

# 分化の波に対する数理モデルの連続化と Planar 進行波解への数理 解析

田中吉太郎<sup>1</sup>, 八杉徹雄<sup>2</sup>, 佐藤純<sup>2</sup>, 栄伸一郎<sup>1</sup>

Yoshitaro Tanaka, Tetsuo Yasugi, Makoto Sato and Shin-Ichiro Ei

<sup>1</sup> 北海道大学大学院 理学研究院, <sup>2</sup> 金沢大学 新学術創成研究機構

yoshitaro.tanaka@math.sci.hokudai.ac.jp

## 概要

ショウジョウバエの視覚中枢形成時には, 神経上皮細胞から神経幹細胞への分化が波のように伝搬していく現象が観察される. この伝播機構を解析するために, 適当な積分核との合成積を用いて離散モデルを連続化する手法を提案した. またこの現象や数理モデルの数値計算結果を動機として, 簡略的な 1 変数の非局所発展方程式の Planar 進行波解を解析する. 本講究録では, この方程式にある条件下で, Planar 進行波解が存在することを示し, その安定性に関して形式的な計算から説明する.

## 1 はじめに

ショウジョウバエは, 人の脳と類似した構造を有しており, 遺伝子操作が簡単であることから, よく生物学的な実験で用いられる. 生物の脳の神経の構造や発生機構の解明においても, ショウジョウバエを用いた基礎研究は数多くの重要な知見を見出してきた. ショウジョウバエの視覚中枢では, 神経上皮細胞から神経幹細胞への分化が波のように伝搬する現象が観察される. この分化の伝搬は, Proneural wave (PW) と呼ばれ, 人の脳の構造や神経の形成過程を調べるのに, 良い生物モデルとして実験的に扱われている [7, 8, 9].

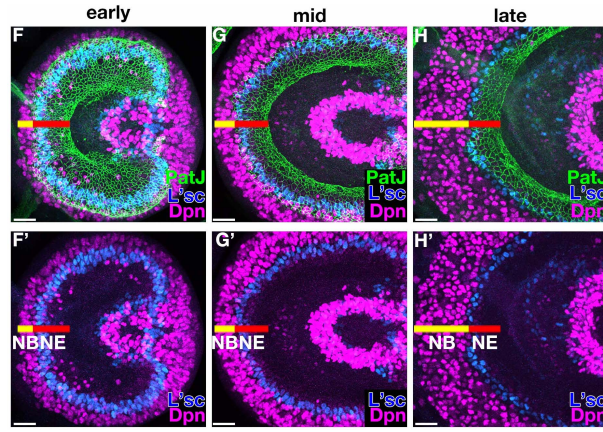
生命現象や生命の発生過程においては, 細胞一つの大きさや細胞間相互作用が重要な働きをしていることから, 空間離散モデルが多く提案されている. 離散モデルは, 細胞の大きさや形状を取り入れて, 実際の実験により近い形で構築されるので実験との相性がよく, 実験結果の予測や, 実際のパターンの制御へ用いられている. PW に対する空間離散モデルは, 2016 年に佐藤等のグループに考案され, 実際の実験結果に対するかなり良い再現性が報告されている [9]. 一方, 現象やパターンの形成機構を解析的に調べようとする, 離散モデルでは困難なことが多い. そこで, 第 2 章で我々は, 適当な積分核を用いて, 細胞一つの大きさと形状を取り込める形で, 離散モデルを連続化する方法を考案する. この連続化によって, 実験データを組み込める形で数値シミュレーションや解析を行うことができる. また細胞分裂の効果も導入しやすい.

第 3 章では, PW のような現象やその連続化モデルの数値計算結果を動機として, 簡略化された 1 変数の非局所発展方程式の Planar 進行波解の解析を行う. 私たちは, 1 次元の進行波解の存在を仮定することで, Planar 進行波解の存在を証明する. 最後に, 形式的な計算から, 非局所発展方程式の Planar 進行波解の安定性が積分核の形状に依存することを説明する.

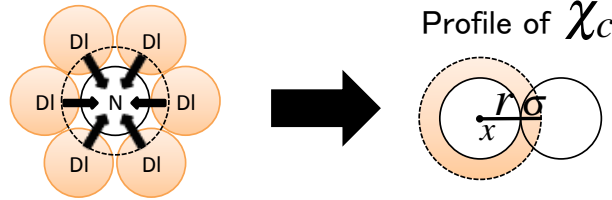
## 2 Proneural wave に対する数理モデルの連続化

### 2.1 Proneural wave と離散モデル

この節では, Proneural wave (PW) と先行研究 [9] の離散モデルについて説明する. ショウジョウバエ成虫脳を構成する神経細胞の大部分は幼虫期に形成される. 視覚中枢を構成する神経細胞は 3 齢幼虫期にその数を飛躍的に増加させる. 幼虫期において, 視覚中枢は半球状の構造をしており, その表面は神経上皮細胞 (NE) と呼ばれる一層の上皮細胞群に



(a)



(b)

図 1: (a) Proneural Wave が medial 側から lateral 側に進行する様子．3 齢幼虫初期 (左)，中期 (中央)，後期 (右) の視覚中枢．緑色が神経上皮細胞 (NE)，青色が分化のトリガー，Letahl of Scute (L'sc) を発現している NE，マゼンタ色が神経幹細胞 (NB) を表す．発生の進行と共に Proneural Wave は medial 側 (左) から lateral 側 (右) に進行する．(A', B', C') は L'sc と神経幹細胞のみの発現を示す．(b) 側方抑制とその連続化の模式図．DI が Delta を表し，N が Notch を表す．

覆われる (図 1 (緑色の領域))．次にこれら NE は神経幹細胞 (NB) へと分化する (図 1 (マゼンダ色の領域))．この NE から NB への分化は medial 側から lateral 側へと一定の方向性をもって進行する (図 1)．この時空間的に制御された NE から NB への分化の伝搬を Proneural wave と呼ぶ．この分化の波は，ショウジョウバエの脳の構造を作る上で欠かせない働きをしている [7]．

近年，生物学的実験や数理モデルとの相補的な研究から，PW における主要な働きをもつシグナルやその相互作用などの伝搬機構が明らかになりつつある [8, 9, 10, 11]．中でも，上皮成長因子 (EGF) と Delta/Notch シグナルという細胞間で情報を伝達する物質が主要なものとして挙げられる [7, 9]．Delta/Notch シグナルは，ある細胞で分化度を表す AS-C 遺伝子が発現すると，その細胞の周りの細胞の AS-C の発現を抑制する働きがある (側方抑制) (図 1(b)(左))．この側方抑制の効果によって，複眼原基では分化している細胞と未分化の細胞が互い違いに形成され，この非一様なパターンは，ごま塩パターンと呼ばれる．2016 年に佐藤等は，Delta/Notch シグナルの PW の伝搬機構における働きを調べるために，EGF，Notch，AS-C の 3 種のシグナル経路の相互作用を取り入れた数理モデルを提案した [9]：

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{\partial E}{\partial t} &= d_e \Delta E - k_e E + a_e A (A_0 - A), \\ \frac{dN_{i,j}}{dt} &= -k_n N_{i,j} + d_t \sum_{j \in \Lambda_i} D_{l,m} - d_c N_{i,j} D_{i,j}, \\ \frac{dD_{i,j}}{dt} &= -k_d D_{i,j} + a_d A_{i,j} (A_0 - A_{i,j}), \\ \frac{dA_{i,j}}{dt} &= e_a (A_0 - A_{i,j}) \max\{E_{i,j} - N_{i,j}, 0\}, \end{cases} \quad x \in \Omega, t > 0,$$

ここで、時刻は  $t > 0$  で、計算領域は  $L, L_y$  を正の数として、 $\Omega = [0, L] \times [0, L_y]$  であり、 $E = E(x, y, t)$  は EGF リガンドの濃度とシグナルの複合的な変数、 $N_{i,j} = N_{i,j}(t)$ 、 $D_{i,j} = D_{i,j}(t)$  と  $A_{i,j} = A_{i,j}(t)$  は、 $i, j$  番目の細胞領域 ( $\Omega$  を格子上に分割したときの正方形領域) における、Notch のシグナル量と Delta の発現量、AS-C の発現度とし、 $d_e, k_e, a_e, k_n, d_t, d_c, k_d, a_d, e_a$  は正定数である。また、添え字なしの場合の未知変数は、各細胞がもつ値を領域全体へと結合した量、 $E_{i,j}$  は 1 つの細胞内の  $E$  の平均の量とする。

佐藤等の数理モデルは PW やその変異体の実験結果に対して非常によい再現性をもつことが報告されたが、細胞一つと数値計算上の空間分割が一致してはいなくてはならないという、理論的な不整合性がある。また、PW とごま塩パターンを進行波解として特徴付けることを動機に、このモデルを連続化する方法を考えた。

## 2.2 連続化モデルの提案

先行研究 [9] の空間離散モデルの連続化において以下を仮定した：

(A1) ある一つの細胞領域の中においても、Notch と Delta、AS-C には空間的な分布がある。

(A2) 周りの細胞内にある Delta からの側方抑制の影響力は、周りの細胞の特定の領域内にある Delta の積分量によって決まる ( 図 1(b) ) 。

これらの仮定をもとに、(1) を以下のように連続化した：

$$(2) \quad \begin{cases} \frac{\partial E}{\partial t} = d_e \Delta E - k_e E + a_e A(A_0 - A), \\ \frac{dN}{dt} = -k_n N + d_t \chi_c * D - d_c N D, \\ \frac{dD}{dt} = -k_d D + a_d A(A_0 - A), \\ \frac{dA}{dt} = e_a (A_0 - A) \max\{E - N, 0\}, \end{cases} \quad x \in \Omega, t > 0.$$

ここで、 $\chi_c * D = \int_{\Omega} \chi_c(x)(x-y)D(y,t)dy$  と定義し、積分核  $\chi_c$  はステップ関数で、中心  $x$  で半径  $r$  の円  $B(x,r)$  を用いて、

$$\chi_c(x)(y) = \begin{cases} 1 & \text{if } y \in c(x), \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases}$$

$$c(x) = B(x, r + \sigma) \setminus B(x, r),$$

と定義する。ここで、 $r$  は細胞一つの直径に対応するパラメーターで、 $\sigma$  は Delta が Notch に影響を及ぼす範囲に対応するパラメーターであり、Delta の Notch への影響が細胞膜近傍に限定される場合は、 $\sigma$  は十分小さい定数である。 $y \in [0, L_y]$  に対して  $[0, y]$  上では斉次 Neumann 境界条件、 $[L, y]$  では斉次 Dirichlet 境界条件を課し、 $x \in [0, L]$  に対して  $[x, 0] \cup [x, L_y]$  上では、周期境界条件を課す。

## 2.3 数値計算結果

連続化モデル (2) の数値計算を行った。図 2 は、(2) の二次元領域における数値計算結果である。図 2(a) では、野生型の PW が時間の経過とともに進行していく様子が観察される。さらに、EGF 式内の AS-C からの活性作用のパラメーター  $a_e$  を順に、小さくすることで、図 2(b),(c) に示されるように、ストライプパターンやごま塩パターンに対応するパターンが

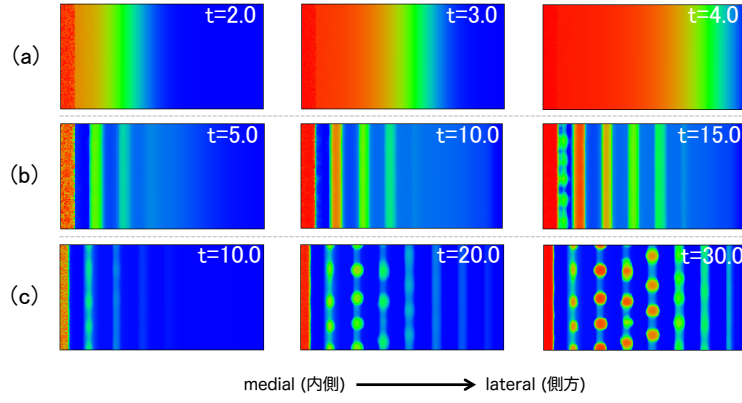


図 2: 二次元領域  $\Omega$  における (2) の  $A$  の数値計算結果．赤色が高濃度，青色が低濃度を表す．パラメータは  $d_e = 2.0, k_e = 1.0, k_n = 3.0, d_t = 2.0, d_c = 0.5, k_d = 1.5, a_d = 1.0, e_a = 10.0, A_0 = 1.0, r = 1, \sigma = 0.25$  となっている．(a)  $a_e = 2.0$ , PW モード．(b)  $a_e = 0.8$ , ストライプモード．(c)  $a_e = 0.5$ , ごま塩モード．

得られた．これらのパターンは離散モデルを用いた先行研究 [9] で報告されたパターンに対応するものである．図 2 の数値計算結果から，パラメータ  $a_e$  が PW のモードから，ごま塩のモードへと変化させる分岐パラメータであると予想できる．

数値計算と数理モデリングの観点から，波の長さとして，積分核  $\chi_c$  に以下のような関係があることがわかった．簡単のために，一次元の場合ごま塩パターンを考える．一次元のごま塩パターンで，分化している領域と，分化していない領域をそれぞれ  $l_{NB}, l_{NE}$  とすると，積分核  $\chi_c$  の  $r$  と  $\sigma$  に対して，おおよそ

$$\begin{cases} l_{NB} = r \\ l_{NE} = r + \sigma \end{cases}$$

がなりたつ．この関係式から，実際の生体内の NB の大きさとその間にある未分化の NE の大きさを数理モデルに適用して，数値計算や数理解析を行うことができる．

## 2.4 細胞分裂と細胞増殖の記述

連続モデルの利点として，細胞分裂の記述の簡易さがあげられる．空間方向が連続のモデルでは，

$$\begin{aligned} & \text{細胞分裂} = \text{領域の拡大}, \\ & \text{細胞増殖 (細胞自身の拡大・縮小)} = \text{積分核の拡大・縮小変換}, \end{aligned}$$

とみなすことができる．離散モデルでは，細胞一つを，どのタイミングで，どの方向に分裂されるのかということがしばしば問題になるようであるが，連続モデルではそれらを考慮せずに，細胞分裂の効果を導入することができる．ショウジョウバエの視覚中枢では，神経上皮細胞 (NE) の細胞分裂によって，視覚中枢表面の大きさが成長する．NE において細胞分裂が行われたとしても，波面が歪むことなく一様に進むことが視覚中枢形成において重要な働きをしており，その機構を調べることが必要となっている．これらを踏まえて，我々はモデル (2) において，

$$\Omega = [0, L(t)] \times [0, L_y], \quad L(t) = L_0 + L_x(1 - e^{-ct})$$

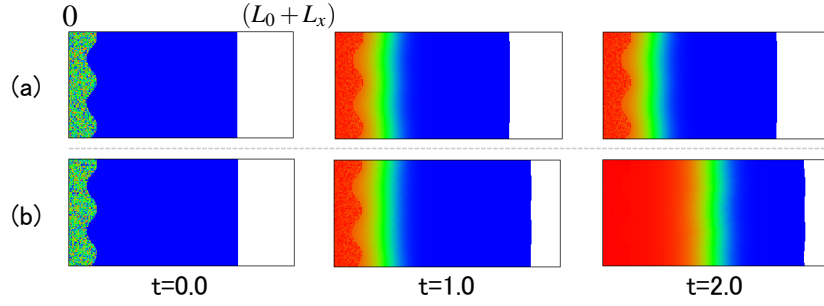


図 3: 二次元領域  $\Omega$  における (2) と (3) の  $A$  の数値計算結果．赤色が高濃度，青色が低濃度を表す．パラメータは  $a_e = 5.0$  で，図 2 と同じになっている．(a)  $c = 0.1$  のときの数値計算結果．(b)  $c = 1.0$  のときの数値計算結果．

として，領域を  $x$  方向だけ増やして数値計算を行い解の振る舞いを観察した．ここで，パラメータ  $c$  は細胞分裂による領域の拡大の速さに関するパラメータである．細胞分裂は NB の領域では行われないので，ある閾値  $t_h$  を導入し， $A(x, t) \geq t_h$  を満たす  $x$  の領域では数理モデル (2) を計算し， $A(x, t) < t_h$  を満たす  $x$  の領域では， $\tilde{x} = (L/L(t))x$  と変数変換をして，

$$(3) \quad \begin{cases} \frac{\partial \tilde{E}}{\partial t} = d_e \left( \left( \frac{L}{L(t)} \right)^2 \tilde{E}_{xx} + \tilde{E}_{yy} \right) - k_e \tilde{E} + a_e \tilde{A} (A_0 - \tilde{A}), \\ \frac{d\tilde{N}}{dt} = -k_n \tilde{N} + \frac{d_t L(t)}{L} \tilde{\chi}_c * \tilde{D} - d_c \tilde{N} \tilde{D}, \end{cases} \quad \tilde{x} \in [0, L], t > 0,$$

を計算することで，細胞分裂の効果を導入した．ここで， $\tilde{\chi}_c(\tilde{x}) = \chi_c(L(t)\tilde{x}/L)$  であり， $\tilde{D}$  と  $\tilde{A}$  に関しては (2) と同じである．この数値計算結果が，図 3 である．図 3 の左図のように，初期値を  $y$  方向に関して，波打つような形で与えても，PW の波面がまっすぐなまま分化が伝搬していることが観察された．

### 3 1 変数非局所発展方程式の Planar 進行波解

#### 3.1 1 次元進行波解の存在

PW の数理モデルや現象を動機として，合成積の非局所相互作用による Planar 進行波解を調べる．最初からシステムを考えるのは難しいと予想されるため，以下の 1 変数非局所発展方程式の Planar 進行波解を解析する：

$$(4) \quad \begin{cases} u_t &= K * u - u + f(u), \quad x \in \mathbb{R}^2, t > 0 \\ u(x, 0) &= u_0(x), \quad x \in \mathbb{R}^2 \end{cases}$$

ここで， $K$  は

$$\int_{\mathbb{R}^2} K(x) dx = 1, \quad K = K(|r|) > 0, \quad \text{for all } r = \sqrt{x^2 + y^2}$$

を満たす積分核で， $K * u = \int_{\mathbb{R}^2} K(x - y)u(y, t) dy$  は  $\mathbb{R}^2$  上の合成積， $f$  は単安定もしくは双安定でなめらかな関数である．合成積  $K$  の典型例は，ガウス核で  $K = e^{-(x^2+y^2)}/\pi$  であり，単安定の非線形項は本講究録では

$$(5) \quad \begin{aligned} f(u) &= u(1 - u), \\ f(u) &= u(1 - u^2), \end{aligned}$$

とする [5] . また双安定の非線形項は

$$f(u) = u(1 - u)(u - \theta), \quad \theta \in (0, 1)$$

と定義する [1] .

非局所発展方程式の 1 次元進行波解については解析が進められている . (4) の Planar 進行波解の存在の証明に用いるので , その先行研究の結果について紹介する . 反応拡散系モデルの拡張や , 生物の分散や移動の記述として以下の非局所発展方程式が調べられている :

$$(6) \quad \begin{cases} u_t = \int_{\mathbb{R}} J(x - y)u(y, t)dy - u + f(u), & \text{in } \mathbb{R} \times \{t > 0\}, \\ u(\cdot, 0) = u_0 & \text{in } \mathbb{R} \times \{t = 0\}, \end{cases}$$

ここで ,  $J$  はなめらかな正値な偶関数で ,  $J \in L^1(\mathbb{R})$  である .

$f$  が (5) のような単安定の場合 , [2, 3, 5] によって , (6) における進行波解の存在が報告されている . 1 次元進行波解のために ,

$$U(x - ct) = u(x, t), \quad c > 0$$

を用いて (6) を動座標変換し , 動座標上で以下の方程式の解を考える ,

$$(7) \quad \begin{cases} cU' & = J * U - U + f(U), & \text{in } \mathbb{R}, \\ U(-\infty) & = 1, \\ U(+\infty) & = 0. \end{cases}$$

以下を仮定する :

$$(H1) \quad J(x) \in C^1(\mathbb{R}), \quad J(x) = J(-x) \geq 0, \text{ for all } x, \quad \int_{\mathbb{R}} J(x)dx = 1, \quad J' \in L^1(\mathbb{R})$$

$$(H2) \quad \exists \lambda > 0, \quad \int_{\mathbb{R}} J(x)e^{\lambda x} dx < +\infty$$

[5] より 1 次元進行波解の存在定理を以下のように引用する :

**Theorem 3.1.** ([5, Theorem 1.1]) (H1) と (H2) を仮定し ,  $f$  は単安定とする . このとき , ある  $c^* > 0$  が存在し , すべての  $c \geq c^*$  に対して , (7) の単調増加関数  $U \in C^1(\mathbb{R})$  を解としてもつ .

$f$  が双安定の場合 , [1, 4] によって , (6) における進行波解の存在が報告されている . 以下を仮定する :

$$(A1) \quad J(x) \in C^1(\mathbb{R}), \quad J \geq 0, \quad J(x) = J(-x), \quad \int_{\mathbb{R}} J(x)dx = 1, \quad J' \in L^1(\mathbb{R})$$

$$(A2) \quad \int_{\mathbb{R}} J(x)|x|dx < \infty$$

さらに , 弱形式を与えておく :

$$(P_w) \quad \int_{\mathbb{R}} [J * U - U + f(U)]\phi - c \int_{\mathbb{R}} U\phi' = 0, \quad \phi \in C_0^\infty(\mathbb{R})$$

このとき , 一次元上の進行波解の存在定理を , [1] より以下のように引用する :

**Theorem 3.2.** ([1]) (A1) と (A2) を仮定し ,  $f$  は双安定と仮定する . このとき ,  $(P_w)$  の弱解  $(U, c)$  が存在し ,  $f(u)$  に依存する  $r \geq 0$  に対して ,  $U \in C^{1+r}(\mathbb{R})$  となり , 単調増加となる . さらに , もし  $V$  が速度  $c'$  の他の解とすると ,  $c = c'$  と  $V(x) = U(x + p)$  がある  $p \in \mathbb{R}$  に対して成り立つ .

空間 2 次元における非局所発展方程式の Planar の進行波解の存在については,  $f$  が単安定の場合で, 積分核が

$$J(x) = \prod_{j=1}^N J_j(x_j),$$

で, 各  $J_j(x_j)$  が (H1) と (H2) を満たす場合に, [6] で報告されている. 証明は, 一次元に帰着することで, 示すことができる.

### 3.2 Planar 進行波解の存在

(6) における一次元進行波解の存在を仮定することで, (4) の Planar 進行波解の存在を証明することができる. 最初に Planar 進行波解による動座標変換を, 任意の  $y \in \mathbb{R}$  に対して以下のように行う:

$$U(x - ct) = u(x, y, t).$$

すると,  $f$  が (5) の単安定の場合, (4) は以下の方程式に書き換えられる:

$$(P) \quad \begin{cases} cU' &= \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} K(\sqrt{z_1^2 + z_2^2}) U(x - z_1 - ct) dz_1 dz_2 - U + f(U), & \text{in } \mathbb{R} \\ U(-\infty) &= 1 \\ U(+\infty) &= 0 \end{cases}$$

Planar 進行波解の存在定理のために, 正值な球対象関数  $K$  に対して, 以下の関数を定義する:

$$(8) \quad J(x) := \int_{|x|}^{\infty} \frac{2rK(r)}{\sqrt{r^2 - x^2}} dr.$$

**Theorem 3.3.**  $f$  は単安定だとし,  $K = K(x, y)$  は正值な球対象関数で,  $K$  に対して (8) で定義された関数  $J$  が (H1) と (H2) を満たすと仮定する. このとき, ある定数  $c^* > 0$  が存在して, 全ての  $c \geq c^*$  に対して, (P) に対して, 単調増加関数  $U \in C^1(\mathbb{R})$  を解として持つ.

*Proof.* 一次元の問題 (7) に帰着させる.  $U(x - ct)$  を問題 (7) に代入させると,

$$cU' = \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} K(\sqrt{z_1^2 + z_2^2}) U(x - z_1 - ct) dz_1 dz_2 - U + f(U)$$

を得る. 積分核の項は以下のように計算することができる:

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} K(\sqrt{z_1^2 + z_2^2}) U(x - z_1 - ct) dz_1 dz_2 &= \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} K(\sqrt{z_1^2 + z_2^2}) dz_2 U(x - z_1 - ct) dz_1 \\ &= \int_{\mathbb{R}} \int_{|z_1|}^{+\infty} \frac{2rK(r)}{\sqrt{r^2 - z_1^2}} dr U(x - z_1 - ct) dz_1 \\ &= J * U. \end{aligned}$$

したがって,  $J$  が (H1) と (H2) を満たしていれば, 定理 3.1 より, Planar の進行波解の存在が示せる.  $\square$

同様の計算で, 非線形項  $f$  が双安定の場合についても, Planar の進行波解の存在を示すことができる. まず動座標変換した式は

$$\begin{cases} cU' &= \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} K(\sqrt{z_1^2 + z_2^2}) U(x - z_1 - ct) dz_1 dz_2 - U + f(U), & \text{in } \mathbb{R} \\ U(-\infty) &= 1 \\ U(+\infty) &= -1 \end{cases}$$

とかける.

**Theorem 3.4.**  $f$  は双安定だとし,  $K = K(x, y)$  は正值な球対象関数で,  $K$  に対して (8) で定義された関数  $J$  が (A1) と (A2) を満たすとする. このとき,  $(P_w)$  の弱解  $(U, c)$  が存在し,  $f(u)$  の関数クラスに依存する  $r \geq 0$  に対して,  $U \in C^{1+r}(\mathbb{R})$  となる. さらに, もし  $V$  が速度  $c'$  の他の解とすると,  $c = c'$  と  $V(x) = U(x + p)$  がある  $p \in \mathbb{R}$  に対して成り立つ.

### 3.3 Planar 進行波解の安定性

Planar 進行波解に  $y$  方向に摂動を与えたときの安定性を考える. Planar 進行波解の安定性について, 形式的な計算から説明する. (4) において, 非線形項を十分なめらかな関数  $f(u)$  で置き換えた問題に対して, 一次元進行波解  $\Phi(x)$  が存在し,

$$(9) \quad 0 = (J * \Phi)(z) + c\Phi_z + f(\Phi), \quad z \in [-\infty, \infty].$$

を満たすとする. ここで,  $-\Phi$  の項は  $f(\Phi)$  の項へ含めて書き,  $J$  は積分核  $K$  に対して (8) で定義された関数である. この安定性を考える. つまり,

$$u(t, x_1, x_2) = \Phi(x_1 - ct) + v(t, x_1 - ct, x_2)$$

とおく. ここで,  $v$  は  $x_2$  方向に依存する十分小さい摂動項である. これは,  $x_2$  方向に  $\Phi$  を並べるときに, 少しずらすことを考えて,

$$(10) \quad \Phi(x_1 - ct - b(t, x_2)) = \Phi(x_1 - ct) - \Phi_z(x_1 - ct)b(t, x_2) + \dots$$

と展開することから類推される. (4) に代入し, 線形化を行うと,

$$-c\Phi_z - cv_z + v_t = (J * \Phi) + (K * v) + f(\Phi) + f'(\Phi)v + G$$

ここで,  $G \leq O(|v^2|)$  である. したがって, (9) を代入すれば,

$$v_t = (K * v) + cv_z + f'(\Phi)v + G$$

を得る. 形式的に  $G$  を無視して,  $x_2$  方向についてフーリエ変換を

$$\mathcal{F}_2[v](\xi_2) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} v(x_1, x_2) e^{-i\xi_2 x_2} dx_2$$

として,  $\hat{v} = \mathcal{F}_2[v](x_1, \xi_2)$  とおく. この表記を用いると

$$(11) \quad \hat{v}_t = \mathcal{F}_2[K * v] + c\hat{v}_z + f'(\Phi)\hat{v}$$

を得る. 合成積の項

$$\mathcal{F}_2[K * v] = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \left( \int_{\mathbb{R}^2} K(|y|)v(x - y)dy_1 dy_2 \right) e^{-i\xi_2 x_2} dx_2.$$

を計算する. まず, (10) の計算から, 形式的に  $v(t, x_1, x_2) = \alpha(x_1 - ct)\beta(t, x_2)$  としよう. このとき,

$$K * v = \int_{\mathbb{R}^2} K(|y|)\alpha(z - y_1)\beta(t, x_2 - y_2)dy_1 dy_2 = \int_{\mathbb{R}^2} \alpha(z - y_1)(K_2 * \beta)_2(t, y_1, x_2)dy_1,$$

ここで,  $K_2 = K_2(y_2; y_1) = K(\sqrt{y_1^2 + y_2^2})$  である. よって,

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_2[K * v](\xi_2) &= \int_{\mathbb{R}} \alpha(z - y_1) \mathcal{F}_2[(K_2 * \beta)_2](t, y_1, \xi_2) dy_1 \\ &= \int_{\mathbb{R}} \alpha(z - y_1) \sqrt{2\pi} \hat{K}_2(\xi_2; y_1) \hat{\beta}(t, \xi_2) dy_1 \\ &= \sqrt{2\pi} \hat{\beta}(t, \xi_2) (\alpha * \hat{K}_2(\xi_2; \cdot))(z). \end{aligned}$$



したがって, (11) に  $\hat{v}(t, z, \xi_2) = \alpha(z)\hat{\beta}(t, \xi_2)$  を代入して,

$$\alpha\hat{\beta}_t(t, \xi_2) = \hat{\beta}(t, \xi_2) \left( \sqrt{2\pi}(\alpha * \hat{K}_2(\xi_2; \cdot))(z) + c\alpha_z + f'(\Phi)\alpha \right).$$

$\beta^*(\xi_2)$  を固有値  $\lambda(\xi_2)$  に対する固有関数として,  $\hat{\beta}(t, \xi_2) = e^{\lambda(\xi_2)t}\beta^*(\xi_2)$  とすると,

$$\lambda(\xi_2)\alpha = \sqrt{2\pi}(\alpha * \hat{K}_2(\xi_2; \cdot))(z) + c\alpha_z + f'(\Phi)\alpha$$

となる. (10) の計算より,  $\alpha(z) = \Phi_z(z)$  のときが重要だから,

$$\lambda(\xi_2)\Phi_z = \sqrt{2\pi}(\Phi_z * \hat{K}_2(\xi_2; \cdot))(z) + c\Phi_{zz} + f'(\Phi)\Phi_z.$$

摂動がない場合, Planar 進行波解は平行移動するので,  $\lambda(0) = 0$  を得る.  $\lambda(0) = 0$  は,  $0 = \sqrt{2\pi}(\Phi_z * \hat{K}_2(0; \cdot))(z) + c\Phi_{zz} + f'(\Phi)\Phi_z$  に同値なので,

$$\lambda(\xi_2)\Phi_z = \sqrt{2\pi}(\hat{K}_2(\xi_2; \cdot) - \hat{K}_2(0; \cdot)) * \Phi_z$$

を得る.  $\Phi_z$  を両辺に掛けて,  $\mathbb{R}$  上で積分して整理すれば,

$$\lambda(\xi_2) = \frac{\sqrt{2\pi}\langle (\hat{K}_2(\xi_2; \cdot) - \hat{K}_2(0; \cdot)) * \Phi_z, \Phi_z \rangle_{L^2(\mathbb{R})}}{\|\Phi_z\|_{L^2(\mathbb{R})}^2}$$

となる. 最後に  $z$  方向にフーリエ変換すれば, パーセバルの等式より,

$$(12) \quad \lambda(\xi_2) = \frac{\sqrt{2\pi}\langle \hat{K}(\xi_2; \cdot) - \hat{K}(0; \cdot), \hat{\Phi}_z^2(\cdot) \rangle_{L^2(\mathbb{R})}}{\|\Phi_z\|_{L^2(\mathbb{R})}^2}$$

を得る. ここで,  $\hat{K} = \mathcal{F}[K](\xi_2; \xi_1)$  は  $K$  の  $\mathbb{R}^2$  上のフーリエ変換,  $\hat{\Phi}_z$  は  $\Phi_z(z)$  の  $\mathbb{R}$  上フーリエ変換である. (12) を用いると, 固有値  $\lambda(\xi_2)$  の正負は, 任意の  $\xi_1$  に対する  $\hat{K}(\xi_2; \xi_1) - \hat{K}(0; \xi_1)$  の符号によって与えられる. 例えば, 積分核  $K$  がガウス核であるときは, そのフーリエ変換を計算し,  $\xi_1$  を任意にとり,  $\xi_2$  の関数とみると

$$\hat{K}(\xi_2; \xi_1) - \hat{K}(0; \xi_1) = \frac{e^{-\frac{\xi_1^2}{D}}}{2\pi} \left( e^{-\frac{\xi_2^2}{D}} - 1 \right) \leq 0.$$

したがって, 積分核がガウス核の場合には, 任意の  $\xi_2 \in \mathbb{R}$  に対して,  $\lambda(\xi_2) < 0$  となり, Planar 進行波解は安定だということが示される. 一般にフーリエ変換が単調減少である積分核に関しては Planar 進行波解は安定であることが示唆された.

## 4 まとめと展望

本講究録では, まず第2章で, 適当な積分核  $\chi_c$  を用いることで, 離散モデルを連続化する方法を提案した. 細胞間相互作用である Delta/Notch シグナルを, 積分核を用いることで連続モデルで記述し, 空間メッシュに依存しない, 離散的な解の挙動を再現することに成功した. このモデリングでは, 積分核の形状を楕円型にしたり, 領域の形状や場所に依存して形状を変化させることで, 異方性を与えることができると考えている. また, この手法では, 細胞の形状を計測し, 実測値に基づいた平均の形を積分核に導入することができる. 対象としている現象に対して, 積分核を選択・変化させればよいので, 汎用性の高い方法だと考えている.

また, 連続化の利点として, 細胞分裂の導入の簡易さについて紹介した. 連続モデルの場合, 細胞分裂を領域の拡大・縮小という形で導入できるので, 解析的にも取り扱いがしやすい

いように思われる．図 3 にあるように，NE の領域で領域を拡大しても，PW は波面を歪ませずに，伝搬していく．また，実際のショウジョウバエでの視覚中枢は，球面の形をしているので，さらなる応用として，曲面上の数理モデルを構築し，数値計算を行う予定である．

第 3 章では，非局所発展方程式における Planar 進行波解の解析として，その存在証明と安定性の形式的な計算を行った．安定性に関しては，今回導出した公式から，一次元上の進行波と積分核の形状に依存していることが予想される．この公式から，ガウス核の場合には planar 進行波解が安定であることが示唆された．今後はこの形式計算の正当化と，ガウス核以外の積分核の planar 進行波解の安定性を調べるのが課題である．これらの発展からより詳細な安定性への条件がでると考えられる．

## 参考文献

- [1] Bates, P. W., Fife, P. C., Ren, X., Wang, X.: Traveling Waves in a Convolution Model for Phase Transitions. *Arch. Rational Mech. Anal.* **138**, 105–136 (1997)
- [2] Schumacher, *Travelling-front solutions for integro-differential equations. I.*, *J. Reine Angew. Math.* **316**, 54-70 (1980)
- [3] J. Carr, A. Chmaj, *Uniqueness of travelling waves for nonlocal monostable equations*, *Proc. Am. Math. Soc.* **132**, 2433-2439 (2004)
- [4] X. Chen, *Existence, uniqueness and asymptotic stability of traveling waves in nonlocal evolution equations*, *Adv. Diff. Eqns*, **2**, 125-160 (1997)
- [5] Coville, Dupaigne, *On a non-local equation arising in population dynamics*, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh Sect.* **137A**, 727-755 (2007)
- [6] Huang, Mei, Wang, *Planar Traveling Waves For Nonlocal Dispersion Equation With Monostable Nonlinearity*, *Discrete Contin. Dyn. Syst. A*, **32**, 3621-3649 (2011)
- [7] M. Sato, T. Suzuki, Y. Nakai, *Waves of differentiation in the fly visual system*, *Developmental Biology*, Vol. 380, pp. 1-11 (2013)
- [8] T. Yasugi, D. Umetsu, S. Murakami, M. Sato and T. Tabata, *Development*, *Drosophila optic lobe neuroblasts triggered by a wave of proneural gene expression that is negatively regulated by JAK/STAT*, Vol. 135, pp.1471-1480 (2008)
- [9] M. Sato, T. Yasugi, Y. Minami, T. Miura, and M. Nagayama, *Notch-mediated lateral inhibition regulates proneural wave propagation when combined with EGF-mediated reaction diffusion*, *Proc Natl Acad Sci USA Published online*, pp. E5153-E5162 (2016)
- [10] 田中吉太郎, 八杉徹雄, 佐藤純, 長山雅晴, 栄伸一郎, *分化の波のノイズ抑制機構に対する数理モデリングと実験からのアプローチ*, *計算工学講演会論文集* Vol. 22 (2017 年)
- [11] Y. Tanaka, T. Yasugi, M. Nagayama, M. Sato, and Shin-Ichiro Ei, *JAK/STAT guarantees robust neural stem cell differentiation by shutting off biological noise*, Submitted to *Scientific reports*.