

# 半線型 Klein–Gordon 方程式の解の収束性と挙動について

土屋 拓也<sup>1</sup>, 中村 誠<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 明治学院大学経済学部, <sup>2</sup> 大阪大学大学院情報科学研究科

e-mail : tatsuchi@eco.meijigakuin.ac.jp

## 1 概要

べき型の非線形項をもつ半線形 Klein–Gordon 方程式に対して, 解の収束性や安定性, 精度についての数値結果を発表する. 初期振幅の大きさや Klein–Gordon 場の質量の大きさ, 非線形項の有無, 空間分割数の変化によりその解の収束性がどのように変化し, 解の挙動にどのように変化を与えるかについてを報告する.

## 2 発展方程式

べき型の非線形項  $\lambda|\phi|^{p-1}\phi$  がついた  $\phi$  を発展変数とする de Sitter 時空中の Klein–Gordon 方程式の全 Hamilton 関数  $H_C(t)$  と Hamilton 密度関数  $\mathcal{H}$  は次で与えられる:

$$H_C(t) = \int_{\mathbb{R}^n} \mathcal{H} d^n x, \quad (1)$$

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2}e^{nHt} \left( e^{-2nHt}\psi^2 + e^{-2Ht}\delta^{ij}(\partial_i\phi)(\partial_j\phi) + m^2\phi^2 + \frac{2\lambda}{p+1}|\phi|^{p+1} \right). \quad (2)$$

ここで,  $n$  は空間の次元,  $H$  は Hubble 定数,  $\psi$  は  $\phi$  の正準運動量,  $m$  は質量,  $\lambda$  は 0 か 1 をとる定数,  $p$  は 2 以上の定数. このとき発展方程式は次で与えられる:

$$\begin{cases} \partial_t\phi = e^{-nHt}\psi, \\ \partial_t\psi = e^{(n-2)Ht}\delta^{ij}(\partial_j\partial_i\phi) - m^2e^{nHt}\phi - \lambda e^{nHt}|\phi|^{p-1}\phi. \end{cases} \quad (3)$$

導出等は例えば [1] にある.

## 3 数値結果

初期値を  $\phi(0) = A \sin \cos(2\pi x)$ ,  $\psi(0) = 2\pi A \sin(2\pi x)$ ,  $-1/2 \leq x \leq 1/2$ ,  $A = 1$ , 非線形項の係数を  $\lambda = 1$ , そのべき数を  $p = 5$ , Hubble 定数  $H = 0$  としたときの, 全 Hamilton 関数の初期値との相対誤差:  $(H_C - H_C(0))/H_C(0)$  と空間分割数を 8000 の場合と, 250, 500, 1000, 2000, 4000 としたときの初期値との波形  $\phi$  の相対誤差:  $(\|\phi_{\text{grid}=i}(x) - \phi_{\text{grid}=8000}(x)\|_2) / \|\phi_{\text{grid}=8000}(x)\|_2$ , ( $i = 250, 500, 1000, 2000, 4000$ ) の結果は次のようになる: 図 1 は質量を  $m = 0$  とした場合での結果, 図 2 は質量を  $m = 1$  とした場合での結果を表す. 両図の左列は拘束条件の初期値との相対誤差を表し, 十分にその値が小さく数値誤差が十分小さいことがわかる. 一方,  $m = 0$  のケースである右上図では 250 分割や 500 分割の分割数の少ない場合に分割数の異なる場合との間隔が一定でなくなり, 波形の収束性が満たされなくなることがわかる.  $m = 1$  のケースである右下図では, 分割数を変えた場合の間隔が一定で収束性が満たされていることがわかる. 以上から, 質量項の存在は収束性に影響を与えることが示唆される. 本講演では, 初期値の振幅  $A$  の大きさ, 質量  $m$  の大きさ, 非線形項の有無について, 収束性や安定性, 精度について発表し離散方程式の違いに関する安定性 (部分的には [2] 及び [3] にある) についても発表する予定である.

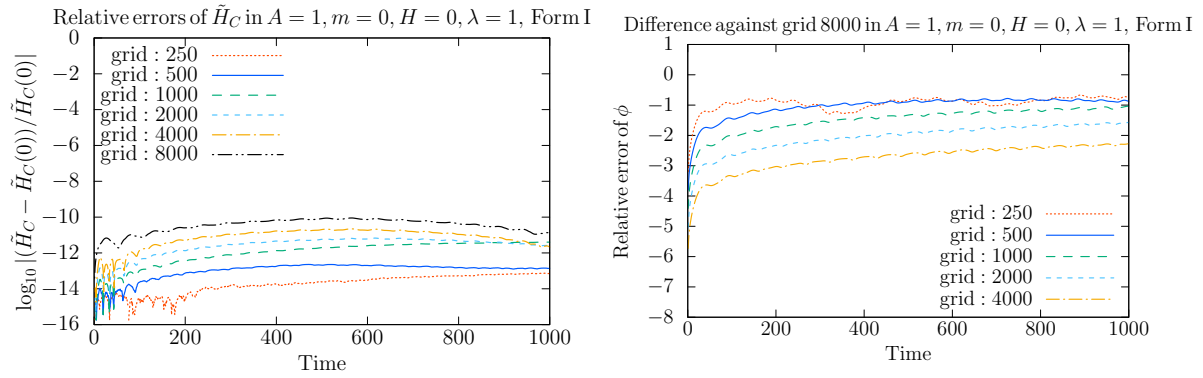


図 1. 質量を  $m = 0$  としたときの  $H_C$  の初期値との相対誤差の  $\log_{10}$  での値 (左図) と  $\phi$  の 8000 分割数とそれ以外の分割数との相対誤差の  $\log_{10}$  での値 (右図).

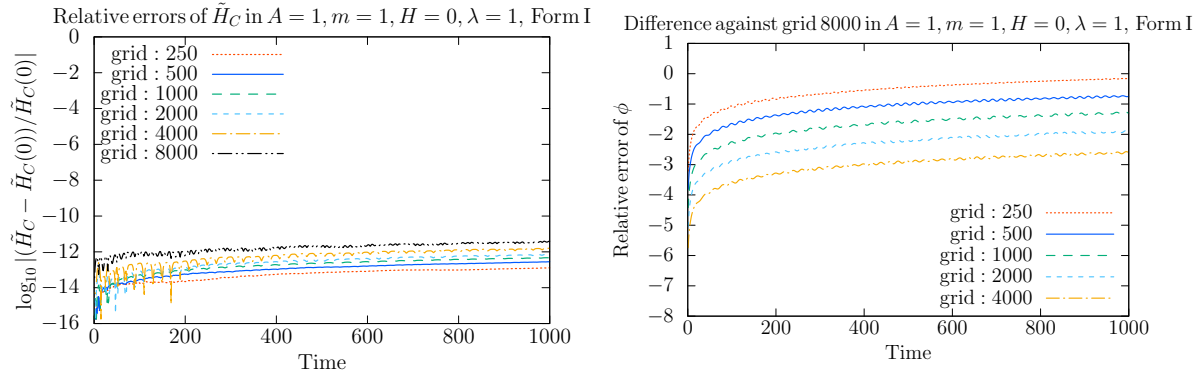


図 2. 図 1 の  $m = 1$  の場合の結果.

謝辞 本研究にあたり, 科研費 (課題番号:24K06855, 24K06856) の助成を受けた.

## 参考文献

- [1] Takuya Tsuchiya and Makoto Nakamura, “On the numerical experiments of the Cauchy problem for semi-linear Klein–Gordon equations in the de Sitter spacetime”, *Journal of Computational and Applied Mathematics* **361** (2019), pp. 396–412.
- [2] Takuya Tsuchiya and Makoto Nakamura, “Numerical Simulations of Semilinear Klein–Gordon Equation in the de Sitter Spacetime with Structure-Preserving Scheme”, in: *Trends in Mathematics: Analysis, Applications, and Computations Proceedings of the 13th ISAAC Congress, Ghent, Belgium, 2021*, pp. 549–562, 2023.
- [3] Takuya Tsuchiya and Makoto Nakamura, “Numerical accuracy and stability of semilinear Klein–Gordon equation in de Sitter spacetime”, *JSIAM Letters* **15** (2023), pp. 45–48.

## 9-コンパートメントグルコース・インスリン体循環数理モデルを用いた時系列マウスデータ解析

Eom Junyong<sup>1</sup>, 長山 雅晴<sup>1</sup>, 内海 晋弥<sup>1</sup>, 上田祐暉<sup>1</sup>, 中岡 慎治<sup>1</sup>, 水藤 寛<sup>2</sup>, 片桐 秀樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 北海道大学, <sup>2</sup> 東北大学

e-mail: eom@es.hokudai.ac.jp

### 1 概要

各臓器を血液循環で繋いだ体循環モデルは Sorensen 以来有効な数理モデルとして認められている。本研究では、我々の総合的 9 コンパートメント体循環数理モデルを構築し、各臓器別グルコース・インスリン代謝量を解析する。数週間にかけて普通食と高脂肪食を負荷した普通食マウス群と高脂肪食マウス群の実験データに対し、実験週数による代謝量の変化をみる。各臓器別グルコース・インスリン代謝量を数理モデルのパラメータ推定から同定し、各マウスの代謝量を指標としたクラスタリング解析から高脂肪食マウスに対して実験週数何週目に普通食クラスターから高脂肪食クラスターになっているかが把握できる。クラスターの変異が起こった実験週数前後の代謝量からどの部位でどの代謝量が増えているかを確認し、糖尿病の早期指標と関連する独自のインスリン感受性を定義する。

### 2 代謝量クラスタリング

8 週齢時点の C57BL/6N マウスに対し、0, 1, 4, 7, 10 週間普通食あるいは高脂肪食で飼育した後体重 1g あたり 1mg のブドウ糖を飲ませたときの上腕血中グルコース、インスリン、C-ペプチド濃度データを使用する。9-コンパートメント体循環数理モデルの各臓器血中グルコース、インスリン、C-ペプチド代謝を表すの代謝項を 120 分で積分したものを代謝量 (2 時間総量) と定義する。例えば、肝臓での代謝量は肝臓グルコース取込量, 肝臓グルコース放出量, 肝臓インスリン取込量がある。各マウスの各実験週数ごとのデータから最尤推定を用いて数理モデルのパラメータ推定を行い、推定されたパラメータから各部位の代謝量を計算する。図 2 では、実験週数 1 のとき普通食クラスターに高脂肪食のマウス 3 匹が入っていることがわかり実験週数 4 のときは普通食のマウスと高脂肪食のマウスが完全に 2 分できていることがわかる。

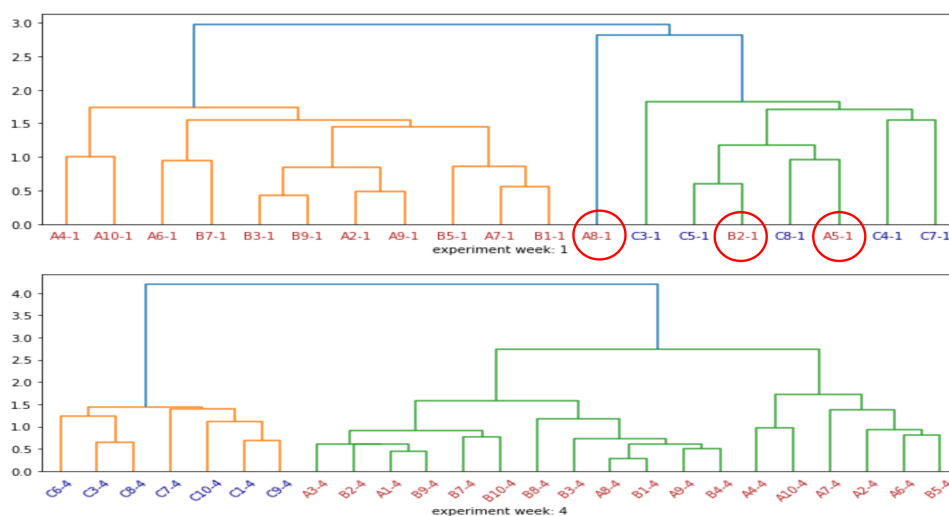


図 1. 実験週数 1 と 4 の代謝量クラスタリング結果: 上 (実験週数 1), 下 (実験週数 4)

### 3 クラスター変異が起きたマウスデータ解析

実験週数 1 と 4 の間で普通食クラスターから高脂肪食クラスターにクラスター変異が起きた 3 匹のマウス A5, A8, B2 に対して実験週数による代謝量変化を見る．図 3 はマウス B2 に対しての結果である．実験週数 1 と 4 で骨格筋でのグルコース取込量とインスリン取込量が大きく変化したことに注

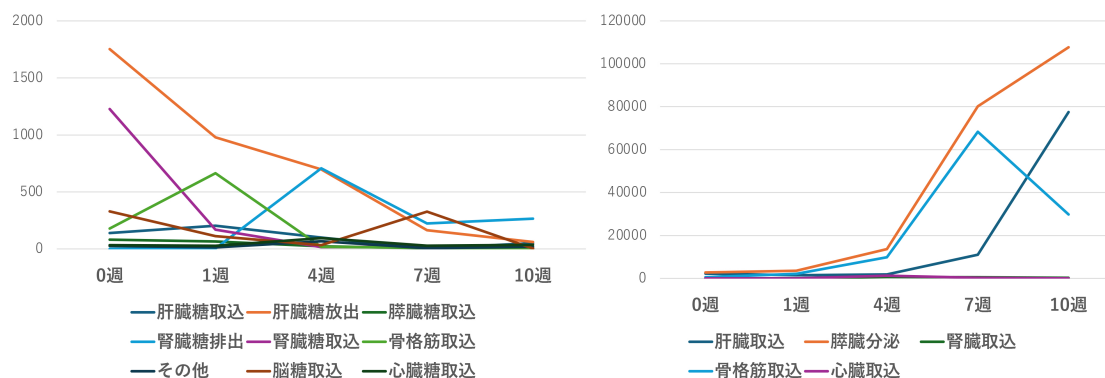


図 2. マウス B2 の実験週数による代謝量変化: 左 (グルコース代謝量), 右 (インスリン代謝量)

目し, インスリン感受性を

$$\text{インスリン感受性} = \frac{\text{骨格筋グルコース取込量}}{\text{骨格筋インスリン取込量}}$$

と定義する．図 4 はクラスター変異が起きた 3 匹のマウスに対してインスリン感受性が実験週数 1 週から 4 週の間で顕著に低くなっていることを示している．このインスリン感受性が早期糖尿病の指標

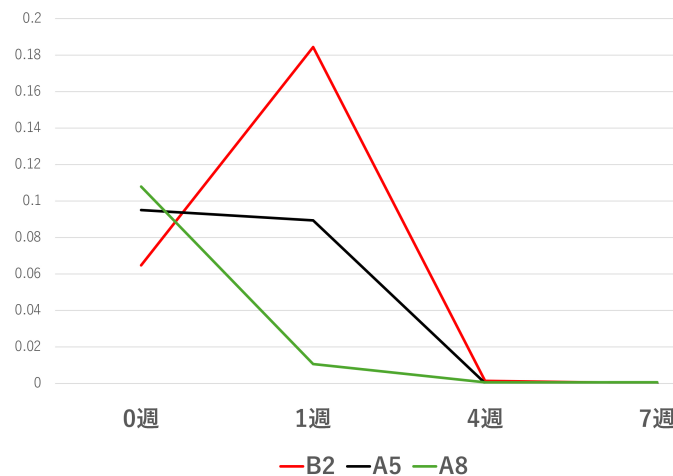


図 3. マウス B2 の実験週数による代謝量変化: 左 (グルコース代謝量), 右 (インスリン代謝量)

と関係があると考えられる．

**謝辞** 本研究は, JST ムーンショット目標 2「2050 年までに, 超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」 Grant 番号 JPMJMS2023 の助成を受けている．

# 細胞周期と細胞外環境を制御する数値シミュレーションに基づく毛包形態形成の再現

香川 溪一郎<sup>1</sup>, 奥村 真善美<sup>2</sup>, 小林 康明<sup>3</sup>, Wuergzhen Duligengaowa<sup>4</sup>, 森田 梨津子<sup>5</sup>, 藤原 裕展<sup>4</sup>, 長山 雅晴<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 北海道大学, <sup>2</sup> 甲南大学, <sup>3</sup> 城西大学, <sup>4</sup> 理化学研究所, <sup>5</sup> 大阪大学  
e-mail : kkagawa@es.hokudai.ac.jp

## 1 はじめに

毛包は毛根を包み込む皮膚の付属器官であり、表皮や毛髪組織の恒常性維持や損傷組織の修復の上で、幹細胞の供給源として重要な役割を果たしている。ヒトやマウスの発生期において上皮組織が生体内へとシリンドラ状の形状をして陥入することで毛包は形成される [1]。本研究では、数学者と生物学者が協力しながら生物学的にリーズナブルな数理モデルを構築、そのモデルに基づく数値シミュレーションを実施し、発生期における毛包の形態形成の再現と現象の理解を試みた。

## 2 土台とする数理モデル

本研究では発生期に注目するため、上皮の土台となる真皮とその上に存在する基底細胞、真皮と基底細胞の間を分ける膜である基底膜を大きさのある粒子で近似する。また細胞や組織の運動を記述するにあたり、一定距離内にある粒子同士でのみ力学的相互作用を考える。

力学的相互作用の大まかな内訳はバネ=ビーズモデルに基づいており、粒子半径和より離れた粒子間にはバネ的な引力相互作用が働き、粒子半径和より近づいた粒子間にはレナード・ジョーンズポテンシャルに基づく斥力相互作用が働くものとする。

また基底細胞は確率的に細胞分裂するものとする。分裂過程に入った基底細胞の粒子は初めに重なりを許す形で新しい粒子を挿入し（ここで数値計算上の全粒子数が1増えることになる）、分裂過程に入った基底細胞の粒子と新しい粒子とは自然長の短いバネで結合しているものとし、時間と共に自然長を伸ばしていくことで細胞分裂による粒子の増加を緩やかに表現する。確率的に生じる細胞分裂によって増加した粒子による排除体積効果が粒子の運動を引き起こす駆動力となっている。

また基底膜が生体の内外を仕切る膜の役割を果たしていることを表現するために、基底膜を表す粒子は初期に配置された三角格子状の隣接関係を保持し続け、その隣接関係に基づいて相互作用するものとする。また構成する三角格子による曲げ弾性の効果も粒子にかかる力に加味する。

## 3 観察事実とそれを反映するモデル

マウスの毛包では毛包が形成される予定領域の基底膜直下には線維芽細胞と呼ばれる細胞が集中しており、それが何らかの化学物質を拡散させていることが確認されている。そこで図1のように基底細胞・基底膜・真皮・線維芽細胞を配置した状態を初期値とし、線維芽細胞は次のシグナル拡散モデルに従って化学物質を粒子間に拡散させていると仮定する。ここでは化学物質濃度は各粒子が保持しているものとして計算し、粒子を同定する番号を  $i$  とする粒子の化学物質濃度を  $u_i$  で表現する。線維芽細胞における化学物質濃度は時間に依らず一定に固定されているとし、真皮粒子における化学物質濃度は次の拡散方程式に従って変化すると仮定する：

$$\frac{du_i}{dt} = D_u \sum_{j \in \Omega_i} \frac{u_j - u_i}{l_{ij}^2} - \gamma u_i,$$



ここに  $l_{ij}$  は粒子  $i, j$  間の距離 ( $l_{ij} := \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|$ ,  $\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j$  は粒子  $i, j$  の空間座標),  $\Omega_i$  は真皮粒子  $i$  に隣接する真皮粒子の添字集合,  $D_u > 0$  は化学物質の拡散係数,  $\gamma > 0$  は化学物質の自然分解率である. 同様に基底膜粒子における化学物質濃度は拡散方程式

$$\frac{du_i}{dt} = D_u \sum_{j \in \Omega_i} \frac{u_j - u_i}{l_{ij}^2} - \gamma u_i,$$

に従って変化し,  $\Omega_i$  は基底膜粒子  $i$  に隣接する基底膜粒子・真皮粒子の添字集合である. 基底細胞  $i$  における化学物質濃度は次のように隣接する基底膜粒子の化学物質濃度の総和で決まるものとする:

$$u_i = \sum_{j \in \Omega_i} u_j,$$

但し  $\Omega_i$  は基底細胞  $i$  に隣接する基底膜粒子の添字集合である.

また, マウスの毛包での観察事実として, 毛包が形成される予定領域の基底細胞は細胞分裂が休止期に入っており, 陥入が進むと細胞分裂が再開することが確認されている. これを数理モデル上で再現するにあたり, 線維芽細胞を源とする化学物質が細胞分裂を抑制し, ある程度の陥入が進むと線維芽細胞からの化学物質の供給が失われ, 細胞分裂が再開するものとする.

さらに, 基底膜を構成するネットワーク状に結合した高分子はその結合を切断し間に新たな高分子を入れ込むことで伸張し陥入が進むことを示唆する実験結果が得られている [2]. これを数理モデル上では, 一定の距離以上離れた基底膜粒子間に新たな基底膜粒子を挿入し, 隣接関係を与え直すことで表現する.

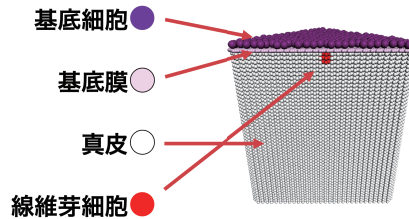


図 1. 粒子の初期配置と各粒子の凡例

## 4 仮定と数値シミュレーション

前節の仮定の下だけでは毛包の形態形成時の陥入現象は再現されないため, さらに基底膜と真皮のパラメタを化学物質濃度に応じて変化させる仮定を加えた. その結果, 毛包の形態形成時のような陥入現象を再現することに成功した. 講演では実験で確認されているイメージングデータとともに, 数理モデルの仮定と数値シミュレーション結果を紹介する.

**謝辞** 本研究は JST CREST (JPMJCR1926), 学術変革領域研究 (A)(課題番号 23H04936) の助成を受けている.

## 参考文献

- [1] Morita, R. et al.: Tracing the origin of hair follicle stem cells, *Nature* Vol.594, pp.547-552, 2021.
- [2] Wuergezen, D. et al.: Col4a2-eGFP mouse model reveals the molecular and functional dynamics of basement membrane remodelling in hair follicle morphogenesis, *bioRxiv* 2023.10.31.564866.

## 9-コンパートメントグルコース・インスリン体循環数理モデルのパラメータ推定及び関連する医学的知見の考察

内海 晋弥<sup>1</sup>, Eom Junyong<sup>1</sup>, 上田 祐暉<sup>1</sup>, 野田 裕真<sup>1</sup>, 長山 雅晴<sup>1</sup>, 水藤 寛<sup>2</sup>, 片桐 秀樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 北海道大学, <sup>2</sup> 東北大学

e-mail: shinya.uchiumi@es.hokudai.ac.jp

### 1 はじめに

糖尿病は目立った初期症状がなく、進行に気づかないままに重篤な段階まで発展すると様々な合併症を引き起こす。そのため、超早期に発症の予兆を検出して、回復技術を開発することが求められている。

我々は糖尿病の病態を理解するための数理モデルの提案と実データを用いた解析を行う。糖尿病発症のグルコース・インスリンの代謝数理モデルとしては、血流循環で各コンパートメントを結びつけた Sorensen の数理モデル [1] が知られている。我々は、心臓、脳、膵臓、肝臓、腎臓、上肢、下肢、小腸、その他消化器官の 9 臓器におけるグルコース、インスリン、C-ペプチド濃度を記述する常微分方程式 (ODE) 系モデルを提案する。モデル内には、各臓器におけるグルコース、インスリン、C-ペプチドの取り込みや生成を制御するパラメータがあり、これらは個体差や病態によって異なり、実データから決めるべきものである。ヒトやマウスの経口糖負荷試験 (oral glucose tolerance test, OGTT) の実測データを用い、ODE 系の解との誤差を極小にするパラメータを探索する。ただし、極小となるものは一意ではないことが観察されている。

推定されたパラメータを使い ODE 系を解くと、実測値以外のグルコース等の動態をシミュレーションをすることが可能になる。各臓器におけるグルコース取り込みや、インスリンクリアランスを算出することもできる。その際、これらの割合が、医学的知見と整合するものになっているかを検証する必要がある。本報告では、これを満たすパラメータ推定について考察する。

### 2 9-コンパートメント体循環数理モデル

提案する数理モデルは  $G_i, I_i, C_i$  を未知関数とする ODE 系である。これらはそれぞれ臓器  $i$  におけるグルコース、インスリン、C-ペプチドの濃度を表す。ここで、 $i \in \{T, H, P, R, M, U, L, B, S\}$  であり、それぞれ、心臓、肝臓、膵臓、腎臓、小腸、上肢、下肢、脳、その他消化器官を表す。以下、一部の ODE についてのみ述べる。

膵臓、脳、その他消化器官におけるグルコース濃度を記述する ODE は以下である。

$$V_i \frac{dG_i}{dt} = Q_i G_T - Q_i G_i - V_i F_i(G_i) \quad (1)$$

ここで、体積  $V_i$  は、流量  $Q_i$  は固定された量である。

$$F_i(G_i) = k_i \frac{G_i}{\gamma_i + G_i} \quad (2)$$

は各臓器におけるグルコース取り込みを表しており、 $k_i, \gamma_i$  はパラメータである。他の臓器の ODE には、臓器間の隣接関係、グルコース放出、インスリンからの作用などによる差異がある。

インスリンに関しても同様に各臓器において ODE を立てている。例えば、肝臓においては

$$V_H \frac{dI_H}{dt} = Q_H I_T + Q_{PV} I_{PV} - Q_V I_H - V_H F_{IH}(I_H) \quad (3)$$

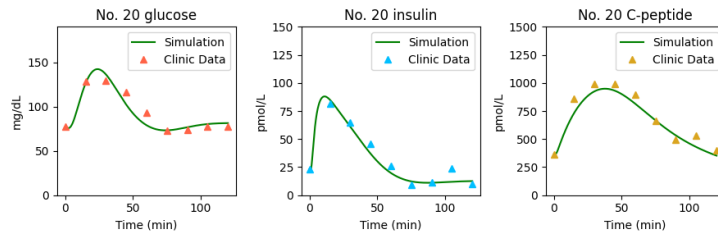


図 1. グルコース、インスリン、C-ペプチドの ODE の解と実測データ

としている．ここで、 $Q_{PV}$  と  $I_{PV}$  はそれぞれ門脈における流量とインスリン濃度を表している． $F_{IH}(I_H)$  は (2) と同様の、取り込みを表す関数である．

膵臓の  $\beta$  細胞においてインスリンと C-ペプチドは同量生成され、C-ペプチドはインスリンと比較して長い半減期を持つ [2, 3]．インスリンの生成量を知ることにつながるため、C-ペプチドについても同様の体循環モデルを作成している．

### 3 パラメータ推定と医学的知見の考察

式 (2) で見たように、ODE 系はパラメータを含んでいるため、OGTT の実測データとの誤差を極小にするものを推定している．図 1 は推定したパラメータを使った ODE の解と実測データである．一方、(3) に見られる、肝臓におけるインスリン取り込みの割合（クリアランスと呼ばれる）は医学的に知られている．その条件を満たすパラメータ探索は不等式制約を持つ最小化問題となる．このような問題に対する解法としては、制約条件をペナルティとして課す方法や、Lagrange 乗数を使った定式化が知られている [4, 5]．

### 4 おわりに

制約条件を課したパラメータ推定の数値結果については、当日の発表で報告する．今後、ヒトやマウスのグルコースデータ等、多くのデータ解析が予定されている．効率的なパラメータ推定手法を開発することは大量のデータ解析を容易にする．これらが超早期に糖尿病発症を検出するための因子の特定につながる事が期待される．

**謝辞** 本研究は JST ムーンショット目標 2: 2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現 (グラント番号: JPMJMS2023) の助成を受けたものである．

### 参考文献

- [1] J. T. Sorensen, A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Designand Improved Insulin Therapies for Diabetes, Thesis of Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [2] E. Leighton et al., A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes, Diabetes Therapy, 8 (2017), 475–487.
- [3] D. R. Matthews et al., The half-life of endogenous insulin and C-peptide in man assessed by somatostatin suppression, Clinical Endocrinology, 23 (1985), 71–79.
- [4] 金森敬文, 鈴木大慈, 竹内一郎, 佐藤一誠, 機械学習のための連続最適化, 講談社, 2016.
- [5] R. Glowinski, Numerical Methods for Nonlinear Variational Problems, Springer, 1984.