

令和 元年 6月18日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05214

研究課題名(和文)不均質生体现象を表わす偏微分方程式の研究

研究課題名(英文) Study on partial differential equations describing heterogeneous life phenomenon

研究代表者

久保 明達 (Kubo, Akisato)

藤田医科大学・保健学研究科・教授

研究者番号：60170023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：M.Chaplainらによる非局所腫瘍浸潤モデルにおいて抽象的に与えられた非局所項について適切な数学的枠組みを設定しその特徴づけと、滑らかな時間大域解の存在及び解の挙動を示した。非局所項における定義域の不整合がChaplainら自身によって修正され、それを用いて定義域の拡張を行い特異積分作用素等に類似した一般化された微分作用素として捉え、モデルのエネルギー評価式を導き、上記の結果を得ることで、モデルとして及び数学的な妥当性を保証することに成功した。モデルの妥当性の根拠として、彼らは非局所項のテイラー展開を用いたが、彼らの数学解析ではこれに必要な解の滑らかさは得られず、ここが困難点となっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんや腫瘍の特定と治療は早急に克服すべき人類最大の課題の一つである。そのため腫瘍の発現や発達のメカニズムの解明は急務であろう。しかしこれらの多くは数学的に新しい問題を内在しているが、その数理モデルの導出原理や方程式の理論解析が十分とはいえない。本課題研究では生命科学で重要な研究対象である「腫瘍」の数理モデルの数学解析と医学への応用について研究する。そのため十分な説得力をもつ非局所腫瘍浸潤モデルを取り上げ、適切な数学的枠組みを与え、滑らかな時間大域解の存在とその漸近挙動を示した。これはモデルとシミュレーションの妥当性を保証し、測定不可能な腫瘍侵潤部分、進行速度の特定など医学への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：On the mathematical model of non-local tumour invasion proposed by M. Chaplain et al. we give an appropriate mathematical framework, then obtain a mathematical characterization of the non-local term. Based on it we can show the global existence in time and the asymptotic behaviour of the solution to the model. We found the non-local term is not well-defined on the boundary between the domain of the definition of the non-local term and others. Finally Chaplain admitted this point and added a modification to the term with a biological justification. By making use of it we extend the domain of the definition of the term to the whole space and we understand the term mathematically as a kind of a generalized differential operator, for example, the singular integral operator or others. Then we can derive energy estimates of the model, which enables us to obtain the desired results, and guarantee the validity and mathematical justification of the model.

研究分野：関数方程式

キーワード：腫瘍浸潤モデル 非局所項 生体モデル 偏微分方程式 コンピュータシミュレーション 解の存在と挙動 走化性方程式

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命科学において重要な研究対象である腫瘍の発現と成長について多くの数理モデルが知られており、従来、主な導出原理は、局所レベル、すなわち細胞レベルの生体機能に関する非線形現象に対して統計モデルなどにより提案されてきた。しかし本来は、異なる組織・器官が多層的に混在する不均質で非局所な媒体、異なる空間及び時間スケールにおいて起こる様々な相互作用が介在する複雑な生体現象であり、周辺組織への浸潤や転移という重要な現象を記述するには十分ではなかった。2007年 Gerisch と Chaplain によって非局所腫瘍浸潤モデルが提案され、多重スケール性と不均質な周辺組織における様々な相互作用を一般的に記述した非局所項を持つモデルが提案された。しかしながら非局所項の定義が抽象的で、より数学的に厳密に規定しなければならない部分があると考えられ、慎重な検討の必要があると思われる。

2. 研究の目的

次は Gerisch and Chaplain モデル(2007)である。以下[GC]とする。

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot [D_1 \nabla c - cA\{u(t, \cdot)\}] + \mu_1 c(1 - c - v),$$
$$\frac{\partial v}{\partial t} = -\gamma mv + \mu_2(1 - c - v), \quad \frac{\partial m}{\partial t} = \nabla \cdot [D_3 \nabla m] + \alpha c - \lambda m$$

ここで、非局所項(1)：

$$A\{u(t, \cdot)\} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{R} \int_{-R}^R \Omega(r) (S_{cc} c_x(x+r) + S_{cv} v_x(x+r)) dr$$

c : 腫瘍細胞密度, m : MDE 濃度, v : ECM 密度, D_1, D_3 : 正定数、空間変数 x の定義域 $\Omega \subset R^n$ 。ここで非局所項(1)は周辺のマルチスケールで不均質媒体における相互作用を集約して表しているものと理解され、テイラー展開により Sensing Radius $R \rightarrow 0$ のとき c または v の一階導関数に収束することから、通常の微分の一般化とみなされる。

(1) 腫瘍浸潤における多重スケール・不均質・非局所現象の数学的特徴づけを、これまで腫瘍成長モデルに対して用いてきた我々の数学的方法を発展させて適用することで、統一的にこれを行う。これまでのChaplainらによる一連の腫瘍成長モデルは、すでにマルチスケール性を有しており、腫瘍成長の各々のステージがそのマルチスケール性を引き継ぐ形で、数学的構造として統一的に保持していると考えられ、これを十分考慮しながら定式化し適用することで統一的に数学解析を行う。

(2) 彼らの非局所項の空間上の設定について、最近彼ら自身によって修正がなされ、非局所項の定義域から周辺領域へ滑らかに well-defined な定義がなされた。これによって、一般的に媒体の不均質性に起因すると考えられる異常拡散等の諸現象の数学的特徴づけも含め、マルチスケール性を考慮した統一的な数学的方法を用い、より広い領域と枠組みで、それらの関連性や共通する数理的原理の解明と理論解析(時間大域解の存在と性質等)を行う。

(3) 腫瘍成長モデルは波として伝播する性質を持っており、非局所現象の観点からも進行波に注目し、腫瘍の浸潤の最大影響範囲を進行波の挙動により推定することは臨床応用上も重要である。このことより本課題研究に関連した生体内の諸現象をコンピュータシミュレーションによって可視化することは重要である。

3. 研究の方法

目的(1),(2)を遂行するにあたり、我々の主たる数学的方法はエネルギー不等式であり、それを導くために非局所項の属する適切なクラスの特徴づけを行う。これにより可解性と解の漸近挙動の枠組みが適切な形で設定され、腫瘍成長及び局所・非局所浸潤モデルを統一的な枠組みで扱い、こうした観点から我々が扱ってきた一連の生命現象の数学的特徴づけを行う。

一方、[GC]に関連して、2011年 Chaplain ら (Chaplain, Lachowicz, et al.) によって次のある非局所腫瘍浸潤モデルの解の存在が証明された：(MS)： $\partial_t c = D_1 \Delta c - \nabla \cdot (ck_1 \otimes c) - \nabla \cdot (ck_2 \otimes v) + \mu c(1 - c - v)$, $(k_i \otimes u)(x) = \int_{\Omega} k_i(x, y)u(y) dy := (II)$, $i=1,2$

ここで非局所項(II)は定義域 Ω 上の積分によって最初から well-defined となるように定義されており、[GC]のような定義上の不整合はないが、[GC]の非局所項とは本質的に異なる。また、(MS)の解の正則性や漸近挙動、非局所項の数学的特徴づけについては必要とされる十分な結果は得られておらず、問題の設定と方法的な限界があると思われる。そのため我々は[GC]に忠実に従い、(2)における訂正によって、非局所項の定義域 Ω を空間全体に拡張して議論を行い、非局所項を空間全域で考えるということにより、これを特異積分作用素や擬微分作用素に類似した「一般化された微分作用素」とみなしてモデルの数学的特徴づけを行い、目的(1)(2)を遂行する。

(3) 研究代表者らは、シミュレーションのためのハードとソフトを整備し数値シミュレーションの環境を整える。定期的に、連携研究者である齊藤氏と連絡を取り、シミュレーションについての研究連絡及び、専門知識の供与を受ける。本課題研究における非局所腫瘍浸潤モデルの可視化を行うため、非局所項をテイラー展開によって近似しこれに対しコンピュータシミュレーションを行う。実際、非局所項をテイラー展開によって近似したモデルの時間大域解の存在はすでに我々によって証明されている。

4. 研究成果

1 研究代表者は国際会議への参加と得られた成果の発表により、多くの最新の情報と研究上の交流による研究成果があった。研究代表者は平成28年8月にスウェーデンで行われた11th ISAAC Congressに参加し、海外連携研究者の J.I.Tello氏との走化性方程式の共同研究で昨年度提案したモデルにおいて、引き続き腫瘍浸潤に対応する場合についての最新の研究成果の発表と関連する研究の情報収集を行った(雑誌論文1,13)。さらにこの研究は進展し平成29年7月に台湾で行われたThe 12th AIMS conference on Dynamical Systems, Differential Equations And Applicationsに参加し、最新の研究成果の発表と関連する研究の情報収集を行った。J.I.Tello氏との共同研究は、現在も進行中である。

2 研究代表者らは、非局所腫瘍浸潤モデルにおいて抽象的に与えられた非局所項について、彼ら自身による定義域の不整合の訂正がなされ、それを用いて定義域の拡張を行い、特異積分作用素等に類似した、一般化されたある微分作用素としての枠組みで捉え、妥当性のある数学的枠組みにおける特徴づけと数学的議論を行った。

実際、Chaplainらによる非局所腫瘍浸潤モデルの妥当性の根拠は、非局所項をテイラー展開によって近似し、非局所の範囲を0に近づけたとき、すでに知られている局所型腫瘍浸潤モデル(Chaplain-Lolas)収束することを拠り所としている。一方、非局所腫瘍浸潤モデルの理論解析にはChaplainらの結果があるが(MS)、古典解以上の解の滑らかさは期待できない。ところが、テイラー展開には解の十分な滑らかさが必要であり、これが数学的に保証されてない限りモデルの妥当性も保証されず、まずこれを克服することが重要な課題となった。本課題研究最終年にこれらのことを理論解析的に達成するため、彼らの方法とは全く異なるアプローチを検討し、非局所項に適切な拡張を施し特異積分作用素等に類似した「一般化された微分作用素」として再定義し、これを係数とする非線形発展方程式に対する問題として捉え直し、このエネルギー評価式を導くことに成功した。これを用いて十分滑らかな解の存在を示し、非局所腫瘍浸潤モデルの妥当性とその数学的妥当性を共に保証することができた。(雑誌論文2)

このように非局所項を特異積分作用素のような「一般化された微分作用素」とみなすことにより、非局所項が様々な非整数階微分を表すことが可能となり、一般に非均質媒体を拡散する物質の速度が異常拡散として非整数階微分で表されることを、数学的に特徴づけることができたといえよう。

3. 研究代表者と研究分担者らはシミュレーションのためのハードと最新ソフト、数理医学関連図書を購入し、数値アルゴリズムの開発と数値実験を試み、最新の動向を調査した。生体における伝播・浸潤現象やパターン形成などのさまざまな生命現象の数値解析を行い(雑誌論文8,9,14)特に本課題研究の非局所腫瘍浸潤現象のコンピュータシミュレーションによる可視化を行った。実際、非局所項をテイラー展開によって近似しこれに対しコンピュータシミュレーションを実行した(雑誌論文2,6,7)。連携研究者であり平成28年度藤田保健衛生大学数理講演会の講演者の齊藤宣一氏と、非局所腫瘍浸潤モデルの数値解析の手法について議論した。生体内現象の可視化は重要であるだけでなく、特に測定不可能な腫瘍侵潤部分、進行速度、波面の勾配、など臨床応用上重要となる性質の数値的特徴づけやその決定要因の評価の仕方について議論した。

4 研究代表者と研究分担者・連携研究者は、12月に平成28年度藤田保健衛生大学数理講演会を開催し、成果の確認を行うとともに、数理生物学、数理医学、走化性方程式のトピックスについて、情報の収集と活発な研究討論を行った。平成29年度藤田保健衛生大学数理講演会を12月に開催した。走化性の研究を中心に最新の結果について講演が行われた。新たな方向性を反映した問題が提起され、活発な研究討論が行われた。特にケラー-ジーゲル系に「間接的」に第3番目の方程式を加えることで、この枠組みの中に従来の腫瘍成長や浸潤モデルが入ることから、広く生体現象の数理モデルを特徴づける可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. A. Kubo, H. Hoshino, Nonlinear evolution equations and their application to chemotaxis models, Analysis, Probability, Applications, and computation, Trends in Mathematics, Birkhauser, Springer, 337-347, 2019, June. (査読有)
2. A. Kubo, Y. Miyata, Characterization of an integral operator arised in non-local tumour invasion model and its mathematical analysis, International Journal of Mathematical and Computational Methods, 4, 10-16, 2019, March. (査読有)
3. K. Yasui, T. Toshito, C. Omachi, K. Hayashi, H. Kinou, M. Katsurada, N. Hayashi, H. Ogino, Dosimetric verification of IMPT using a commercial heterogeneous phantom, Journal of applied clinical medical physics, 20(2), 114-120, 2019. (査読有)
4. K. Yasui, A. Shimomura, T. Toshito, K. Tanaka, K. Ueki, R. Muramatsu, M. Katsurada, N. Hayashi, A quality assurance for respiratory gated proton irradiation with range modulation wheel, Journal of applied clinical medical physics, 20(1), 258-264, 2019. (査読有)
5. H. Tachibana, Y. Uchida, R. Miyakawa, M. Yamashita, A. Sato, S. Kito, D. Maruyama, S. Noda, T. Kojima, H. Fukuma, R. Shirata, H. Okamoto, M. Nakamura, Y. Takada, H. Nagata, N. Hayashi, et al., Multi-institutional comparison of secondary check of treatment planning using computer-based independent dose calculation for non-C-arm linear accelerators, Physica Medica, 56, 58-65, 2018. (査読有)
6. A. Kubo, Y. Miyata, Local and non-local tumour invasion models: their mathematical analysis and computational simulations, WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine, 15, 101-111, 2018. (査読有)
7. A. Kubo, Y. Miyata, Mathematical analysis of non-local tumour invasion model and simulations, International Journal of Mathematical and Computational Methods, 3, 9-15, 2018. (査読有)
8. A. Kubo, Y. Miyata, H. Kobayashi, N. Hayashi, Mathematical models and simulations of glioblastoma invasion, International Journal of Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 11, 107-116, 2017. (査読有)
9. A. Kubo, Y. Miyata, Mathematical analysis of glioblastoma invasion models from in vitro experiment, WSEAS Transaction on Mathematics, 16, 62-68, 2017. (査読有)
10. E. Umezawa, M. Kawasaki, Y. Sonoda, T. Fukuba, K. Murayama, K. Takano, M. Yamada, T. Onodera, M. Ida, A method to estimate the product of perfusion fraction f and pseudodiffusion coefficient D_p of IVIM without estimating f and D_p , Proceedings of 26th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 26, 6826, 2018. (査読有)
11. E. Umezawa, Y. Sonoda, I. Itoshiro, Magnetic Resonance Q-Space Imaging Using Generating Function and Bayesian Inference -Progress Overview FY2017-, Proceedings of 4th International Symposium on the Project "Multidisciplinary Computational Anatomy", 79-83, 2018.
12. E. Umezawa, D. Ishihara Y. Kono, T. Nakai, R. Kato, A Bayesian approach for diffusional kurtosis imaging, Proceedings of 25th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 25, 1799, 2017. (査読有)
13. A. Kubo and J. Ignacio Tello, Mathematical analysis of a model of chemotaxis with competition terms, Differential and Integral Equations, 29, 441-454, 2016. (査読有)
14. A. Kubo, Y. Miyata, H. Kobayashi, H. Hoshino, N. Hayashi, Nonlinear evolution equations and its application

to a tumour invasion model, *Avances in Pure Mathematics*, 6(12), 878-893. 2016. (査読有)

[学会発表](計 21件)

1. A. Kubo, Y. Miyata, Characterization of an integral operator arised in nonLocal tumour invasion model and its mathematical analysis, The 19th mathematical and Computational Methods in Science and Engineering, Venice, Italy, March, 2019.
2. A. Kubo, Nonlinear evolution equations and application to a chemotaxis model, The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations And Applications, Taipei, Taiwan, July, 2018.
3. A. Kubo, Y. Miyata, Mathematical analysis of nonlocal tumour invasion model and simulations, The 20th International Conference on Mathematical and Computational Methods in Science and Engineering, Florence, Italy, March, 2018.
4. Y. Muraki, N. Hayashi, Y. Adachi, M. Nozue, Quantitative analysis of patient specific quality assurance on VMAT for prostate cancer by use of different two types of three-dimensional detectors, The 60th annual meeting of American Association of Physicists in Medicine, 2018.
5. N. Hayashi, T. Saitoh, M. Nozue, Y. Muraki, Respiratory control and patient positioning with three-dimensional patient body scanning, The 60th annual meeting of American Association of Physicists in Medicine, 2018.
6. M. Kobayashi, N. Hayashi, K. Egami, K. Yasui, Validation of accuracy in deformable image registration by use of three-dimensional phantom, The 60th annual meeting of American Association of Physicists in Medicine, 2018.
7. Y. Katsuragawa, N. Hayashi, Y. Adachi, Y. Muraki, Y. Sugiura, K. Yasui, M. Kobayashi, Investigation of Radiation Dosimetry Method in IGRT, The 60th annual meeting of American Association of Physicists in Medicine, 2018.
8. E. Umezawa, Y. Sonoda, I. Itoshiro, Magnetic Resonance Q-Space Imaging Using Generating Function and Bayesian Inference -Progress Overview FY2017-, 4th International Symposium on the Project "Multidisciplinary Computational Anatomy", 2018.
9. E. Umezawa, M. Kawasaki, Y. Sonoda, T. Fukuba, K. Murayama, K. Takano, M. Yamada, T. Onodera, M. Ida, A method to estimate the product of perfusion fraction f and pseudodiffusion coefficient D_p of IVIM without estimating f and D_p , 26th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2018.
10. A. Kubo, Nonlinear evolution equations and their application to chemotaxis models, 11th ISAAC Congress, Vaxjo, Aug. 2017.
11. A. Kubo, Mathematical analysis of Glioblastoma invasion models from in vitro experiment, 19th International Conference on Mathematical and Computational Methods in Science and Engineering, Berlin, March, 2017.
12. A. Kubo, On some nonlinear evolution equations and application to mathematical models, The 11th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations, Florida, Orlando, July, 2016.
13. 久保明達, 細胞接着と数理モデルについて, 第26回応用解析シンポジウム, 3月, 2019年

14. 江上和宏、中村登紀子、林直樹、小林育夫、村井太郎、神谷悟、鈴木昇一、安野泰史、Optically stimulated luminescence (OSL)線量計による治療照射野外の表面線量評価, 日本放射線腫瘍学会第 31 回学術大会, 2018 年.
15. 高田勇馬、林直樹、水野勉、伊藤慶子、中江寛樹, 電位計の性能試験と品質管理プログラムの策定, 日本放射線腫瘍学会第 31 回学術大会, 2018 年.
16. 高木等、田中啓介、松山哲也、山崎希世、小林英敏、伊藤正之、林直樹、下郷智弘、高木かおり, 体表面整位照合による放射線治療の重要性について, 日本放射線腫瘍学会第 31 回学術大会, 2018 年.
17. 久保明達, 非線形発展方程式と走化性モデルへの応用 II, 第 25 回応用解析シンポジウム, 3 月, 2018 年
18. 梅沢栄三, 川崎真啓, 山田雅之, 福場崇, 村山和宏, 小野寺聡, 井田正博, IVIM の fD^* を f と D^* を求めずに求める方法, 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 2017 年 .
19. 川崎真啓, 梅沢栄三, 福場崇, 村山和宏, 山田雅之, 拡散尖度画像法と bi-exponential 拡散モデルを使った intravoxel incoherent motion 解析, 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 2017.
20. 久保明達, 非線形発展方程式と走化性モデルへの応用, 第 24 回応用解析シンポジウム, 3 月, 2017 年
21. 梅沢栄三, 川崎真啓, 山田雅之, 福場崇, 村山和宏, intravoxel incoherent motion analysis using diffusional kurtosis imaging: a simulation study, 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会, 2016.

〔図書〕(計 1 件)

垣田高夫 久保明達 田沼一実, 現象から微積分を学ぼう 第 5 刷, 日本評論社, 1-348, 2018.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.fujita-hu.ac.jp/~akikubo/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

小林 英敏

KOBAYASHI HIDETOSHI

藤田医科大学・医学部・客員教授

研究者番号: 8 0 1 1 5 5 6 8

梅沢 栄三

UMEZAWA EIZOU

藤田医科大学・医療科学部・准教授

研究者番号: 5 0 3 1 8 3 5 9

星野 弘喜

HOSHINO HIROKI

藤田医科大学・医療科学部・准教授

研究者番号: 8 0 2 3 8 7 4 0

林 直樹

HAYASHI NAOKI

藤田医科大学・医療科学部・准教授

研究者番号: 0 0 5 4 9 8 8 4

(2) 研究協力者

斉藤 宣一

SAITO NORIKAZU

東京大学・大学院数理科学研究科・准教授

研究者番号: 0 0 3 3 4 7 0 6

J. I. Tello

Universidad Politecnica de Madrid, Spain, Professor

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。