

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：12401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24540114

研究課題名(和文)分枝マルコフ過程及び確率方程式の数理医学への応用の新展開

研究課題名(英文) New development of applications of branching process and stochastic equation to mathematica;l medicine.

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

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)：免疫細胞のエフェクター群によるガン細胞に対する免疫応答を表現する環境依存型モデルを提案した。これはガン細胞と周囲の免疫作用との競争に応じて系の状態推移を記述できるモデルである。そのスケール変換極限で出現する超過程を詳しく解析した結果、次の知見が得られた。(1)パラメータの違いにより正常細胞の生存性に違いが生ずる。(2)ガン発症様態は、1次元では常にガン発症、2次元以上では系のマルコフ性の違いにより、ガン発症傾向(共存可)が発症確定かに分かれることが判明した。

研究成果の概要(英文)：We propose an environment-dependent model that is able to describe immune responses of effector group against cancer cells. This model is capable of expressing state transition according to the competition between cancer cells and neighboring immune effects. Scaling limit procedure produces a superprocess, and we investigate the limiting process precisely, with the result that (1) survival of normal cells depends greatly on the parameter of the system; (2) tendency toward cancer depends on the dimension of the system, for instance, it proves to be always cancerous in one dimension, and it heavily depends on the probabilistic property of the system in higher dimensions, and either it has tendency toward cancer or it becomes definitely cancerous according to the Markov property of the system.

研究分野：確率過程論

 キーワード：分枝過程 測度値マルコフ過程 数理医学 局所消滅性 腫瘍免疫 数理モデル 環境依存型モデル
超過程

1. 研究開始当初の背景

(1) 分枝マルコフ過程、とりわけ超過程に関する研究は国内ではあまりやられてはいない。むしろ北米・ヨーロッパにおいて盛んに研究されている。特にその再帰性・非再帰性の成立がどうなるかについて系統だった研究が強力に推進されている。それは典型的確率モデルであるブラウン運動不規則過程の再帰性・非再帰性に関する Dichotomy の研究が金字塔を打ち立てた結果と無関係ではない。一方、超過程の消滅性に関する結果は淋しい限りである。しかし、数理医学への応用を視野に入れるとその重要性は著しく増してくる。例えば、ガン細胞に対する免疫応答の数理モデルが局所消滅性を有したとすると、それはガン細胞が免疫細胞によって局所的に駆逐されたことを意味すると考えられるから、極めて重要な性質である。その意味で本研究は応用的視点に基づく独創的な研究と言える。

(2) 医学への応用に目を向けると国外では非常に盛んで、数理モデル的アプローチ、数値解析的アプローチなど多彩な研究が展開されている。日本では医療分野での理論研究者と臨床研究者との橋渡し役を担うモデル研究家の育成が欧米に比べ遅れていることが主な原因で、とりわけガンの免疫応答のモデル化自体がほとんど研究されていない状況である。そのような中で本研究は現在進行されつつある理工医の大型医療プロジェクトの先駆的な理論研究である。

2. 研究の目的

環境の良し悪しに応じて分枝率が変化する系を記述できる空間パラメータ依存型分枝率を伴う測度値分枝マルコフ過程の定性的性質、特に消滅性に焦点を当てて、消滅性が起きるための条件の同定を目指す。つぎにこの分枝マルコフ過程に基づいた、ガン細胞に対する免疫応答の確率モデルを構築するとともに、「免疫能の飽和性」という限界値があることを数理モデル論的に証明することを第一の目的とする。また第二の目的は、ガンの血管新生に関与する分子生物学的なメカニズム解明に寄与しうる数理モデルの提供を将来の目標に見据えて、分枝過程に基づいた、血管新生における先端部のダイナミクスを記述する確率方程式の導出とその解析を目指す。

3. 研究の方法

第一のトピック「空間パラメータ依存型分枝率をもつ測度値分枝マルコフ過程の定性的性質に関する研究並びにそのガン細胞に対する免疫応答の確率モデルへの応用」と第二のトピック「ガンの血管新生を記述する確率方程式に関する研究」に対する研究比重は、その内容の重要性と結果のインパクトから

言って、当初から50%:50%で遂行する。

(1) 第一のトピックについては、超過程の定性的性質、とりわけ、局所消滅性に重点を置き、全研究の前半は純粋な数学的(確率論的)研究として抽象的な定理の導出を目指す。より具体的には、対象超過程の存在一意性定理の導出、超過程の消滅性の十分条件の導出、有限時間消滅性の十分条件の導出、局所消滅性の十分条件の導出、続いて同過程の各種消滅性に関する特徴づけ定理の証明、等々である。後半では、環境の良し悪しに応じて系の状態を記述できるガン免疫確率モデルの提案および構築を目指し、その得られた数学的結果をガン免疫の確率モデルに対して適用して、モデル解析を行うことにより、最終目標である「免疫能の飽和性」の限界値存在の理論的証明を行う。

(2) 第二のトピックについては、ガンの血管新生に関わるモデルを確率微分方程式により記述することを試みる。つぎに血管新生の確率微分方程式の解過程の数理的解析を行い、解の存在一意性定理の導出、解の定性的性質、解の正則性、解の漸近的挙動の追跡、等々を行い、モデルの性質やモデルがもつ潜在的能力を明らかにする。その上で単純なものから徐々に複雑なケースを扱えるように順次モデルを拡張していく。さらにスケール変換テクニックを用いて、吻合性の仮定も導入して、極限モデルの導出を目指す。得られたモデルと現実のモデル描像との比較検討をシミュレーション手法を利用して実施する。

(3) 第一のトピックと第二のトピックに関しては、当初から50%:50%の比率で研究を遂行し、全計画年度を通してこの比率とスケジュールをおおむね維持する形で継続推進する予定である。研究が順調に進行した場合は、この比率と当初スケジュールを維持して研究を続行する。途中で一方が予想外の良い結果を達成する見込みが出た場合、あるいはその逆でどちらか一方がクリティカルな状況に陥った場合には、比重を適宜変更して臨機応変に対応しながら研究を遂行する。研究期間の後半以降にどちらか一方の研究に支障をきたした場合には、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の努力を図り、目標達成ラインを最低でもクリアできるように対処する。

4. 研究成果

(1) 本研究では第一と第二の2つのトピックについて同時進行的に順次研究を進める方針を採用していたが、5か年計画の途中で第一のトピックで思わぬ好結果に恵まれたため、上述の3の研究方法の(3)にもあるように、以降第一のトピックに特化する形で研

究を推進してきた。そのため、ここではその結果についてのみ報告する。

(2) 本研究では、ガン細胞に対する免疫応答を記述する環境依存型の確率モデルを構築し、もっぱらその数理モデルを扱う。適当なスケール変換則の下で、特殊な極限操作により連続型の超過程モデルが導出される。このモデルがガン免疫への応用上重要な局所消滅性を持つことが示された。したがってこれで対象モデルの提案・構築の部が終了し、次の解析の段階へすすむことができた。この数理モデルを詳しく解析した結果、次の知見が得られた。それは以下に4つの主張として(3), (4), (5), (6)にまとめることができる。

(3) 超過程を定めるパラメータの1つであるドリフト項テータの符号(正負)により、ガン細胞強襲下における正常細胞の長時間生存性に違いがあることがわかった。テータが正の場合、正常細胞は局所的に長時間生存が可能となる。言い換えれば、限られた領域内でガン細胞との共存が実現可能である。一方、テータが負の場合、正常細胞は長時間生存することができない。すなわち、いつかは病気としてのガン発症になる傾向があることがわかった。

(4) 超過程モデルは1次元では無条件に局所消滅性を呈するため、確率1でガン発症となってしまう。これに対して、2次元以上の場合には、系のマルコフ性という確率的な性質の違いにより、ガン発症傾向、つまり、条件付きで共存可能な状態か、あるいはガン発症確定かの2つの結果に分かれることが判明した。もう少し詳しく述べると、1次元では、対象過程の全質量過程は無条件で有限時間消滅性を呈する。すなわちモデル論的には、確率1でガンが発症する。また超過程自身は、1次元の場合、無条件で局所消滅性を呈する。すなわち、モデル論的解釈は、系はガン発症傾向を有するということになる。2次元以上の場合には、3つのケースに大別することができる。まず、関数解析的観点から対象マルコフ過程の生成作用素(2階の偏微分作用素)に関連して定まる正調和関数のクラスが空集合でないなら、超過程は局所消滅性を呈する。すなわち、モデル論的には、系はガン発症傾向を有するということである。つぎに上述の関数解析的観点で確率過程の特徴付けを眺めたとき、上述の調和関数空間のクラスで正則性に関して(EF)条件をみたすなら、超過程は有限時間消滅性を呈する。すなわち、モデル論的には系はガンを発症する。最後に、上記とは全く異なる純粋に確率論的観点から超過程の特徴付けを眺めたとき、有限測度全体の位相空間上の抽象測度論の意味で、(DH)条件をみたせば、系は定常状態を呈する。すなわち、ある種の共存関係が樹立されることを意味する。

(5) 超過程モデルにおけるパラメータ・シグマ(拡散係数に対応)とテータ(ドリフト係数に対応)双方の値による違いはかなり微妙で、ケースによってはガン発症(確実にガンになる)か、あるいはガン発症傾向(条件付きで共存も可能状態)であるかに分かれる。また両パラメータの値が同じケースでもモデルの次元(1次元と2次元のグループと3次元以上のグループとで)によって、ガン発症傾向があるか、あるいは正常状態維持かと結果に差が出るのが判明した。さらに詳しく見ると、典型的なケースに限って報告すると、拡散係数シグマが非常に小さいとき、つまり値が極めて0に近ければ、パラメータ・テータがゼロでないとき、すべての次元で超過程は有限時間消滅性を呈する。すなわち、系は確率1でガンになる(ガンを発症する)ということになる。しかし、逆にシグマの値が大きいときには、テータの値が絶対値の意味で小であれば、次元により結果が分かれて、1, 2次元では超過程は局所消滅性を呈する。すなわち、系はガン発症傾向を有する。しかし、3次元以上では超過程は定常分布をもち、平行移動不変性およびエルゴード性を有する。すなわち、系は正常状態を維持できることになる。

(6) 最後に、数理モデル解析を実行している中で、有用な評価式を導出することができたことも、今回の研究における成果の1つである。それは系の生存確率に関する非常に簡便な評価式(生存確率の近似式)を与えるもので、この評価式のお蔭で、初期状態の如何によっては生存の可能性が予測できることも分かった。初期条件を与えたとき、ある正定数が存在して、系の生存確率は初期測度だけに依存する指数型の関数系で近似されるといふものである。これによって、初期測度がフル測度(=1)に近ければ、生存確率は正となる。すなわち、系は正の確率で存在することが保証され、ガン細胞との共存が可能となることを意味する。また初期測度の値が十分小さければ、系の存在確率は極めて0に近いことが導かれる。すなわち、系はガンになる状態であることがわかる。このことは、見方を変えと、初期測度が十分あれば、その後も生き残る確率は正となり(つまり、生き残りやすく)、逆に初期測度が貧弱で不十分なら、その後生き残る確率は0に近くなる(つまり死滅しやすい)という、いわゆる数理生物界における「創始者支配」の様相を呈することに対する確率モデル版への理論的証明を提供したことにもなっていて、モデル論的に非常に面白い結果である。

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 31 件)

道工勇、ガン免疫と環境依存型モデル、
日本応用数理学会論文誌、査読有、28巻、
2号、2016、213-252

道工勇 (DOKU, Isamu), Star-product
functional and unbiased estimator of
solutions to nonlinear integral
equations, Far East J. Math. Sci. 査
読有, Vol.89, 2014, 69-128

道工勇 (DOKU, Isamu), On extinction
property of superprocesses, ISM Res.
Rept. 査読無, Vol.274, 2012, 34-42

〔学会発表〕(計 32 件)

道工勇、環境依存型モデル(EDM)に関する
Cox-Perkins 型極限定理、日本数学会、
2016 年度年会・統計数学分科会、筑波大
学(つくば市)、2016 年 3 月 16 日

道工勇、ガン免疫と環境依存型モデル、
日本応用数理学会・2015 年度年会、数理
医学研究部会、金沢大学(金沢市)、2015
年 9 月 10 日

道工勇、腫瘍免疫に関する確率モデルの
有限時間消滅性、第 22 回日本数理生物
学会大会、岡山大学(岡山市)、2013 年 9
月 13 日

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、2012 年度年会・統計数学分科会、
東京理科大学(東京都新宿区)、2013 年 3
月 25 日

〔図書〕(計 1 件)

DOKU, Isamu, Limit theorems for
superprocesses, LAP, Schatt Lange,
Berlin, 2014, 120p. ISBN:
978-3-659-52120-1

〔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

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：

(4) 研究協力者

()