Marciniak によるヒドラ頭部再生モデルの単調定常解の集合の構造

中山 まどか (東北大学大学院理学研究科・D3)
高木 泉 (東北大学大学院理学研究科)

1 はじめに

驚異的な再生能力で知られるヒドラは, たとえ頭部を切り取られようとも数日で元通りに再生することができる. このような再生能力については, Trembley (1744) 以来, 現在に至るまで多くの研究がなされてきた. A. M. Turing (1952) [5] は, 生物の形態形成を化学物質の濃度分布の変化によって制御された複雑な力学的過程であると捉えようとした. 彼はその基礎として,「拡散率の異なる二つの化学物質が反応するとき, 空間的に一様な状態が不安定化し, 空間的に自明でない構造が自律的に構成され得る」という今日「拡散誘導不安定化」と呼ばれる現象を発見した. この有名な論文の最後で, Turing は彼のアイデアによって説明できる現象のひとつとして, ヒドラの再生を挙げている.

図 1: ヒドラ

拡散誘導不安定化の考えに基づき, Gierer と Meinhardt (1972) [1] は, ヒドラ再生実験を説明するモデルとして活性因子 (activator) と抑制因子 (inhibitor) からなる反応拡散系を提唱した. これは, ヒドラの頭部付近には頭部形成を促進するような物質 (activator) が多く存在し, 同時にその化学物質が増えすぎるのを抑制する物質 (inhibitor) が存在するため反応系が安定化するというものである.

その後も同様の考えに基づくいくつかのモデルが提唱されている. しかしながら, 近年レセプター (受容体) と呼ばれる, 細胞膜上に固定された, 非拡散性物質の分布パターンを用いるのが生物学的により自然であると注目されている. Sherratt ら (1995)[4] は, 拡散する二つの化学物質と非拡散性の二つの化学物質に関する 4 元連立微分方程式でレセプターに注目したモデルを提唱した. 本稿では, Marciniak-Czochra(2006)[2] がこのモデルを元に提唱したモデルについて考察する.

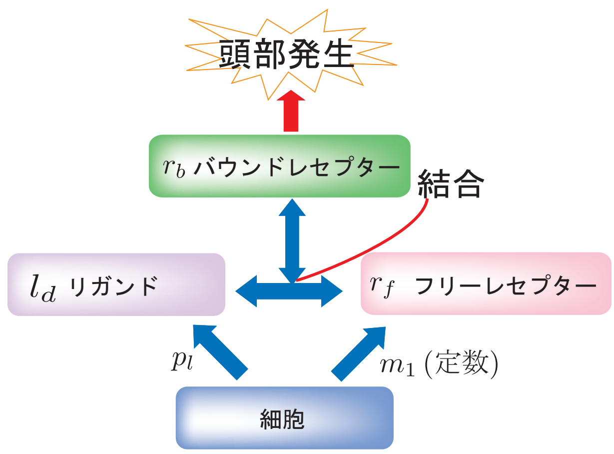

図 2: レセプター・リガンド反応図

2 Marciniak-Czochra によるモデル

図 2 に示すように, 細胞は, 拡散性のリガンド l_d と非拡散性のフリーレセプター r_f を生産するとする. それぞれ生産率は $p_l(x,t)$ と m_1(定数) であるとする. フリーレセプターとリガンドは割合 b で結合し, バウンドレセプター r_b となり, 頭部発生の指令の信号を出す. また, このバウンドレセプターは分離率 d で再びフリーレセプターとリガンドに戻る. このモデルで注目すべきは, 化学物質のリガンドのみが拡散することであり, その拡散係数は $1/\gamma$ である. また, フリーレセプター, バウンドレセプター, リガンドは自己分解などによって自然に減少する. これらの割合はそれぞれ μ_f, μ_b, μ_l である. 以上のような仮定の下で, Marciniak-Czochra は次の方程式系を提唱した.

$$\begin{cases} \dfrac{\partial r_f}{\partial t} = -\mu_f r_f - br_f l + dr_b + m_1, \\ \dfrac{\partial r_b}{\partial t} = -\mu_b r_b + br_f l - dr_b, \\ \dfrac{\partial l}{\partial t} = \dfrac{1}{\gamma}\dfrac{\partial^2 l}{\partial x^2} - \mu_l l - br_f l + dr_b + p_l, \\ \dfrac{\partial p_l}{\partial t} = -\delta_l \dfrac{p_l}{1+p_l^2} + \dfrac{m_2 l r_b}{(1+\sigma_l p_l^2 - \beta_l p_l)(1+\alpha_l r_b)}. \end{cases} \tag{1}$$

ここで, $r_f(x,t) \geq 0$ はリガンドが結合していない受容体 (フリーレセプター) の点 x 時刻 t における濃度, $r_b(x,t) \geq 0$ はリガンドが結合した受容体 (バウンドレセプター) の濃度, $l(x,t) \geq 0$ はリガンドの濃度, $p_l(x,t) \geq 0$ はフリーレセプターの生産率, また, $\mu_f, \mu_b, \mu_l, m_1, m_2, b, d, \sigma_l, \beta_l, \delta_l$ は正定数である. なお, p_l には斉次 Neumann 境界条件 $\partial p_l/\partial x = 0$ を課す.

3　定常解の構成

方程式 (1) の単調な定常解を構成する．この場合, フリーレセプター r_f とバウンドレセプター r_b の 2 変数を系から消去することができ, リガンド l_d とリガンドの生産率 p_l の 2 変数に関する反応拡散系に帰着することができる．以下, ヒドラの体を一次元として捉えることにし, 空間変数 x は $0 \leq x \leq 1$ を動くとする. リガンドの生産率を w, リガンドの濃度を z とすると, 次の連立方程式が得られる:

$$
\begin{cases}
\dfrac{1}{\gamma}\dfrac{d^2 z}{dx^2} + f(w,z) = 0 \quad (0 < x < 1), \\
g(w,z) = 0 \quad (0 < x < 1), \\
\dfrac{dz}{dx} = 0 \quad (x = 0, 1).
\end{cases}
\tag{2}
$$

ただし, $M = \mu_b \mu_f + d\mu_f$ であり, $f(w,z), g(w,z)$ は次で定義される:

$$
\begin{aligned}
f(w,z) &= w - \mu_l z - \frac{m_1 \mu_b b z}{M + \mu_b b z}, \\
g(w,z) &= -\delta_l \frac{w}{1+w^2} + \frac{m_1 m_2 b z^2}{(M + \mu_b b z + \alpha_l m_1 b z)(1 + \sigma_l w^2 - \beta_l w)}.
\end{aligned}
$$

2 曲線 $f(w,z) = 0$ と $g(w,z) = 0$ の交わり方は, $f(w,z) = 0$ の傾きが $\dfrac{1}{\mu_l}$ に漸近することから, μ_l に依存する．つまり,

> $0 < \mu_* < \mu^*$ が存在して, $\mu_* < \mu_l < \mu^*$ のとき, $f(w,z) = g(w,z) = 0$ は第 1 象限に丁度 3 個の解をもち, それ以外のときは 1 または 2 個の解をもつ. これらの解は (1) の定数定常解である.

以下では 3 個の定数定常解を持つ場合について考察する．3 つの解を (w_0, z_0), (w_m, z_m), (w_1, z_1) とする．ただし, $0 = z_0 < z_m < z_1$ であり, $g(w,z) = 0$ は 2 つの変曲点 (w_-, z_+), (w_+, z_-) をもつ ((3) 参照)．それぞれ z をある区間に制限すると,

$$
g(w,z) = 0 \Rightarrow
\begin{cases}
w = h_0(z) \quad (z_0 < z < z_+,\ w_0 < w < w_+), \\
w = h_m(z) \quad (z_0 \leq z \leq z_+,\ w_+ \leq w \leq w_-), \\
w = h_1(z) \quad (z_0 < z < z_+,\ w_- < w < w_1).
\end{cases}
\tag{3}
$$

そこで, $h_j(z)$, $(j = 0, 1)$ を選んで $f(w,z)$ に代入し, $F_j(z) = f(h_j(z), z)$ とすると $(j = 0, 1)$,

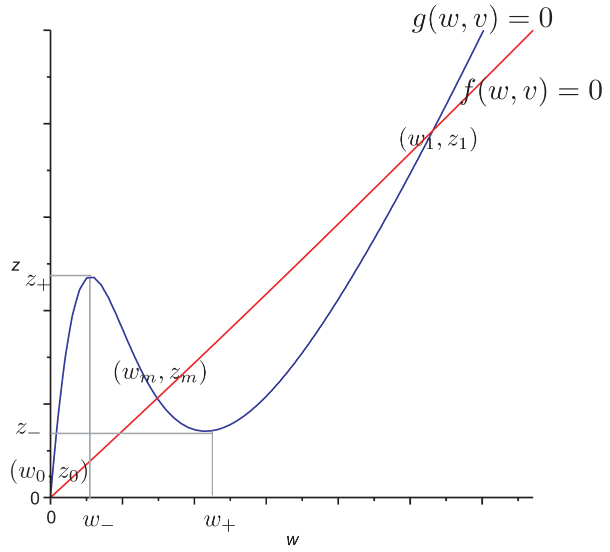

図 3: $f(w,z) = g(w,z) = 0$ が 3 点で交わるとき (Maple 使用. 各パラメータに $b = 1$, $d = 0.9$, $\mu_l = 1.2$, $\mu_f = 0.1$, $\mu_b = 0.01$, $m_1 = 2$, $m_2 = 1$, $\alpha_l = 9$, $\beta_l = 0.8$, $\sigma_l = 0.2$, $\delta_l = 1$ を用いた)

微分方程式

$$\begin{cases} \dfrac{d^2z}{dx^2} + \gamma F_0(z) = 0 \quad (0 < x < l), \\ \dfrac{d^2z}{dx^2} + \gamma F_1(z) = 0 \quad (l < x < 1), \\ \quad \dfrac{dz}{dx}(0) = \dfrac{dz}{dx}(1) = 0 \end{cases} \tag{4}$$

が得られる.

4 問題 (4) の C^1 級の解の存在について

単調増加な C^1 級の解を求めれば, 一般に (4) のような境界値問題については, それを, 周期函数として拡張した後に区間が $[0,1]$ となるような変数変換を施せば非単調な解が得られる. そこで, 本稿では, z が x の単調増加関数であるような解を構成する方法について述べる. 問題 (4) については, [3] の方法により,
仮定 (i) $F_0(z) < 0 < F_1(z)$, (ii) $F_j'(z) < 0$ $(j = 0, 1)$ が満たされれば, 以下を適用できる:

Mimura-Tabata-Hosono (1980)
任意の $\beta\,(u_0 < \beta < \min\{z_+, z_1\})$ に対して, $l \in (0,1)$ と, $\gamma_* = \gamma_*(\beta) > 0$ が存在して, $\gamma_* > \gamma_0$ のとき, (1) は $u(l) = \beta$ を満たすただひとつの単調増加な解をもつ.

しかしながら, 本モデルでは仮定 (ii) が必ずしも成立しないので, このままでは適用できない. 仮定 (ii) は区間 $0 < x < l$ と $l < x < 1$ でそれぞれに得られた単調増加な C^2 級の解を $x = l$ において C^1 接続するために十分な条件である. 従って $x \in (0,1)$ で解が C^1 級になることを別の議論を用いて示す.

4.1　解の C^1 接続について

C^1 級の解を構成するためのアイディア

(i) $z(l) = \beta\ (z_- < \beta < \min\{z_+, z_1\})$ を満たす解を求めるため $x = l + \dfrac{y}{\sqrt{\gamma}}$ と変数変換し, $z(x) = U(y)$ とする. このとき

$$0 < x < 1 \Leftrightarrow -\sqrt{\gamma}l < y < \sqrt{\gamma}(1-l)$$

(ii) 原点での傾き $m = U'(0)$ を選ぶ.

(iii) 区間 $-\sqrt{\gamma}l < y < 0$ と $0 < y < \sqrt{\gamma}l$ において $y = 0$ を初期時刻とする初期値問題を解く.

変数変換 $x = l + \dfrac{y}{\sqrt{\gamma}}$ によって, (4) の $z(l) = \beta$ を満たす単調増加な解を求める問題は, 次と同値である:

$$\begin{cases} \dfrac{d^2U}{dy^2} + F_0(U) = 0 & (-\sqrt{\gamma}l < y < 0), \\ \dfrac{d^2U}{dy^2} + F_1(U) = 0 & (0 < y < \sqrt{\gamma}(1-l)), \\ \dfrac{dU}{dy}(-\sqrt{\gamma}l) = \dfrac{dU}{dy}(\sqrt{\gamma}(1-l)) = 0, \\ U(0) = \beta, \\ U'(y) > 0 & (-\sqrt{\gamma}l < y < \sqrt{\gamma}(1-l)). \end{cases} \tag{5}$$

$m>0$ を与えて 2 つの初期値問題

$$\begin{cases} U'' = -F_0(U), & (-\infty < y < 0), \\ U(0) = \beta, \quad U'(0) = m \end{cases}$$

$$\begin{cases} U'' = -F_1(U), & (0 < y < +\infty), \\ U(0) = \beta, \quad U'(0) = m \end{cases}$$

ここで, $\mathfrak{F}_0(U) = \int_{z_0}^{U} F_0(v)dv < 0$, $\mathfrak{F}_1(U) = \int_{z_1}^{U} F_1(v)dv < 0$ とする. さらに, $U \in$

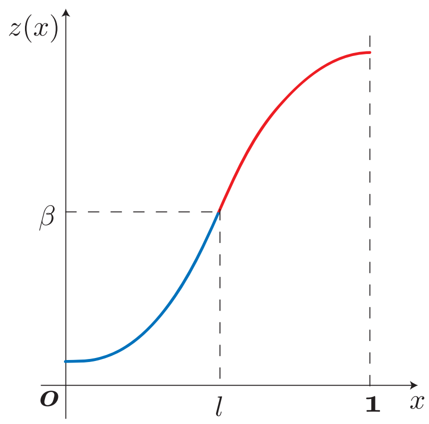

図 4: 問題 (4)

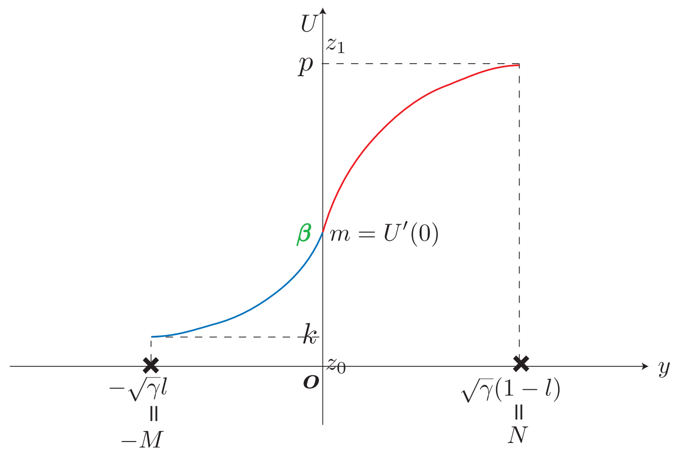

図 5: スケール変換を施した問題 (5)

$C^1([-\sqrt{\gamma}l, \sqrt{\gamma}(1-l)]) \cap C^2([-\sqrt{\gamma}l, 0]) \cap C^2([0, \sqrt{\gamma}(1-l)])$ と仮定する. このとき,

1) $-M < y \leq 0$ のとき $U'(y) > 0$ かつ $U'(-M) = 0$.

2) $0 \leq y < N$ のとき $U'(y) > 0$ かつ $U'(N) = 0$

を満たすような M, N が存在する. さらに $U(-M) = k, U(N) = p$ とおくとき, 次を満たす：

補題 1. $\beta \in (u_-, \min\{u_+, u_1\})$, 境界値 p, k, 及び原点での解の傾き m は,

$$\mathfrak{F}_0(k) = \frac{1}{2}m^2 + \mathfrak{F}_0(\beta), \quad \mathfrak{F}_1(p) = \frac{1}{2}m^2 + \mathfrak{F}_1(\beta) \tag{6}$$

を満たす. また, M, N は,

$$-\frac{1}{\sqrt{2}}\int_k^\beta \frac{dw}{\sqrt{\mathfrak{F}_0(k) - \mathfrak{F}_0(w)}} = -M, \quad \frac{1}{\sqrt{2}}\int_\beta^p \frac{dw}{\sqrt{\mathfrak{F}_1(p) - \mathfrak{F}_1(w)}} = N$$

で与えられる.

証明 $j = 0$ のときについて述べる. (5) の第一式の両辺に $\dfrac{dU}{dy}$ をかけると,

$$\frac{dU}{dy}\left(\frac{d^2U}{dy^2}\right) + F_0(U)\frac{dU}{dy} = 0.$$

このとき,

$$\mathfrak{F}_0(U) = \int_{z_0}^U F_0(v)dv$$

だから,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dy}\left(\frac{dU}{dy}\right)^2 + \frac{d}{dy}\mathfrak{F}_0(U) = 0 \tag{7}$$

となる. さらに, y から 0 まで両辺を積分すると,

$$\frac{1}{2}\left(\frac{dU}{dy}(0)\right)^2 + \mathfrak{F}_0(U(0)) - \left\{\frac{1}{2}\left(\frac{dU}{dy}(y)\right)^2 + \mathfrak{F}_0(U(y))\right\} = 0.$$

一方, $U'(0) = m, U(0) = \beta$ より,

$$\frac{1}{2}m^2 + \mathfrak{F}_0(\beta) - \left\{\frac{1}{2}\left(\frac{dU}{dy}(y)\right)^2 + \mathfrak{F}_0(U(y))\right\} = 0$$

が成り立つ. これより, $U'(y) > 0$ となる解は

$$\frac{dU}{dy}(y) = \sqrt{m^2 + 2\{\mathfrak{F}_0(\beta) - \mathfrak{F}_0(U(y))\}}$$

を満たす. この解は平方根の中が非負である限り意味をもつ. $\mathfrak{F}_0'(U) < 0$ だから, $U(y)$ が

$$m^2 + 2\{\mathfrak{F}_0(\beta) - \mathfrak{F}_0(k)\} = 0 \tag{8}$$

をみたす k まで (y を減少させるとき), 減少し $U(y)=k$ となる y において $U'(y)=0$ が成立する. このような k が唯一つ定まることは図 6 から容易に読み取れる. 等式 (7) から,

$$\frac{dU}{dy}(y)=\sqrt{m^2+2(\mathfrak{F}_0(\beta)-\mathfrak{F}_0(U(y)))}$$

であり, (8) から,

$$\frac{dU}{dy}(y)=\sqrt{2}\sqrt{\mathfrak{F}_0(k)-\mathfrak{F}_0(U(y))}$$

であることに注意すれば, 両辺を積分して,

$$\frac{1}{\sqrt{2}}\int_k^\beta \frac{dU}{\sqrt{\mathfrak{F}_0(k)-\mathfrak{F}_0(U(y))}}=\int_M^0 dy. \tag{9}$$

よって,

$$-\frac{1}{\sqrt{2}}\int_k^\beta \frac{dw}{\sqrt{\mathfrak{F}_0(k)-\mathfrak{F}_0(w)}}=-M$$

を満たす. $j=1$ のときも同様に示すことができる. ❑

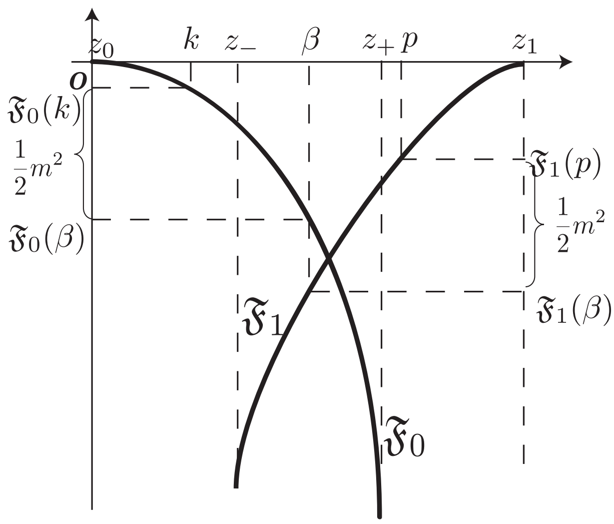

図 6: 例えば $\mathfrak{F}_0(\beta)>\mathfrak{F}_1(\beta)$ のときの境界値の決まり方

これより, 問題 (4) の解の表示式は,

$$\frac{1}{\sqrt{2}}\int_{u(x)}^\beta \frac{dw}{\sqrt{\mathfrak{F}_0(k)-\mathfrak{F}_0(w)}}=\sqrt{\gamma}(l-x)\quad(0<x<l)$$

$$\frac{1}{\sqrt{2}}\int_\beta^{u(x)} \frac{dw}{\sqrt{\mathfrak{F}_1(p)-\mathfrak{F}_1(w)}}=\sqrt{\gamma}(x-l)\quad(l<x<1)$$

で与えられる. また, (6) から, 任意の切片 β に対して, 原点での傾き m を任意に選ぶと, 境界値 p, k がただちに定まることがわかる (図 6 参照). このとき, 傾き m は $0 < m < \sqrt{-\mathfrak{F}_0(\beta)}$ かつ $0 < m < \sqrt{-\mathfrak{F}_1(\beta)}$ を満たす.

ところで, 一般的な議論から, 以下の補題が成立する:

補題 2. 開区間 $0 \leq x \leq 1$ を含むある開区間において二回連続微分可能な函数 $g(x)$ は以下の (i)-(iv)

(i) $g(0) = g'(0) = 0$

(ii) $g''(0) < 0$

(iii) $0 < x \leq 1$ のとき $g(x) < 0$

(iv) $g''(x)$ は区間 $0 \leq x \leq 1$ において γ-次の Hölder 連続函数である $(0 < \gamma < 1)$, つまり

$$|g''(x) - g''(y)| \leq L|x-y|^{\gamma} \quad (x, y \in [0,1])$$

を満たすとする.

$0 < a < 1$ なる a に対し,

$$I(a) = \int_a^1 \frac{dx}{\sqrt{2(g(a) - g(x))}}$$

とおく. このとき,

$$I(a) = \frac{1}{\sqrt{|g''(a)|}} \log \frac{1}{a} + O(1) \quad (a \downarrow 0)$$

が成立する.

以上より, 境界 M, N は,

$$\begin{aligned} M =& \frac{1}{\sqrt{|\mathfrak{F}_0'(0)|}} \log \frac{1}{k} + O(1) \quad (k \downarrow 0) \\ N =& \frac{1}{\sqrt{|\mathfrak{F}_1'(u_1)|}} \log \frac{1}{u_1 - p} + O(1) \quad (p \uparrow z_1) \end{aligned}$$

をみたすので,

$$M \to \infty \ as \ k \to u_0 (= 0), \quad N \to \infty \ as \ p \to u_1$$

である. 以上と $l = \dfrac{M}{M+N}$ から, 次の定理が成り立つ.

5　まとめ

定理 3. $\mu_* < \mu < \mu^*$, $z_- < \beta < \min\{z_+, z_1\}$ のとき, すべての $\gamma > 0$ に対して, (5) は単調増加な解をもつ. さらに, ある区間 $[\bar{\mu_*}, \bar{\mu^*}] \subset (\mu_*, \mu^*)$ が存在して, 十分大きい γ に対する l の挙動は, 次の 3 つに分類される.

(i) $\mu_l \in (\mu_*, \bar{\mu_*}]$ のとき, すべての $\beta \in (z_-, \min\{z_+, z_1\})$ に対して, $\gamma \to +\infty$ のとき, $l \to 0$.

(ii) $\mu_l \in (\bar{\mu_*}, \bar{\mu^*})$ のとき, ある $\beta^*(\mu_l) \in (z_-, \min\{z_+, z_1\})$ が存在し,

- (a) $u_- < \beta < \beta^*(\mu_l)$ ならば, $\gamma \to +\infty$ のとき, $l \to 1$,
- (b) $\beta = \beta^*(\mu_l)$ に対し, $\gamma \to +\infty$ のとき, $l \to \dfrac{\sqrt{|F_1'(z_1)|}}{\sqrt{|F_0'(z_0)|} + \sqrt{|F_1'(z_1)|}}$,
- (c) $\beta^*(\mu_l) < \beta < \min\{z_+, z_1\}$ ならば, $\gamma \to +\infty$ のとき, $l \to 0$.

(iii) $\mu_l \in [\bar{\mu^*}, \mu^*)$ のとき, すべての $\beta \in (z_-, \min\{z_+, z_1\})$ に対し, $\gamma \to +\infty$ のとき, $l \to 1$.

証明

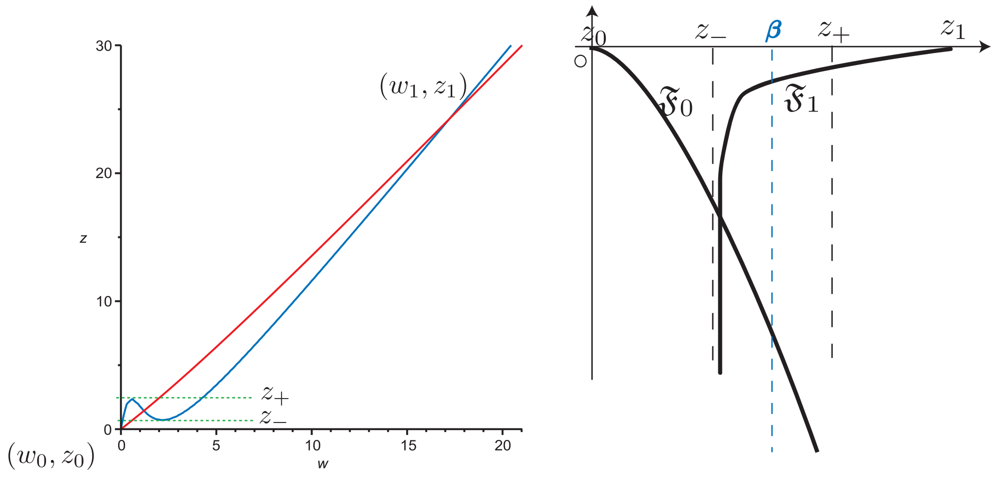

図 7: (i) の場合

(i) $\mu_l \in (\mu_*, \bar{\mu_*}]$ のとき, 図 7 のように, $\beta \in (z_-, \min\{z_+, z_1\})$ に対して, $\mathfrak{F}_0(\beta) < \mathfrak{F}_1(\beta)$ と

なる. したがって $p \to z_1$ のとき, $N \to \infty$ かつ $\sup M < \infty$ である. 以上から,

$$l = \frac{M}{M+N} \to 0.$$

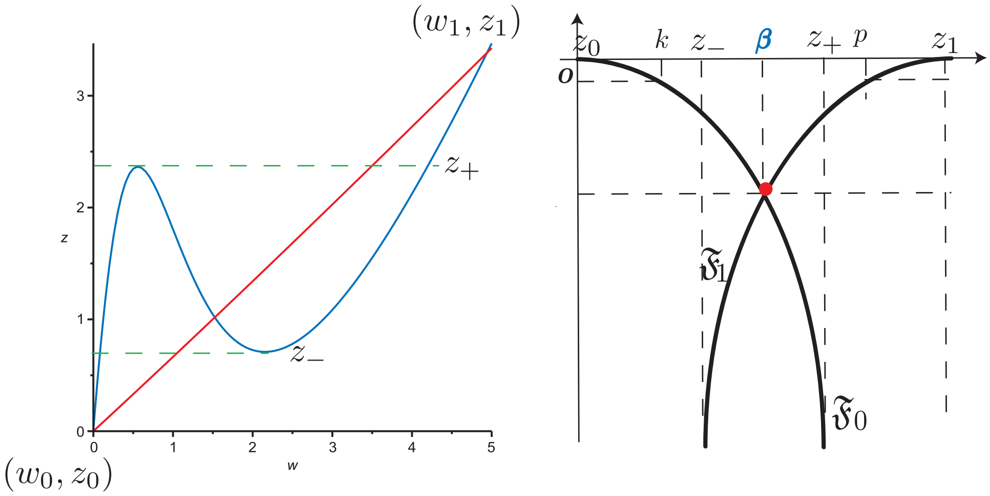

図 8: (ii) の場合

(ii) $\mu_l \in (\bar{\mu_*}, \bar{\mu_*})$ のとき, 図 8 のように,

(a) $u_- < \beta < \beta^*(\mu_l)$ のとき, (iii) と同様の議論により, $l \to 1$

(b) $\beta = \beta^*(\mu_l)$, $\mathfrak{F}_0 = \mathfrak{F}_1$ のとき, $M, N \to \infty \quad as\ p \to z_1,\ k \to z_0$

$$l \to \frac{\sqrt{|F_1'(z_1)|}}{\sqrt{|F_0'(z_0)|} + \sqrt{|F_1'(z_1)|}} \quad (k \to 0, p \to z_1).$$

(c) $\beta^*(\mu_l < \beta < \min\{z_+, z_1\})$ のとき, (i) と同様の議論により, $l \to 0$

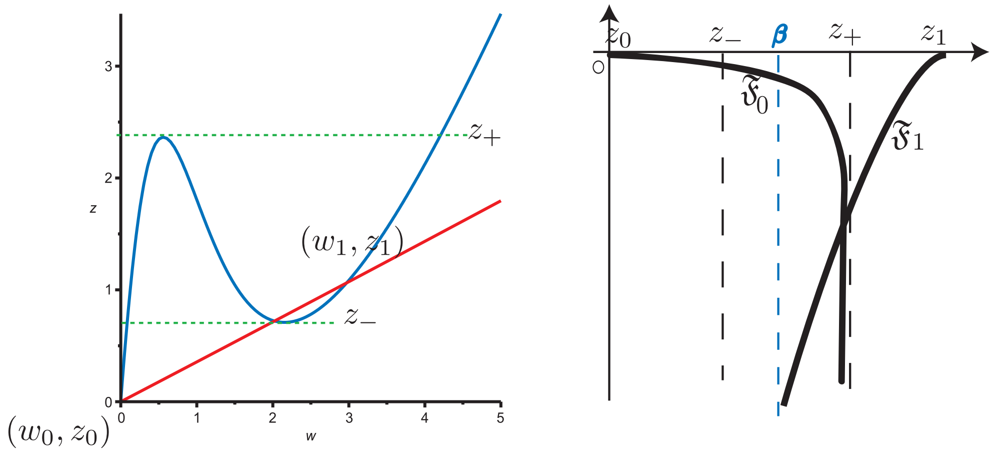

図 9: (iii) の場合

(iii) $\mu_l \in [\bar{\mu^*}, \mu^*)$ のとき, 図 9 のように, $\beta \in (z_-, \min\{z_+, z_1\})$ に対して, $\mathfrak{F}_0(\beta) > \mathfrak{F}_1(\beta)$ となる. したがって $k \to z_0$ のとき, $M \to \infty$ かつ $\sup N < \infty$ である. 以上から,

$$l = \frac{M}{M+N} \to 1.$$

詳細は [6] 参照 $\square$

5.1 考察

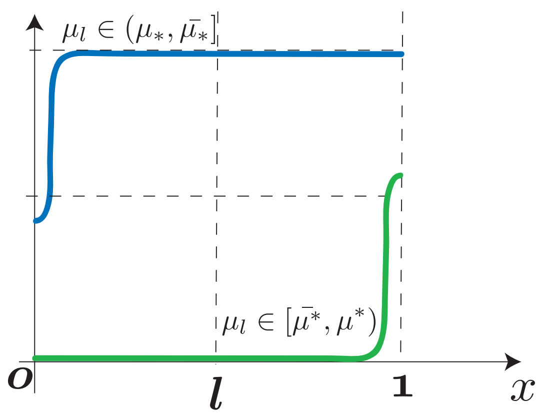

図 10: μ_l が非常に小さい, もしくは大きい場合

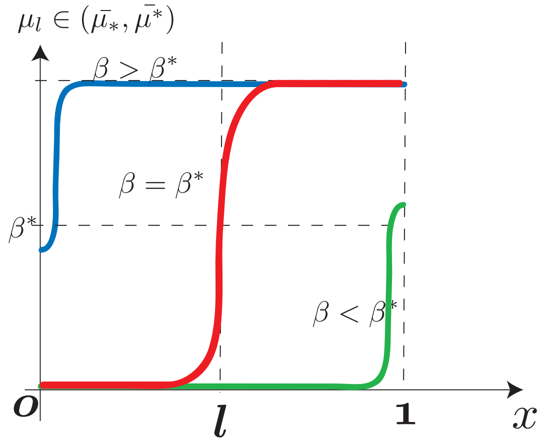

図 11: 3 種の解のパターンが考えられる μ_l の場合

定理より, 特別な $\beta = \beta^*$ の場合以外は全ての解 $z(x)$ の分布 は境界に集中することが分かる. 以上で構成した解はもともとリガンドの濃度をあらわす変数 $z = l_d$ であった. 問題 (1) の他の 3 変数の定常解を考察すると, リガンドを用いて, フリーレセプター r_f は

$$r_f = \frac{m_1(\mu_b + d)}{\mu_f(\mu_b + d) + \mu_b z(x)},$$

バウンドレセプター r_b は

$$r_b = \frac{m_1 b z(x)}{\mu_f(\mu_b + d) + \mu_b z(x)},$$

また, リガンドの生産率 $p_l(= w)$ は

$$w = \begin{cases} h_0(z(x)) & (0 < x < l) \\ h_1(z(x)) & (l < x < 1) \end{cases}$$

とあらわせる. さらに $h_j(z)$ $(j = 0, 1)$ は z に関する増加函数である. これにより, フリーレセプターはリガンドの濃度 z の増加函数であるが, バウンドレセプターはリガンドの濃度 z の減少函数である. リガンドの生産率は $x = l$ において不連続であるが, z の増加函数である. (次図参照).

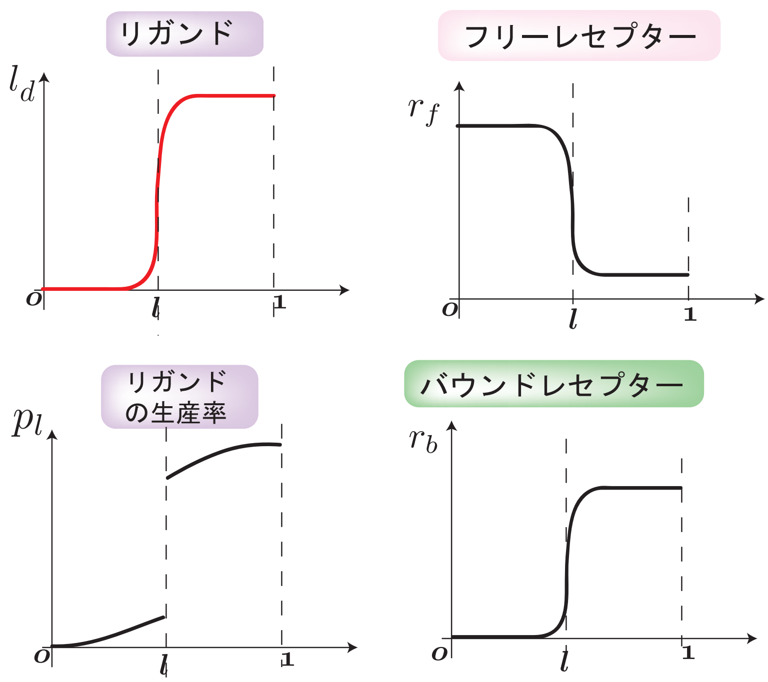

図 12:

参考文献

[1] Gierer, A., Meinhardt, H., *A theory of biological pattern formation*, Kybernetik **12** (1972), 30–39.

[2] Marciniak-Czochra, A., *Receptor-based models with hysteresis for pattern formation in hydra*, Math. Biosci. **199** (2006), 97–119.

[3] Mimura, M., Tabata, M., Hosono, Y., *Multiple solutions of two-point boundary value problems of Neumann type with a small parameter*, SIAM J. Math. Anal. **11** (1980), 613–631.

[4] Sherratt, J. A., Maini, P. K.,Jager, W. Muller, W. A., *A receptor based model for pattern formation in Hydra*,77–95. FORMA, **10** (1995),

[5] Turing, A.M., *The chemical basis of morphogenesis*, Phil. Trans. Roy. Soc. B. **237** (1952), 37–72.

[6] Takagi, I.,Nakayama, M., *Stationary pattern in a head regeneration model of Hydra based on receptor-ligand reaction*(仮題) , in preparation