

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月3日現在

機関番号：12401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20540106

研究課題名（和文） 移入超過程及びカタリチック超拡散に関する基礎研究

研究課題名（英文） Basic study on immigration superprocesses and catalytic superdiffusions.

研究代表者

道工 勇（DOKU ISAMU）

埼玉大学・教育学部・教授

研究者番号：60207686

研究成果の概要（和文）：場所ごとの環境の良し悪しに応じて分枝状態が変化する状態を記述できる数理モデル（確率過程）を構成し、その一意性と正則性を調べた。そこでこの確率過程に基づいて免疫作用としてエフェクター細胞群による細胞障害性を取り入れた、ガン細胞に対する免疫応答の確率モデルを提案した。解析の結果、このモデルの局所消滅性という性質が、エフェクター群の効果によりガン細胞が局所的に駆逐される様子に対応するので応用上極めて重要であることが見いだされた。

研究成果の概要（英文）：We constructed a mathematical model (say a stochastic process) that is able to describe the status changing its branching mechanism according to whether the circumstance is good or not dependent on the location, and investigated the uniqueness and regularity of the process. On this account, based on the process we proposed a random model for immune response against the cancer cells, by taking cytotoxicity via effectors into consideration. As a result of analysis, we found that the local extinction revealed by the model is of extreme importance on an applicational basis, because the property just corresponds to the situation that effects provided by the effectors expel cancer cells from the tissue.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学、数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：確率論、超過程、分枝マルコフ性、確率モデル、数理医学、ガン、免疫学、消滅性

## 1. 研究開始当初の背景

測度値分枝マルコフ過程論は1960年代後半に始まり、その後集団遺伝学、物理学、化学、生理学等への応用と深い関連を保ちながら発展してきた。1990年代頃から相互作用を

取り入れた分枝ランダム系のモデルにも対象を広げ急速な発展を続け、研究論文数はここ数年爆発的に増加している。そんな中、2006年ころ測度値確率過程論において注目すべき新しい知見が2つ得られた。1つはス

ケール変換極限問題に関するものである。分枝ランダム系以外の各種無限粒子系のスケール変換極限としてある典型的な超過程（測度に値を取る超ブラウン運動 SBM）が出現すること、およびまた相互作用を取り入れたある種の超過程においてパラメータ設定の違いで同じスケール変換を取っても、一方は通常の典型的超過程 SBM へ、他方は異なるコアレンシングな特異超過程 SCSM に収束する例の提示である。またもう1つは触媒作用を取り入れたカタリチック過程（カタリストが存在する場所でのみ分枝が起こるといふ触媒作用を特殊な係数項として取り入れた測度値マルコフ過程）のより直接的な新しい構成方法の発見である。このことは「偏微分方程式の非線形境界値問題の解」の確率的表現（新しい公式）の導出という、カタリチック過程の応用に新たな研究の道が開かれたことを意味する。これらの結果を受けて超過程のスケール変換問題を論じ、新タイプの極限定理の導出を目指す。そのこと自体が新しい超過程の構成につながると考えたからである。また新しい直接的構成法をより広いクラスのカタリチック過程に適用できるように拡張し、構成した過程の基本的な性質を調べたいと考えた。

## 2. 研究の目的

(1) 移入効果を取り入れた相互作用する移入超過程を対象として、すなわち少し複雑な構造を持った超過程を対象として、そのスケール変換収束問題を考察し、コアレンシング空間運動を伴う超過程 SCSM が極限過程として出現するような新しいタイプの極限定理の成立を証明することを目的とする。つぎに背後にある粒子の空間移動を統帥する生成作用素をできるだけ一般に拡張して得られる拡張移入超過程について同様に、スケール変換の下での収束問題を考察し、新しいタイプの極限定理の一般化を図ることを目的とする。

(2) 新しい超過程の構成方法を拡張することによりカタリチックな超拡散過程の存在を示す。次に構成された超過程の基本的性質について調べることを目的とする。詳しくは、(i) 測度値確率過程のサポートの性質、(ii) 長時間漸近挙動として、初期状態に対する超過程の消滅・生存性、について詳細に調べたいことを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 第1と第2のトピックに対する研究比重は、その内容の重要性和結果のインパクトから言って、当初は50%・50%で遂行する。研究実施がおおむね順調に行った場合はこの比重を維持する。しかし途中で一方が予想

以上に良い結果を見込める場合あるいはどちらか一方がクリティカルな状況に落ちいった場合には、適宜比重変更を行って対処する。さらに研究期間の後半以降に、どちらか一方の研究に支障が生じた場合には、順調な方に優先権を与え、一方だけでも当初の成果達成にこぎつけるように最大限の努力を図る。第1のトピックについては、すでに得ている2006年の自分の論文の結果を徐々に拡張し、一般化を図ることにより目標達成を目指す。第2のトピックについては、第1段階の直接構成法の拡張の際に少し大きなハードルがあり、第2段階の得られた確率過程の諸性質を調べるところではルーチン・ワークで比較的順調に進行することが期待され、第3段階の得られた結果を偏微分方程式に応用する際には異なる局面を迎えるなど、各段階ごとにテンションが異なる。そこでスケジュール管理に注意しながら、分枝率、分枝機構、空間作用素、非線形項、初期測度、関数のクラス等々の各アイテムごとに分割して拡張を少しずつ図る方法により慎重に研究を進める。

(2) 第1のトピックについては、空間移動と相互作用に関するパラメータに適切な過程を置いたうえで、移入の効果を考慮に入れた移入超過程のスケール変換族の特異過程 SCSM への収束を論じる極限定理をすでに得ている。cf. Adv. Appl. Stat. Vol. 6 (2006) 及び Sci. Math. Japan Vol. 53 (2006). これらの結果を拡張することをまず考える。手始めに移入関数が定数関数であるときに今度は分枝率に関するパラメータも同時に変化させて上記同様の新しいタイプの極限定理の導出を目指す。つぎに移入関数が比較的滑らかな場合にスケール変換収束問題を考察し、移入超過程の特異過程 SCSM への収束定理を示す。さらに移入関数をどこまで広いクラスに拡張できるかについて検討する。

(3) 第2のトピックについては、例えばメータ=ヴォクトの直接的構成法を超ブラウン運動過程より広いクラスのカタリチック過程にも適用できるように拡張することを目指す。つまり超ブラウン運動 SBM のラプラス推移関数による特徴付けに現れる微分作用素がラブラシアンであるから、この作用素をより一般の2階の楕円型微分作用素に置き換えたときに、対応するカタリチック過程が直接的に構成できるかどうかについて研究することになる。このとき議論の要となるのは、衝突局所時間のような確率解析特有のランダム量であるから、これを一般の微分作用素の場合にフィットするように拡張して定式化できるかが成功の1つの焦点である。

#### 4. 研究成果

(1) 空間依存性の分枝率を伴う測度値分枝マルコフ過程の構成を行い、その存在と一意性および正則性について調べた。これは場所ごとの環境の良し悪しに応じて分枝率が変化する対象を記述できるモデルであって、生化学や生理学における触媒作用やフィラメントの薬物反応に対しても応用可能な潜在的な能力を秘めた数理モデルである。上述は応用面を念頭に入れた場合の記述であるが、数学的に詳述すると以下のようなになる。まず上記のような特性をもつクリティカルな超過程を構成した。つぎにこのクリティカルな超過程に対する極限定理「大数の法則」の成立を証明した。測度値マルコフ過程の長時間漸近挙動に興味があり、空間変数依存型のパラメータを伴う時間的に一様な測度値分枝マルコフ過程  $X$  を考察の対象とし、 $L$  拡散が再帰的である場合に、 $L$  の一般主固有値に対する随伴作用素の固有関数の積分が発散するという過程のもとで、 $X$  のモーメント量の期待値の時間積分が時間パラメータ  $t$  が無限大に近づくとき 0 に収束することを導いた。すなわち、空間的拡散運動がヌル・リカレントであるとき、対応する推移半群の莫位相でのチェザロ極限が 0 に収束するという主張を証明したことになる。これは空間変数依存型のパラメータを伴う測度値マルコフ過程の長時間漸近挙動を調べる問題において、対象過程  $X$  がクリティカルな場合に新しい型の極限定理を確立したことを意味する。またこれは超過程の underlying 空間運動を統制するマルコフ半群の研究ともつながっていて、今回得られた結果は自然と Pinchover (1992) の関数解析的研究結果と結びついている。

(2) そこでこの確率過程に基づいて、ガン細胞に対する免疫応答に関する確率モデルを提案した。分枝機構には漸近優臨界性を仮定し、ガン細胞の形質転換期およびその後の無秩序増殖期を記述できるように、モデルのランダム分枝粒子系には加速増殖性を仮定した。免疫作用としてはNK細胞、キラーT細胞、マクロファージ等のエフェクター細胞群による細胞障害性の効果を分枝確率過程論の言葉で移入率として取り入れた。

(3) モデルをより現実対象に近づけるため更に改良を重ねて、「場所ごとに異なる効果」、並びに「対象領域の場の蓋然性的実現」が記述できるように移入率の導入をより一般化して取り扱えるよう拡張した。これは数学的には移入関数  $Q$  を定数関数から位置  $x$  の関数  $Q(x)$  に拡張し、またさらには時間  $t$  やランダム変数  $w$  に依存する一般関数  $Q(t, x)$  や  $Q(w)$  や  $Q(w, x)$  や  $Q(t, w)$  などに変えることを意味

する。当然パラメータ数が増えるほど、また偶然に依存するような確率関数になるほど、解析は難しくなる。ランダム・バージョンでは現在安定ランダム測度に付随するようなケースを取り扱うことができるようになっている。

(4) またモデル導入時当初から懸案であった消滅性問題についても一応の解決を見た。モデルである超過程の局所消滅性はエフェクター細胞群の効果によりガン細胞が局所的に駆逐される様子に対応すると考えられるので応用上極めて重要な性質である。ガンへの免疫作用を論じたモデル論的研究は国外では比較的多数見られるが、確率モデルのものは数が少ない。またこの研究のように超過程の応用として論じたものは国内外を通じて他に例がない、極めて独創性の高い研究成果である。ここで論じた消滅性について少し補足説明する。一般的に超過程における消滅性には、大きく分けて3種類のものがあり、通常の「消滅性」、「局所消滅性」、「有限時間消滅性」とがあり、この局所消滅性の中にさらに位相の強さや消滅性の強さや速さを表すコンパクト集合と時間との依存性に応じて細かい区分がされている。最後に、得ることができたランダムな移入関数に関する結果は有限時間消滅性に関するものである。

#### 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 9 件)

- (1) 道工勇、数理医学的視点に依る腫瘍免疫応答の確率モデル、(がん細胞に対する免疫作用と超過程の消滅性)、埼玉大学教育学部紀要、査読無、61巻1号、2012、223—232
- (2) 道工勇、ガンの血管新生に関する数理細胞生物学的一考察 (確率モデル化による数理医学的アプローチ)、埼玉大学教育学部紀要、査読無、60巻2号、2012、205—217
- (3) 道工勇、免疫応答に関する確率モデルについて (腫瘍免疫学のモデル化に向けて)、第7回生物数学の理論とその応用、京都大学・数理解析研究所講究録、査読無、第1751巻、2011、18—24
- (4) Doku, I.: On mathematical modeling for immune response to the cancer cells, J. Saitama University, Faculty of Education, (Math. Nat. Sci.), 査読無、Vol.60, No.1, 2010, 137—148
- (5) 道工勇、確率モデルの数理医学への応用、Institute Stat. Math. Cooper. Res. Report, 査読無、Vol.262, 2011, 108—

- (6) Doku, I. : A limit theorem of homogeneous superprocesses with spatially dependent parameters, Far East J. Math. Sci. 査読有、Vol.38, No.1, 2010, 1—38
- (7) Doku, I. : Statistical analysis in educational evaluation, J. Japan Soc. Math. Educ. 査読有、Vol.91, 2009, 41-50
- (8) Doku, I. : Limit theorems for rescaled immigration superprocesses, RIMS Kokyuroku Bessatsu, 査読有、Vol.B6, 2008, 56-69

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 道工勇、安定ランダム測度に付随する分枝汎関数を伴う超過程の消滅性、日本数学会、統計数学科分科会、2012年3月26日、東京理科大学・神楽坂キャンパス
- (2) 道工勇、がん免疫応答に関する確率モデルの消滅性、日本応用数理学会、OS数理医学研究部会、2011年9月15日、同志社大学・今出川キャンパス
- (3) 道工勇、ガン免疫応答の確率モデルと消滅性、日本数理生物学会、2011年9月13日、明治大学駿河台校舎
- (4) 道工勇、A mathematical model for immune response to the cancer cells, (英語講演)、日本数理生物学会、セッション[病気I]、2010年9月14日、北海道大学・学術交流会館
- (5) 道工勇、免疫作用に関連する数理モデルについて、日本応用数理学会、OS数理医学研究部会、2010年9月8日、明治大学・駿河台キャンパス
- (6) 道工勇、空間依存パラメータを伴う測度値マルコフ過程の極限定理について、日本数学会、2010年3月24日、慶応義塾大学理工学部日吉校舎
- (7) 道工勇、空間変数依存型パラメータを伴う測度値マルコフ過程のあるクラスの挙動について、日本数学会、統計数学科分科会、2009年3月26日、東京大学大学院数理科学研究科

[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  
 特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

道工 勇 (DOKU ISAMU)  
 埼玉大学・教育学部・教授  
 研究者番号：60207686

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：