

腫瘍免疫反応の数理モデル

岡山大学大学院環境学研究科

(Graduate School of Environmental Science, Okayama University)

安川 昌宏 (Masahiro Yasukawa), 佐々木 徹 (Toru Sasaki)

Abstract

本研究では, Kirschner と Panetta が構築した腫瘍免疫反応の数理モデルを単純化したモデルをいくつか構築し, 内部平衡点の分岐解析を行っている. 本論文ではその結果をいくつか紹介する.

1 始めに

Kirschner らは, 活性化免疫細胞 (以下エフェクター細胞とよぶ) E , 腫瘍細胞 T , インターロイキン-2 (以下 IL-2 と表記) I の密度に着目し, 以下のような腫瘍免疫反応の数理モデルを構築した [1].

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= cT - \mu E + \frac{pEI}{\sigma + I}, \\ \frac{dT}{dt} &= r \left(1 - \frac{T}{K}\right) T - \frac{aET}{\delta + T}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{qET}{\eta + T} - \nu I.\end{aligned}\quad (\text{K})$$

モデル (K) の仮定を説明する. 腫瘍抗原を標的にしたエフェクター細胞は腫瘍サイトに集まり (cT), IL-2 によって増殖を促され ($pEI/(\sigma + I)$), 寿命により死亡する (μE). 腫瘍細胞はロジスティック増殖すると仮定し, エフェクター細胞の攻撃によって減少する ($aET/(\delta + T)$). IL-2 は腫瘍細胞によって刺激を受けたエフェクター細胞から分泌され ($qET/(\eta + T)$), 異化作用などによって効果を失う (νI). ここで c は”抗原性 (antigenicity)” とよばれ, 腫瘍細胞を免疫系が認識する能力を表すパラメーターである.

(K) は自明な平衡点 $E_H(0, 0, 0)$ をもち, 常にサドルである. Kirschner らは分岐解析ソフトを用いてモデル (K) の内部平衡点 $E_D(E^*, T^*, I^*)$ の分岐解析を行った. その結果の概略を Figure 1 に示す. 用いられているパラメーターの値は, $\mu = 0.03$, $p = 0.1245$, $\sigma = 2 \times 10^7$, $r = 0.18$, $a = 1$, $\delta = 1 \times 10^5$, $q = 5$, $\eta = 1 \times 10^3$.

(K) の分岐解析を数学的に行うことは非常に困難である. そこで, 本研究では (K) を単純化したモデルをいくつか構築し, Routh-Hurwitz の判定条件と Liu の定理 ([2]) を用いて分岐解析を試み, 各々のモデルの性質を整理し,

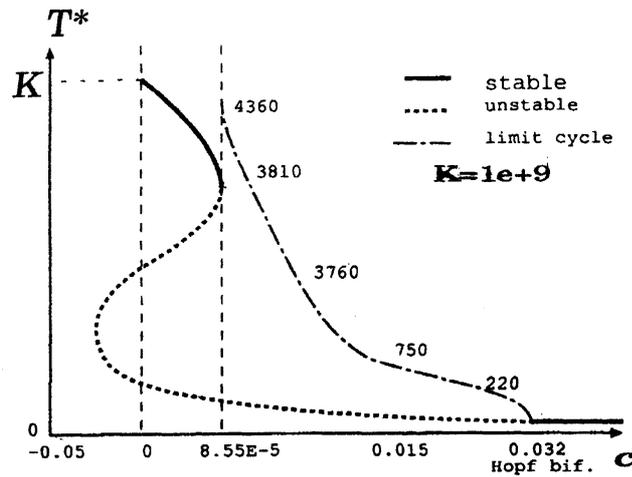


Figure 1: (K) の内部平衡点の分岐図. 曲線の添字はリミットサイクルの周期を表す.

さらに生物学的な議論を行うことを目的とする. ただし我々のモデルはいずれも自明な平衡点 E_H をもち, 常にサドルであるので, 内部平衡点 E_D のみを考察する.

2 モデル (S)

ここではモデル (K) を最も単純化した次のようなモデルを考察する.

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= cT - \mu E + pEI, \\ \frac{dT}{dt} &= rT - aET, \\ \frac{dI}{dt} &= qET - \nu I. \end{aligned} \quad (S)$$

内部平衡点 E_D の成分は

$$E^* = \frac{r}{a}, \quad T^* = \frac{\mu\nu E^*}{c\nu + pqE^{*2}}, \quad I^* = \frac{q\mu E^{*2}}{c\nu + pqE^{*2}} \quad (1)$$

である. 各パラメータは全て正なので, 内部平衡点は常に一つ存在している. E_D の Jacobi 行列の固有方程式は

$$\Lambda^3 + a_1\Lambda^2 + a_2\Lambda + a_3 = 0$$

であり, 係数 $a_1 \sim a_3$ は

$$a_1 = \nu + \frac{ac}{r}T^*, \quad a_2 = (r + 2\nu)\frac{ac}{r}T^* - \mu\nu, \quad a_3 = r\mu\nu \quad (2)$$

である. Routh-Hurwitz の判定条件から, E_D が局所漸近安定であるための必要十分条件は, $a_1 > 0$ かつ $a_3 > 0$ かつ $a_1a_2 - a_3 > 0$ である. 明らかに $a_1 > 0$,

$a_3 > 0$ であるので, $a_1 a_2 - a_3$ の正負を考えればよい. $acT^*/r \equiv s$ とおいて $a_1 a_2 - a_3$ を s を用いて表すと,

$$a_1 a_2 - a_3 = (r + 2\nu)s^2 + \nu(r + 2\nu - \mu)s - \mu\nu(r + \nu) \quad (3)$$

(3) を $f_1(s)$ とする. $f_1(s)$ は s 軸と符号が異なる二点で交わる下に凸の放物線である. $f_1(s)$ の $s > 0$ での交点を s_0 とすると, $s > s_0$ ならば E_D は漸近安定である. $s = s_0$ となるときの c を c_0 とすると, s は c に対して単調に増加するので, $c > c_0$ で E_D は漸近安定である.

さらに c_0 で, $a_1 > 0$, $a_3 > 0$, $a_1 a_2 - a_3 = 0$ であり, $a_1 a_2 - a_3$ の符号が入れ替わっているので, Liu の定理により, E_D は c_0 で単純 Hopf 分岐が起こる. Figure 2 は (S) を c_0 の周りでシミュレーションを行った結果である. 用いたパラメータの値は, $\mu = 0.03$, $p = 0.1245/\sigma$, $r = 0.18$, $a = 1/\delta$, $\nu = 10$, $q = 5/\eta$. $c > c_0$ では E_D は安定なフォーカスであるが, $c < c_0$ では不安定化し, 周りに安定なリミットサイクルが生じていることがわかる.

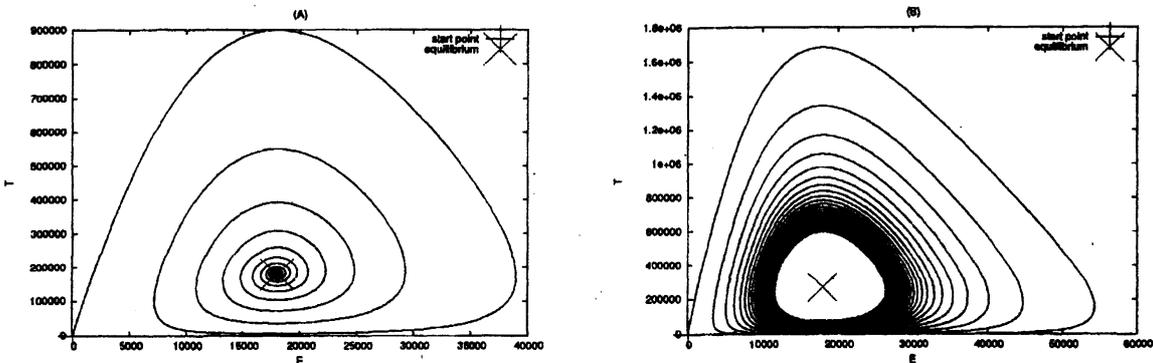


Figure 2: 分岐が起こっている様子. (A) は $c = 2 \times 10^{-3}$, (B) は $c = 1 \times 10^{-3}$ のとき. $c_0 = 1.026 \times 10^{-3}$.

3 モデル (L)

ここではモデル (S) において癌細胞がロジスティック増殖すると仮定した次のようなモデルを考察する.

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= cT - \mu E + pEI, \\ \frac{dT}{dt} &= r \left(1 - \frac{T}{K}\right) T - aET, \quad (L) \\ \frac{dI}{dt} &= qET - \nu I. \end{aligned}$$

K は癌細胞の carrying capacity である. 内部平衡点 E_D の成分には

$$E^* = \frac{r}{a} \left(1 - \frac{T^*}{K}\right), \quad I^* = \frac{qr}{a\nu} \left(1 - \frac{T^*}{K}\right) T^* \quad (4)$$

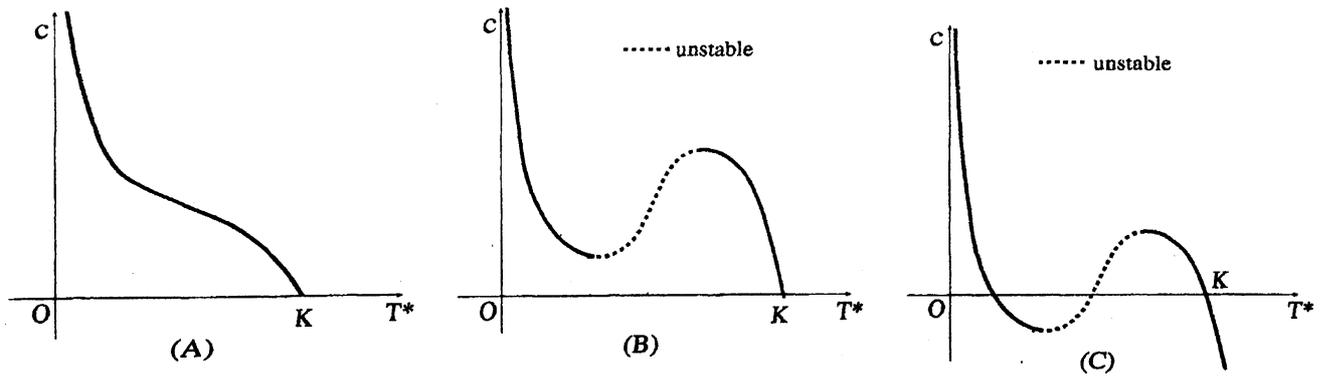


Figure 3: $c = g_2(T^*)$. (A) は $a\mu\nu/Kpqr > 8/27$, (B) は $1/4 < a\mu\nu/Kpqr < 8/27$, (C) は $a\mu\nu/Kpqr < 1/4$ のとき.

なる関係があり, T^* を決定する方程式は

$$T^{*3} - 2KT^{*2} + \left\{ \frac{a^2cK^2\nu}{pqr^2} + \frac{aK\mu\nu}{pqr} + K^2 \right\} T^* - \frac{aK^2\mu\nu}{pqr} = 0 \quad (5)$$

である. (5) を c について解くと

$$c = -\frac{pqr^2}{a^2K^2\nu T^*} (T^* - K) \left(T^{*2} - KT^* + \frac{aK\mu\nu}{pqr} \right). \quad (6)$$

c 以外のパラメータを固定させると, c は T^* の関数となる. これを $g_2(T^*)$ とする. (6) を T^* で微分すると

$$g_2'(T^*) = -\frac{pqr^2}{a^2K^2\nu T^{*2}} h(T^*). \quad (7)$$

ただし,

$$h(T^*) = 2T^{*3} - 2KT^{*2} + \frac{aK^2\mu\nu}{pqr}.$$

よって, $g_2(T^*)$ のグラフを描くと Figure 3 のようになる. E_D の Jacobi 行列の固有方程式は

$$\Lambda^3 + a_1\Lambda^2 + a_2\Lambda + a_3 = 0$$

であり, 係数 $a_1 \sim a_3$ は

$$\begin{aligned} a_1 &= c \frac{T^*}{E^*} + \frac{r}{K} T^* + \nu = \frac{pqr}{aK\nu} T^{*2} + \left(\frac{r}{K} - \frac{pqr}{a\nu} \right) T^* + (\mu + \nu) \\ a_2 &= \frac{pqr}{aK\nu} (r + 2\nu) T^{*2} + \left\{ \frac{r\nu}{K} - \frac{pqr}{a\nu} (r + 2\nu) \right\} T^* + \mu(r + \nu), \\ a_3 &= \frac{pqr^2}{aK^2} h(T^*). \end{aligned}$$

明らかに $a_1 > 0$. a_3 の $h(T^*)$ は (7) 式で定義した関数である. このことから, 不安定な平衡点は Figure 3 の点線部分となる. $a_1 a_2 - a_3$ は T^* の 4 次

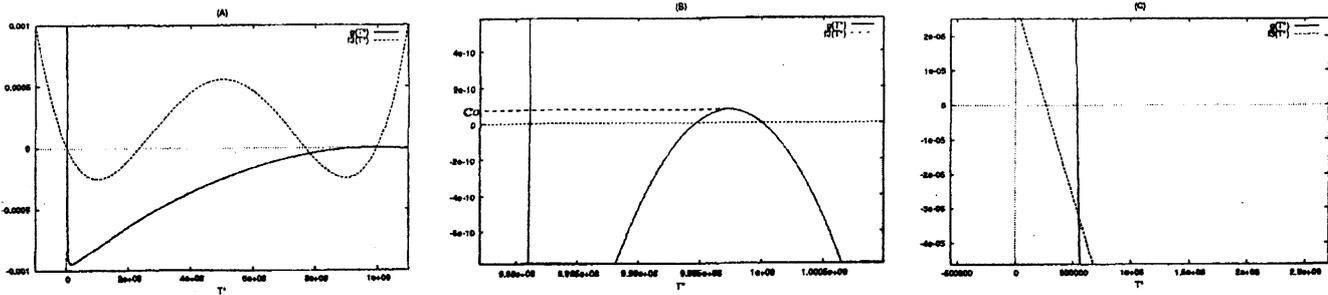


Figure 4: (A) は $f_2(T^*)$ と $g_2(T^*)$ のグラフ. (B) は carrying capacity 付近の拡大図. (C) は原点付近の拡大図

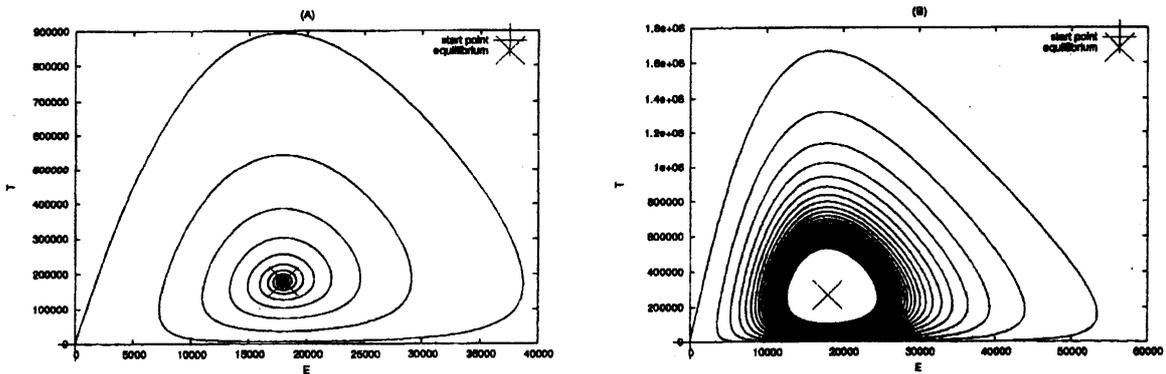


Figure 5: 分岐が起こっている様子. (A) は $c = 2 \times 10^{-3}$, (B) は $c = 1 \times 10^{-3}$ のとき. $c_1 = 1.022 \times 10^{-3}$.

式であり, しかもパラメーター c を T^* へ依存させた形となっている. $a_1 a_2 - a_3$ を $f_2(T^*)$ と表す. c 以外のパラメーターに値を代入して, $f_2(T^*)$ を $g_2(T^*)$ とともに描くと Figure 4 のようになる. 用いたパラメーターの値は, $\mu = 0.03$, $p = 0.1245/\sigma$, $r = 0.18$, $a = 1/\delta$, $\nu = 10$, $q = 5/\eta$, $K = 1 \times 10^9$.

この場合, $g_2(T^*)$ のグラフは Figure 3(C) となる. Figure 4(B) から, $0 < c < c_0 (= 7.232 \times 10^{-11})$ では内部平衡点は 3 個存在することがわかる. 各々の内部平衡点を T^* が小さい順に E_{D1} , E_{D2} , E_{D3} と表す. このとき E_{D3} のみが安定で残りは不安定である. さらに c を大きくしていくと, $c = c_0$ で分岐が起こり, E_{D1} のみが残る. Figure 4(C) から, $f_2(T^*)$ の符号が入れ替わっていることがわかる. このとき $c = 1.022 \times 10^{-3} (= c_1)$ である. c_1 では $a_1 > 0$ かつ $a_3 > 0$ なので, Liu の定理により E_D は $c = c_1$ で単純 Hopf 分岐が起こる. $c = c_1$ の周りでシミュレーションを行った結果が Figure 5 である. 不安定であるとき, 平衡点の周りに安定なリミットサイクルが生じていることがわかる. 以上のことから分岐図は Figure 6 のようになる.

4 考察

モデル (S) ではいかなるパラメーターに対しても, 必ず一箇所で単純 Hopf 分岐が起こることを厳密に示すことができた.

モデル (L) では, $a_1 a_2 - a_3$ が T^* の 4 次式となることから, モデル (S) に

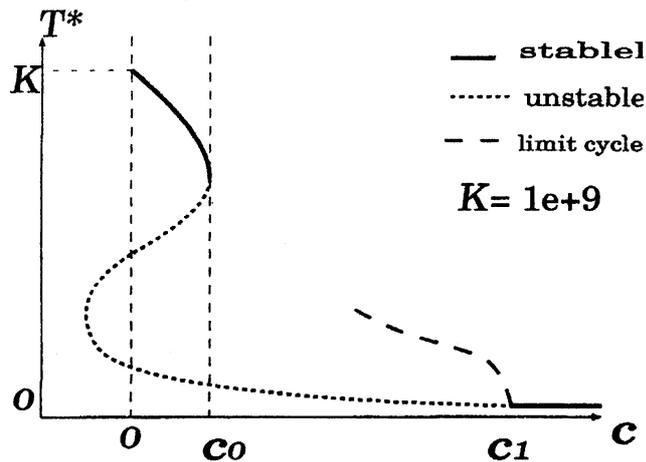


Figure 6: (K) の内部平衡点の分岐図.

比べて解析が非常に難しい。しかし、 a_3 と $g_2'(T^*)$ に共通の関数 $h(T^*)$ があり、 $g_2(T^*)$ のグラフを完全に場合分けでき、どの平衡点が不安定なのかを簡単に理解できることは非常に興味深い。また Figure 3(C) および Figure 6 から、Kirschner らが求めた分岐図 (Figure 1) は、腫瘍の増殖関数をロジスティック型にしているためであろうと考えられる。本論文では具体的なパラメータを用いて $a_1 a_2 - a_3$ の符号の変化を調べたが、今後はできれば十分条件を求めて結果を整理してみようと考えている。

モデル (S) とモデル (L) の分岐解析について紹介してきたが、現在はモデル (S) を基にして、相互作用の項を Michaelis-Menten 型にしたモデルの解析を行っている。今後は、得られた解析結果から各々のモデルの性質を整理し、生物学的な議論を行っていく予定である。

References

- [1] D.Kirschner and J.C.Panetta, Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *J. Math. Biol.*, 37:235-252, 1998.
- [2] W.M.Liu, Criterion of Hopf bifurcations without using eigenvalues. *J. Math. Anal. Appl.*, 182:250-256, 1994.