氏名（本籍）	藤江　健太郎（東京都）
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	甲第1095号
学位授与の日付	平成28年3月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	**STUDY OF REACTION-DIFFUSION SYSTEMS MODELING CHEMOTAXIS （走化性をモデルとする反応拡散系についての研究）**
論文審査委員	（主査）教授　加藤　圭一
	教授　太田　雅人　　教授　金子　宏
	教授　小池　直之　　教授　矢部　博
	准教授　横田　智巳

論文内容の要旨

近年盛んに研究されている反応拡散系の一つとして, 走化性をモデルとするKeller–Segel系が挙げられる. 本論文では, 主にシグナル依存型感応性関数をもつKeller–Segel系とその関連方程式の大域可解性と解の有界性を研究している. 特に, 空間2次元において対数型の感応性関数をもつ放物・楕円型Keller–Segel系の爆発解の非存在を導出し, Nanjundiah (1973) の予想に否定的な示唆を与え, Biler–Velázquez (1999) の予想を部分的に解決している. さらに, 対数型の感応性関数をもつ放物・放物型Keller–Segel系の解の有界性を示し, Winkler (2011) の予想を肯定的に解決した. また, 癌浸潤現象を記述する走化性モデルを新しく提唱し, 古典解の一意存在及び解の漸近挙動を完全に解明した.

Keller–Segel系は走化性をもつ細胞性粘菌の集合体形成を記述する数理モデルであり, 粘菌と粘菌自身が分泌する化学物質の二種類の未知関数からなる連立方程式で表される.

本論文では主に次のシグナル依存型感応性関数 χ をもつKeller–Segel系を考察する:

$$
(\mathrm{KS})_\tau \qquad
\begin{cases}
\dfrac{\partial u}{\partial t} = \Delta u - \nabla\cdot(u\nabla\chi(v)) & \text{in } \Omega\times(0,\infty),\\
\tau\dfrac{\partial v}{\partial t} = \Delta v - v + u & \text{in } \Omega\times(0,\infty),\\
\dfrac{\partial u}{\partial \nu} = \dfrac{\partial v}{\partial \nu} = 0 & \text{on } \partial\Omega\times(0,\infty),\\
u(\cdot,0) = u_0,\ \tau v(\cdot,0) = \tau v_0 & \text{in } \Omega.
\end{cases}
$$

ただし, $\tau = 0$ または $\tau = 1$ である. 感応性関数 χ を導入することにより, 化学物質の濃度の高いところでは走化性が抑制されるという飽和現象を記述している. 感応性関数 χ として, 典型的な例は Weber–Fechner 法則で与えられる次式である:

$$\chi(v) = \chi_0 \log v \quad (\chi_0 > 0).$$

感応性関数が線形の場合:

$$\chi(v) = \chi_0 v$$

には, $(\mathrm{KS})_\tau$ の Lyapunov 汎関数が知られており, この Lyapunov 汎関数を用いることで広く研究が行われている. しかし, 非線形の感応性関数をもつ場合には一般に Lyapunov 汎関数の存在は期待できず, 解析が困難である. 球対称解については Nagai–Senba (1998) による結果があるが, 一般の解についての研究は進展していない.

本論文は 11 章からなり, 序論・準備に続いて 3 部に分けて構成されている.

第 1 章は序論で, 第 2 章では主に非線形楕円型方程式および非線形放物型方程式の解に対する下からの各点評価を非線形項の L^1 ノルムの定数倍で与える.

第 I 部 (第 3 章～第 6 章) では, シグナル依存型感応性関数をもつ放物・楕円型 Keller–Segel 系 $(\mathrm{KS})_{\tau=0}$ の大域可解性と解の有界性を考察する. 第 3 章では v の時間に一様な下からの評価を用いることで, testing argument を適用する. 第 4 章では第 3 章の考察が, 第一式が一次減衰程度の非線形項をもつ放物・楕円型 Keller–Segel 系にまで拡張できることを示す. 第 5 章ではロジスティック項による全質量の欠損の度合いを調べることで, 第一式がロジスティック項をもつ場合を考察する. 第 6 章では空間 2 次元において空間局所的なエネルギー評価を導くことで, より一般の感応性関数をもつ Keller–Segel 系の大域可解性と解の有界性を示す.

第 II 部 (第 7 章～第 9 章) では, シグナル依存型感応性関数をもつ放物・放物型 Keller–Segel 系 $(\mathrm{KS})_{\tau=1}$ の大域可解性と解の有界性を考察する. 第 7 章では v の時間に一様な下からの評価を用いることで, $\chi(v) = \chi_0 \log v$ のときの解の有界性を導出する. さらに第 8 章, 第 9 章ではそれぞれ異なる手法を用いることで, 第 7 章の結果がより一般の感応性関数をもつ場合と非線形拡散をもつ場合に拡張できることを示す.

第 III 部 (第 10 章, 第 11 章) では, 次の癌浸潤現象を記述する走化性モデルを考察する:

$$(\mathrm{P}) \qquad \begin{cases} u_t = \Delta u - \nabla \cdot (u \nabla v), & x \in \Omega,\ t > 0, \\ v_t = \Delta v + wz, & x \in \Omega,\ t > 0, \\ w_t = -wz, & x \in \Omega,\ t > 0, \\ z_t = \Delta z - z + u, & x \in \Omega,\ t > 0. \end{cases}$$

第 10 章では時間局所解の一意存在を示し, 第 11 章では大域可解性と漸近挙動を得る.

以下では本論文の主結果として重要な定理をいくつか述べる.

第 I 部 (第 3 章～第 6 章) では, $\tau = 0$ の放物・楕円型 Keller–Segel 系 $(\mathrm{KS})_{\tau=0}$ を考察する. ここで, $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ $(n \geq 2)$ は滑らかな境界 $\partial\Omega$ をもつ有界領域であり, 初期値 u_0 は

$u_0 \in C^0(\overline{\Omega})$, $u_0 \geq 0$ in $\overline{\Omega}$, $u_0 \not\equiv 0$ を満たすとする．まず, 第3章の主定理を述べる．

定理 3.1.
$k \geq 1$, $\chi_0 > 0$ とし, 感応性関数 χ は次を満たすとする:

$$0 < \chi'(s) \leq \frac{\chi_0}{s^k} \quad (s \in [\gamma, \infty)).$$

このとき,

$$\chi_0 < \begin{cases} \dfrac{2}{n} & (k=1), \\ \dfrac{2}{n} \cdot \dfrac{k^k}{(k-1)^{k-1}} \gamma^{k-1} & (k>1) \end{cases}$$

ならば $(\mathrm{KS})_{\tau=0}$ は非負の一意な時間大域的古典解をもち, さらに解は有界である．ここで $\gamma > 0$ は初期値 u_0, 次元 n と領域 Ω によって定まる定数である．特に領域が凸の場合には, $D(\Omega) := \max_{x,y\in\overline{\Omega}} |x-y|$ を用いて次で与えられる:

$$\gamma := \|u_0\|_{L^1(\Omega)} \int_0^\infty \frac{1}{(4\pi t)^{\frac{n}{2}}} \cdot e^{-(t + \frac{D(\Omega)^2}{4t})}\, dt < \infty.$$

定理 3.1 については, 一般領域上での時間大域可解性は $\chi'(v) = \frac{\chi_0}{v}$ $(\chi_0 < \frac{2}{n})$ の場合に Biler (1999) が得ているが, 解の有界性は未解決であった．また, Biler の手法は一般の感応性関数をもつ場合には拡張できないものである．定理 3.1 では, より一般の感応性関数をもつ場合に時間大域可解性と解の有界性を示した．本研究の鍵は時間に一様な v の下から評価である:

$$v(x,t) \geq \gamma, \quad (x,t) \in \Omega \times (0,\infty).$$

次に, 第4章の主定理は省略し, 第5章の主定理を述べる．放物・楕円型 Keller–Segel 系の第一式がロジスティック項 $f(u) = ru - \mu u^2$ $(r \in \mathbb{R},\ \mu > 0)$ をもつ場合を考える．

定理 5.1.
$\chi(v) = \chi_0 \log v$ $(\chi_0 > 0)$ とする．$(\mathrm{KS})_{\tau=0}$ の第一式がロジスティック項 $f(u) = ru - \mu u^2$ $(r \in \mathbb{R},\ \mu > 0)$ をもつとする．このとき, 非負の一意古典解が時間大域的に存在する．さらに,

$$r > \begin{cases} \dfrac{{\chi_0}^2}{4} & (\chi_0 \leq 2), \\ \chi_0 - 1 & (\chi_0 > 2) \end{cases}$$

ならば, この時間大域解は有界である．

証明の鍵は, 時間に一様な u の L^1 ノルムの下からの評価である．u の負べきの L^1 ノルム $\int_\Omega u^{-\lambda}$ に対する評価を行うことで時間に一様な u の L^1 ノルムの評価を導出する．

次に第6章の主定理を述べる．

定理 6.1.
$n = 2$ とする．感応性関数 χ は次を満たすとする:

(1) $\quad \chi \in C^{2+\theta}_{\mathrm{loc}}((0,\infty)) \quad \theta \in (0,1), \qquad \chi' > 0, \qquad \chi'(s) \to 0 \quad \text{as} \quad s \to \infty.$

このとき, $(\mathrm{KS})_{\tau=0}$ は時間大域的古典解をもち, さらにその解は有界である.

特に $\chi(v) = \chi_0 \log v$ が条件 (1) を満たすことから, Biler–Velázquez (1999) の予想を部分的に解決している. また, 爆発解の非存在が示され, Nanjundiah (1973) の予想への否定的な示唆を与えている. 感応性関数をもつ Keller–Segel 系に対するこれまでの先行研究では, 解の評価方法が感応性関数の形に依存しており, 特別な形の感応性関数に対する結果しか得られていない. さらに, Nagai (1995) の方法を用いることで感応性関数が

$$\inf_{s>0} \chi'(s) > 0$$

を満たす場合には, 爆発する球対称解の存在が示される. これより, 本研究の条件 (1) は球対称性のもとで解が時間大域的に存在するための必要十分条件を与えている. 証明については, 空間局所的なエネルギー評価を用いるという観点のもとで, 感応性関数の形に依存せずに解の評価を行う.

次に第 II 部 (第 7 章〜第 9 章) では, $\tau = 1$ の放物・放物型 Keller–Segel 系 $(\mathrm{KS})_{\tau=1}$ を考察する. ここで, $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ $(n \geq 2)$ は滑らかな境界 $\partial\Omega$ をもつ有界領域であり, 初期値 (u_0, v_0) は次を満たすとする:

$$\begin{cases} u_0 \in C^0(\overline{\Omega}), \quad u_0 \geq 0 \quad \text{in } \overline{\Omega}, \quad u_0 \not\equiv 0, \\ v_0 \in W^{1,\infty}(\Omega), \quad v_0 > 0 \quad \text{in } \overline{\Omega}. \end{cases}$$

初めに, 第 7 章の主定理を述べる.

定理 7.1.
$\chi(v) = \chi_0 \log v$ $(\chi_0 > 0)$ とする. このとき,

$$\chi_0 < \sqrt{\frac{2}{n}}$$

ならば $(\mathrm{KS})_{\tau=1}$ は時間大域的古典解をもち, さらにその解は有界である.

定理 7.1 については, χ_0 に同じ条件を課した下で時間大域可解性は Winkler (2011) によって既に示されている. Winkler (2011) ではこの時間大域解の有界性を予想していた. 定理 7.1 はこの予想を肯定的に解決するものである. さらに違う方法を用いることで, 第 8 章ではより一般の感応性関数をもつ場合への拡張, 第 9 章では非線形拡散項をもつ場合への拡張を得ている.

第 III 部 (第 10 章, 第 11 章) では癌浸潤現象を記述する走化性モデル (P) を新しく提唱し, その解の挙動を解明する.

まず, 第 10 章では癌浸潤現象を記述する新しい数理モデル (P) を提唱する. Chaplain–Anderson (2003) による従来の癌浸潤モデルでは細胞外基質が癌細胞の走触性に関与していたが, 数理モデル (P) では細胞外基質がタンパク質分解酵素との酵素反応によって活性化され, その活性化した細胞外基質が癌細胞の走化性に関与するという仮説を採用している.

領域 Ω と初期値 (u_0, v_0, w_0, z_0) は次を満たすとする:

(A1) $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ $(n \in \mathbb{N})$ は滑らかな境界$\partial\Omega$をもつ有界領域,

(A2) $(u_0, v_0, w_0, z_0) \in C^0(\overline{\Omega}) \times W^{1,\infty}(\Omega) \times C^1(\overline{\Omega}) \times C^0(\overline{\Omega})$,

(A3) $u_0 \geq 0,\ v_0 \geq 0,\ w_0 \geq 0,\ z_0 \geq 0.$

第10章では, 古典解の一意存在についての定理を得る.

定理 10.1.
$n \in \mathbb{N}$ とし, (A1)-(A3) を仮定する. (P) の時間局所的古典解は一意的に存在する.

また, 第11章では (P) の時間大域解の存在と漸近挙動についての定理を得る.

定理 11.1.
$n \leq 3$ とし, (A1)-(A3) を仮定する. (P) の時間に一様に有界な時間大域的古典解が一意的に存在する.

定理 11.2.
$n \leq 3$ とし, (A1)-(A3), $u_0 \not\equiv 0$ を仮定する. このとき, 問題 (P) の解は $t \to \infty$ で次のように一様収束する:

$$u(\cdot,t) \to \overline{u_0}, \qquad v(\cdot,t) \to \overline{v_0} + \overline{w_0}, \qquad w(\cdot,t) \to 0, \qquad z(\cdot,t) \to \overline{u_0}.$$

ただし, $\overline{u_0} := \frac{1}{|\Omega|}\int_\Omega u_0,\ \overline{v_0} := \frac{1}{|\Omega|}\int_\Omega v_0,\ \overline{w_0} := \frac{1}{|\Omega|}\int_\Omega w_0$ とする.

この結果によって, 癌浸潤現象を記述する数理モデルとしては初めて漸近挙動を示した.

論文審査の結果の要旨

本論文では, 主に次のシグナル依存型感応性関数をもつ Keller–Segel 系の大域可解性と解の有界性が研究されている:

$$(\mathrm{KS})_\tau \qquad \begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} = \Delta u - \nabla \cdot (u \nabla \chi(v)) & \text{in } \Omega \times (0,\infty), \\ \tau \dfrac{\partial v}{\partial t} = \Delta v - v + u & \text{in } \Omega \times (0,\infty), \\ \dfrac{\partial u}{\partial \nu} = \dfrac{\partial v}{\partial \nu} = 0 & \text{on } \partial\Omega \times (0,\infty), \\ u(\cdot,0) = u_0,\ \tau v(\cdot,0) = \tau v_0 & \text{in } \Omega. \end{cases}$$

ただし, $\tau = 0$ または $\tau = 1$ とし, 初期値 u_0, v_0 は非負値関数とする. χ は感応性関数と呼ばれており, 典型的な例は Weber–Fechner 法則で与えられる $\chi(v) = \chi_0 \log v$ $(\chi_0 > 0)$ である. 感応性関数が線形 $(\chi(v) = \chi_0 v)$ の場合には, $(\mathrm{KS})_\tau$ の Lyapunov 汎関数が知られており, それを用いる方法により解の大域的性質を示すことができる. しかし, 非線形の感応性関数をもつ場合には一般に Lyapunov 汎関数の存在は期待できず, 解析が困

難である. 球対称解についてはNagai–Senba (1998) による結果があるが, 一般の解についての研究はあまり進展していない. 本論文では, 特に, 空間2次元において対数型の感応性関数をもつ放物・楕円型 Keller–Segel 系の爆発解の非存在を導出し, Nanjundiah (1973) の予想に否定的な示唆を与え, Biler–Velázquez (1999) の予想を部分的に解決している. さらに, 対数型の感応性関数をもつ放物・放物型 Keller–Segel 系の解の有界性を示し, Winkler (2011) の予想を肯定的に解決した. また, 癌浸潤現象を記述する走化性モデルを新しく提唱し, 古典解の一意存在及び解の漸近挙動を完全に解明した.

本論文は序論 (第1章) と準備 (第2章) に引続く

第I部 (第3章〜第6章)　放物・楕円型 Keller–Segel 系の大域可解性と解の有界性
第II部 (第7章〜第9章)　放物・放物型 Keller–Segel 系の大域可解性と解の有界性
第III部 (第10章, 第11章)　癌浸潤現象を記述する走化性モデルの解析

からなる. 以下その内容についてより詳しく説明する.

第I部　第I部 (第3章〜第6章) では, シグナル依存型感応性関数をもつ放物・楕円型 Keller–Segel 系 $(\mathrm{KS})_{\tau=0}$ の大域可解性と解の有界性を考察している. これまで, 一般領域上での大域可解性は $\chi(v) = \chi_0 \log v$ ($\chi_0 < \frac{2}{n}$, n は空間次元) の場合に Biler (1999) が得ていたが, 解の有界性は未解決であった. また, Biler の手法は一般の感応性関数をもつ場合には拡張できないものである. 第3章では, それらの問題を解決し, より一般の感応性関数をもつ場合に大域可解性と解の有界性を示している. また, 解 v の時間に一様な下からの評価の導入と適切な関数を掛け合わせてアプリオリ評価を行う方法を与えている. 第4章では第3章の考察が, 第1式が一次減衰程度の非線形項をもつ放物・楕円型 Keller–Segel 系にまで拡張できることを示している. 第5章ではロジスティック項による全質量の欠損の度合いを調べることで, 第1式がロジスティック項をもつ場合の大域可解性と解の有界性を考察している. 第6章では, 空間2次元において条件

$$\chi' > 0, \qquad \chi'(s) \to 0 \quad \text{as} \quad s \to \infty$$

を満たすより一般の感応性関数をもつ Keller–Segel 系の大域可解性と解の有界性を示している. 特に $\chi(v) = \chi_0 \log v$ が上の条件を満たすことから, Biler–Velázquez (1999) の予想を部分的に解決している. また, 爆発解の非存在が示され, Nanjundiah (1973) の予想への否定的な示唆を与えている. さらに, Nagai (1995) の方法を用いることで感応性関数が

$$\inf_{s>0} \chi'(s) > 0$$

を満たす場合には, 爆発する球対称解の存在が示される. これより, 本研究で課した条件は球対称性の下で大域可解性の必要十分条件となる. 学位申請者は, 空間局所的なエネルギー評価を用いるという新しい観点のもとで, 感応性関数の形に依存せずに解を評価することに成功している. 本論文で与えられたエネルギー評価を導く方法は, 今後の Keller–Segel 系の研究への重要な指針となると思われる.

第II部　第II部 (第7章〜第9章) では, シグナル依存型感応性関数をもつ放物・放物型 Keller–Segel 系 $(\mathrm{KS})_{\tau=1}$ の大域可解性と解の有界性を考察している. 第7章ではイテレーションを用いた解の評価を開発することで, $\chi(v) = \chi_0 \log v$ のときの解の有界性を導いている. この問題の大域可解性は Winkler (2011) によって既に示されているが, 解の有界性は未解決であり, Winkler (2011) では χ_0 に対する同じ条件の下で, この

解の有界性が予想されていた．第 7 章の結果は，この予想を肯定的に解決するものである．さらに第 8 章，第 9 章では，第 7 章の結果がより一般の感応性関数をもつ場合と非線形拡散をもつ場合に拡張できることを示している．

第 III 部　第 III 部 (第 10 章，第 11 章) では癌浸潤現象を記述する走化性モデルを新しく提唱し，その解の挙動を解明している．第 10 章では，活性化した細胞外基質が癌細胞の走化性に関与するという仮説を基に癌浸潤現象を記述する走化性モデルを提唱し，さらにこのモデルの時間局所的古典解の存在と一意性を示している．また，第 11 章では空間次元 n が $n \leq 3$ のときに，癌浸潤走化性モデルの大域可解性・解の有界性・漸近挙動についての結果を得ている．

結語　以上述べた学位申請者による多数の優れた研究成果は，Keller–Segel 系とその関連モデルの研究に対する創意工夫に富んだ極めて大きな貢献であるといえる．よって本論文は学位 (博士) 論文として十分な価値を有すると認める．