

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25400148

研究課題名(和文)多重スケールの生命現象を記述する偏微分方程式についての研究

研究課題名(英文)Study on partial differential equations describing multi-scale life phenomenon

研究代表者

久保 明達 (KUBO, Akisato)

藤田保健衛生大学・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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：M.Chaplainらによる腫瘍成長と浸潤の数理モデルは、一貫した多重スケール性を保持しており、それが明確なChaplain-Lolas, Gerisch-Chaplainモデルを取り上げる。

後者は前者を非局所化したものであり、(1)まず前者の数学解析を完成させ、次いで後者の数学解析を遂行した。(2)しかし非局所項において定義の不備があり、これをChaplainが最近の論文中でついに認め訂正し、数理生物学的な正当化を行った。しかしこのとき、すでに課題研究期間の最終年に入っており、今後の課題とした。(3)神経膠芽腫細胞の浸潤領域の不可視部分を実験結果に基づきシミュレーションで可視化した。

研究成果の概要(英文)：The mathematical models of tumor growth and invasion proposed by Chaplain et al. consistently preserves a multi-scaling structure. In this research subject we consider Chaplain-Lolas and Gerisch-Chaplain models specified in this point of view clearly.

(1)We first completed mathematical analysis of the former and then in the same line we studied the latter. We could show the time global existence and asymptotic behavior of the solution of the former in the original form. (2)However, in the latter we found the non-local term is not well-defined on the boundary, and Chaplain has finally accepted this point in his latest paper, and gave biological justification. When it was known, we have already gone into the last year of the subject research period, and cannot help considering it as the future one. (3)We have confirmed some visualization of the behavior of Glioma cells in the invisible area of invasive range by computer simulations, based on experiments in vitro.

研究分野：関数方程式

キーワード：マルチスケール 非局所 腫瘍浸潤 腫瘍成長 数理モデル 解の存在 漸近挙動 シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

腫瘍の発現と成長については従来、局所レベル、すなわち細胞レベルでの生体機能に関連する非線形現象に対する統計モデルなどによる導出原理が提案されてきた。しかし本来は、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、すなわち周辺組織への浸潤や転移という重要な現象を記述するモデルとしては十分ではなかった。2007年 Gerisch and Chaplain によって非局所腫瘍浸潤モデルが導入され、多重スケール性を抽象的に包含した非局所項を持つモデルが定義された。しかしながら非局所項の定義、数学的性質やその数学解析についてはさらに検討の必要があると思われる。また腫瘍浸潤に関する従来型局所モデルと非局所モデルの数学的関連性や、解の存在や性質についても同様である。

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(I)：

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

$c$  : 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(I)は周辺のマルチスケール相互作用を凝縮して表しているものと理解され、 $T \rightarrow 0$  のとき微分項に収束することが示され、通常の微分の一般化とみなされる。

(1) 腫瘍の増殖について多重スケール・非局所現象の数学的特徴づけを、これまでの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、統一的にこれを遂行する。これまでのChaplainらによる一連の腫瘍成長モデルは、すでにそれぞれマルチスケール性が組み込まれており、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、数学的構造を統一的に保存していると考えられ、これを定式化することで統一的に数学解析を行う。

(2) Gerisch and Chaplain モデルで定義された非局所項は、空間領域の定義域  $\Omega$  を超えて積分範囲が設定されており、こうした定義の不備について数学的に妥当性のある定式化を検討し、一般的にどのように定義すれば数学的・医学的に適切であるかを検討する。

(3) 腫瘍成長モデルは波動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として進行波の挙動によりこれを推定することは臨床上重要である。近年神経膠芽腫細胞の浸潤についての in vivo, in vitro 実験において得られたデータが数多く報告されており、これらを適用し進行波の立場から、

これを数学的に解析する。さらに、浸潤の先端部分は腫瘍細胞が断層診断画像に映らない、もしくは本質的に見えない部分があり、そこにおける腫瘍細胞の挙動を知ることは、臨床上も重要である。

(4) 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。

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、こうした観点から一連の生命現象の数学的特徴づけを示唆する。

一方、[GC]に関連して、2011年 Chaplain ら (Chaplain, Lachowicz, et al.) によってある非局所腫瘍浸潤モデルの解の存在が証明された：(MS)：

$$\partial_t c = D_1 \Delta c - \nabla \cdot (ck_1 \otimes c) - \nabla \cdot (ck_2 \otimes v) + \mu c(1 - c - v),$$

$$(k_i \otimes u)(x) = \int_{\Omega} k_i(x, y) u(y) dy := (II), \quad i = 1, 2$$

ここで非局所項(II)は定義域  $\Omega$  上の積分で well-defined に定義されており(核表示) [GC]のような定義上の不整合はないが、[GC]の非局所項に代わるものではなく、この点において両者は本質的に異なる。さらに、(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なお未解決であり、またこのモデルにおいても数学的に不統一な議論があり、十分正当化されているわけではないが、これにより彼らが本来目指していると思われる非局所項の在り方について、新たな方向性を示しているものと考えられる。そのため一旦、[GC]よりも数学的不備のないこのモデルに従い、数学的特徴づけの検討を進める。例えば(MS)において議論された(非局所項を局所モデルの一般化とみなすために、非局所項の定義域  $\Omega$  を空間全体に置き換えて議論を行う)ように、非局所項を空間全域で考えるということにより、これを「一般化した微分作用素」とみなしてモデルの数学的特徴付けができる可能性を示唆している。

(3) 進行波が現れる顕著な現象とし神経膠芽腫細胞の浸潤現象を取り上げる。神経膠芽腫細胞に関する複数の臨床及び実験データに基づく研究結果について調査検討し、臨床応用で問題になる腫瘍到達領域と進行波の到達領域の関連性についての数学的特徴づけと、それを評価する数学的方法について研究分担者である星野と林でこれにあたる。しかし、近年の断層撮影機器の発達により詳細な測定ができるようになったことを考慮しても、なお検出不能で本質的に目視が不可能な部分がマイクロレベルに存在するため、その不可視の浸潤範囲の評価が臨床上本質的な問題となってくる。臨床的に予後が良好であるためには、これを精密に評価し推定できるような新たな数理的アプローチが必要である。そのため、Stein や Ecke らによる in Vitro 実験による神経膠芽腫細胞の微局所挙動について、数理モデルを提案しコンピュータシミュレーションによりこれを推定する。

(4)の遂行のため、研究代表者と梅沢は藤田保健衛生大学医療科学部に、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。

#### 4. 研究成果

腫瘍成長と浸潤を記述する、Chaplainらが提案してきた一連の数値モデルは、初期モデルから一貫して本質的に多重スケール性を内包しており、特にChaplain-Lolas, Gerisch-Chaplainの腫瘍浸潤モデルはこれに明確に基づいていることから、本課題研究においてはこれらを中心に研究を遂行した。またこの多重スケール性によりミクロからマクロへと発展してきた彼らのモデルには統一的な数学的な構造が保持されていることから、本課題研究ではその数学的特徴づけを行うことにより、生命現象に本質的と思われる数値構造を明確に捉えたい。

前者は局所浸潤モデルとして最も一般的であり、ほぼオリジナルの形(省略なし)で同モデルの時間大域解の存在と漸近挙動を証明した。さらにこれを非局所化した後について数学解析を遂行したが、中心的役割を負う非局所項において、かねてより定義の誤りがあることが分かっており、直接本人に指摘したが、周期境界条件を設定すれば回避できるとの回答であったが、数学的にはこれは正当化できないと考える。

ところが最近これについて大きな進展があった。この誤りをChaplain自身が論文で認め、訂正を行い、数理生物学的な正当化を行った。

(1) 本課題研究の主目的を遂行するにあたって、その準備として、局所モデルの中で最も一般的なChaplain-Lolasモデルを避けて議論することはできない。その多重スケール性はGerisch-Chaplainモデルにも同様に反映されているからである。

そのため、まずChaplain-Lolasモデルの数学解析を完成させるため、これまで我々は便宜的に第2方程式における再構築項を除いた同モデルの数学解析を遂行してきたが、これを省略のないオリジナルの方程式系に対して行った。困難点は主方程式と第2方程式(常微分方程式)に含まれる、再構築項の処理である。これまでの我々の数学解析の方法を改良発展させ(業績: 雑誌論文 6, 9 学会発表 11, 12, 23)、再構築項を持つ第2方程式を適切に解くことで、これを可能にした。その結果、Chaplain-Lolasによる腫瘍浸潤モデルの古典解が、このロジスティック方程式の解へ時間が経つとともに漸近していくことを証明した(業績: 雑誌論文 2, 4, 6 学会発表 11, 12, 23)。

次にと同様に主目的のための準備として、非局所項が一階微分を一般的な形で含んでいることを念頭におき、これまで我々が腫瘍浸潤モデルの数学解析に用いてきた腫瘍浸潤モデルから帰着される非線形発展方程式  $u_t - D\Delta u_t = f(x, t; u, u_t, \nabla u)$  のゼロノイマン初期境界値問題をより広い枠組みでの特徴付けとそれに伴う一般化を行い、解の性質について研究した。実際  $f(x, t; u, u_t, \nabla u)$  は増殖項を含み、さらに物理で現れる

数値モデルをも含む一般的な形をしている。以上により、この発展方程式の解の存在と、解の正則性、漸近挙動を解のクラスをより広い枠組みでとらえることができた(業績: 学会発表 11, 12, 23)。

(2)(1)では、従来の我々の数学的アプローチを拡張し適用した。この枠組みで議論できない部分に、非局所項の数学的構造の本質的な課題が存在する。すなわち、非局所項がある種の「拡張された微分作用素」と類似した性質を持つ点に、その焦点が絞られる。しかし、[GC]の非局所項の定義域には不整合があり、これがない前提から始まるChaplainらの2011年の論文(MS)における非局所項の定義はその意味で理想化された設定であり、定義上の不備がないため、これに一旦従い、それを通して彼らが目指す非局所項の数学的構造のあり方を想定しながら検討を進めた。

例えば、彼らは非局所項を局所モデルの一般化とみなすために、非局所項の定義域  $\Omega$  を空間全体に置き換えて議論を行っている。これを正当化するには、特別な一階微分を用いて非局所項を空間全域に拡張することで、ある拡張された微分作用素とみなすことができる。こうすることで数学的正当化をし、エネルギー不等式を導くことも従来の方法で可能となる。しかしこのようにしても、適切な境界条件が与えられないと拡張による誤差が生じ、やはりギャップを解消することはできない、という問題点が残る。

最近[GC]におけるこの非局所項の定義上の誤りをChaplain自身が論文で認め、訂正を行い、数理生物学的な正当化を行った。これは我々が(MS)を通して予想したものと同様であり、今後これを起点にこの困難点を一挙に解消するものと考えられるが、これまで本課題研究がこうした経緯から、主に彼らの定義の不整合性を正当化するための境界条件の策定や、それに起因する誤差評価などに費やされたため、すでに課題研究期間の最終年に入っており、修正された定義に従って研究結果をまとめるに至らず、今後の課題とした。

(3) 腫瘍浸潤の大域的性質として、進行波解と実際の腫瘍の浸潤範囲との関連性の評価は臨床応用上重要である。まずその数値モデルに簡素な拡散方程式が用いられている神経膠芽腫モデルについて複数の結果(M. Badual, A. Stein etc.)について詳細に検討し、妥当な数学的アプローチの可能性について研究分担者の星野、林らと共に総合的に検討した。

従来、進行波の速度のみではなく波面の勾配や線形増大期からの腫瘍発生時期の推論、それらを総合した腫瘍タイプの分類等が重要な手掛かりとなり、これらを記述する特性値がどのように数値モデルから定義され、評価、特定できるかについて検討してきた。

しかし、断層撮影機器の性能が飛躍的に向上した現在、さらに重要となるのは断層撮影機器測定でも検出不能な微局所レベルの浸潤範囲の推定である。これを評価できるような数値的アプローチとして、本質的に目視が不可能なミクロな浸潤の先端部分の腫瘍細胞の挙動について、Stein やEckeらによるin Vitro実験による

コラーゲンI型中を遊走し浸潤する神経膠芽腫細胞のミクロな挙動を、適当な数理モデルを提案しコンピュータシミュレーションにより近似し、特徴的な挙動をする神経膠芽腫細胞の再現を行った。これによれば、コラーゲンI型中で遊走機能を回復した神経膠芽腫細胞は、単により前方に浸潤するのみではなく、元の位置に帰ってくるような複雑で不可思議な挙動が観察され、これを数理モデルのパラメータを調整することで、可視化することができた(業績:雑誌論文8 学会発表19)。今後、医学的観点からの評価をすることで、臨床への応用を目指す。

(4) 研究分担者の梅沢と研究代表者は研究室に隣接したお互いの共有スペースの複数のコンピュータにおいて、最新のMathematicaをセットアップし本研究課題の数理モデルについて実行させ、共に様々なシミュレーションを行った。生体内現象の可視化は重要であるだけでなく、特に(3)において神経膠芽腫細胞の侵潤の様子を詳細にシミュレーションすることで、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検討した。

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2013年8月ポーランド・クラクフにて"9<sup>th</sup> International ISAAC Congress"、2014年7月マドリッドにてThe 10th AIMS Conference、2015年7月フランス・リヨンにてEquaDiff2015、同年8月マカオにて10th ISSAAC Congress等に参加し、成果発表と情報収集を行った。10<sup>th</sup> AIMS Conferenceにて発表した結果について(業績:学会発表 24)、これをさらに発展させるため、2015年3月Jose Ignacio Tello氏との共同研究をマドリッドにて1週間行った。本研究に関連した反応拡散型方程式系を設定し、その結果を論文としてまとめ発表した(業績:雑誌論文 1)。彼との共同研究は、現在も進行中である。2013年と2015年のISAACの会議はかねてからの共同研究者であるM.Reissig氏からの招聘があり、Chaplain-Lolasタイプの方程式系について、それに起因するある非線形発展方程式の時間大域解の存在と漸近挙動について新たに得られた成果発表を行った。

2014年2月と3月の2回、2015年12月に2日間、藤田保健衛生大学にて「藤田保健衛生大学数理講演会」を開催し、招聘した講演者らとともに、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、研究分担者、連携研究者らも交えて様々な数理生物、数理医学における最新の知見を得るとともに、活発な討論を行った。これにより新たな方向性を得ることができた。尚、2014年度の講演会は予定していた時期に研究代表者が他の国際ワークショップの組織委員の一人となったため中止となった。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 17 件)

1. A. Kubo and J. Ignacio Tello, Mathematical analysis of a model of Chemotaxis with competition terms, to appear in *Differential and Intergral Equations*, 29(5-6), 441-454, 2016. 査読有 国際共著
2. A. Kubo, Mathematical analysis of tumour invasion model with proliferation and re-establishment, *International journal of mathematical and computational methods*, 1, 115-119, 2016. 査読有
3. N. Saito and T. Sasaki, Blow-up of finite-difference solutions to nonlinear wave equations, *J. Math. Sci. Univ. Tokyo*, 23, 349-380, 2016. 査読有 国際共著
4. A. Kubo, H. Hoshino and K. Kimura, Global existence and asymptotic behaviour of solutions for nonlinear evolution equations related to tumour invasion, *Dynamical Systems, Differential Equations and Applications*, AIMS Proceedings, 733-744, 2015. 査読有
5. 齊藤宣一:「Navier-Stokes 方程式といろいろな境界条件」, 計算工学, 第20巻, 3号, 2015年, 13-16.
6. A. Kubo and H. Hoshino, Nonlinear evolution equations with strong dissipation and proliferation, *Current Trends in Analysis and its Applications*, Birkhauser, Springer, 233-241, 2015. 査読有
7. N. Saito and G. Zhou, Analysis of the fictitious domain method with an  $L^2$ -penalty for elliptic problems, *Numer. Funct. Anal. Optim.* 36(4), 501-527, 2015. 査読有
8. A. Kubo and K. Kimura, Mathematical analysis of glioma invasion in 3D, *The Proceedings of The 8th International Conference on Applied Mathematics, Simulation, Modelling*, 117-122, 2014. 査読有
9. A. Kubo and K. Kimura, Mathematical analysis of tumour invasion with proliferation model and simulations, *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 11, 165-173, 2014. 査読有
10. G. Zhou and N. Saito, Analysis of the fictitious domain method with penalty for elliptic problems, *Jpn. J. Ind. Appl. Math.*, 31, No. 1, 57-85, 2014. 査読有
11. 中澤寿人、内山幸男、萩原昌宏、小森雅孝、林直樹, コバルト60定位手術的照射装置の違いが治療計画に及ぼす影響影, *日本放射線技術学会雑誌*, 70(6), 555-561, 2014. 査読有
12. 中澤寿人、内山幸男、萩原昌宏、小森雅孝、林直樹, 脊椎照合法を用いた体幹部画像誘導放射線治療に

おける総合精度の検討, 日本放射線技術学会雑誌, 70 (5), 439-444, 2014. 査読有

13. N. Hayashi, RI Malmin, Y. Watanabe, Dosimetric verification for intensity-modulated arc therapy plan by use of 2D diode array, radiochromic film and radiosensitive polymer gel, *J. Radiat Res.*, 55(3), 541-552, 2014. 査読有

14. S. Naka, H. Toyoda, T. Takanashi and E. Umezawa, Noncommutative spacetime realized in AdS<sub>n+1</sub> space: Nonlocal field theory out of noncommutative spacetime, *Prog. Theor. Exp. Phys.* 043B03, 2014. doi:10.1093/ptep/ptu022, First published online April 2, (16 pages). 査読有

15. 梅沢栄三, 岩井恵里香, 田邊沙織, 拡散 MRI に対する灌流の影響についての考察, 日本磁気共鳴医学会誌, 33(1), 54-58, 2013.

16. 梅沢栄三, 「拡散 MRI における灌流の影響, 画像診断」, 日本磁気共鳴医学会誌, 33(7), 806-816, 2013. 査読有

17. 加藤秀起, 林直樹 (他 3 名), 「ベータ分布をモデルとした高エネルギー電子線スペクトルの推定」, 日本放射線技術学会誌, 第 69 巻 12 号, 1387-1393, 2013. 査読有

[学会発表] (計 29 件)

1. A. Kubo, Mathematical analysis of tumour invasion model with proliferation and re-establishment, 16<sup>th</sup> Application of mathematical methods and models in engineering, 10 March, Prague, Czech, 2016. 国際学会
2. 宮下大, 齊藤宣一, 楕円型界面問題に対するハイブリッド型不連続 Galerkin 法, 日本応用数学会, 研究部会連合発表会, 2016 年 3 月 4-5 日, 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス.
3. 千葉悠喜, 齊藤宣一, 移流拡散方程式に対する不連続 Galerkin 法の理論解析における注意, 日本応用数学会 研究部会連合発表会, 2016 年 3 月 4-5 日, 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス.
4. 杉谷宜紀, 齊藤宣一, 埋め込み境界法の数学的定式化に対する諸注意, 日本応用数学会年 研究部会連合発表会, 2016 年 3 月 4-5 日, 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス.
5. 久保明達, 非局所項をともなう細胞移動モデルの数学解析について, 第 23 回応用解析シンポジウム, 2016 年 3 月 1 日, 神奈川県足柄下郡湯河原.
6. H. Takagi, Y. Iwamoto, T. Matsushima, K. Yamazaki, H. Kobayashi, F. Ito, N. Hayashi, The clinical usefulness of bladder volume measu-

rement using cube scan BloCon-700 in IMRT of prostate cancer, The 28th annual meeting of Japan Society of Radiation Oncology, 2015 年 11 月 19 日.

7. 江上和宏, 林直樹 (他 8 人) 固定方法の違いによる整位再現性と骨盤内挿マーカー位置の相関評価, 日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会, 2015 年 11 月 19 日.

8. 林直樹, 放射線治療の最新技術と関連領域との横断的研究, 第 43 回日本放射線技術学会秋季大会, 2015 年 10 月 8 日.

9. T. Sasaki and N. Saito, Blow-up of finite difference solutions to nonlinear Schrodinger equations, ICIAM 2015: The 8th International Congress on Industrial and Applied Mathematics, 2015.8.10-14, China National Convention Center, Beijing, China. 国際学会

10. T. Kemmochi and N. Saito, Discrete maximal regularity for abstract Cauchy problems and its application to the finite element method, ICIAM 2015: The 8th International Congress on Industrial and Applied Mathematics, 8.10-14, 2015, China National Convention Center, Beijing, China. 国際学会

11. A. Kubo, Nonlinear evolution equations and applications to mathematical models, 10<sup>th</sup> ISSAC Congress, 3 Aug., 2015, Macao, China. 招待有 国際学会

12. A. Kubo, Nonlinear evolution equations arising from mathematical biology and medicine, EquaDiff2015, 7 July, 2015, Lyon, France. 国際学会

13. Yamakawa T, Hayashi N, Hamano H, Yasui K, Kato H., The simple monitor unit calculation for irregular field in passive proton beam, The 57th annual meeting of American Association of Physicists in Medicine Washington, DC, 2015 年 7 月 12 日. 国際学会

14. Hamano H, Hayashi N, et al., Fundamental verification of respiratory gated spot scanning proton beam therapy, The 57th annual meeting of American Association of Physicists in Medicine, Washington, DC, 2015 年 7 月 12 日. 国際学会

15. Hayashi N, Mizuno T, Takada Y, Murai T Field-in-field irradiation for breast cancer with VERO-4DRT system: a feasibility study, The 57th annual meeting of American Association of Physicists in Medicine, Washington, DC, 2015 年 7 月 12 日. 国際学会

16. A. Kubo, Chaplain type of mathematical models and related topics, Mini-workshop on Models of Directional Movement and their Analysis, March 26, Tohoku Univ., 2015. 国際研究集会 招待講演

17. H. Hoshino, Travelling waves for a model of malignant tumour invasion and related topics, Mini-workshop on Models of Directional Movement and their Analysis, March 27, Tohoku Univ., 2015. 国

際研究集会 招待講演

18. 林 直樹, Exact Trac 導入時の物理・技術的品質管理, 第27回日本放射線腫瘍学会(ランチョンセミナー), 2014年12月11日~13日, 横浜. 招待講演

19. A. Kubo, Mathematical analysis of Glioblastoma invasion in 3D, The 8<sup>th</sup> International Conference on Applied Mathematics, Simulation, Modelling, 11月22日~24日, Florence, Italy, 2014. 国際学会

20. T.Yamakawa, N.Hayashi, etc. Independent monitor verification for passively proton therapy, 14<sup>th</sup> Asia-Oceania Congress of Medical Physics, 2014年10月23日~10月25日, Vietnam. 国際学会

21. H.Hamano, N.Hayashi, etc. Commissioning of respiratory gating irradiation with spot scanning proton therapy unit: a fundamental study, 14<sup>th</sup> Asia-Oceania Congress of Medical Physics, 2014年10月23日~10月25日, Vietnam. 国際学会

22. 梅沢栄三, 石原大地, 世古翔太, Intravoxel incoherent motionの尖度を測定する, 第42回日本磁気共鳴医学会大会, 2014年09月18日~09月20日. 京都市.

23. A. Kubo, Nonlinear evolution equations and application to mathematical models of medicine, The 10<sup>th</sup> AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Application, Madrid, Spain, 7-11 July, 2014. 国際学会 招待有

24. A. Kubo, Global existence in time of a model of chemotaxis, The 10<sup>th</sup> AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Application, Madrid, Spain, 7-11 July, 2014. 国際学会 招待有

25. 林 直樹, フィルムを用いた線量分布検証有効性と課題, 日本放射線腫瘍学会第27回日本高精度放射線外部照射研究会, 2014年2月21日, 東京. 招待有

26. 林 直樹, IMRTにおける線量分布検証~ラジオクロミックフィルムの取り扱いと検証法~, 第16回放射線治療品質管理講習会, 2014年1月12日, 東京. 招待有

27. A.Kubo, Nonlinear wave equations with strong Dissipation and proliferation, 9<sup>th</sup> ISAAC Congress, Krakow, Poland, August 5, 2013. 国際学会 招待有

28. A. Kubo, Existence and non-existence of solutions of evolution equations arising from mathematical biology, Seminare de Institute Camille-Jordan and Ecole Centrale de Lyon, Lyon, France, September 19, 2013. 招待有

29. 林 直樹, ラジオクロミックフィルムドジメトリにおける化学, 物理, 技術, 放射線治療品質管理講習会2013, 2013年9月16日, 大阪. 招待有

〔図書〕(計 3 件)

「現象から微積分を学ぼう」日本評論社、垣田高夫、久保明達、田沼一実、第一版第3刷(2015年3月)、1-348.

林 直樹(分担執筆), 『診療放射線技術実践ガイド』, 文光社, 1104ページ, 2014.

梅沢栄三(分担執筆), 『これでわかる拡散MRI 第3版』, 学研メディカル秀潤社, 470ページ, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 明達(KUBO AKISATO)  
藤田保健衛生大学・医療科学部・教授  
研究者番号: 60170023

(2) 研究分担者

梅沢 栄三(UMEZAWA EIZOU)  
藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授  
研究者番号: 50318359

星野 弘喜(HOSHINO HIROKI)  
藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授  
研究者番号: 80238740

林 直樹(HAYASHI NAOKI)  
藤田保健衛生大学・医療科学部・講師  
研究者番号: 00549884

(3) 連携研究者

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: 00334706