氏名・（本籍）	中山 まどか（なか やま）
学位の種類	博　士（理　学）
学位記番号	理博第２６６１号
学位授与年月日	平成24年３月27日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
研究科，専攻	東北大学大学院理学研究科（博士課程）数学専攻
学位論文題目	Mathematical analysis of a system of diffusive and non-diffusive species modeling pattern formation in hydra （ヒドラのパターン形成をモデル化した拡散性および非拡散性種からなる系の数学的解析）
論文審査委員	（主査）教授　高木　泉 教授　小薗英雄 教授　柳田英二（東京工業大学）

論　文　目　次

論文内容要旨

研究の背景

ヒドラとは体長 1 cm 程の水棲生物であり，強い再生能力で知られている．例えば，頭部を切り取っても数日で新たな頭部が形成される．頭部形成能力は頭部付近が最も強く，足部にかけて弱くなる．また，頭部形成能力の強い頭部付近の組織片を他のヒドラの腹部に移植すると，やはり数日で移植箇所から新たな頭部が形成される．このような頭部形成現象について，Turing (1952) は，拡散率の異なる 2 つの化学物質の反応によって生成される分布パターンとして説明出来るのではないかというアイディアを提唱した．Turing の論文では，どのような反応であるべきかを系統的に考察していなかったが， Gierer-Meinhardt (1972) は活性因子と抑制因子と呼ばれる 2 種類の化学物質の反応を記述する反応拡散モデルを考えだした．活性因子とは頭部形成を促進する働きをする物質であり，濃度の高いところが頭部形成の候補地である．抑制因子は活性因子が増えすぎるのを抑制する作用があり，活性因子よりも早く拡散する．また，後に，Gierer-Meinhardt モデルに基づいて，MacWilliams (1982) は自身による実験結果を用いて，よりヒドラの特徴を捉えたモデルを提唱した．これらは，活性因子と抑制因子に関する連立偏微分方程式系であり，それぞれの方程式は線型拡散方程式に反応をあらわす非線形項を加えたものとして構成されている．

近年, Sherrat et al. (1995) が，より生物学的に自然という観点から，細胞上に固定された受容体と結合物質のやりとりで頭部再生現象を説明することを試みた．そのモデルは，空間変数に依存する係数を含むが，Marciniak-Czochra (2006) は履歴性をもつ反応項を導入して空間変数を陽には含まない新たなモデルを提唱した．具体的には，細胞上にフリーレセプター (受容体) が固定されており，そこにリガンドと呼ばれる化学物質が結合すると，フリーレセプターはバウンドレセプターとなり，頭部形成の反応機構がスタートするというものである．また，フリーレセプターとリガンドは細胞自身からつくられ，それらの生産率は，リガンドについては変数，フリーレセプターについては定数であると仮定する．モデルの仕組みは以下のとおりである: 未知函数は，フリーレセプターの濃度，バウンドレセプターの濃度，リガンドの濃度，リガンドの生産率であり，これらは空間変数と時間変数に依存する．リガンドは拡散するため，リガンドに関する方程式のみ空間変数に関する 2 階偏微分を含む偏微分方程式となり．その他の 3 函数に関しては常微分方程式である．このように偏微分方程式と常微分方程式が混在する系を以下では ODE-diffusion 系と呼ぶことにする．また，リガンドには境界においてノイマン境界条件を仮定する．初期函数は正で，連続的微分可能な函数とする．このモデルの大きな特徴は，リガンドのみが拡散することであり，従来さかんに研究されてきた活性因子と抑制因子に関するモデルと大きく異なる点である．

本論文の目的

本論文では，リガンドの生産率に対する方程式を単純化した方程式系に対する初期－境界値問題を考察する．これは，2010年に Marciniak-Czochra 博士が来日された際に，2006年に発表されたモデルの特徴を保ちつつ簡略化されたものである．本論文では，この単純化されたモデルを取り上げ，すべての正の時刻に対して解が存在するかどうか，存在する場合，解は有界であるか，について明らかにするとともに，狭義

単調増加 (もしくは減少) な定常解の構成を行う．数値シミュレーションでは，解に不連続性が生じるような現象が観察されており，全ての種が拡散する通常の反応拡散方程式系とは違った振る舞いをすることが予想される． そのため，ODE-diffusion 系に対する厳密な理論を構築し，解の滑らかさなどの基本性質を明らかにすることが重要である．

本論文の構成

第 1 章では序文として，問題の背景とモデル，設定した仮定と主結果の紹介を行う．

第 2 章では Marciniak-Czochra モデルの解の存在と正則性について述べる．ODE-diffusion 系の解の存在については Rauch-Smoller (1978) の結果があるが，Marciniak-Czochra モデルは境界条件があること，解の正則性についても考察したいことを踏まえて，偏微分方程式については Green 函数を用いて積分方程式で解を表示し，常微分方程式についても解公式から，積分方程式で解を表示した．これらの積分公式を満たす解（軟解）の存在と一意性については，縮小写像の原理を用いて証明する．軟解は連続函数の範囲で構成する．

軟解の正則性については， 初期函数が連続的微分可能なら，解も連続的微分可能となり，結局，古典解となることが明らかになった．したがって，シミュレーションで，有限時刻で解が不連続になってしまうように見えるのは，見かけ上のことであり，ODE-diffusion 系の解としては，存在する限り滑らかである．

なお，この章では Green 函数の陽な表示を用いる都合から，空間変数は一次元と仮定した．

第 3 章では，初期－境界値問題の解の有界性について述べる．フリーレセプター，バウンドレセプターの濃度については方程式の形状から直ちに真に正であり，かつ上からも有界であることが分かる．なお解の上界は初期函数に依存する．リガンドの濃度とリガンドの生産率については，領域の内点においては最大値原理により，境界上では，Friedman の境界値定理 (1958) を用いて，正であり上から有界であることを証明する．

第 4 章では，定数定常解に収束する初期函数の取り方について議論する．ただし，フリーレセプターとバウンドレセプターの濃度は準定常状態であると仮定する．このとき，フリーレセプターの濃度とバウンドレセプターの濃度は共にリガンドの濃度とリガンドの生産率を用いてあらわすことができ，それぞれをリガンドの濃度とリガンドの生産率に関する方程式に代入すると，問題はリガンドとリガンドの生産率の二つの未知函数からなる ODE-diffusion 系に対する初期－境界問題に帰着される．この場合，リガンドとリガンドの生産率に関して比較原理が成立する．つまり，リガンドとリガンドの生産率の初期函数の大小関係は初期－境界値問題の解の大小関係に遺伝する．次に，拡散率を 0 とした kinetic system を考察する．適当な仮定の下で，この常微分方程式系は，第一象限に 3 個の平衡点をもち，中央の平衡点は鞍点，端二つは安定な平衡点となる．またそのうちの一つは原点である．鞍点の周りでの線形化行列と固有方程式について考察すると，第一象限は鞍点の安定多様体によって，原点を含む領域と含まない領域に分けられることがわかる．さらに，kinetic system の解は，初期値が原点を含む領域の中にある場合には原点に収束し，初期値が原点を含まない領域にある場合にはもう片方の安定な平衡点に収束する．この事実と比較定理から，初期－境界値問題の解も同様に，初期函数が原点を含む領域に含まれると原点に収束し，原点を含まない領域に含まれるともう片方の定数定常解に収束することが示される．注意として，これは定数に解が収束するための初期函数のとり方の十分条件であって，必要条件ではない．

第 5 章では，初期－境界値問題の非定数定常解の構成を行う．定常問題では， 2 種類のレセプターの濃度はどちらも，リガンドとリガンドの生産率を用いて表すことができ，問題は，リガンドとリガンドの生産率に関する 2 元連立方程式に帰着される．リガンドの生産率に対する方程式を解いて，リガンドの生産

率をリガンドの滑らかな函数として表示することができる．しかし，その表示函数は3つあるので，そのうちのリガンドの生産率が最も小さいものと最も大きいものを選び，予め指定したリガンドの値（切換え値と呼ぶ）にくらべて小さいリガンドに対しては生産率も小さい方を取り，大きいリガンドに対しては生産率が大きい方を選ぶようにする．こうして，リガンドについての，不連続な非線形項をもつ二階常微分方程式に対する境界値問題を解くこと帰着する．この問題の単調増加 (もしくは減少) な連続的微分可能な解を構成する．このとき,切換え値は適切な範囲の中で任意に選ぶことができるので，単調な定常解は無限個構成できる．さらに，リガンドの拡散係数が0に近づくときの定常解の漸近形を求める．なお，切換え値の取り方については第5章の他にも第6章にて実際の数値計算を行って検証する．

論文審査の結果の要旨

Turingが提唱した「拡散誘導不安定化」とは，異なる拡散率をもつ二つの化学物質が反応し，拡散する場合，空間的に非自明な構造が自律的に形成されることがあり得るという現象である．この原理に基づいて，ヒドラの頭部発生に関与する活性因子とそれを制御する抑制因子の二種の化学物質からなる非線型拡散方程式系が提唱された．このモデルはヒドラの頭部再生実験や移植実験を説明するものとして40年近くにわたって研究されてきた．

近年，細胞表面に固定された受容体に結合基が結びつくと，頭部形成のための一連の反応が始まるという考えに基づいた数理モデルが提唱されるようになった．受容体は非拡散性であり，結合基は拡散性の物質である．したがって，このようなモデルは常微分方程式と拡散方程式からなる連立方程式として記述される．本博士論文では，Marciniak-Czochraが提唱した受容体－結合基モデルの数学的解析を行ったものである．

同じく，常微分方程式と拡散方程式の連立方程式として，神経パルスの伝達を記述するHodgkin-Huxley方程式系やFitzHugh-Nagumo方程式系は研究の歴史が長いが，もっぱら進行波解の存在や安定性に興味の中心があり，定常解が重要になるMarciniak-Czochraモデルとは，異なる．そこで本博士論文は，初期－境界値問題の解の存在，一意性，滑らかさ，漸近挙動など，基本的な性質を厳密に証明し，さらに，定常解の構成を行った．

提唱されてから数年しか経たない新しいモデルで，その解の性質は数値解の様子をみて判断するしかなかったが，本博士論文は，解の性質を厳密に明かにし，数値解の振舞いが必ずしも連続系の解の振舞いを正確に反映していないことを示すなど，この方程式の系統的な研究に堅固な基礎付けを与えるものと評価できる．

以上のように，本論文は，著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している．したがって中山まどか提出の博士論文は，博士（理学）の学位論文として合格と認める．