

解の爆発を伴う非線形発展方程式の計算

細胞性粘菌の走化性モデル（ケラー・シーゲルモデル）が形成するモードの COMSOL Multiphysics による有限要素解析

プロジェクト責任者

橋口 真宜 計測エンジニアリングシステム株式会社第1技術部

著者

橋口 真宜^{*1}、福川 真^{*1}、栗山 剛祐^{*1}、山口 徹^{*1}、小澤 和夫^{*1}、野原 勉^{*2}

* 1 計測エンジニアリングシステム株式会社（東京都千代田区内神田 1-9-5）

* 2 東京都市大学名誉教授（東京都世田谷区玉堤 1-28-1）

利用施設：国立研究開発法人海洋研究開発機構 地球シミュレータ

利用期間：平成 27 年 11 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日

アブストラクト

細胞性粘菌はどこにでも存在し、その生活環が 24 時間であり発生学研究に有用であり、走化性は白血球のそれと似ていることから大変重要な研究対象である。

UV2000 を使うことで、細胞性粘菌の走化性モデルであるケラー・シーゲル方程式の走化係数を従来の 500 倍である $a=5$ まで、現象追跡時間を従来の 200 倍である 10000 秒まで拡張して解析することで、ケラー・シーゲル方程式のもつ多様なモードを発見することができた。

キーワード：細胞性粘菌、走化性、ケラー・シーゲル方程式、有限要素解析

研究の背景と目的

1 グラムの土壌中には数 10 億個の細菌が生息し、その種類は 100 万種にもものぼる。大村智氏（2015 年ノーベル生理学・医学賞）は、土壌に潜む細菌を採取し、微生物の生産する有用な天然有機化合物の探索研究を続け、動物用の駆虫薬抗寄生虫抗生物質「イベルメクチン」は人間にも有効であり、特に盲目症を伴うオンコセルカ症（熱帯地方の風土病）に対して極めて効果が高く、症状の悪化や感染を防いだりできることを突きとめた。このように土壌中に生息する細菌の探求は、生命現象の解明に重要な役割を果たしており、また、同時に新規抗がん剤などの創製にも注目されている。

細胞性粘菌（*Dictyostelium discoideum*：和名キイロタマホコリカビ）は単細胞アメーバで、それは土壌のバクテリアを餌として成長・分裂を繰り返している（図1）。良好な食物連鎖が働いている時には、バクテリアは土壌に均一に分布しているが、食物連鎖がどこかでとぎれると、バクテリアの分布は均一ではなくなり、アメーバは飢餓状態に落ち入る。このとき、アメーバはアクラシン（acrasin）を分

泌し、アクラシンは他のアメーバを誘引し、その結果多数のアメーバが集合するようになり、アメーバの集合状態はナメクジのような多細胞体を形成し、さらに時間が経つと柄と頭からなる孢子囊柄 (sporangiophore) に発達し、子実体 (fruiting bodies) になる。この頭は新しい孢子 (spores) となり、新たにできた孢子は子実体から分離し、発芽して、また、土壌のバクテリアを餌とする単細胞アメーバとなる。この一連の生活環が繰り返され、アメーバの集合化が起きる現象を対象としてモデル化したものが、走化性モデルであるケラー・シーゲルモデルである。細胞性粘菌は、どこにでも存在し、その生活環が約 24 時間であることから発生学研究にとり有用なモデル生物である。なかでも、走化性という著しい特徴を持っており、白血球のそれとよく似ていることから走化性モデルの代表的存在になっている。

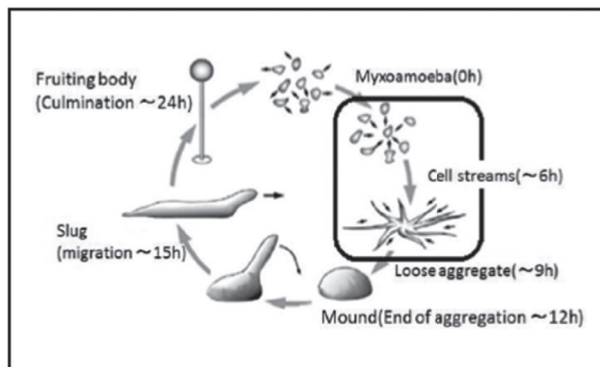


図1 細胞性粘菌の生活環と本研究対象である集合化 (太線枠)

本研究では、1970 年代初頭にケラー (Keller, E.F.) とシーゲル (Segel, L.A.) により提唱された細胞性粘菌の走化性動態モデル¹⁾のモードを爆発解の存在を含めて研究することを目的としている。従来、ケラー・シーゲル方程式の走化係数 (後述の a) が 0.01 という小さな場合については古典解が得られており、市販ソフトウェア COMSOL Multiphysics²⁾ を使った有限要素解と数学解析による予測値とのよい一致が得られている^{3) 4)}。ケラー・シーゲル方程式は非線形性が強く、解析的に解けるのは走化係数 a が小さい場合に限定されている。ケラー・シーゲル方程式の解の挙動を理解するには、まずは大きな a の場合を扱い、与えた初期値が長時間においてどのようなモードを創出するのかを数値計算でじっくりと観察をするしか手が無い。解の爆発に対する理解はその延長線上にあると考えられる。本ソフトウェアを使ってさらに大きな走化係数 $a=2$ での u の有限要素解をその初期分布に 5 山を与えて時間発展を求めてみると u の時空間分布として図 2 のようなものが得られた。

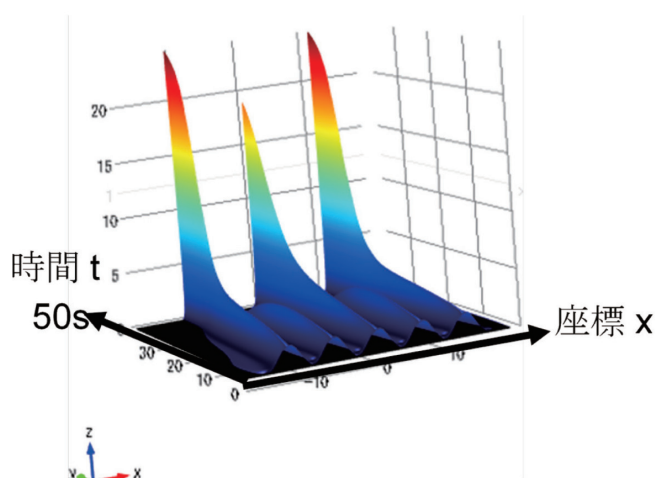


図2 走化係数 $a=2$ で時間を 50s まで計算した結果の時空間分布

このように初期分布では 5 山であったものが時間経過と共に 3 山に遷移していくという興味深い結果が得られた。一方でさらに時間を延長した場合に再度山数が増える可能性も考えられる。つまり、このような解のモードの検証を行うには十分な空間分解能をもつ有限要素メッシュを確保しつつ現象の時間スケールへより接近するように計算を時間方向に大幅に拡大する必要がある。しかも各ケースごとの計算結果データの保存量が 100GB スケールにもなる計算を数多く実施していく必要があることも試算によって推算された。しかしながらそのような計算は一般の PC では困難であり、そのよ

うな環境を完備した計算機での長時間計算を実現する必要がある。

そこで今回、UV2000 を利用することにし、現象追跡時間を 500s から 10000s という従来の数十倍から数百倍の時間スケールにおける粘性菌の時間発展解析を行なった。

その結果、走化係数を大幅に拡大し、従来の古典解からは予想できないケラー・シーゲル方程式の多様なモードを数値的に可視化できた。

走化性動態モデル

$u(x,t), v(x,t)$ をそれぞれ位置 x 、時間 t における細胞性粘菌の細胞密度および細胞性粘菌の放出する走化性物質 ((cAMP)(タマホコリカビ類のアクラシンの化学的実体が cAMP (環状アデノシン-リン酸: cyclic Adenosine Monophosphate) である。) の濃度を表すことにすると、1次元有界開区間 $I=[L_1, L_2]$ でのケラー・シーゲル系は以下の u, v に関して連立の偏微分方程式系で記述される。境界条件は I の両端 $x=L_1$ および L_2 において細胞および走化性物質の出入りが無いとするノイマン境界条件を課す。本研究で着目している外部パラメタは u の式中、右辺第 2 項の係数である走化係数 a である。他の定数は $\gamma = 1, \alpha = 1$ に固定した。

$$u_t = u_{xx} - a(uv_x)_x \quad (x, t) \text{ in } I \times (0, \infty)$$

$$v_t = v_{xx} - \gamma v + \alpha u \quad (x, t) \text{ in } I \times (0, \infty)$$

$$u_x(L_1, t) = u_x(L_2, t) = v_x(L_1, t) = v_x(L_2, t) = 0 \quad t \text{ in } (0, \infty)$$

$$u(x, 0) = \bar{u}(x), \quad v(x, 0) = \bar{v}(x) \quad x \text{ in } I$$

これらの式は重み関数 φ, ϕ を使って以下のように変換することで有限要素法を適用できる弱形式 (weak form) を得る。式中の φ, ϕ に付与したプライムは空間座標 x に関する各々の重み関数の微分を意味する。

$$\int_0^L \frac{u^n - u^{n-1}}{\delta t} \varphi \, dx = - \int_0^L u_x^n \varphi' \, dx + a \int_0^L u^n v_x^n \varphi' \, dx.$$

$$\int_0^L \frac{v^n - v^{n-1}}{\delta t} \phi \, dx = - \int_0^L v_x^n \phi' \, dx + \alpha \int_0^L u^n \phi \, dx - \gamma \int_0^L v^n \phi \, dx$$

最新の市販ソフトウェア COMSOL Multiphysics を利用すればこのソフトウェアの用意している係数形式 PDE インターフェースを介して元の強形式 (Strong Form) の偏微分方程式を入力するだけで有限要素解が求まる。境界条件はノイマン条件を課しており、このインターフェースのデフォルト設定であるゼロ流束を使えばよい。設定の詳細を COMSOL Desktop (本ソフトウェアの GUI 名称) の画面で示す。図 3 の Equation の箇所にある通り、時間、空間に関して各々 2 階の一般的な PDE 表現が用意されており、このインターフェースでは解きたい方程式の係数を与えるだけで方程式を入力できる。

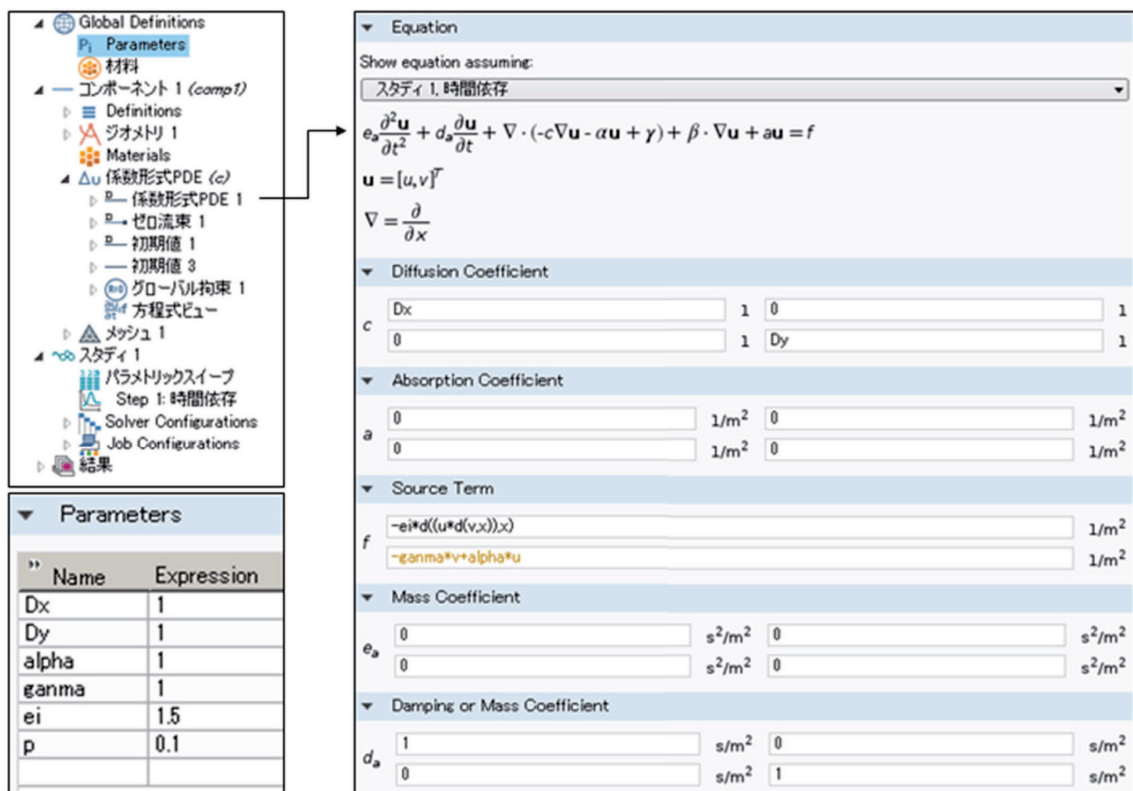


図3 COMSOL Desktop (COMSOL Multiphysics の GUI) での設定

ケラー・シーゲル系は各偏微分方程式には

$$\text{拡散項 } \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \text{ あるいは } \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

が各々、含まれている。これらの項は、Diffusion Coefficients の入力項目に対角成分として拡散係数 Dx, Dy を設定すれば良い。細胞性粘菌の細胞密度 u の式には右辺には

$$\text{非線形項 } -a \frac{\partial}{\partial x} \left(u \frac{\partial v}{\partial x} \right)$$

が含まれている。この項は、Source Term の第 1 番目に設定されている。このように、空間微分の部分は $d(u*d(v,x),x)$ と書けばよい。走化性物質濃度 v の式の右辺は Source Term の第 2 番目の入力フィールドに $-\text{gamma}*v+\text{alpha}*u$ と記述している。このように、式をほぼそのままの形で入力すれば良い。Dx,Dy,gamma,alpha といった定数は図のように Parameters で定義しておく。

一次元空間の設定は線分の描画機能で、またその空間上の有限要素メッシュはメッシュ生成機能を使って自動生成した。計算結果は結果表示機能をつかって可視化した。

UV2000 上でのソフトウェアの稼働

UV2000 は我々の所属する会社からリモートアクセスによって利用した。そのために必要な UV2000 とのリモート接続 (図 4) はマニュアルを参照しながらの作業を伴ったが、JAMSTEC の担当による電話での丁寧な説明のおかげで、当社 (KESCO) から JAMSTEC へのリモートアクセスを実現できて、後述の発見に係る大規模計算を円滑に実行できた。

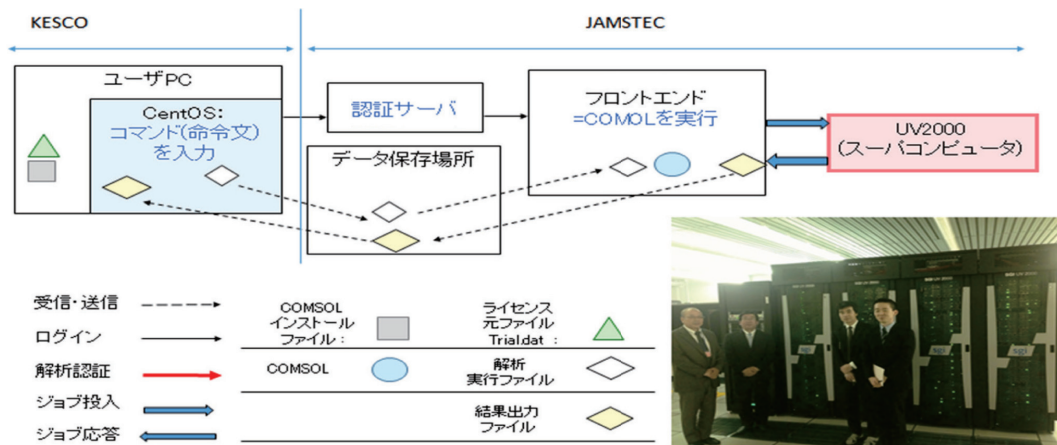


図4 UV2000のリモート計算機環境の利用形態

結果

一次元空間の大きさは $L_1=6\pi$ 、 $L_2=6\pi$ とした。以下に示す全ての計算で、この区間を均等に4000分割した。また、時間方向には全ての計算において、時間発展における時間積分の刻み幅が0.01秒を超えないようにした。

図5の通り、UV2000を利用することで走化係数 a を従来の0.01から500倍の $a=5$ まで拡大し、時間方向にも従来の現象解析時間50秒を10000秒まで拡大できた。長時間のモード安定性は解の時間微分値が十分小さく抑えられていることで確認した。図5には初期分布で与えた5山（正弦波）が示されている。走化係数 $a=0.01$ では数学的予想が可能であり、図5左下にあるように1山の初期分布から開始しても拡散が支配的であるので一定値に到達する。一方、走化係数 $a=0.1$ の場合、初期分布に5山を与えると計算開始から数秒で山が集合した後に、集合した粘性菌が空間全体に拡散する結果が得られた。挙動は拡散的であるがなかなか一定値に落ち着かない。現象時間10000秒でほぼ一定分布が実現する。 $a=0.1$ の場合、250秒では u の値が0.933となった。10000秒の場合も、同様に0.933となった。この u の面積分値は時間により一定であり、その値は 11.2π である。また、定常状態なった場合、 u の値は u の面積分値 / 区間長さ = $11.2\pi / 12\pi \approx 0.933$ となる。以上から、250秒から10000秒にかけて値がどの位相においても0.933となったので、定常状態に達しているものと考えられる。

一方、走化係数 $a=1.5$ では初期分布が50秒では2山に集合し、500秒の時点ではその各山の分布が急峻になっている。ところが $a=2$ では予備計算の通り3山に集合するが250秒では中央の山の高さは両脇の2山の高さよりは若干低いが、5000秒になると3山ともほぼ同じ高さに達している。各山は急峻化している。この場合には図中の矢印で示す方向に両脇の2山は徐々に移動している様子が発見された。走化係数 $a=5$ では初期の5山が300秒では急峻化するが各山の空間位置は均等ではなく、中央からみて中央のすぐ両隣の2山が外側の2山に各々接近していることがわかった。その後時間がわずかに13秒経過した313秒でそれらが図中の矢印のようにお互い接近し始め、そのわずかに7秒後の320秒時点ではそれらの山は一体化してしまっており、かつその一体化した山はその位置を変えない。一方で、図中の矢印のあたりで u の分布が持ち上がってくるという現象が認められた。330秒ではさらに持ち上がる。その際、境界両端の粘性菌密度が増加して境界左右両端にそれぞれ新たな山が形成

された。このように、長時間計算を行うことによってはじめて観察されるモードであることから、今回の走化性モデルは非常に興味深い研究対象と言える。なお、山の移動方向は u の空間微分を求め、その符号から判定した。

表 1 は UV2000 での今回の解析時間 (CPU Time)、粘性菌の現象時間と保存データ量の関係を示したものである。本計算では走化係数 $a=0.1$ でのストレージ利用量は 206GB になっている。このように今回の計算は UV2000 の大規模ストレージ環境の利用において特にメリットがあったと言える。

本研究で対象としたように非線形性の強い現象では計算結果を細かく保存していかなければならない。大規模ストレージはこのような形式のシミュレーションを実行する際に考慮すべき必須事項であろう。

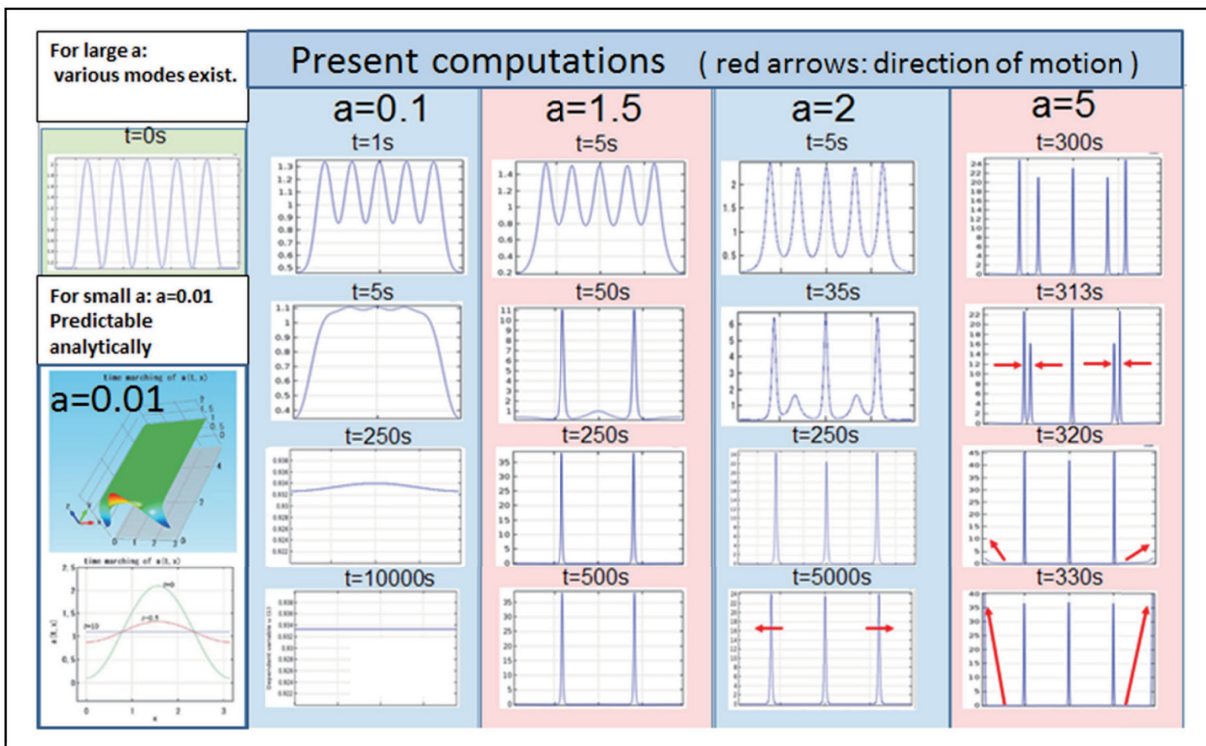


図 5 走化係数 a と時空間モードの長時間解析結果

表 1 各計算ケースと必要データストレージ量の関係

走化係数 $a[-]$	0.1	1.5	2	5
現象時間[s]	10000	500	5000	500
解析時間[s]	11906	412	6411	475
保存時間[s]	27113	1251	13511	1327
合計時間[s]	39036	1674	19945	1839
データ量[GB]	205.6	12.1	127.9	12.9

今後の展開

1次元において、走化係数 a が十分に大きいと、0.1秒足らずで中心の粘性菌の密度 u が1から300に増加しており、中心に集中することがわかっている。図6に走化係数 $a=600$ の場合を示す。今後は中心に集中した粘性菌は長時間発展シミュレーションを行うと粘性菌密度 u がどのような分布を示すかを検討していきたい。

また、粘性菌の生命活動は2次元あるいは3次元空間で行われており、学術的に2次元、3次元における粘性菌の挙動の解明が大変注目されている。たとえば、粘性菌はネットワーク網を構築することが知られている。関東の地図上において関東の都市に粘性菌を配置すると、関東の交通網に類

似した粘性菌ネットワーク網を構築という報告もされている。そのため、2次元、3次元における解析も必要となる。2次元における解析も短時間でっており、中心に粘性菌を配置した解析において、走化係数が十分大きい場合は0.2秒未満で中心の粘性菌の密度 u が1から約1600に増加しており、中心に集中することがわかっている。ここで今後、中心に集中した粘性菌が長時間経つとどのような挙動を示すかを検討することが課題である。

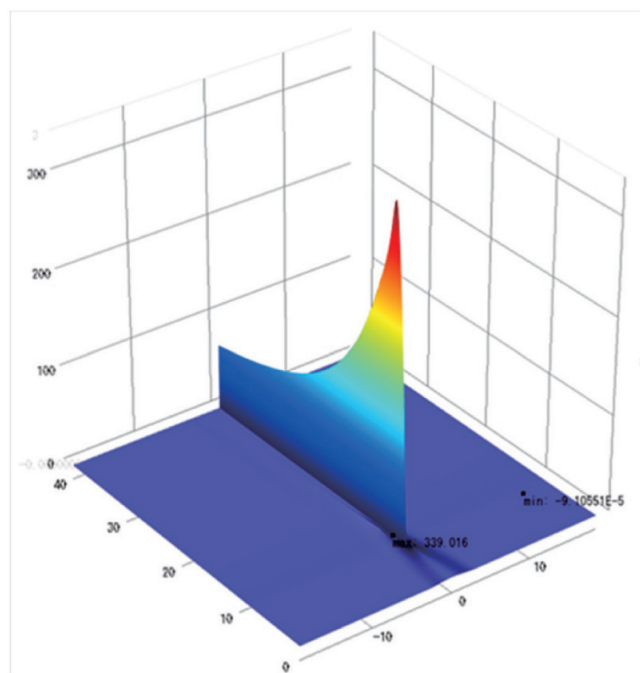


図6-1 山初期分布をもつ走化係数 $a=600$ での短時間挙動

謝辞

本研究は地球シミュレータ産業戦略利用プログラムの一環で実施した。海洋研究開発機構の西川氏、廣川氏、浅野氏、岩沢氏ならびに審査会各委員の先生方に深甚の謝意を表します。

参考文献

- [1] 野原勉：「エンジニアのための有限要素法入門」培風館，2016.
- [2] <https://www.comsol.com/products>.
- [3] 矢作、野原：細胞性粘菌における走化性シミュレーション、COMSOL Conference Tokyo, 2015.
- [4] 矢作、福川、橋口、野原：粘性菌の集合体形成モデルにおける数値シミュレーション、日本機械学会第28回バイオエンジニアリング講演会論文集、No.15-69、2016.