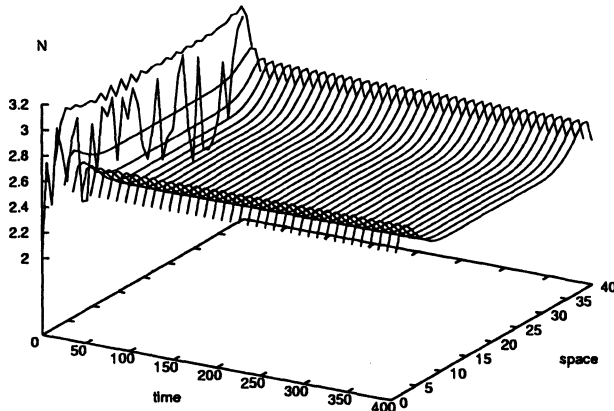


図 7 空間非一様解 初期条件: $N(x, t) = 1.0 + \text{揺らぎ}$, 境界条件: Dirichlet 型. $\alpha = 0.5$, $a = 1.2$, $b = 2.0$, $\beta = 3.96$

Fig. 7 Spatial inhomogeneous solution. Initial condition: $N(x, t) = 1.0 + \text{random}$. Boundary condition: Dirichlet type. $\alpha = 0.5$, $a = 1.2$, $b = 2.0$, $\beta = 3.96$.

このとき, $\lambda_{\pm} = \pm \{b(1 - \alpha b)/2\alpha\}^{1/2}i$ という 1 対のモードが不安定となり, $\beta > \beta_H$ で時間的な振動を伴う運動, すなわち Hopf 分岐, が出現する. 図 6 は, (33) をパラメータ空間 (a^2, b) の相図として示したものである. 図中の T は Turing パターンを表す. また, H は Hopf 分岐にともなう時間的な振動解を表す.

4.3 数値解析

このように, 一様定常解 $N_0 = 1/\alpha$ は分岐点近傍で不安定化することがわかった. そこで, 次に不安定化の後に形成される具体的なパターンについて考察するため, いくつかのパラメータについて数値シミュレーションを行った. 図 7, 図 8 にその結果を示す. これらの計算において, 境界条件は Dirichlet 型を採用した. 図 7 は, 各パラメータの値を $\alpha = 0.5$, $\beta = 3.96$, $a = 1.2$, $b = 2.0$ と設定したときの計算結果であり, 空間非一様解が生じることがわかる. また, 図 8 は,

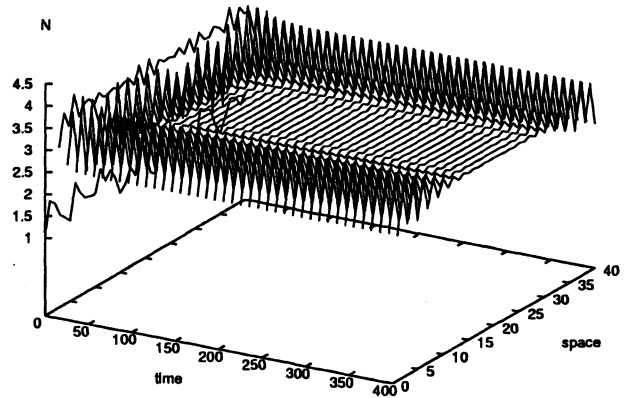


図 8 空間非一様-時間振動解 初期条件: $N(x, t) = 1.0 + \text{揺らぎ}$, 境界条件: Dirichlet 型. $\alpha = 1.0$, $a = 0.5$, $b = 0.7$, $\beta = 3.0$

Fig. 8 Spatial inhomogeneous - temporal oscillation solution. Initial condition: $N(x, t) = 1.0 + \text{random}$. Boundary condition: Dirichlet type. $\alpha = 1.0$, $a = 0.5$, $b = 0.7$, $\beta = 3.0$.

各パラメータの値を, $\alpha = 1.0$, $\beta = 3.0$, $a = 0.5$, $b = 0.7$ と設定したときの計算結果であり, 空間的に非一様かつ時間的に振動していることがわかる.

5. 考察と結論

前章の解析結果から, $\alpha = 0$ の場合と $\alpha \neq 0$ の場合とで漸近解の振舞いが異なることがわかった. すなわち, $\alpha = 0$ の場合には, 漸近解が発散するのに対し, $\alpha \neq 0$ の場合には, W のパラメータに依存して Turing パターンや時間的な振動解を形成することがわかった.

このことは, 現象論的には, 細胞集団がある初期状態 (定常状態 + 揺らぎ) から出発した場合, 細胞増殖因子の濃度があるしきい値を超えた付近 (β の第 1 次分岐点近傍) において, ECM の影響を受けない場合 ($\alpha = 0$) には細胞集団は異常増殖をする (解が発散する) のに対し, ECM の影響を受ける場合 ($\alpha \neq 0$) には細胞の異常増殖が抑制され正常化する (解が安定な Turing パターンに落ち着く) ということを意味する.

したがって, 我々は, ガン細胞の再分化現象の生物学的考察から, 細胞集団の秩序形成において細胞外環境である ECM の役割, 特に ECM を介した細胞間の非局所相互作用による抑制効果, が細胞集団の秩序形成にとって重要であるという洞察を得た.

このことは, “従来の 2 分子反応拡散モデルの Turing パターン形成に対応する実例が実際の生物系の中にほとんど見つからない” ということに対する一つの理由を示している. 1990 年, Castets らのグルー

プは、ヨウ化物（活性物質）、亜塩素酸塩（抑制物質）、マロン酸を用いて、化学物質の Turing パターンを初めて実験室レベルで再現することに成功した。この実験でポイントとなったのはデンプンの存在であった。すなわち、デンプンがヨウ化物と安定した複合体を形成することによって、ヨウ化物の拡散速度を遅くしたのである。その結果、活性物質の拡散速度が抑制物質の拡散速度よりも大幅に遅くなり、短距離活性-長距離抑制の原理に基づいてヨウ化物が安定した Turing パターンを形成したのである [28]。

この実験結果と本論文の解析結果から、実際の多細胞生物の形態形成においては、化学物質の反応拡散系だけで Turing パターンを形成させることは困難であり、その背後に存在する ECM の性質を考慮しなければならぬということが示唆される。

また、 $\alpha = 0$ の場合の数値モデル (10) が従来の 1 変数反応拡散モデルの 1 例であったことを考えると、前章の解析結果は、ECM の影響下における細胞集団のダイナミクスを表す本モデル (9) と従来の 1 変数反応拡散モデルにおいて形成されるパターンに違いがあることを示している。このような違いは、より一般的な多変数反応拡散モデルが形成するパターンと比較した場合においても期待される。これに関連して、近年、本モデル (9) と数学的に同一のクラスに属するモデルが見せる特異な解の振舞いとして“ドリフトパターン”と呼ばれる興味深いパターンが確認されている [27]。本モデル (9) が形成する特異なパターンの数値的解析は、現在研究中である。

本論文で提唱したクラスの反応拡散モデルは、システムを構成する各要素間の局所的相互作用に基づく通常の反応拡散モデルの枠組みから非局所的相互作用を導入したより一般的な枠組みへの拡張の可能性を示唆したものである。本モデルを自律分散システムの制御モデルに適用した場合、従来の反応拡散モデルを用いた制御モデルの適用範囲を“一様な環境から非一様な環境へ”拡張できるものと考えられる。

このことを、自動車の交通流の制御モデルを例にとって考察してみる。近年の反応拡散モデルを用いた交通流制御モデルにおいては、交通信号網を自律分散システムとみなし、隣接する信号機間のオフセット（青開始時間のずれ）に注目する。そして、信号機間のリアルタイムな相互作用のみを仮定して、適切なオフセットへと系を収束させるように交通流を制御する。このような制御モデルでは、あらかじめ求められた最

適解に従うように系を制御する必要はなく、系をリアルタイムに制御することができるので、例えば予想外の車両事故などが起こった場合であっても適切な対処が可能となるなどの、従来の集中管理制御に基づく交通信号網の制御モデルでは得られなかった利点が得られる [4]～[6]。

ここで注意すべきことは、上記のような自律分散制御に基づく交通信号網の反応拡散モデルにおいては、“相互作用として、隣接する信号機間の局所的相互作用のみが仮定されている”ということである。このような仮定は、システムを構成する各信号機が交通信号網という環境に対して均一に配置されている場合には有効である。なぜならば、そのような場合、局所的な環境と大域的な環境とはほぼ同一であるとみなしてよいからである。その意味において、従来の反応拡散モデルを用いた交通信号網制御は理想的な環境下での制御モデルといえる。

しかしながら、実際の交通信号網においては信号機の密度は場所ごとに異なることが多い。そのような場合、局所的な環境と大域的な環境とを同一であると近似することはあまり有効とはいえない。このような環境の不均一性が及ぼす効果をモデルに導入するための一つの手法は、信号機間の非局所相互作用を導入することである。その点において、本論文で提唱したクラスの反応拡散モデルは生物学的知見に基づき非局所相互作用を自然に導入した形になっているため、不均一な環境の影響を考慮した自律分散システムの制御モデルへの拡張が可能となる。例えば、“GPS による信号機の大域的制御”という新たな工学的可能性を検討することができるであろう。

現在、このような環境を介した非局所相互作用を導入した反応拡散モデルを交通信号網の制御モデルに適用する試みについて研究中である。

謝辞 本研究に関して、有益な議論をして頂いた東京工業大学知能システム科学三宅研究室のメンバに感謝します。

文 献

- [1] A. Turing, “The chemical basis of morphogenesis,” *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, B237, vol.32, pp.37–72, 1952.
- [2] A. Geirer and H. Meinhardt, “A theory of biological pattern formation,” *Kybernetik*, vol.12, pp.30–39, 1972.
- [3] A.J. Koch and H. Meinhardt, “Biological pattern formation: From basic mechanisms to complex struc-

- tures," *Rev. Mod. Phys.*, vol. 66, pp.1481-1507, 1994.
- [4] 湯浅秀男, 伊藤正美, "グラフ上の反応拡散方程式と自律分散システム," 計測自動制御学会論文集, vol.35, no.11, pp.1447-1453, 1999.
- [5] 杉 正夫, 湯浅秀男, 荒井民夫, "グラフ上の反応拡散方程式による交通信号網の自律分散型制御," 計測自動制御学会第 14 回自律分散システムシンポジウム, pp.235-238, 2002.
- [6] 関山浩介, 中西 淳, 高山 功, 東 光俊, 福田敏男, "交通信号網におけるオフセットパターンの自己組織化," 計測自動制御学会第 13 回自律分散システムシンポジウム, pp.45-50, 2001.
- [7] F.A. Ramirez-Weber and T.K. Kornberg, "Cytonames: Cellular processes that project to the principal signaling center in drosophila imaginal discs," *Cell*, vol.97, pp.599-607, 1999.
- [8] F.A. Ramirez-Weber and T.K. Kornberg, "Signaling reaches to new dimension in drosophila imaginal discs," *Cell*, vol.103, pp.189-198, 2000.
- [9] B. Mintz and K. Illmensee, "Normal generations of mice produced from malignant teratocarcinoma," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol.72, pp.3585-3589, 1975.
- [10] T.A. Stewart and B. Mintz, "Successive generations of mice produced from an established culture line of euploid teratocarcinoma cells," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol.73, pp.549-553, 1976.
- [11] S.A.J. Kauffman, "Differentiation of malignant to benign cells," *Theor. Biol.*, vol.31, pp.429-451, 1971.
- [12] R. Holliday, "The inheritance of epigenetic defects," *Science*, vol.238, pp.163-170, 1987.
- [13] R.K. Assoian and M.A. Schartz, "Coordinate signaling by integrins and receptor tyrosine kinases in the regulation of G1 phase cell-cycle progression," *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol.11, pp.48-53, 2001.
- [14] N. Boudreau, C.J. Simpson, Z. Werb, and M.J. Bissell, "Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix," *Science*, vol.267, pp.891-893, 1995.
- [15] P. Murray and D. Edgar, "Regulation of programmed cell death by basement membranes in embryonic development," *J. Cell Biol.*, vol.150, pp.1215-1221, 2000.
- [16] B. Allberts, D. Bary, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and D.J. Watson, *Molecular Biology of the Cell*, 3th ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994.
- [17] S.F. Gilbert, *Developmental Biology*, 5th ed., Sinauer Associates, Massachusetts, 1997.
- [18] J.D. Murray, P.K. Maini, and R.T.A. Tranquillo, "Mechanochemical models for generating biological pattern and form in development," *Phys. Rep.*, vol.171, pp.59-84, 1988.
- [19] G.F. Oster, J.D. Murray, and A.K. Harris, "Mechanochemical aspects of mesenchymal morphogenesis," *J. Embryol. Exp. Morph.*, vol.78, pp.82-125, 1983.
- [20] B.C. Goodwin, S.A. Kauffman, and J.D. Murray, "Is morphogenesis an intrinsically robust process?" *J. Theor. Biol.*, vol.163, pp.135-144, 1993.
- [21] B.C. Goodwin, *How the leopard changes its spots: The evolution of complexity*, Springer-Verlag, Berlin, 1994.
- [22] M. Zecca, K. Basler, and G. Struhl, "Direct and long-range action of a wingless morphogen gradient," *Cell*, vol.87, pp.833-844, 1996.
- [23] J.D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, Berlin, 1989.
- [24] H. Haken, *Advanced Synergetics*, Springer-Verlag, Berlin, 1983.
- [25] G.I. Barenblatt *Scaling, Self-Similarity and Intermediate Asymptotics*, Cambridge University Press, Cambridge, 1996.
- [26] J. Bricmont, A. Kupianian, and G. Lin, "Renormalization group and asymptotics of solutions of nonlinear parabolic equations," *Comm. Pure Appl. Math.*, vol.47, pp.893-922, 1994.
- [27] E. Nicola, M. Or-Guil, W. Wolf, and M. Bar, "Drifting pattern domains in a reaction-diffusion system with nonlocal coupling," *nlin-ps/0005043*.
- [28] V. Castets, E. Doulos, J. Boissonade, and P. de Kepper, "Experimental evidence of a sustained standing Turing-type nonequilibrium chemical pattern," *Phys. Rev. Lett.*, vol.64, pp.2953-2956, 1990.

(平成 14 年 2 月 13 日受付, 7 月 19 日再受付,
9 月 25 日最終原稿受付)



小川健一郎

昭 63 慶大・理工・物理卒。平 6 東工大大学院理工学研究科博士課程了。現在、同大学院総合理工学研究科博士後期課程在学中。生物システム、非線形システムの研究に従事。日本物理学会会員。



三宅 美博 (正員)

昭 58 東大・薬卒。平元同大学院博士課程了。同年金沢工大・工・情報工学科助手。同大講師, 助教授を経て現在, 東工大・総合理工・知能システム科学専攻助教授。薬博。生命情報システム、非線形システム、ヒューマンインタフェースの研究に従事。生物物理学会, 計測自動制御学会, IEEE 各会員。