

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19540200

研究課題名（和文）生体における生命現象に関する微分方程式系の解の研究

研究課題名（英文）Study on differential equations arising out of life phenomena
in vivo

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

研究成果の概要（和文）：

平成 19 年度

(1) 平成 19 年 9 月、一週間 M. Chaplain(Dundee University, UK) 氏を日本に招聘し、その間に数理医学を中心とした国際研究集会(9 月 25・26 日) "Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics" (<http://www.fujita-hu.ac.jp/~akikubo/>) を開催した。

(2) 腫瘍の増殖に関する最新の数理モデルのうち M.Chaplain and G.Lolas(2006)について数学的解析を試み、困難点の克服のため多くの時間を費やすこととなったが、このモデルの主たる数学解析に成功した。

平成 20 年度

(3) 腫瘍の血管新生における Othmer and Stevens model と Anderson and Chaplain model の数学的関連性について完全に形式化できた。

(4) 研究代表者らは、従来の血管新生や腫瘍の浸潤の数学モデルを解析するときに用いてきた方法を改良し、最新の非局所腫瘍形成モデルに対し、この方法を適用し数学解析を行った。(Gerisch - Chaplain 2007)。

平成 21 年度

(5) 研究代表者らは、ある発展方程式のゼロ-ノイマン混合問題について一般的な枠組みで捉え、数学解析を行った。そして本課題研究の総まとめとして、この形の発展方程式の解の存在の研究が一連の腫瘍成長モデルの数学的特徴づけを与え得ることを示した。(業績欄：1,2,3参照)

(6) Levine and Sleeman による、Othmer-Stevens モデルの爆発解の方法を発展させて、ディリクレ境界値問題の場合に爆発解の存在を証明した。(業績欄：4 参照)

(7) 以上、(2)～(6)において行われた数学解析に基づいて、コンピュータシミュレーションが行われた。

研究成果の概要（英文）：

2007

(1) We invited Professor M. Chaplain from Dundee University, UK to Japan for a week, September, 2007. On this occasion we organized the international conference "Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics" (25-26, September, Nagoya University) (<http://www.fujita-hu.ac.jp/~akikubo/>).

(2) We investigated mathematical model of tumour growth and invasion by M. Chaplain and G. Lolas, 2006. The principal investigator and co-investigators have to spend much time to overcome this difficulty.

2008

(3) We succeeded to obtain the mathematically exact relation between Othmer and Stevens model and Anderson and Chaplain model of tumour induced angiogenesis. Our result allow us to connect them from one to another only by formal calculation and substitution.

(4) We tried to improve our mathematical way used in a sequence of mathematical models of tumour angiogenesis and tumour invasion by Anderson and Chaplain in order to study the latest model of nonlocal tumour invasion by Gerish and Chaplain (2007).

2009

(5) The principal investigator and co-investigators of this project studied an initial 0-Neumann boundary problem of nonlinear evolution equations in more general frame work. Finally to complete touch to this project we could give a characterization of a sequence of tumour growth models studied in this project by this framework of existence theorem and properties of the solution of our nonlinear evolution equations(see research activities 1, 2, 3).

(6) The main investigator and his collaborator applied the method used by Levine and Sleeman(1998) in initial Neumann boundary value problems of the evolution equation and succeeded to show the existence of blow up solution under Dirichlet boundary condition(see research activities 4)

(7) Based on the mathematical analysis in (2) to (6), we made computer simulations for each problem.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	720,000	4,220,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・基礎解析学

キーワード：生命現象 数理モデル 数学解析 腫瘍の成長 腫瘍の侵潤 腫瘍血管新生 非線形発展方程式 時間大域解

1. 研究開始当初の背景

腫瘍による血管新生モデルの数学解析はすでに研究代表者らによって結果が得られていた。しかし、異なる血管新生モデル同士の数学的関連性は完全にはわかっていなかった。また、それよりマクロな現象である腫瘍の侵潤やそれに伴う増殖モデルに対する数学解析はほとんどなされていない状況であったといえよう。

2. 研究の目的

腫瘍の侵潤による増殖について、そのモデルを数学的に解析し、メカニズムを解明する。さらに腫瘍による血管新生モデルとの数学的関連性を議論し、これらの統一的に数学的特徴づけをおこない、生体現象としての数学的メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

これまで用いてきた、腫瘍血管新生モデルの数学解析の手法をさらに発展させ、腫瘍増殖・侵潤モデルに適用し数学解析を行う。このことは、腫瘍による血管新生、侵潤、増殖という生体現象を同じ方向性で捉えることを意味し、さらに血管新生で用いたモデルの

同等性の観点を導入し、これら異なるステージの腫瘍増殖モデル間の相似的関連性を議論することで、これらを共通して支配する生体現象メカニズムの解明を行う。

4. 研究成果

(1) 平成19年9月に、一週間 M. Chaplain(Dundee University, UK) 氏を日本に招聘した。その機会に数理医学を中心とした国際研究集会(9月25・26日)"Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics

" (<http://www.fujita-hu.ac.jp/~akikubo/>) を開催し、それに合わせて海外から Steven MacDougall, Cornelis J Weijer, Robert D Reed 氏を招聘し、腫瘍の増殖に関する数理的アプローチの基礎的背景となった数理生物におけるパターン形成の分野も含め、国内からもこの分野で活躍する研究者達(走化性・チューリングパターン・進行波・動植物におけるパターン形成等)を招聘し最新の結果が報告され議論がなされた。研究代表者と研究

分担者(斉藤宣一・梅沢栄三)並びに当研究室の学生たち全員, 細野雄三・近藤滋・関村利夫氏らの協力を得て組織委員を構成し運営した. 国内外の関連した研究者達との打ち合わせおこなって研究の分担・方法・スケジュールについて確認した.

(2) 研究代表者は1で紹介された腫瘍の増殖に関する最新の数理モデルのうち M.Chaplain and G.Lolas による Mathematical modeling of cancer invasion of tissue: Dynamic heterogeneity, 2006 について数学的解析を試みた. これはすでに Chaplain 氏が Anderson と共に提唱している腫瘍の増殖モデルをより一般的かつ精密にしたものである. すでに研究代表者はこの Anderson-Chaplain モデルの数学解析に成功しているが, Chaplain-Lolas モデルは, より多くの要素の相互作用が導入されているため, これまで従来 Anderson と Chaplain による初期モデルで用いてきた数学的アプローチを適用することが困難であることが予想される. 研究代表者はこれら困難点の克服のため多くの時間を費やすこととなったが, 時間大域解の存在を示す過程において, 適当なイテレーションスキームを構成し各スキーム上で必要な数学解析が行えることがわかりこの困難点を克服し Chaplain&Lolas モデルの数学解析に成功した.

(3) 腫瘍の血管新生における Othmer and Stevens model と Anderson and Chaplain model の数学的関連性について相互の完全な形式的関連性を見つけることができた. このことにより今まで全く別々に行われてきた両モデルの各種研究結果はそれぞれお互い, 数式上での置き換えや計算による完全な対応付けが可能になったといえる.

(4) 研究代表者らは, 血管新生や腫瘍の浸潤の数学モデルを解析するとき用いてきた方法をより改良し, さらにこれを, 19年度 Chaplain 氏来日の折によってもたらされた最新の非局所腫瘍形成モデルに対し, この方法を適用し数学解析を行った. (Gerisch - Chaplain 2007)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot [D_1 \nabla c - c A\{u(t, \cdot)\}] + \mu_c c(1 - c - v),$$

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

ここで, 非局所項:

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

, n : 腫瘍細胞密度, m : MDE 濃度, f , D_1 , D_3 : 正の定数. この偏微分法的式系につ

いて Gerisch - Chaplain はコンピュータシミュレーションのみ行っており, 数学解析はまだ行われていなかったため, 我々はこの数学解析を行い, 特別な場合において数学的妥当性を保証することに成功した. より一般的な場合における踏み込んだ数学解析はこれからの課題である.

(5) 研究代表者らは, ある発展方程式 $\Psi_u - D\Delta\Psi_u = f(x, t; u)$ のゼロ-ノイマン混合問題のエネルギー評価式を導き, 解の存在と挙動について調べ, 前年度まで行ってきた本研究課題上の問題をこの枠組みで捉え, 数学解析を行った. そして本課題研究の総まとめとして, この形の発展方程式の解の存在の研究が一連の腫瘍成長モデルの数学的特徴づけを与え得ることを示した. (業績欄: 1,2,3参照)

(6) Levine and Sleeman によって示された, Othmer-Stevens モデルの爆発解の方法を発展させて, ディリクレ境界値問題の場合に爆発解の存在を証明した. この問題は20年以上前から物理的背景を伴って研究されてきており, 方程式が波動方程式型である場合に時間大域解の存在が数多く研究されてきた. しかし, この条件が満たされない場合の解の挙動については何らわかっていなかったが, 本研究により一般には時間大域解は存在しないことがわかった. (業績欄: 4 参照)

(7) 以上, (2) ~ (6) において行われた数学解析に基づいて, コンピュータシミュレーションが行われた.

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 12 件)

1. A. Kubo, Mathematical analysis of some models of tumour growth and simulations, WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine, 査読有, 2010, 31-40.
2. A. Kubo, Mathematical analysis of some models of tumour growth, Advances in Biological research, 査読有, 2010, 446-451.
3. 久保明達, 小林英敏, 走化性を伴う腫瘍成長モデルとその数理, 日本応用数理学会誌「応用数理」, 査読有, 19巻4号, 2009, 50-64.
4. A. Kubo and J.P. Loheac, Existence and non-existence of Global solutions to initial boundary value problems for nonlinear evolution equations with the strong dissipation, Nonlinear Analysis Series A: Theory, Methods Applications, 査読有, 71, 2009, 2797-280

- 6.
5. 梅沢栄三(他4人), Multi-shelled q-ball imaging: 高次モーメントを利用した方向分布関数による神経路走行方向の検出[大会長賞記録], 日本磁気共鳴医学会雑誌, 査読無, 28(1), 2008, 74-81.
6. E. Umezawa, et al., Multi-Shelled Q-Ball Imaging: Moment-Based Orientation Distribution Function, Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 16th Scientific Meetings and Exhibition, 査読有, 1865, 2008.
7. A. Kubo, Characterization of mathematical models of tumour angiogenesis, Proceedings of the 3rd International Conference on Mathematical Biology and Ecology, 査読有, 2007, 17-19.
8. A. Kubo and T. Suzuki, Mathematical models of tumour angiogenesis, Journal of Computational and Applied Mathematics, 査読有, 204, 2007, 48-55.
9. K. Ohmori and N. Saito, Flux-free finite element method with Lagrange multipliers for two-fluid flows, Journal of Scientific Computing, 査読有, Vol. 32, No. 2, 2007, 147-173.
10. N. Saito, Conservative upwind finite element method for a simplified Keller-Segel system modelling chemotaxis, IMA Journal of Numerical Analysis, 査読有, Vol. 27, No. 2, 2007, 332-365.

[学会発表] (計 8 件)

- 1 A. Kubo, Mathematical analysis of some models of tumour growth, 7th WSEAS International Conference on Mathematical Biology and Ecology, 24 February, 2010, Cambridge, UK.
- 2 梅沢栄三, 栗山喜文, 他, 臨床機による multi-shelled q-ball imaging の試行, 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会, 横浜, 9 月 10 日-24 日, 2009.
- 3 梅沢栄三, 森政裕, 他, Multi-shelled q-ball imaging に基づく Tractography の数値シミュレーションによる検証 (ポスター発表), 第 36 回日

本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 9 月 30 日-10 月 3 日, 2008.

4 E. Umezawa, M. Yoshikawa, et al., Multi-Shelled Q-Ball Imaging: Moment-Based Orientation Distribution Function (poster), International Society for Magnetic Resonance in Medicine 16th Scientific Meetings and Exhibition, Toronto, 5 月 4 日-5 月 8 日, 2008.

5 A. Kubo, Blowup solutions of initial boundary value problems for nonlinear evolution equations with the strong dissipation, 5th World Congress of Nonlinear Analysis, 5 July, 2008, Orlando, Florida, USA.

6 A. Kubo, Mathematical analysis of models for tumour growth, European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, 3 July, 2008, Edingburg, UK.

7 A. Kubo, Mathematical analysis of Anderson and Chaplain models, Workshop on Mathematical Modelling and Analysis of Biological Pattern Formations and the Related Topics, 26 September, 2007, Nagoya, Japan.

8 梅沢栄三, 吉川真代, 他, Multi-shelled q-ball imaging: 高次モーメントを利用した方向分布関数による神経路走行方向の検出 (ポスター発表), 第 35 回日本磁気共鳴医学会大会, 神戸, 9 月 27 日-9 月 29 日, 2007.

[図書] (計 0 件)

[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

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

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
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
手嶋 久三 (TESHIMA KYUZO)
お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科研究院・研究員
研究者番号：70288471