

血管新生の数理モデル

間田 潤* 松家 敬介** 由良 文孝***
栗原 裕基† 時弘 哲治††

* 日本大学生産工学部 ** 武蔵野大学数理工学科

*** 公立はこだて未来大学複雑系知能学科

† 東京大学大学院医学系研究科 †† 東京大学大学院数理科学研究科

概要. 血管新生を記述する単純な数理モデルを考察する. 最近の血管新生における内皮細胞運動のタイムラプス撮影の実験を参考に, 内皮細胞の新生血管先端での密度のみにより, 新生血管の伸長と分岐が定まることを仮定すると, 非線形連立常微分方程式によって記述されるモデルが導かれる. 細胞分裂および VEGF などの内皮細胞の運動を活性化する因子の影響も取り入れ, 厳密解および数値シミュレーションの結果を示す.

A Mathematical Modeling of Angiogenesis

Jun Mada* Keisuke Matsuya** Fumitaka Yura***

Hiroki Kurihara† Tetsuji Tokihiro††

*College of Industrial Technology, Nihon University

**Department of Mathematical Engineering, Musashino University

***Department of Complex and Intelligent Systems,
Future University HAKODATE

†Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine,
the University of Tokyo

††Graduate School of Mathematical Sciences, the University of Tokyo

Abstract. We investigate a simple mathematical model for angiogenesis. From recent time-lapse imaging experiments on the dynamics of endothelial cells (ECs) in angiogenesis, we suppose that elongation and bifurcation of neogenetic vessel is determined by only the density of ECs near the tip, and introduce a model described by nonlinear simultaneous differential equations. We also incorporate proliferation of ECs and activation factor such as VEGF and show the exact solutions to that model and numerical simulations.

1. はじめに

血管新生 (Angiogenesis) とは, 既存の血管網から新しい血管網を生じる現象を言う. 成人においては, 傷ついた体組織の修復, 胎盤の形成, 悪性腫瘍 (癌) の進展などの過程で生じることが知られている. 特に悪性腫瘍の転移には, 血管新生によって生じる血管網

により、癌細胞の移動が行われるため、血管新生のメカニズムの解明は、現実の医療においても重要な問題になっている。血管新生においては、酸素や栄養の欠乏、炎症などにより、既存の血管の周辺の細胞から分泌された血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) などにより、血管の内皮細胞の増殖が活性化され、血管の壁細胞や基底膜の分解によって血管外部に遊走し、新しい血管網を形成すると考えられている。最近、有馬らは、その際の内皮細胞の運動を内皮細胞の核を蛍光色に染色し、タイムラプス撮影を行うことで観測した [2]。その結果、ひとつの活性化された内皮細胞が先端細胞として新しい血管の伸長する方向に進み、その先端細胞に後続の細胞分裂などによって生じた内皮細胞が従うという従来の描像は正しくなく、内皮細胞の入れ替わり (cell-mixing) が頻繁に生じ、先端細胞が入れ替わりながら新しい血管を形成することが見出された。さらに、杉原らは、新たなタイムラプス撮影データおよびゼブラフィッシュを用いた実験を行い、こうした実験結果を説明するために、内皮細胞が確率的に 4 状態間を遷移するモデルを考え、1 次元的な伸長における内皮細胞のダイナミクスを説明し、さらにその連続極限として偏微分方程式による伸長のモデルを提案した [10]。一方、著者らは、これらの実験結果は、内皮細胞間に働く決定論的な 2 体相互作用の存在を示すものと捉え、伸長時における cell-mixing、伸長および分岐を再現する離散力学系による数理モデルを提案し、スケーリング的な性質や 2 粒子の振動定常状態の厳密解などを考察した [6]。その際に、注目した実験事実は、(1) (管腔構造がまだできていない) 新しい血管の分岐はその先端で生じる、(2) 先端に内皮細胞が集中したとき (混雑したとき) に二つの分枝に分岐する、(3) 二つの分枝のなす角度は約 60° である、(4) 内皮細胞は既存の血管から内皮細胞の分裂によって供給されるが、新しい血管内の内皮細胞はあまり細胞分裂しない (1 日に約 5% 程度) である。これらの観測結果より、血管新生においては、内皮細胞の新しい血管の先端での混み具合が伸長や分岐の大きな要因になっていることがわかる。

血管新生については、これまでに多くの数理モデルが提案されている [1, 3, 4, 7]。これらは、先端細胞が VEGF 等の活性化因子のもとで遊走し、確率的な動きを行うことを仮定したものであり、有馬らの実験結果に沿うものではない。論文 [6] では、従来の数理モデルと異なり、VEGF の濃度勾配や細胞遊走が存在しなくても、また、確率過程を導入しなくても、cell-mixing などの実験結果を説明することができることを示した。また、伸長および分岐が新生血管の先端付近の細胞の個数ならびにその速度によって定まると言う仮定のもとに、血管新生初期の現象を数値シミュレーションによって再現した。本論文では、論文 [6] で考察した離散力学系モデルを連続系近似し、論文 [6] では考慮しなかった細胞分裂および VEGF の効果を取り入れた微分方程式のモデルを考える。この微分方程式モデルでは、先端部における内皮細胞の個数とその周囲の VEGF の濃度による活性効果のみが、新しい血管の伸長と分岐を定めることを仮定する。離散モデルにおいては、内皮細胞の密度や運動速度は空間的に変化しているが、これらを粗視化して平均的な値で近似したモデルになっている。新しい血管の先端部はまだ管腔構造をもたず、血液の流入による流体力学的な効果は考慮していない。したがって、本論文で取り扱う血管新生は、既存の

血管から遊走した内皮細胞が血管網を構成する初期の段階をモデル化したものであり、セラーポッツモデルで表される血管網の形成 [9] や、完成されるべき血管網を流体力学的な考察から求める数理モデル [5] などとも、異なる観点から導かれるものである。この微分方程式モデルを考察する理由は、ひとつには離散的なモデルと異なり解析的に厳密な取り扱いが可能であること、もうひとつは、血管新生以外の伸長・分岐現象へも応用の可能性があることである。分枝の数や伸長速度の関数形を変更することによって、魚のひれにおける軟骨の分岐や地下茎の成長などのモデルが得られるのではないかと考えている。

2. 血管新生の微分方程式モデル

最初に、本論文で提案する血管新生の数理モデルを記述する連立常微分方程式を示す。

$$(2.1) \quad \frac{d}{dt} L_{k+1}^{(i)}(t) = F(n_{k+1}^{(i)}(t)) \quad (0 \leq n_{k+1}^{(i)}(t) < n_b, k = 0, 1, 2, \dots, i = 1, 2, \dots, 2^k)$$

ただし、 $L_{k+1}^{(i)}(t)$ は k 段目の分岐で生じる i 番目の分枝の長さであり、各分枝は先端内皮細胞数 $n_{k+1}^{(i)}(t)$ が閾値 n_b を越えると分岐を生じるとする。 $F(n)$ は後に定義する伸長速度関数であり、 $n_{k+1}^{(i)}(t)$ とこれを与える内皮細胞密度 $\rho(t)$ は、全内皮細胞数 $N(t)$ などを用いて次ように定まるとする。

$$(2.2) \quad \rho(t) = \frac{N(t)}{s_1 L_1(t) + \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{2^k} s_{k+1}^{(i)} L_{k+1}^{(i)}(t)}$$

$$(2.3) \quad n_{k+1}^{(i)}(t) = \lambda_{k+1}^{(i)}(t) (\rho(t) s_{k+1}^{(i)} l)$$

ここで、 $s_k^{(i)}$ は血管の有効断面積、 l は先端部の長さを与えるパラメータであり、 $\lambda_k^{(i)}(t)$ は VEGF 活性度を示すパラメータである。各変数、パラメータの定義を表 1 にまとめて示す。たくさんの変数が登場し複雑に見えるが、系を特徴付けるパラメータ $s_k^{(i)}$ 、 l および関数 $F(n)$ と、実験条件によって決まる関数 $N(t)$ 、 $\lambda_k^{(i)}(t)$ が与えられると、(2.2) および (2.3) を通じて、 $L_k^{(i)}(t)$ に対する閉じた連立微分方程式が得られ、これを解くことで血管の伸長と分岐を記述するモデルになっている。以下、これらの変数と方程式の意味する内容について説明してゆく。

初期時刻 ($t = t_0$) において、既存の血管から、内皮細胞の移動によって長さ L_{ini} のひとつの新しい血管が生じているものとする。管腔構造は生じていないものの、この血管には内皮細胞たちが占有する平均的な「断面積」が定義されているものとし、これを s_1 とおく。血管の伸長および分岐に寄与するのは、先端部の長さ l の領域に存在する内皮細胞であるとする。 $(l$ は内皮細胞の進行方向の長さ程度の大きさとする。) 時刻 t における血管内の内皮細胞の総数を $N(t)$ 、血管の長さを $L_1(t)$ 、先端での内皮細胞の個数を $\tilde{n}_1(t)$ とする。内皮細胞の密度は、血管内ではほぼ一定と考えれば

$$(2.4) \quad \tilde{n}_1(t) = \frac{N(t)l}{L_1(t)}$$

また、先端での内皮細胞の VEGF による活性度（動き易さのパラメータ）を $\lambda_1(t)$ とし、 $n_1(t) := \lambda_1(t)\tilde{n}_1(t)$ とする。 $\lambda_1(t)$ は、伸長血管の先端の位置における VEGF の濃度を反映した値になる^{*1}。（分岐で生じた血管の単位長さあたりの内皮細胞の個数は、もとの血管よりも小さいと仮定すると、 $\lambda_1(t)$ は、 $0 < \lambda_1(t) \leq 1.5$ の範囲の値をとる。）ここで、血管の伸長および分岐は先端での内皮細胞の個数と先端近傍の VEGF の濃度のみに依存すると考え、ただひとつの変数 $n_1(t)$ のみによって定まると仮定することにする。 $n_1(t)$ がある閾値 n_e を越えたとき血管は伸長を開始するものとし、さらに別の閾値 n_b ($n_b > n_e$) を越えると分岐を生じるとすると、ある単調増加関数 $F(n)$ を用いて、

$$(2.5) \quad \frac{d}{dt}L_1(t) = F(n_1(t)) \quad (0 \leq n_1(t) < n_b)$$

が成り立つ。ただし、 $F(n) = 0$ ($0 \leq n < n_e$) であり、 $n_1(t) \geq n_b$ では分岐が生じるものとする。今回の計算で用いた関数 $F(n)$ の具体的な形は次章で定義する。

Table 1. List of variables

variable	Definition
$L_{k+1}^{(i)}(t)$	length of i th neogenetic blood vessel of k th bifurcation at t ($1 \leq i \leq 2^k$)
$N(t)$	total number of endothelial cells in neogenetic blood vessels at t
$\rho(t)$	average density of endothelial cells in neogenetic blood vessels at t
$s_{k+1}^{(i)}$	effective cross section of i th neogenetic vessel of k th bifurcation
$n_{k+1}^{(i)}(t)$	effective number of endothelial cells at the tip of i th neogenetic vessel of k th bifurcation
$\lambda_{k+1}^{(i)}(t)$	VEGF activity at the tip of i th neogenetic blood vessel of k th bifurcation at t
l	effective length of a tip relating to elongation and bifurcation
n_e	threshold value of number of endothelial cells for elongation
n_b	threshold value of number of endothelial cells for bifurcation
L_{ini}	length of the initial blood vessel at initial $t = t_0$
N_{ini}	number of endothelial cells at initial time $t = t_0$
$L_1(t)$	length of the first blood vessel at t
s_1	cross section of the first blood vessel at t
$\tilde{n}_1(t)$	number of endothelial cells in the tip of the first blood vessel at t
$n_1(t)$	effective number of endothelial cells in the tip of the first blood vessel at t
$t_k^{(i)}$	bifurcation time of i th neogenetic blood vessel of k th bifurcation

^{*1} 実験系は擬 2 次元系であるので、 xy 座標系でその位置を $(x(t), y(t))$ とすれば、 $\lambda_1(t)$ は位置 $(x(t), y(t))$ での VEGF の濃度によって定まる関数である。一般の活性度 $\lambda_{k+1}^{(i)}(t)$ も同様である。

時刻 $t = t_1$ で分岐が起きたとすると,

$$(2.6) \quad n_1(t_1) = n_b$$

であり, そこで二つの分岐を生じることになる. このとき, 新たな分岐の断面積を $s_2^{(1)}, s_2^{(2)}$ とすると, Murray の法則によれば,

$$(s_1)^m = (s_2^{(1)})^m + (s_2^{(2)})^m \quad (1.4 \leq m \leq 1.6)$$

が成り立つ [8, 11]. Murray の法則は流体力学的な考察により導かれたものであり, すでに出来上がった血管を対象にしていると考えられ, ここで考察する血管新生の初期段階においては成り立つことは自明ではないが, 後の数値シミュレーションでは Murray の法則が成り立つものとしている. ただし, 第 3 章の厳密解に関する議論では $s_1 > s_2^{(1)}, s_2^{(2)}$ が成り立つことのみが必要であり, 指数 m の値は重要ではない*1. 新しい分岐の分岐点からの長さを各々 $L_2^{(1)}(t), L_2^{(2)}(t)$ とすると, 平均の内皮細胞密度 $\rho(t)$ は

$$(2.7) \quad \rho(t) = \frac{N(t)}{s_1 L_1(t) + \sum_{i=1}^2 s_2^{(i)} L_2^{(i)}(t)}$$

となる. ただし, $L_1(t) = L_1(t_1)$ ($t \geq t_1$) である. 各々の先端での活性度を $\lambda_2^{(1)}, \lambda_2^{(2)}$ とすると, 各々の分岐での活性度をかけた先端細胞の有効内皮細胞数 $n_2^{(1)}(t), n_2^{(2)}(t)$ は

$$(2.8) \quad n_2^{(i)}(t) = \lambda_2^{(i)}(t) (\rho(t) s_2^{(i)} l)$$

であり, (2.5) と同じ式:

$$(2.9) \quad \frac{d}{dt} L_2^{(i)}(t) = F(n_2^{(i)}(t)) \quad (0 \leq n_2^{(i)}(t) < n_b, i = 1, 2)$$

が成り立ち, $n_2^{(i)}(t) \geq n_b$ では分岐が起こる. そして, いったん分岐を生じた後には $L_2^{(i)}(t)$ の値は一定であるものとする. 以下, 同様にして, k 段目の分岐は 2^{k-1} 回起こり, 結果として 2^k 本の分岐を生じるので, 分岐した時刻を

$$t_k^{(1)} \leq t_k^{(2)} \leq \dots \leq t_k^{(2^{k-1})}$$

とし, 生まれた分岐の断面積を, 生じた順に $s_{k+1}^{(i)}$, その時刻 t における長さを $L_{k+1}^{(i)}$, その先端での活性度を $\lambda_{k+1}^{(i)}(t)$, その活性度をかけた先端での有効内皮細胞数を $n_{k+1}^{(i)}(t)$, ($i = 1, 2, \dots, 2^k$) とする*2. 内皮細胞密度は (2.2) 式:

$$\rho(t) = \frac{N(t)}{s_1 L_1(t) + \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{2^k} s_{k+1}^{(i)} L_{k+1}^{(i)}(t)}$$

*1 一般の分岐においても, 分岐後に生じる血管の断面積が元の血管の断面積よりも小さければ第 3 章の議論は成り立つ.

*2 一般に, 下付の添え字 $k+1$ は, k 段目の分岐を意味し, 上付きの添え字 (i) はその中で i 番目に生じた分岐に対応することを表している.

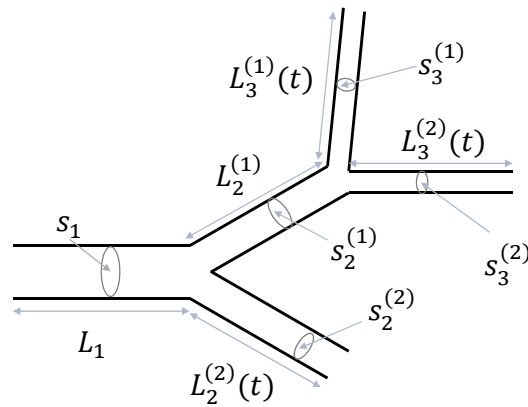


Fig. 1. Length of the branch $L_k^{(i)}$ and cross section $s_k^{(i)}$ in sprouting neogenetic blood vessel.

で与えられる. ただし, $t < t_k^{(i)}$ では $L_{k+1}^{(j)} = 0$ ($\forall j \geq 2i - 1$) であり, 分岐を生じた分枝の長さは, 分岐の時刻以降では変化しないものとする. これによって, $n_{k+1}^{(i)}(t)$ は (2.3) 式

$$n_{k+1}^{(i)}(t) = \lambda_{k+1}^{(i)}(t) (\rho(t) s_{k+1}^{(i)} l)$$

となり, 方程式 (2.1)

$$\frac{d}{dt} L_{k+1}^{(i)}(t) = F(n_{k+1}^{(i)}(t)) \quad (0 \leq n_{k+1}^{(i)}(t) < n_b, i = 1, 2, \dots, 2^k)$$

が得られる. $n_{k+1}^{(i)}(t) \geq n_b$ では分岐することになる.

以上の結果をまとめると, この章の最初に述べたように, 内皮細胞の総数 $N(t)$, 各分枝での周囲の VEGF による活性度 $\lambda_k^{(i)}(t)$ を与えられた関数, 各分枝の断面積 $s_k^{(i)}$, 閾値 n_e, n_b , 伸長関数 $F(n)$, 初期の血管長 L_{ini} , 先端細胞の効率的長さ l を与えられたパラメータとし^{*1}, 方程式 (2.2), (2.3), (2.1) を解くことによって各分枝の長さ $L_k^{(i)}(t)$ を定め, 血管伸長・分岐の時間変化を記述することが, 本研究で提案する血管新生の数理モデルになる.

最後に, 内皮細胞の総数を与える関数 $N(t)$ について考察しよう. 第 1 章で述べたように, 有馬らの実験においては新生血管内の内皮細胞の分裂はあまり見られなかった. したがって, 内皮細胞の新しい血管内への供給は, 既存の血管内皮細胞の分裂に伴う流入によるものがほとんどであり, 実験の時間範囲では一定であると考えられる. すなわち, a を正の定数として

$$(2.10) \quad N(t) = N_{ini} + a(t - t_0)$$

であると考えられる. このとき, (2.2) および (2.1) より,

$$\sum_k \sum_i s_k^{(i)} \frac{d}{dt} L_k^{(i)}(t) = \frac{d}{dt} \frac{N(t)}{\rho(t)} = \sum_k \sum_i' s_k^{(i)} F(n_k^{(i)}(t))$$

^{*1} Murray の法則を用い, 分岐後の二つの血管の断面積が等しいと仮定すれば, パラメータ $s_k^{(i)}$ は s_1 から一意に定まる.

となる．ただし， $\sum_k' \sum_i'$ は，最先端の（現在伸長を続けている）分枝についての和である．ゆえに

$$(2.11) \quad N(t) \frac{d}{dt} \rho(t) = \left\{ a - \sum_k' \sum_i' s_k^{(i)} \rho(t) F(n_k^{(i)}(t)) \right\} \rho(t)$$

したがって，十分に時間が経過し，活性度 $\lambda_k^{(i)}(t)$ の時間変化が無視できる ($\lambda_k^{(i)}(t) = \lambda_k^{(i)}$) とすると，内皮細胞の密度は次の式で定まる平衡値 ρ_∞ に漸近することがわかる．

$$(2.12) \quad \sum_k' \sum_i' s_k^{(i)} \rho_\infty F(\lambda_k^{(i)} s_k^{(i)} \rho_\infty) = a$$

また，この式は，分岐回数が有限であることも意味している．ただし，(2.10) を仮定すると，内皮細胞の流入は続いてゆくため，血管は分岐せずずっと伸びて行くことになり，非現実的な結果を与える (Fig. 2)．これは，新しい血管内の内皮細胞の分裂と，ある一定の時間がたつと内皮細胞の供給や細胞分裂が終了する効果を取り入れていないからだと考えられる．したがって，たとえば，次のロジスティック型の方程式：

$$(2.13) \quad \frac{d}{dt} N(t) = (\epsilon - bN(t)) N(t) \quad (N(t_0) = N_{ini})$$

に従うことなどが考えられる (Fig. 3)．ここで ϵ, b は正の定数であり， $N_\infty := \frac{\epsilon}{b} > N_{ini}$ が最終的に血管網を構成する内皮細胞の総数である．(2.10) は， $a = \epsilon N_{ini}$ として， t が十分に小さいときの (2.13) の近似式になっている．

以上で本論文で考える数理モデルの説明を終え，次章では，解を初等関数で表すことのできる，VEGF が一様である場合について論じる．

3. VEGF が一様である場合の解

この章では，VEGF は媒質内で一様であるとし，すべての (k, i) に対して $\lambda_k^{(i)}(t) = 1$ とする．また，関数 $F(n)$ には色々な形が考えられるが，以下では次の単純な形を考える．

$$(3.1) \quad F(n) = \begin{cases} v_0(n - n_e) & (n_e \leq n < n_b) \\ 0 & (0 \leq n < n_e) \end{cases}$$

ここで， v_0 は伸長速度を与える正の定数である．時刻 t における内皮細胞密度を $\rho(t)$ とすると，

$$(3.2) \quad \rho(t_0) = \rho_0 := \frac{N_{ini}}{s_1 L_{ini}}$$

である．したがって，先端の内皮細胞数は

$$(3.3) \quad n_1(t_0) = n_0 := s_1 l \rho_0 = \frac{N_{ini} l}{L_{ini}}$$

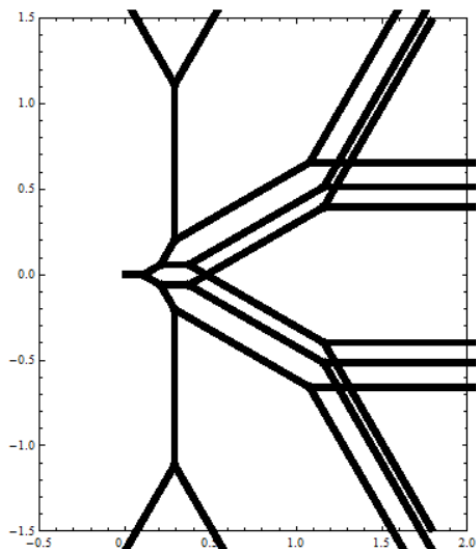


Fig. 2. Bifurcation of the present model when $N(t)$ satisfies (2.10). Here the parameters are $a = 50, n_e = 1, n_b = 3, s_1 = 3, \lambda_k^{(i)} = 1$ and we assume the Murray's law ($n = 1.5$).

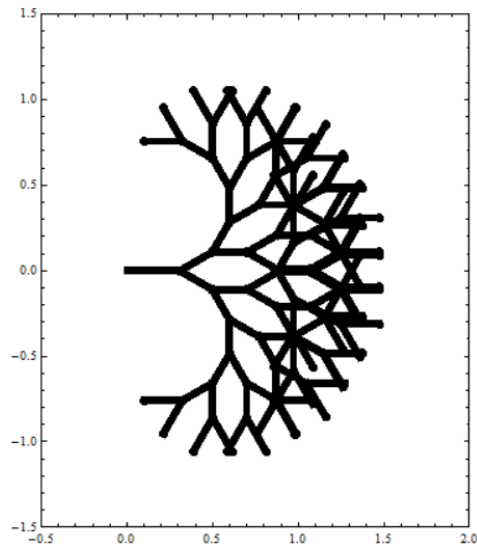


Fig. 3. Bifurcation of the present model when $N(t)$ is given by (2.13). The parameters are $\epsilon = 1.05, b = 1.05 \times 10^{-4}, N_{ini} = 10^{-3}$ and we assume the Murray's law ($n = 1.5$).

である. $n_e \leq n_0 < n_b$ を仮定する. ($n_0 < n_e$ では伸長は生じないので, $L_1(t) = L_{ini}$ のままで, やがて $n_1(t) = n_e$ となり, 伸長が開始される.) 最初の分岐時刻を t_1 とすると, $n_1(t) = \frac{lN(t)}{L_1(t)}$ であるので, $t_0 < t < t_1$ では

$$(3.4) \quad \frac{d}{dt} \left(\frac{lN(t)}{n_1(t)} \right) = v_0(n_1(t) - n_e)$$

となる.

$N(t)$ は (2.10) を満たすものとし, 簡単のため $at_0 = N_{ini}$ とすると

$$(3.5) \quad N(t) = at$$

である.

命題 3.1 正の定数 ξ, η を

$$(3.6) \quad \xi - \eta = n_e, \quad \xi\eta = \frac{al}{v_0}$$

によって定義する.

$$(3.7) \quad \xi > n_b$$

であるとき、そしてその時に限り分岐を生じ、分岐時刻 t_1 は

$$(3.8) \quad \frac{t_1}{t_0} = \left(\frac{n_b}{n_0} \right) \left| \frac{n_0 - \xi}{n_b - \xi} \right|^{\frac{\eta}{\xi + \eta}} \left(\frac{n_0 + \eta}{n_b + \eta} \right)^{\frac{\xi}{\xi + \eta}}$$

で与えられる。また、その時の新しい血管の長さ $L_1(t_1)$ は、

$$(3.9) \quad L_1(t_1) = \frac{at_1 l}{n_b}$$

である。

証明 (3.4), (3.5) より、

$$\frac{la}{n_1(t)} - \frac{lat}{n_1(t)^2} \frac{d}{dt} n_1(t) = v_0(n_1(t) - n_e)$$

したがって、

$$t \frac{d}{dt} n_1(t) = n_1(t) - \frac{v_0}{la} (n_1(t) - n_e) n_1(t)^2$$

ここで、(3.6) で与えられる ξ, η を用いると、

$$t \frac{dn_1}{dt} = -\frac{1}{\xi \eta} n_1(n_1 - \xi)(n_1 + \eta)$$

が成り立つ。積分して

$$\int \frac{dt}{t} = \int \left\{ \frac{1}{n_1} - \left(\frac{\eta}{\xi + \eta} \right) \frac{1}{n_1 - \xi} - \left(\frac{\xi}{\xi + \eta} \right) \frac{1}{n_1 + \eta} \right\} dn_1$$

したがって、

$$(3.10) \quad \frac{t}{t_0} = \left(\frac{n_1(t)}{n_1(t_0)} \right) \left| \frac{n_1(t_0) - \xi}{n_1(t) - \xi} \right|^{\frac{\eta}{\xi + \eta}} \left(\frac{n_1(t_0) + \eta}{n_1(t) + \eta} \right)^{\frac{\xi}{\xi + \eta}}$$

を得る。 $\xi = (n_e + \sqrt{n_e^2 + 4al/v_0})/2 > n_e$ に注意する。もしも、 $\xi \leq n_b$ とすると、 $n_1(t_0) > \xi$ であれば、 n_1 は減少し、 $n_1(t_0) < \xi$ であれば n_1 は時間とともに増大し、いずれにしても ξ に漸近するので、分岐は生じない。 $\xi > n_b$ であれば、(3.10) より、分岐時刻 t_1 は(3.8)で与えられる。 $N(t_1) = at_1$ であるので、新しい血管の長さ $L_1(t_1)$ は(3.9)である。 \square

分岐以後の血管伸長を調べるには、内皮細胞密度 $\rho(t)$:

$$(3.11) \quad \rho(t) = \frac{at}{\sum_k \sum_i s_k^{(i)} L_k^{(i)}(t)}$$

を考えると便利である。

命題 3.2 $t_i < t < t_f$ において, 分岐は生じないものとする. このとき,

$$(3.12) \quad \left(\frac{t_f}{t_i}\right) = \left(\frac{\rho(t_f)}{\rho(t_i)}\right) \left(\frac{\rho(t_i) + \alpha}{\rho(t_f) + \alpha}\right)^{\frac{\alpha}{\alpha+\beta}} \left|\frac{\rho(t_i) - \beta}{\rho(t_f) - \beta}\right|^{\frac{\beta}{\alpha+\beta}}$$

ここで, 正の定数 α, β は,

$$(3.13) \quad \beta - \alpha = \rho_e, \quad \alpha\beta = \frac{1}{V_m}$$

によって定義される. ただし, Σ' は $n_k^{(i)} \geq n_e$ を満たす (k, i) の組のみについて和をとることを意味するとして,

$$(3.14) \quad V_m := \frac{v_0 l \Sigma'(s_k^{(i)})^2}{a}, \quad \rho_e := \frac{n_e}{l} \frac{\Sigma' s_k^{(i)}}{\Sigma'(s_k^{(i)})^2}$$

である.

証明 (2.1), (3.11) より,

$$(3.15) \quad \frac{d}{dt} \frac{t}{\rho(t)} = V_m(\rho(t) - \rho_e)$$

を得る. 式 (3.15) も $\rho(t)$ について (3.4) とまったく同様に解くことができ (3.12) を得る. □

k 段目の分岐で生じた i 番目の血管を, 血管 (k, i) と呼ぶことにする. 次の命題は自明であろう.

命題 3.3 伸長に従い, 時刻 t^* において, 血管 (k^*, i^*) の先端で分岐を生じるとすると,

$$s_{k^*}^{(i^*)} = \max_k \left[\max_i \left[s_k^{(i)} \right] \right], \quad \rho(t^*) s_{k^*}^{(i^*)} l = n_b$$

が成り立つ. ただし, $\max_k \max_i$ は, 伸長している血管 (k, i) すべてについての最大値を表す. 最大値を与える (k, i) が複数ある場合, それらは同時に分岐する.

分枝の長さは, (2.2), (3.12) および, 任意の伸長する二つの血管 $(k, i), (p, j)$ に対して (2.1) から導出される関係式

$$(3.16) \quad \frac{d}{dt} \left[s_p^{(j)} L_k^{(i)}(t) - s_k^{(i)} L_p^{(j)}(t) \right] = v_0 n_e (s_p^{(j)} - s_k^{(i)})$$

から求めることができる.

例 1 2 回目の分岐について考えてみよう. $s_2^{(1)} > s_2^{(2)}$ として, $t > t_1$ において, 2 回目の分岐までは両方の分岐が伸長しているとする. 2 回目の分岐の生じる時刻 $t = t_2^{(1)}$ では, $\rho(t)s_2^{(1)}l = n_b$ が成り立つ. また, $\rho(t_1)s_1l = n_b$ であるので, (3.12) より,

$$t_2^{(1)} = \left(\frac{t_1 s_1}{s_2^{(1)}} \right) \left(\frac{n_b + \alpha s_1 l}{n_b + \alpha s_2^{(1)} l} \right)^{\frac{\alpha}{\alpha+\beta}} \left| \frac{n_b - \beta s_1 l}{n_b - \beta s_2^{(1)} l} \right|^{\frac{\beta}{\alpha+\beta}}$$

ただし, α, β は

$$\beta - \alpha = \frac{n_e(s_2^{(1)} + s_2^{(2)})}{l\{(s_2^{(1)})^2 + (s_2^{(2)})^2\}}, \quad \alpha\beta = \frac{q}{v_0 l\{(s_2^{(1)})^2 + (s_2^{(2)})^2\}}$$

で与えられる. $L_1 = L_1(t_1), L_2 = L_2^{(1)}(t_2^{(1)}), L_2' = L_2^{(2)}(t_2^{(1)})$ とすると,

$$\rho(t_2^{(1)}) = \frac{at_2^{(1)}}{L_1 s_1 + s_2^{(1)} L_2 + s_2^{(2)} L_2'}$$

であるので

$$L_1 s_1 + s_2^{(1)} L_2 + s_2^{(2)} L_2' = \frac{at_2^{(1)} s_2^{(1)} l}{n_b}$$

一方, (3.16) より,

$$s_2^{(2)} L_2 - s_2^{(1)} L_2' = (t_2^{(1)} - t_1) v_0 n_e (s_2^{(1)} - s_2^{(2)})$$

未知変数 L_1, L_2 について二つの線形方程式が得られたので, これを解くと, L_2 は

$$L_2 = \frac{1}{(s_2^{(1)})^2 + (s_2^{(2)})^2} \left\{ \left(\frac{at_2^{(1)} s_2^{(1)} l}{n_b} - L_1 \right) s_2^{(1)} + (t_2^{(1)} - t_1) v_0 n_e (s_2^{(1)} - s_2^{(2)}) s_2^{(2)} \right\}$$

となる. L_2' も同様に定まる.

一般の分岐時刻 $t_k^{(i)}$ および分岐の長さ $L_k^{(i)}(t)$ についても, 同様にして順次求めて行くことができる.

特に, 分岐によって生じる血管の断面積が全て等しい場合, すなわち任意の k, i に対して $s_{k+1}^{(i)} = s_{k+1}$ であるとき, k 段目の分岐はすべて同じ時刻 t_k に生じる. また, $n_{k+1}^{(i)}(t)$ も i によらず一定であり $n_{k+1}^{(i)}(t) = n_{k+1}(t)$ ($\forall i$) である. このとき, 次の定理およびその系が成り立つ. 証明は, 関係式 $n_k(t_k) = s_k l \rho(t_k) = n_b$ を用い, 命題 3.1, 3.2 と全く同様に計算すればよいので省略する.

定理 3.4 分岐時刻 t_k は次式によって与えられる.

$$(3.17) \quad \frac{t_k}{t_{k-1}} = \left(\frac{s_{k-1}}{s_k} \right) \left(\frac{n_b + \alpha_k l s_k}{n_b + \alpha_k l s_{k-1}} \right)^{\frac{\alpha_k}{\alpha_k + \beta_k}} \left| \frac{\beta_k l s_k - n_b}{\beta_k l s_{k-1} - n_b} \right|^{\frac{\beta_k}{\alpha_k + \beta_k}}$$

を得る. ここで $s_0 := \frac{n_b}{\rho(t_0)l}$ であり, 簡単のため $n_k(t_{k-1}) = \rho(t_{k-1})s_k l \geq n_e$ を仮定した. もしも $n_k(t_{k-1}) < n_e$ であるならば, (3.17)において t_{k-1} を $t_{k-1}^* := \frac{n_e V_k}{a s_k l}$ とすればよい. ここで V_k は時刻 t_{k-1} における血管網の全体積である. また, 定数 α_k および β_k は

$$(3.18) \quad \beta_k - \alpha_k = \frac{n_e}{l s_k}, \quad \alpha_k \beta_k = \frac{al}{2^{k-1} v_0 s_k^2},$$

によって与えられる.

系 3.5 k 段目の分岐で生じる分枝の長さを L_{k+1} とすると, すなわち, $t_k < t \leq t_{k+1}$ の間に伸びた血管の長さとする

$$(3.19) \quad L_1 = \frac{alt_1}{n_b}, \quad L_{k+1} = \frac{al(t_{k+1} - t_k)}{2^k n_b} \quad (k = 1, 2, \dots)$$

が成り立つ.

前の章で議論したように, $N(t) = N_{ini} + a(t - t_0)$ の仮定の下では分岐の回数は有限である. 特に, k 段目に生じるすべての分枝の断面積が等しいとしたとき, 次の定理が成り立つ.

定理 3.6 分岐の回数は $s_{k+1} < s_k$ ($k = 1, 2, \dots$) が満たされる限り, 断面積の大きさによらずに定まり,

$$(3.20) \quad \left[\log_2 \left(\frac{al}{v_0 n_b (n_b - n_e)} \right) \right]$$

で与えられる. ただし $[x]$ は x 以上の整数のうちで最小のものを意味する.

証明 $t \geq t_{k-1}$ を考える. (3.15) から,

$$t \frac{d}{dt} \rho(t) = -\rho(t)(\rho(t) - \beta_k)(\rho(t) + \alpha_k)$$

を得る. この方程式に従うと, $\rho(t)$ は (初期時刻で $\rho(t) > 0$ であるので) $t \rightarrow \infty$ では, β_k に単調に漸近する. したがって, $l s_k \beta_k \leq n_b$ では分岐を生じない.

$$\beta_k = \frac{n_e + \sqrt{n_e^2 + (4al/2^{k-1}v_0)}}{2l s_k}$$

であるので, 分岐を生じるのは

$$n_e + \sqrt{n_e^2 + (4al/2^{k-1}v_0)} > 2n_b$$

が成り立つときである. したがって,

$$\frac{al}{v_0 n_b (n_b - n_e)} > 2^{k-1}$$

であれば、 k 段目の分岐を生じる。ゆえに

$$k - 1 < \log_2 \left(\frac{al}{v_0 n_b (n_b - n_e)} \right) \leq k$$

を満たす整数値 k 段まで分岐するがその値は (3.20) である。□

定理 3.4 は、 $N(t) = N_{ini} + a(t - t_0)$ の場合に分岐が有限回しか生じないことを意味した。新しい血管内の内皮細胞の細胞分裂を考慮すると、

$$(3.21) \quad N(t) = e^{\epsilon t} N_0 \quad (N_0 > 0)$$

のように増加する。

命題 3.7 $N(t)$ が (3.21) のように指数関数的に増大するとき、系は分岐を続けてゆく。

証明 (3.15) と同様な式

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{N(t)}{\rho(t)} \right) = aV_m(\rho(t) - \rho_e)$$

が成り立つ。これより、 ρ を N の関数と見て

$$N \frac{d\rho}{dN} = \rho \left\{ 1 - \frac{aV_m}{\epsilon N} (\rho - \rho_e) \rho \right\}$$

を得る。仮にこれ以上分岐が生じないとすると、 ρ は上に有界でなければならない。しかしながら、 $t \rightarrow \infty$ で $N \rightarrow \infty$ であるので、十分に大きな時間が経過した場合

$$N \frac{d\rho}{dN} \sim \rho$$

であり、これは $\rho \sim N$ を意味するから矛盾である。よって、 $\rho(t)$ は上に有界ではなく、したがって、任意の $s_k^{(i)}$ に対して $s_k^{(i)} \rho(t) \geq n_b$ となりうるので、無限に分岐が続いてゆく。□

実際には、内皮細胞の供給は一定の時間の後に終了すると考えられるので、 $N(t)$ はたとえば (2.13) で記述され、分枝の伸長も分岐回数も有限にとどまる。しかしながら、この場合に分岐時刻や分岐回数の表式を初等関数を用いて記述することは難しく、数値計算に頼らざるを得ない。本章で述べた命題や定理は、主としてこの数理モデルが解析的に扱いやすい性質を持つことを示すものである。ただし、定理 3.4 と命題 3.7 は、血管新生において、短期間の実験では重要視されないが、血管網を形成する長期的な現象では細胞分裂の効果が重要であることを示している。次の章では、VEGF の空間分布も考慮した、数値シミュレーションの結果を示すことにする。

4. VEGF の濃度勾配がある場合

有馬らの実験では、シャーレ内にコラーゲンの基盤を敷き、そこにマウスから切り出した大動脈の切片をおいて、そこからの血管新生を観察している。したがって、実験系はほぼ 2 次元的な系であり、以下では新生血管は 2 次元領域に存在するものとして数値計算の結果を示す。実際の数値計算の手順は次の通りである。

- 血管の時間発展は、(2.1) に従うものとする。
- 内皮細胞の供給・増殖は、(2.13) に従うものとする。
- 血管の伸長・分岐は 2 次元平面内で起きるものとする。
- 分岐後の新しい血管の断面積はともに等しく、Murray の法則 ($m = 1.5$) にしたがう。
- VEGF の濃度勾配の影響は次のように活性因子 $\lambda_k^{(i)}(t)$ として取り入れる。
 - ▷ VEGF の濃度は、時刻に依らず位置のみに依存するとする。血管新生を記述する 2 次元平面を xy 座標系で表し、位置 (x, y) での濃度を $f(x, y)$ で表すことにする。また、濃度変化は緩やかであり、ひとつの分枝内での活性化因子は t によらないとする *1。
 - ▷ 最初の血管は原点から x 軸に沿って $x > 0$ の方向に伸長させる。
 - ▷ 血管が伸長する方向 (x 軸方向) に適当な単位長さ Δx で $f(x, y)$ の積分を行う。最初の血管では積分は $\int_0^{\Delta x} f(x, 0) dx$ となる。この値を Λ_1 で表すことにすると、VEGF の影響を活性因子に $\lambda_1(t) = \Lambda_1$ として導入する。
 - ▷ 次に、時刻 $t = t_1$ で分岐が起きたとすると、点 $(x, y) = (L(t_1), 0)$ に分岐点が生じることになる。この分岐点から新しい血管が分岐し伸長する際に、分岐のなす角度は 60° 、分岐前の血管となす角度はともに 150° とする。
 - ▷ それぞれの血管が伸長する方向に長さ Δx で $f(x, y)$ の積分を行う。この場合は、 $(L(t_1), 0)$ と 2 点 $(L(t_1) + \frac{\sqrt{3}}{2}\Delta x, \frac{1}{2}\Delta x)$, $(L(t_1) + \frac{\sqrt{3}}{2}\Delta x, -\frac{1}{2}\Delta x)$ をそれぞれ結んだ線分に沿った $f(x, y)$ の積分を行う。この積分の値をそれぞれ $\Lambda_2^{(1)}$, $\Lambda_2^{(2)}$ で表すことにすると、VEGF の影響を活性因子に $\lambda_2^{(1)}(t) = \Lambda_2^{(1)}$, $\lambda_2^{(2)}(t) = \Lambda_2^{(2)}$ として導入する。
 - ▷ あとは同様に、それぞれの血管が伸長する方向に長さ Δx で $f(x, y)$ の積分を行い、その値を $\Lambda_k^{(i)}$ としたとき、 $\lambda_k^{(i)}(t) = \Lambda_k^{(i)}$ と定める。

このアルゴリズムにしたがって数値計算した結果の典型的な例を、Fig. 4, 5 に示す。図はともに、内皮細胞の供給が終わった時点での分岐の様子を表している。VEGF の濃度の高

*1 一般には、時刻 t において伸長を続けている血管 (k, i) の先端の位置を $\mathbf{b}_k^{(i)}(t) \in \mathbb{R}^2$ として、 $\lambda_k^{(i)}(t) \propto f(\mathbf{b}_k^{(i)}(t))$ とするとよいが、数値計算がわずらわしくなるので、濃度変化は緩やかとして、以下に述べる手法で計算している。

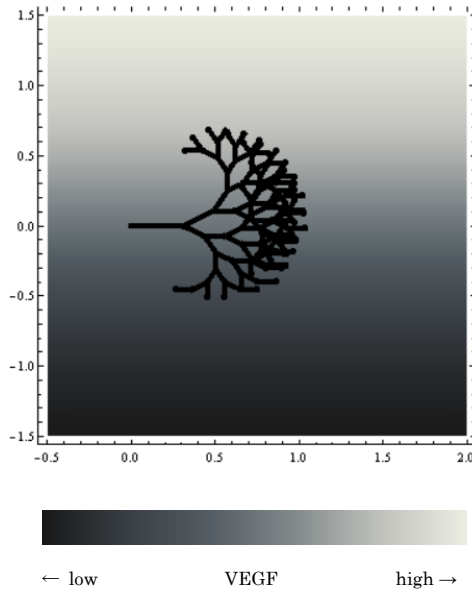


Fig. 4. Bifurcation of neogenetic blood vessels under the effect of VEGF. The function $f(x, y) = 1 + (\tan^{-1} y)/\pi$. The other parameters are the same as those in Fig. 3.

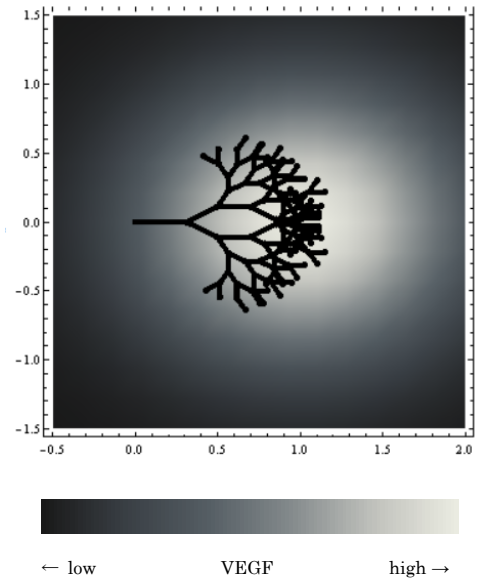


Fig. 5. Bifurcation of neogenetic blood vessels under the effect of VEGF. The function $f(x, y) = 0.8 + 0.5 \exp[-(x - 1)^2 - y^2]$. The other parameters are the same as those in Fig. 3.

い場所の血管の密度が高く、また、分枝の長さが短いことがわかる。

次に、閾値 n_e, n_b と、VEGF の濃度変化に伴う分岐の数および分枝の長さの関係を調べてみる。Fig. 6 は、VEGF の濃度を一定とし、 n_b の値を固定して、 n_e を変化させた様子を示している。 n_e が大きくなるほど、分岐の回数は増加し、分枝の長さが減少することがわ

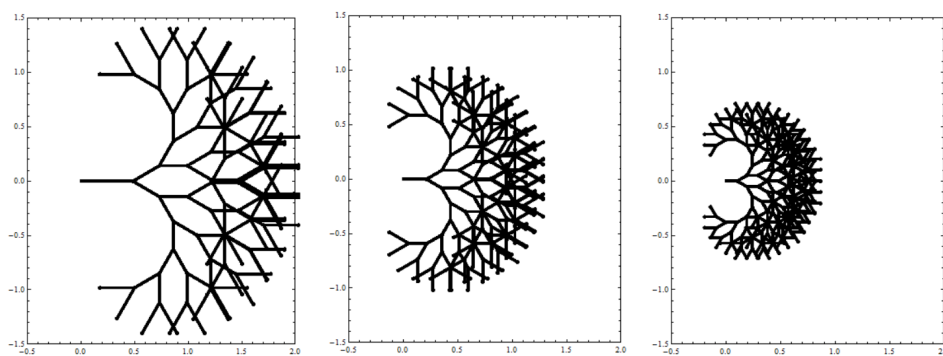


Fig. 6. The parameter n_e dependence of bifurcation patterns of neogenetic vessels. The values are $n_e = 0.1n_b, 0.5n_b,$ and $0.9n_b$ respectively from left. The other parameters are the same as those in Fig. 3.

かる。次に閾値 n_e, n_b の値を固定し、VEGF の濃度を増加させた場合の血管網のパターンの変化を示す (Fig. 7)。濃度を上げるほど、分岐の回数は増加し、分枝の長さが短くなっ

てゆくことがわかる. VEGF の値および n_e の値を変化させた場合に, 分枝の総数がどの

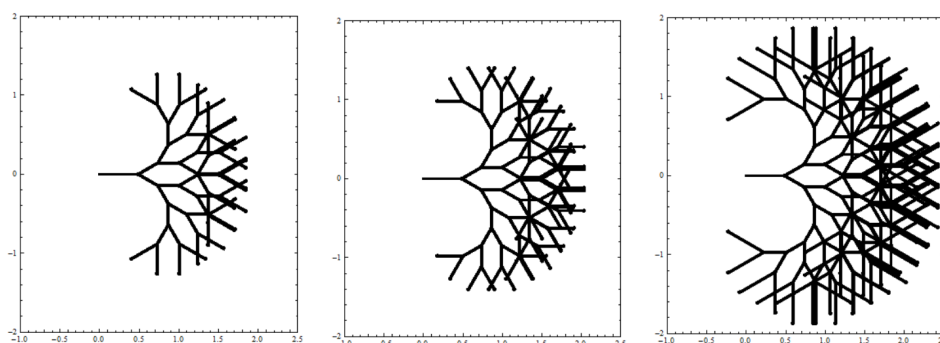


Fig. 7. VEGF dependence of bifurcation patterns of neogenetic vessels. The concentration of VEGF is spatially uniform and the values of $f(x, y) = 0.4, 1.0,$ and 1.4 respectively from left, and $n_e = 0.1n_b$. The other parameters are the same as those in Fig. 3.

ように変わるかを示したグラフを Fig. 8 に示す. 分岐後の分枝の断面積を等しくしているため, 分枝の数は 2 のべき乗ずつ変化するが, 上記の傾向がよくわかる. (断面積に分散を入れてゆくと, 分岐の数は n_e の増加とともに滑らかな変化を見せるようになる.) 最後に, 各分枝の長さの VEGF の濃度依存性を Fig. 9 に示す. VEGF の濃度が高いほど分枝の長さは短くなる. 一方, 分岐の回数が増えると, 最初は分枝の長さは減少するが, やがて増加に転じる. これは, 内皮細胞の増加が抑えられ密度が十分に増加しないことが原因と考えられる.

5. 最後に

この論文では, 血管新生の初期段階の数値モデルとして, 新しい血管網の先端部の内皮細胞の個数のみが血管の伸長と分岐を決定するという仮定の下に, 簡単な非線形常微分方程式を提案した. 内皮細胞の供給が時間に対して線形である場合には, このモデルは厳密に解くことが可能であり, 分岐時刻や血管長の具体的な表現を得た. また, VEGF や細胞分裂の効果を取り入れることも容易であり, 数値シミュレーションの結果は定性的には初期の血管網の形成の様子を表現できているように思われる. しかしながら, 現実の血管新生において重要となる血管どうしの結合, 管腔構造の形成, その後の血流による動脈と静脈への分化などはまったく考慮されておらず, あくまで Toy Model の域を出ていない. 血管新生に対するより現実的な数値モデルの構成とその医学への応用は, 重要な問題であり, われわれが今後取り組むべき課題である. 一方, 今回提案した微分方程式モデルは, 閾値によって不連続的に変化する連立非線形常微分方程式系であるが, 厳密解が存在し, 大域的な構造が求められるなど, 良い解析的な性質を持っている. 閾値, 増加率, 分岐数などのパラメータを変えても, 同様な解析的議論が可能であり, また, 偏微分方程式と違って数値計算も容易であることから, 他の分岐を伴う現象, 例えば, ひれにおける軟骨

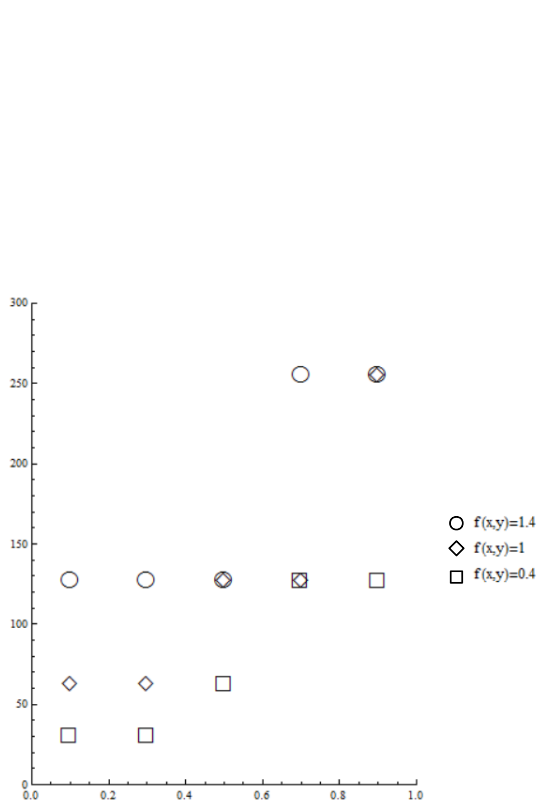


Fig. 8. The number of bifurcations with respect to the n_e/n_b and $f(x, y)$. (Here $f(x, y)$ is a constant function.) The other parameters are the same as those in Fig. 3.

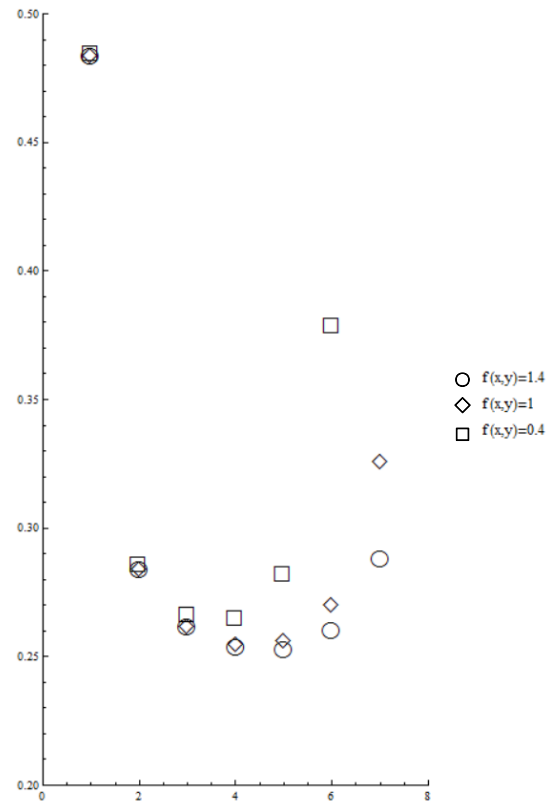


Fig. 9. VEGF dependence of the lengths of the branches L_k generated by k -th bifurcation. ($k = 1, 2, \dots, 7$). The parameters are the same as those in Fig. 7.

の分岐や植物の枝の分岐などにも応用可能であり、汎用性のあるモデルではないかと考えられる。血管新生において特徴的であるのは、必ず2本に分岐すること、細胞数の増加が初期には細胞分裂により指数的に増加しやがて分裂は収まることを考えるとおそらくは緩やかなロジスティック方程式によって記述されること、分岐後の新しい分枝の断面積がMurrayの法則に従うと考えられること、分岐角度がおよそ 60° をなすこと、などである。たとえば、軟骨の分岐では分枝数はかなり多いと考えられるし、また、多くの現象では構成要素の増加は先端部分の要素分裂のみによるため、ロジスティック方程式では記述できないと思われる。色々な伸長・分岐現象の定性的な扱いやすい数理モデルとして役立てば幸いである。

様々な科学分野の中でも、基礎生物・医学分野は、現在最も多くの新しい発見がなされている分野であり、また、生命の根幹に関わる応用を持つきわめて重要な分野である。この分野の発展に数学を用いて貢献する数理医学はこれからもますます重要性を増すものと思われる。

謝辞 本研究はJST, CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」、課題「細

胞動態の多様性・不均一性に基づく組織構築原理の解明」ならびに文部科学省 生命動態システム科学推進拠点事業「転写の機構解明のための動態システム生物医学数理解析拠点」(iBMath)の助成を受けたものです。JST および文部科学省からの支援に感謝いたします。

参考文献

- [1] Anderson, A. R. A. and Chaplain, M. A. J., Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, *Bull. Math. Biol.*, **60** (1998), 857–900.
- [2] Arima, S., Nishiyama, K., Ko, T., Arima, Y., Hakozaki, Y., Sugihara, K., Koseki, H., Uchijima, Y., Kurihara, Y., and Kurihara, H., Angiogenic morphogenesis driven by dynamic and heterogeneous collective endothelial cell movement, *Development*, **138** (2011), 4763–4776.
- [3] Daub, J. T. and Merks, M. H., A cell-based model of extracellular-matrix-guided endothelial cell migration during angiogenesis, *Bull. Math. Biol.*, **75** (2013), 1377–1399.
- [4] Gamba, A., Ambrosi, D., Coniglio, A., de Candia, A., DiTalia, S., Giraud, E., Serini, G., Preziosi, L., and Bussolino, F., Percolation, morphogenesis, and Burgers dynamics in blood vessels formation, *Phys. Rev. Lett.*, **90**, (2003) 118101.
- [5] 小林 亮, 血管の分岐形成の数理解モデル, 日本語, 生物の形作りの数理と物理 (本多久夫 (編)) 第3章1節, 共立出版, 東京, 2000.
- [6] Matsuya, K., Yura, F., Mada, J., Kurihara, H., and Tokihiro, T., A Discrete Mathematical Model for Angiogenesis, *preprint*
- [7] Merks, R. M. H. and Koolwijk, P., Modeling morphogenesis in silico and in vitro: Towards quantitative, cell-based modeling, *Math. Model. Nat. Phenom.*, **4** (2009), 149–171.
- [8] Murray, C. D., The Physiological Principle of Minimum Work II. Oxygen Exchange in Capillaries, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **12** (1926), 207–214.
- [9] Scianna, M. and Preziosi, L., Multiscale developments of the cellular potts model, *Multiscale Model. Simul.*, **10** (2012), 342–382.
- [10] Sugihara, K., Nishiyama, K., Fukuhara, S., Uemura, A., Arima, S., Kobayashi, R., Köhn-Luque, A., Mochizuki, N., Suda, T., Ogawa, H., and Kurihara, H., Autonomy and non-autonomy of angiogenic cell movements revealed by experiment-driven mathematical modeling, *Cell Reports*, **13** (2015), 1814–1827.
- [11] Takahashi, T., *Microcirculation in Fractal Branching Networks*, Springer, Japan, 2014.

間田 潤 (非会員) 〒275-8576 千葉県習志野市新栄 2-11-1

2004年東京大学大学院数理科学研究科博士課程修了, 博士(数理科学)。現在, 日本大学生産工学部准教授。日本数学会, 日本物理学会会員。非線形可積分系, 数理モデルの基礎医学分野への応用に興味を持つ。

松家 敬介 (正会員) 〒135-8181 東京都江東区有明 3-3-3

2013年東京大学大学院数理科学研究科博士課程修了, 博士(数理科学)。現在, 武蔵野大学工学部数理工学科講師。日本応用数理学会, 日本数学会員。差分方程式による数理モデルの諸分野への応用に興味を持つ。

由良 文孝 (正会員) 〒041-8655 北海道函館市亀田中野町 116-2

1998年東京大学工学系研究科物理工学専攻博士課程修了, 博士(工学)。現在, 公立ほこだて未来大学システム情報科学部複雑系知能学科准教授。日本応用数理学会, 日本物理学会, 電子情報通信学会会員。離散可積分系とその応用に幅広く興味を持つ。

栗原 裕基 (非会員) 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

1983年東京大学医学部医学科卒業, 医学博士。現在, 東京大学大学院医学系研究科教授。日本生化学会, 日本循環器学会, 日本血管生物医学会会員。心臓血管, 頭部形成の発生学, 分子細胞生物学に興味を持つ。

時弘 哲治 (正会員) 〒153-8914 東京都目黒区駒場 3-8-1

1981年東京大学工学系大学院物理工学専攻修士課程修了, 工学博士。現在, 東京大学大学院数理科学研究科教授。日本応用数理学会, 日本数学会, 日本物理学会会員。非線形可積分系, 数理モデルの基礎医学分野への応用に興味を持つ。