球面上における分化の波の数値計算

○石井宙志 (Hiroshi Ishii)* 　栄伸一郎 (Shin-Ichiro Ei)†
佐藤純 (Makoto Sato)‡ 　八杉徹雄 (Tetsuo Yasugi)‡

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ており，記述する数理モデルの 1 つとして合成積を用いた数理モデルが提案されている．これまでの数理モデルは技術的困難もあり平面上でのみ考察されてきたが, 実際のショウジョウバエの視覚中枢系は球面上に配置されていると考えられることから, 本講演ではより現実的な問題を考えるために球面上における数値計算法を説明し，現象の再現を試みる．

1　はじめに

ショウジョウバエは人間と脳の構造が類似しており，遺伝子操作が簡単であることから，生物学的実験に良く用いられる．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研究は数多くの重要な知見を生み出してきた．その中で，ショウジョウバエの視覚中枢形成時に，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ている．この現象は proneural wave（以降，PW）と呼ばれ，人間の脳の形成過程を理解する上で重要な現象である [3, 9]．2016 年，佐藤らにより平面上において連続系と離散系を組み合わせた PW の数理モデルが提案され，得られていた実験結果と比較して再現度が良いことが報告された [4, 7, 8]．また，離散部分が含まれる数理モデルでは現象やパターンの形成機構を解析的に調べるには困難なことが多いため，現在では離散系を合成積を用いることで連続化した数理モデルが提案されている [6]．

これまでの数理モデルは技術的困難もあり，平面上でのみ考察されてきた．しかし，ショウジョウバエの視覚中枢系は球面上に配置されていると考えられることから，より現実的な数理モデルを構成するためには球面上で考えるのが妥当であり，球面上で数値計算する方法を考える必要があった．2018 年，Slevinsky らは固有値・固有関数を用いるスペクトル法を用いて，球面上の合成積を含めた反応拡散方程式が数値計算できることを示した [1, 5]．これにより，球面上における PW の数理モデルの数値計算が可能になった．

本稿では球面上での数値計算法の 1 つとして，上記のスペクトル法について言及し，第 2 章においてスペクトル法に関するアイデアを紹介する．また，第 3 章では球面上における合成積を数値計算する方法について説明する．さらに一例として，第 4 章では PW に関する数理モデルについて説明し，球面上における数値計算結果を示す．

2　球面上のスペクトル法について

この節では単位球面 $\mathbb{S}^2$ 上での拡散方程式を例にとり，スペクトル法について説明する．

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta_{\mathbb{S}^2} u \quad \text{in } \mathbb{S}^2 \tag{1}$$

*北海道大学大学院 理学院数学専攻　 E-mail：hiroshi-ishii@eis.hokudai.ac.jp
†北海道大学大学院 理学研究院数学部門
‡金沢大学 新学術創性研究機構 数理神経科学ユニット

を考える．ただし，$x\in\mathbb{S}^2$ は球面座標系 $(\lambda,\theta)\in(-1,1)\times(0,2\pi)$ を用いて，$x=(\sqrt{1-\lambda^2}\cos\theta, \sqrt{1-\lambda^2}\sin\theta,\lambda)$ と表すことにする．このとき，$\mathbb{S}^2$ 上のラプラス・ベルトラミ作用素 $\Delta_{\mathbb{S}^2}$ は以下のように表される：

$$\Delta_{\mathbb{S}^2}u=\frac{1}{1-\lambda^2}\frac{\partial^2 u}{\partial\theta^2}+\frac{\partial}{\partial\lambda}\left\{(1-\lambda^2)\frac{\partial u}{\partial\lambda}\right\}.$$

作用素 $\Delta_{\mathbb{S}^2}$ の固有関数として球面調和関数 $Y_l^m=Y_l^m(\lambda,\theta)$ $(l=0,1,2\cdots,|m|\leq l)$ が知られており，本稿では以下のように定める．

$$\begin{aligned}
Y_l^m(\lambda,\theta)&:=\frac{C_l^{|m|}}{\sqrt{2\pi}}e^{im\theta}P_l^{|m|}(\lambda),\\
P_l^m(\lambda)&:=\frac{1}{2^l l!}(1-\lambda^2)^{m/2}\frac{d^{m+l}}{d\lambda^{m+l}}\left[(\lambda^2-1)^l\right],\quad (m\geq 0),\\
C_l^m&:=\sqrt{\left(l+\frac{1}{2}\right)\frac{(l-m)!}{(l+m)!}},\quad (m\geq 0).
\end{aligned}$$

$P_l^m(\lambda)$ はルジャンドル陪関数と呼ばれる特殊関数であり，C_l^m は $C_l^m:=\left(||P_l^m||_{L^2(-1,1)}\right)^{-1/2}$ を満たす定数である．球面調和関数について，以下の性質が知られている．

命題 2.1. ($\Delta_{\mathbb{S}^2}$ と Y_l^m の関係) *[1]*
・ $\Delta_{\mathbb{S}^2}Y_l^m=-l(l+1)Y_l^m$.
・ $\{Y_l^m\}$ は $L^2(\mathbb{S}^2)$ 上の完全な正規直交基底である．

この命題より，$u(t,x)\in L^2([0,\infty)\times\mathbb{S}^2)$ を球面調和関数を用いて展開すると

$$u(t,x)=\sum_{l=0}^{\infty}\sum_{m=-l}^{l}u_l^m(t)Y_l^m(x)\simeq\sum_{l=0}^{M}\sum_{m=-l}^{l}u_l^m(t)Y_l^m(x) \tag{2}$$

と表すことができる．ただし，M は十分大きな自然数であり，$u_l^m(t)=\langle u(t),Y_l^m\rangle_{L^2(\mathbb{S}^2)}$ である．命題 2.1. より (1) を解くためには,

$$0=\frac{\partial u}{\partial t}-\Delta_{\mathbb{S}^2}u\simeq\sum_{l=0}^{M}\sum_{m=-l}^{l}\left\{\frac{du_l^m}{dt}(t)+l(l+1)u_l^m(t)\right\}Y_l^m(x)$$

であることから，(1) は

$$\frac{du_l^m}{dt}=-l(l+1)u_l^m,\quad (l=0,1,2\cdots,M,|m|\leq l)$$

を解く問題に帰着される．このように適切な固有関数系が存在すれば，偏微分方程式を解く問題が常微分方程式を解く問題に簡略化することができる．これがスペクトル法の特徴の 1 つである．

3 球面上における積分核の数値計算について

この章では，以下の発展方程式を数値計算する方法について紹介する：

$$\frac{du}{dt}=K*_{\mathbb{S}^2}u:=\int_{\mathbb{S}^2}K(|x-y|)u(y)d\Omega(y). \tag{3}$$

ただし，$|\cdot|$ は 3 次元ユークリッド距離であり，$K:[0,2]\to\mathbb{R}$，$K(\sqrt{2(1-\cdot)})\in L^1(-1,1)$，$d\Omega$ は $\mathbb{S}^2$ 上の測度とする．まず，ルジャンドル多項式 $P_l(x)=P_l^0(x)$ と球面調和関数との関係について紹介し，(3) をスペクトル法で計算する方法について説明する．

3.1 球面調和関数の性質

球面調和関数には次の加法定理と呼ばれる性質が知られている．

定理 3.1. （球面調和関数の加法定理）*[1]*

$$P_l(x\cdot y)=\frac{4\pi}{2l+1}\sum_{k=-l}^{l}Y_l^k(x)\overline{Y_l^k(y)},\quad (x,y\in\mathbb{S}^2) \tag{4}$$

ただし，$x\cdot y$ は 3 次元ユークリッド内積とする．

(4) を用いることで，$l\geq 0, |m|\leq l, x\in\mathbb{S}^2$ について

$$\begin{aligned}
Y_l^m(x)&=\sum_{k=-l}^{l}\left\langle Y_l^m,Y_l^k\right\rangle_{L^2(\mathbb{S}^2)}Y_l^k(x)\\
&=\sum_{k=-l}^{l}\int_{\mathbb{S}^2}Y_l^m(y)Y_l^k(x)\overline{Y_l^k(y)}d\Omega(y)\\
&=\int_{\mathbb{S}^2}Y_l^m(y)\left(\sum_{k=-l}^{l}Y_l^k(x)\overline{Y_l^k(y)}\right)d\Omega(y)\\
&=\frac{2l+1}{4\pi}\int_{\mathbb{S}^2}Y_l^m(y)P_l(x\cdot y)d\Omega(y)
\end{aligned}$$

となる．したがって，

$$Y_l^m(x)=\frac{2l+1}{4\pi}\int_{\mathbb{S}^2}Y_l^m(y)P_l(x\cdot y)d\Omega(y) \tag{5}$$

を得る．(5) は球面調和関数の積分表示として知られている．最後にルジャンドル多項式に関して，以下の Func-Hecke の公式が知られている．

定理 3.2. (*Func-Hecke* の公式) *[1]*
$f\in L^1(-1,1)$ とする．このとき，

$$\int_{\mathbb{S}^2}f(x\cdot z)P_l(y\cdot z)d\Omega(z)=2\pi\beta_lP_l(x\cdot y), \tag{6}$$

ただし，$\beta_l=\int_{-1}^{1}f(t)P_l(t)dt$ である．

3.2 合成積のスペクトル法

合成積を含む発展方程式について，スペクトル法を適用する方法について説明する．

$x,y\in\mathbb{S}^2$ のとき，$|x-y|^2=|x|^2-2x\cdot y+|y|^2=2(1-x\cdot y)$ であることから，$\tilde{K}(x\cdot y):=K(|x-y|)=K(\sqrt{2(1-x\cdot y)})$ と定める．このとき，(5) を使うと

$$\begin{aligned}
\int_{\mathbb{S}^2}K(|x-y|)Y_l^m(y)d\Omega(y)&=\int_{\mathbb{S}^2}\tilde{K}(x\cdot y)Y_l^m(y)d\Omega(y)\\
&=\frac{2l+1}{4\pi}\int_{\mathbb{S}^2}\tilde{K}(x\cdot y)\int_{\mathbb{S}^2}Y_l^m(z)P_l(y\cdot z)d\Omega(z)d\Omega(y)
\end{aligned}$$

となるが，積分の順序交換より，

$$=\frac{2l+1}{4\pi}\int_{\mathbb{S}^2}Y_l^m(z)\int_{\mathbb{S}^2}\tilde{K}(x\cdot y)P_l(y\cdot z)d\Omega(y)d\Omega(z)$$

を得る．ここで，(6) を用いることで，

$$\begin{aligned} &= 2\pi\beta_l \frac{2l+1}{4\pi}\int_{\mathbb{S}^2} Y_l^m(z)P_l(x\cdot z)d\Omega(z) \\ &= 2\pi\beta_l Y_l^m(x), \end{aligned}$$

ただし，$\beta_l = \int_{-1}^1 \tilde{K}(t)P_l(t)dt = \int_{-1}^1 K(\sqrt{2(1-t)})P_l(t)dt$ である．したがって，

$$\int_{\mathbb{S}^2} K(|x-y|)Y_l^m(y)d\Omega(y) = 2\pi\beta_l Y_l^m(x) \tag{7}$$

を得る．これにより，(3) を計算するには (2) より，次の常微分方程式を解く問題に帰着される．

$$\frac{du_l^m}{dt} = 2\pi\beta_l u_l^m, \quad (l = 0, 1, 2\cdots, M, |m| \le l)$$

また，K の情報は β_l に含まれていることがわかる．

4　球面上における分化の波の数値計算について

4.1　PW の数理モデル

この節では，PW の数理モデルに関する先行研究を紹介する [4, 6, 8]．近年，生物学的実験や数理モデルとを組み合わせた研究から，PW において主要な働きを持つシグナルや相互作用などの伝搬機構が明らかになりつつある [3, 4, 7, 8]．中でも分化を促進する上皮成長因子（以降，EGF），分化を抑制する Delta/Notch シグナル，分化の度合いを表す転写因子の AS-C が主要なものとして挙げられている．EGF は細胞表面において拡散することにより遠距離に情報伝達をする機能を持つ．Delta/Notch シグナルは，ある細胞で AS-C が発現すると，その周辺の細胞の AS-C の発現を抑制する機能を持つ．細胞間の相互作用と実験的に確認されている性質をもとに，2016 年に佐藤らによって以下の連続系と離散系を組み合わせたモデルが提案された [4].

$$\left\{\begin{array}{lcl} \dfrac{\partial E}{\partial t} &=& d_e\Delta E - k_e E + a_e A(A_0 - A), \\ \dfrac{dN_{i,j}}{dt} &=& -k_n N_{i,j} + d_t \displaystyle\sum_{(l,m)\in\Lambda_{i,j}} D_{l,m} - d_c N_{i,j}D_{i,j}, \\ \dfrac{dD_{i,j}}{dt} &=& -k_d D_{i,j} + a_d A_{i,j}(A_0 - A_{i,j}), \\ \dfrac{dA_{i,j}}{dt} &=& e_a(A_0 - A_{i,j})\max\{E_{i,j} - N_{i,j}, 0\}, \end{array}\right. \qquad x\in\Omega,\ t>0, \tag{8}$$

ここで，時刻 $t > 0$ で，計算領域は L_x, L_y を正の数として，$\Omega = [0, L_x] \times [0, L_y]$ であり，$E = E(x, y, t)$ は EGF の濃度，$N_{i,j} = N_{i,j}(t)$，$D_{i,j} = D_{i,j}(t)$ と $A_{i,j} = A_{i,j}(t)$ は，i, j 番目の細胞領域（Ω を格子上に分割したときの正方領域）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，$d_e, k_e, a_e, k_n, d_t, d_c, k_d, a_d, e_a, A_0$ は正定数である．さらに，$\Lambda_{i,\,j}$ は i, j 番目の細胞領域に隣接する細胞領域の添え字の集合である．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．

(8) は今まで得られた実験結果の再現と整合性があり，さらに新たな現象の存在を示唆し，それが実験により確認されたことから，非常に再現度の良いモデルであると考えられる．一方で，ノイズに対しての脆弱性，離散系であることに起因する解析の困難が問題点として挙

げられた．ノイズに対しての脆弱性に関して，実際の細胞内にあるタンパク質 JAK/STAT にノイズを制御する効果があることから，数理モデルに JAK/STAT の効果を加え，よりノイズに強いモデルが提案された [7, 8, 9]．一方，連続化を行うためには N の時間発展に含まれる第 2 項を空間連続な項にしなければならない．そこで，細胞 1 つの直径を h と考え，隣接する細胞から影響を受ける Delta の範囲の幅を σ と考えることで積分核によって記述できる．これにより，以下の 4 成分系の連続系の数理モデルが提案されている [6]．

$$
\begin{cases}
\dfrac{\partial E}{\partial t} &= d_e \Delta E - k_e E + a_e A(A_0 - A), \\
\dfrac{dN}{dt} &= -k_n N + d_t K * D - d_c N D, \\
\dfrac{dD}{dt} &= -k_d D + a_d A(A_0 - A), \\
\dfrac{dA}{dt} &= e_a (A_0 - A) \max\{E - N - J, 0\}
\end{cases}
\quad \text{in } \Omega \tag{9}
$$

ただし，$J = J(x, y)$ は JAK/STAT の濃度であり，外から与えられているものとする．また，積分核 K は以下のように定める．

$$
K(x) = \begin{cases} 1 & x \in B(x, h+\sigma) \backslash B(x, h), \\ 0 & otherwise. \end{cases} \qquad x \in \mathbb{R}^2
$$

今回は (8) で考えられている問題点を解消した，耐摂動性を有し，連続化されたモデル (9) を球面上で数値計算する．

(a)

(b)

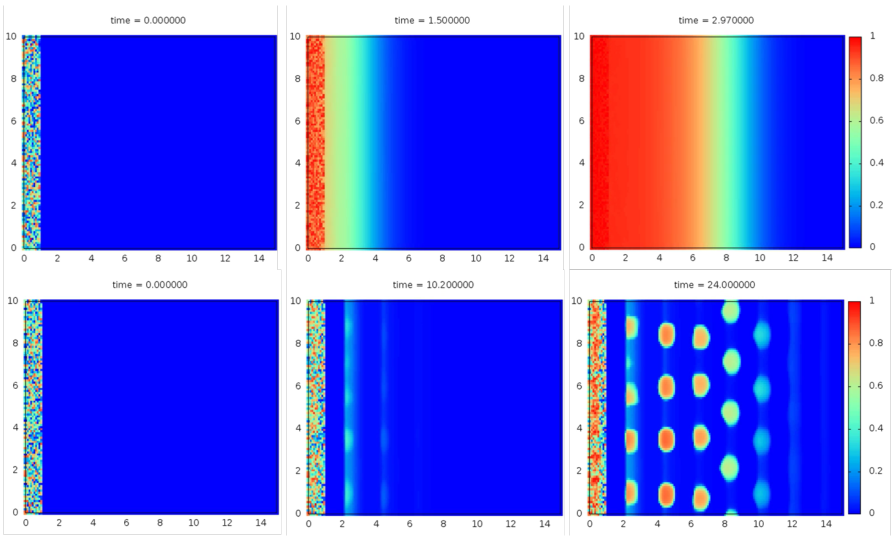

図 1: 2 次元領域 Ω における (9) の A の数値計算結果．左図から右図にかけて時間発展をしており，赤色が高濃度，青色が低濃度を表す．また，x 方向 (左右) は左側が斉次ノイマン条件，右側は斉次ディリクレ条件，y 方向（上下）は周期境界条件である．パラメーターは $d_e = 2.0$, $k_e = 1.0$, $k_n = 3.0$, $d_t = 2.0$, $d_c = 0.5$, $k_d = 1.5$, $a_d = 1.0$, $e_a = 10.0$，$A_0 = 1.0$, $h = 1$, $\sigma = 0.25$，$J \equiv 0$ となっている．(a) $a_e = 2.0$, PW モード．(b) $a_e = 0.5$, ごま塩モード．

4.2　球面上における数値計算結果

以下の方程式の数値計算法について検討する．

$$\begin{cases} \dfrac{\partial E}{\partial t} = d_e \Delta_{r\mathbb{S}^2} E - k_e E + a_e A(A_0 - A), \\ \dfrac{\partial N}{\partial t} = -k_n N + d_t K *_{r\mathbb{S}^2} D - d_c ND, \\ \dfrac{\partial D}{\partial t} = -k_d D + a_d A(A_0 - A), \\ \dfrac{\partial A}{\partial t} = e_a(A_0 - A)\max\{E - N - J, 0\} \end{cases} \quad \text{in } r\mathbb{S}^2$$

ただし，$r\mathbb{S}^2$ は半径 $r > 0$ の球面，K は $K : [0, 2r] \to \mathbb{R}$ の関数であり，

$$K(x) = \begin{cases} 1 & h < x \le h + \sigma \\ 0 & otherwise \end{cases}$$

と置く．このとき，

$$\begin{aligned} \Delta_{r\mathbb{S}^2} &= \frac{1}{r^2}\Delta_{\mathbb{S}^2}, \\ K *_{r\mathbb{S}^2} u &= \int_{r\mathbb{S}^2} K(|x - y|)u(y)d\Omega_r(y) \\ &= r^2 \int_{\mathbb{S}^2} K(r|x - y|)u(y)d\Omega(y) \end{aligned}$$

であるから，$K_r(|\cdot|) := K(r|\cdot|)$ と定めることで，単位球面上での数値計算に帰着する．

$$\begin{cases} \dfrac{\partial E}{\partial t} = \dfrac{d_e}{r^2}\Delta_{r\mathbb{S}^2} E - k_e E + a_e A(A_0 - A), \\ \dfrac{dN}{dt} = -k_n N + d_t r^2 K_r *_{\mathbb{S}^2} D - d_c ND, \\ \dfrac{dD}{dt} = -k_d D + a_d A(A_0 - A), \\ \dfrac{dA}{dt} = e_a(A_0 - A)\max\{E - N - J, 0\}, \end{cases} \quad \text{in } \mathbb{S}^2. \tag{10}$$

方程式 (10) の空間相互作用は第 1 式の EGF の拡散，第 2 式の Delta の合成積の部分だけである．つまりは，E，N の時間発展はスペクトル法で，D，A の時間発展はオイラー法で計算すれば十分であることがわかる．すなわち，

$$E(t, x) = \sum_{l=0}^{\infty}\sum_{m=-l}^{l} E_l^m(t)Y_l^m(x), \qquad N(t, x) = \sum_{l=0}^{\infty}\sum_{m=-l}^{l} N_l^m(t)Y_l^m(x)$$

$$D(t, x) = \sum_{l=0}^{\infty}\sum_{m=-l}^{l} D_l^m(t)Y_l^m(x), \qquad ND(t, x) = \sum_{l=0}^{\infty}\sum_{m=-l}^{l} S_l^m(t)Y_l^m(x)$$

$$A(A_0 - A)(t, x) = \sum_{l=0}^{\infty}\sum_{m=-l}^{l} F_l^m(t)Y_l^m(x),$$

とおくことにより，(10) の第 1 式，第 2 式は各時間ステップにおいて以下の常微分方程式を解く問題に帰着される．

$$\begin{cases} \dfrac{dE_l^m}{dt} = -\left\{\dfrac{d_e}{r^2}l(l+1) + k_e\right\}E_l^m + a_e F_l^m, \\ \dfrac{dN_l^m}{dt} = -k_n N_l^m + 2\pi\beta_l d_t r^2 D_l^m - d_c S_l^m \end{cases} \tag{11}$$

ただし，$\beta_l = \int_{-1}^{1} K_r(\sqrt{2(1-t)})P_l(t)dt$ である．実際に数値計算をすることにより，(図 1) と同様のパターンを球面上でも再現できていることがわかる．(図 2)

5　まとめと展望

第 2 章，第 3 章では球面上のスペクトル法について，簡易的な例で議論を行ったが，球面調和関数の性質を用いることで，合成積を含む反応拡散方程式でも数値計算可能であることがわかる．これにより，多くのモデルが球面上で数値計算可能となり，その一例として第 4 章で分化の波のモデルを数値計算し，今までの結果と整合性があることを示した．実際のショウジョウバエの視覚中枢は球面であると考えられることから，より現象に近いモデルを考えられるようになったといえる．

一方，実現象では細胞分裂することにより，初期の視覚中枢と終期の視覚中枢は約 5 倍ほどサイズが変わるため，視覚中枢の大きさにより PW が曲率の影響を受けることが予想される．このことから，球面の半径が時間発展するような数値計算方法について考察し，実現象に示唆を与えるものについて考えていきたい．また，PW は半球面で観察されていることから，より実験結果に合わせたモデルにするために，境界条件を課したうえで半球面上における数値計算を行いたい．

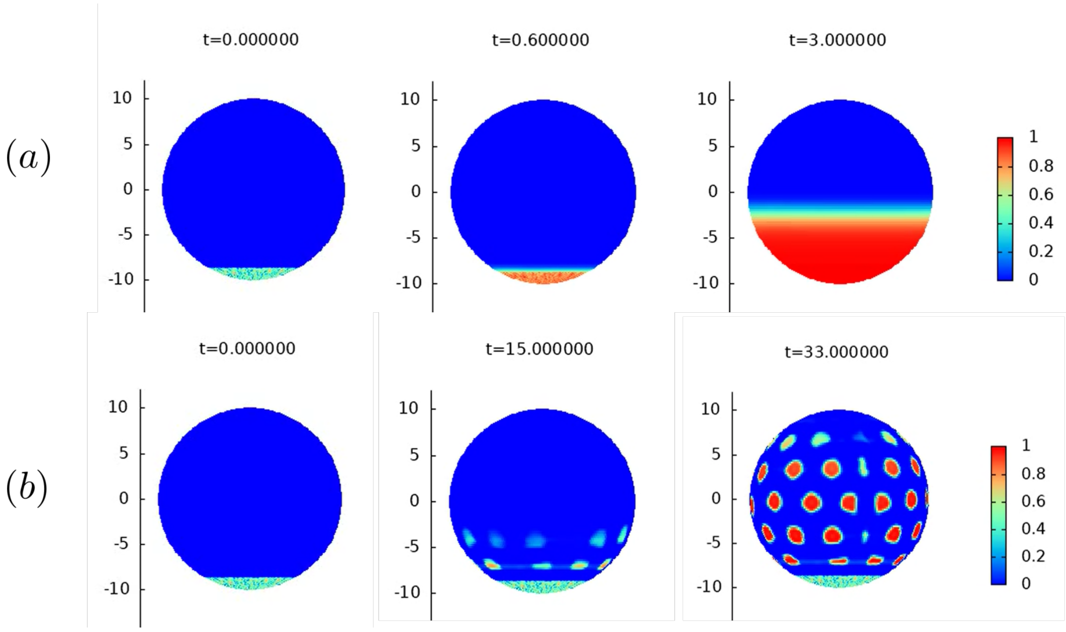

図 2:　$\mathbb{S}^2$ における (10) の A の数値計算結果．左図から右図にかけて時間発展をしており，赤色が高濃度，青色が低濃度を表す．パラメーターは $d_e = 2.0$, $k_e = 1.0$, $k_n = 3.0$，$d_t = 1.0$, $d_c = 0.5$, $k_d = 1.5$, $a_d = 1.0$, $e_a = 10.0$，$A_0 = 1.0$, $h = 2$, $\sigma = 0.5$，$r = 10.0$，$J \equiv 1.0 \times 10^{-3}$ として与えている．(a) $a_e = 5.0$，PW モード．(b) $a_e = 0.5$, ごま塩モード．

参考文献

[1] K. Atkinson, W. Han，Spherical Harmonics and Approximations on the Unit Sphere: An Introduction，*Springer*, Berlin (2012)

[2] 石岡圭一，スペクトル法による数値計算入門，東京大学出版会 (2004)

[3] M. Sato, T. Suzuki, Y. Nakai, Waves of differentiation in the fly visual system, *Developmental Biology*, Vol. 380, pp. 1-11 (2013)

[4] 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)

[5] R. M. Slevinsky, H. Montanelli, Q. Du A spectral method for nonlocal diffusion operators on the sphere. *J. Comp. Phys.* ,372, 893911. (2018)

[6] 田中吉太郎，八杉徹雄，佐藤純，栄伸一郎，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，第 14 回数学総合若手研究集会 Hokkaido university technical report series in mathematics, 173, p447-456 (2018)

[7] 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)

[8] 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, *Scientific reports, 8, online* (2018).

[9] T. Yasugi, D. Umetsu, S. Murakami, M. Sato and T. Tabata, Drosophila optic lobe neuroblasts triggered by a wave of proneural gene expression that is negatively regulated by JAK/STAT, *Development*, Vol. 135, pp.1471-1480 (2008)