

腫瘍による血管新生の数理モデルのある特徴づけ

久保 明達,

藤田保健衛生大学 衛生学部

概要

腫瘍の血管新生を記述する数理モデルを2種類取り上げ、数学的立場からそれぞれ可解性の枠組みと解の挙動について議論し、最後に、独立に提案されたこれらのモデルの関連性について議論します。

Characterization of mathematical models of tumour angiogenesis

Akisato Kubo,

School of Health Sciences, Fujita Health University

Abstract

We deal with well known two mathematical models of tumour angiogenesis. We first study the solvability and the asymptotic profile of the solution to a parabolic ODE system proposed by Othmer and Stevens. Next we deal with the model of tumour induced angiogenesis by Anderson and Chaplain in the same line. Finally we discuss a relationship between these models.

1 はじめに

血管新生 (*tumour angiogenesis*) について.

1. 腫瘍は血管新生のきっかけとなる化学物質 TAFs (tumour angiogenic factors) を作り出す. それらは近傍の毛細血管系や他の血管に放出される.
2. TAFs に応じて EC (血管内皮細胞 (endothelial cells)) 面に芽を形成し発達させ, 基底外皮質の弱い部分を融解させ突き抜け親血管の外に伸びてゆく.
3. その先端は親血管の外に伸び枝分かかれやループを作りつつ毛細血管系を形成しながら局所的な血液の循環を誘導する.
4. 最終的にこのような毛細血管系は腫瘍に向かって成長し続け腫瘍領域に達する.

このような一連の過程は血管新生と呼ばれさらなる腫瘍成長につながる.

Othmer and Stevens [7] は次の放物型 - 常微分方程式からなる系を提案し, 粘性細菌の走化性集中現象のモデルなどに应用された, ここで未知関数 $P = P(x, t)$, $W = W(x, t)$ はそれぞれバクテリア密度と

制御場の密度分布である.

$$P_t = D\nabla \cdot [P\nabla(\log(P/\Phi(W)))] \quad (1.1)$$

$$W_t = F(W, P) \quad \text{in } \Omega \times (0, \infty) \quad (1.2)$$

$$P\nabla(\log(P/\Phi(W))) \cdot \nu = 0 \quad \text{on } \partial\Omega \times (0, T) \quad (1.3)$$

(no-flux condition)

$$P(x, 0) = P_0(x) \geq 0, \quad W(x, 0) = W_0(x) > 0, \quad (1.4)$$

Ω は R^n における有界領域であり滑らかな境界 $\partial\Omega$ に囲まれ, $D > 0$ は定数, ν は外向き法線ベクトルである. [7] は Davis [3] で提出された格子点上で reinforced random walk する粒子の離散モデルを考え, その renormalized limit を取ることで上記の系を得た. さらに数値計算で予想される解を挙動の違いによって次のように分類した:

- 1.(aggregation) $\|P(\cdot, t)\|_{L^\infty} < C$ for all t , $\liminf_{t \rightarrow \infty} \|P(\cdot, t)\|_{L^\infty} > \|P(\cdot, 0)\|_{L^\infty}$.
- 2.(blowup) $\|P(\cdot, t)\|_{L^\infty}$ becomes unbounded in finite time.
- 3.(collapse) $\limsup_{t \rightarrow \infty} \|P(\cdot, t)\|_{L^\infty} < \|P(\cdot, 0)\|_{L^\infty}$.

これは Levine and Sleeman [6] によって血管新生のメカニズムの理解に適用され、 P は EC 密度、 W は TAFs 密度を表し、sensitivity function $\Phi(W)$ は次のように与えられた。

$$\Phi(W) = \left(\frac{W + \alpha}{W + \beta}\right)^a \quad (1.5)$$

$\alpha, \beta > 0$ と a は定数。以下、簡単のため (1.1)-(1.4),(1.5) を $F(P, W) = PW$ のとき Othmer-Stevens model の exponential growth case と呼び以下 [O-SE] と書くことにし、(1.1)-(1.4), (1.5), $F(P, W) = -WP$ を Othmer-Stevens model の uptake case と呼び以下 [O-SU] と書く。また Anderson and Chaplain による血管新生モデル (3 節参照) を以下 Anderson-Chaplain model と呼び [A-C] と書くことにする。[A-C] は基礎医学の結果を背景にして提出された血管新生の数理モデルであり Othmer-Stevens model とは独立に発表された。これらのモデルの時間大域的性質について扱い、最後にこれらの血管新生の数理モデルの同等性について議論する。

2 Othmer-Stevens model

2.1. Exponential growth case for $a < 0$

ここでは [O-SE] ($a < 0$) を扱う。このモデルの数学解析は [6] においてなされ、実際 $\log W = \Psi$ と置くことで、 $\Psi_t = P$ ($W_t/W = P$ だから) となり (1.1)(1.2) より次を得る。

$$\begin{aligned} Q[\Psi] &= \Psi_{tt} - D\Delta\Psi_t + \nabla \cdot \left(\frac{aD(\beta - \alpha)e^\Psi}{(e^\Psi + \alpha)(e^\Psi + \beta)} \Psi_t \nabla\Psi \right) \\ &= 0, \quad \text{in } \Omega \times (0, T) \end{aligned} \quad (2.1)$$

それにより我々の問題は次に帰着される:

$$(TM) \begin{cases} Q[\Psi] = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ \frac{\partial}{\partial \nu} \Psi|_{\partial\Omega} = 0 & \text{on } \partial\Omega \times (0, T) \\ \Psi_t(x, 0) = P_0(x), \quad \Psi(x, 0) = \log W_0(x). \end{cases}$$

[6] で、Levine and Sleeman は係数を次のように置きなおし簡単化しこれを扱った。

$$\frac{a(\beta - \alpha)e^\Psi}{(e^\Psi + \alpha)(e^\Psi + \beta)} = \frac{a(\beta - \alpha)W}{(W + \alpha)(W + \beta)} = \text{const.} \quad (2.2)$$

ただし $\alpha \ll W \ll \beta$ (または $\beta \ll W \ll \alpha$) のときこのことは正当化される。しかし [6] で得られた

解において $W = e^\Psi$ は非有界であり、この簡単化は結果的に正当化されない。ゆえにここでは簡単化した場合を扱わないが、以下の議論はこの場合にも成り立つ。

(2.1) で $\Psi(x, t) = \gamma t + u(x, t)$ と置き $u = u(x, t)$ に関する方程式を得る:

$$\begin{aligned} P_1[u] &= u_{tt} - D\Delta u_t - \nabla \cdot [\gamma A(t, u)e^{-\gamma t - u} \nabla u] \\ &\quad - \nabla \cdot [A(t, u)e^{-\gamma t - u} u_t \nabla u] = 0 \end{aligned} \quad (2.4)$$

ここで

$$A = A(t, u) = \frac{aD(\alpha - \beta)}{(1 + \alpha e^{-\gamma t - u})(1 + \beta e^{-\gamma t - u})} \quad (2.5)$$

$\beta > \alpha, a < 0$ のとき (2.4) の 2 階のオーダーの項は双曲型とみなされ我々はこの場合を扱う。すなわち次の仮定を置く:

$$(A)_- \beta - \alpha > 0, a < 0 \quad ((A)_+ \beta - \alpha > 0, a > 0) \quad (2.6)$$

また no-flux condition の代わりにゼロノイマン境界条件 $\frac{\partial u}{\partial \nu}|_{\partial\Omega} = 0$ を仮定すると、 (TM) は次に帰着される (cf. [4][5]).

$$(TM)_t \begin{cases} P_1[u] = 0 & \text{in } \Omega \times (0, \infty) \\ \frac{\partial u}{\partial \nu} = 0 & \text{on } \partial\Omega \times (0, \infty) \\ u(x, 0) = h_0(x), u_t(0, x) = h_1(x) & \text{in } \Omega \\ \bar{u}_1 = \int_{\Omega} h_1 dx = 0. \end{cases}$$

定理 2.1 ([5; Theorem 2.1]) 初期値 (h_0, h_1) が十分滑らかとし条件 $(A)_-$ が満たされているとする。このときもし $\gamma > 0$ が十分大きいと、 $(TM)_t$ の古典解 $u = u(t, x)$ が得られ、次が成り立つ。

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{\Omega} |u_t| = 0. \quad (2.7)$$

このことより [O-SE] の解 (P, W) を $P(x, t) = \gamma + u_t(x, t)$, $W(x, t) = e^{\gamma t + u(x, t)}$ と置くことで得る。また、(2.7) より次が従う。

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \|P(\cdot, t) - \gamma\|_{L^\infty(\Omega)} = 0. \quad (2.8)$$

一方 $P(x, 0) = \gamma + h_1(x)$ だから $h_1(x)$ を $\|P(\cdot, 0)\|_{L^\infty} > \gamma$ を満たすように取ることで次を得る。

系 2.1 ([5; Corollary 2.1]). 定理 2.1 の条件下で、問題 (1.1) - (1.4) の collapse 解がある。

2.2. Uptake case for $a > 0$

[O-SU] $((A)_+)$, すなわち問題 (1.1)($a > 0$), (1.2)($F(W, P) = -PW$), (1.3), (1.4) を扱う. 解を得るため $\gamma > 0$ に対し $\Psi(x, t) = -\gamma t - u(x, t)$ とおくことで, (2.1) は次に帰着される:

$$P_2[u] = u_{tt} - \nabla \cdot [\gamma A e^{-\gamma t - u} \nabla u] - \nabla \cdot [e^{-\gamma t - u} A u_t \nabla u] - D \Delta u_t = 0 \quad (2.9)$$

ここで $A = A(t, u) = \frac{\alpha D(\beta - \alpha)}{(\alpha + e^{-\gamma t - u})(\beta + e^{-\gamma t - u})}$. 我々の問題は次のように書き直される.

$$(TMU)_t \begin{cases} P_2[u] = 0 & \text{in } \Omega \times (0, \infty) \\ \frac{\partial}{\partial \nu} u = 0 & \text{on } \partial\Omega \times (0, \infty) \\ u(x, 0) = h_0(x), u_t(0, x) = h_1(x). \end{cases}$$

$P_2[u]$ は $(A)_+$ のとき, $(A)_-$ における (2.4) と同じタイプの方程式であり, すなわち $(A)_+$ のとき $(TMU)_t$ の解を十分大きな $\gamma > 0$ に対し定理 2.1 と同様にして得る. 実際, 滑らかな初期値 $(h_0(x), h_1(x))$ に対し, 滑らかな解 $u(x, t)$ があり次を満たす.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} u_t(x, t) = 0. \quad (2.10)$$

$P(x, t) = \gamma + u_t(x, t)$, $W(x, t) = e^{-\gamma t - u}$ と置くことで, $(P(x, t), W(x, t))$ は [O-SU] $((A)_+)$ の解であることがわかる (cf. [5]).

定理 2.2. $(A)_+$ を仮定する. 滑らかな初期値に対し, $\gamma > 0$ が十分大きいとき, [O-SU] の時間大域解 (P, W) が存在する.

系 2.2. 定理 2.2 と同様の仮定の下で, [O-SU] の collapse 解を得る.

(注) Exponential growth と Uptake の関連性 [O-SE] $((A)_-)$ において $W(x, t) = e^{\gamma t + u(x, t)}$ と表され [O-SU] $((A)_+)$ において $W(x, t) = e^{-\gamma t - u(x, t)}$ と表されるから, [O-SU] $((A)_+)$ における (1.1), (1.2) は次のように変形される.

$$P_t = D \Delta P - D \nabla \cdot (P \nabla \log \tilde{\Phi}(\tilde{W})), \quad \tilde{W}_t = \tilde{W} P. \\ \text{ここで } \tilde{W}(x, t) = W^{-1}(x, t) \text{ と } \tilde{\Phi}(W) = \left(\frac{\beta W + 1}{\alpha W + 1}\right)^a, \quad a > 0 \text{ であり, 形の上で exponential growth case に帰着される.}$$

3 Anderson-Chaplain model

Anderson and Chaplain [1][2] によって提出された腫瘍の血管新生をモデル化した放物型 - 常微分

方程式系を扱う. EC の動きを, 方程式

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \Delta n - \nabla \cdot (\chi(c) n \nabla c) - \rho_0 \nabla \cdot (n \nabla f), \\ \text{in } \Omega \times (0, \infty) \quad (3.1)$$

で表わし, ここで $n = n(x, t)$ は EC 密度, D は細胞のランダム運動係数, $\chi(c)$ は TAF 密度 $c = c(x, t)$ に関する走化性関数で, $f = f(x, t)$ はフィブロネクチンなどのような接着性化学成分濃度, ρ_0 は走触性係数とする. $\chi(c) = \frac{\chi_0}{1 + \alpha c}$, χ_0 は走化性反応の最大値を表し α は TAF に対する EC の受容感度の尺度である. c と f はそれぞれ次の方程式を満たすとする:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta n - \gamma_0 n f, \quad \text{in } \Omega \times (0, \infty) \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\eta m c, \quad \text{in } \Omega \times (0, \infty) \quad (3.3)$$

ここで β , γ_0 と η は正定数. n, f, c は境界上 $\partial\Omega$ で no-flux 条件を満たしているとする. このとき彼らのモデル (AC) は:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} n = D \Delta n - \nabla \cdot (\chi(c) n \nabla c) - \rho_0 \nabla \cdot (n \nabla f), \\ \frac{\partial}{\partial t} f = \beta n - \gamma_0 n f, \\ \frac{\partial}{\partial t} c = -\eta m c, & \text{in } \Omega \times (0, \infty) \\ \frac{\partial n}{\partial \nu} |_{\partial\Omega} = \frac{\partial c}{\partial \nu} |_{\partial\Omega} = \frac{\partial f}{\partial \nu} |_{\partial\Omega} = 0 & \text{on } \partial\Omega \times (0, \infty) \\ n(x, 0) = n_0(x), f(x, 0) = f_0(x), c(x, 0) = c_0(x). \end{cases}$$

[8] で c と f が x のみに依存するとき 1,2 次元で (AC) の解を構成した. Othmer-Stevens model と [A-C] の離散モデルの類似性は [2] で議論された.

この節ではこれら 2 つの連続型モデルがどのように関連しているか議論したい. 2.2 節で行った変形のプロセスを改良し, (3.1)-(3.3) に適用し $(A)_+$ における (2.9) と同じタイプの方程式に帰着させることができる. すなわち, [A-C] は本質的に [O-SU] $((A)_+)$ と同等とみなすことができる. その結果 我々は (AC) の滑らかな時間大域解 (n, f, c) を得ることができる.

実際, (3.2) と (3.3) は

$$\frac{f_t}{(f - \beta \gamma_0^{-1})} = \frac{(f - \frac{\beta}{\gamma_0})_t}{(f - \frac{\beta}{\gamma_0})} = \frac{\partial}{\partial t} \log |f - \frac{\beta}{\gamma_0}| = -\gamma_0 n$$

$$\frac{c_t}{c} = \frac{\partial}{\partial t} \log c = -\eta n.$$

と変形される. 2.2 節において (2.1) から $(TMU)_t$ までのプロセスは [O-SU] $((A)_+)$ の解を得るにあたって

最も重要である. (2.1) が exponential growth からの帰着式であることを考慮し, (3.1)-(3.3) の処理をこれに重ね合わせ同様のプロセスで行うため, (3.1)-(3.3) の代わりに一旦 (3.1) と次を考えることにする.

$$\frac{\partial}{\partial t} \log |f - \beta\gamma_0^{-1}| = \gamma_0 n, \quad \frac{\partial}{\partial t} \log c = \eta m. \quad (3.4)$$

ここで $\log c(x, t) = \Psi(x, t)$, $n(x, t) = \eta^{-1} \Psi_t(x, t)$ と置くと

$$f(x, t) = \beta\gamma_0^{-1} + e^{\eta^{-1}\gamma_0\Psi(x,t)}(f_0(x) - \beta\gamma_0^{-1})c_0(x)^{\frac{-\gamma_0}{\eta}}$$

であり, $\psi(x) = c_0(x)^{-\eta^{-1}\gamma_0}(f_0(x) - \beta\gamma_0^{-1})$ と置くと, (3.1),(3.4) は次に帰着される.

$$\begin{aligned} \Psi_{tt} = D\Delta\Psi_t - \nabla \cdot \left(\frac{\chi_0 e^\Psi}{1 + \alpha e^\Psi} \Psi_t \nabla \Psi \right) - \nabla \cdot (\rho_0 \Psi_t e^{\frac{\gamma_0}{\eta}\Psi} \nabla \psi(x)) \\ - \nabla \cdot (\rho_0 \eta^{-1} \gamma_0 \Psi_t e^{\frac{\gamma_0}{\eta}\Psi} \psi(x) \nabla \Psi). \end{aligned} \quad (3.5)$$

もし $\psi(x) > 0$ とすると, (3.5) は $(A)_+$ のもとで (2.1) と同じタイプの方程式とみなせる. 故に以下定理 2.2 と同じ証明の仕方ですべて時間大域解の存在を証明できる (cf.[5]). なお $(n(x, t), f(x, t), c(x, t))$ の $u(x, t)$ による表現については次節参照.

定理 3.1. 初期値 $(n_0(x), f_0(x), c_0(x))$ が十分滑らかで, $\psi(x) > 0$ であると仮定する. このとき (AC) の古典解 $(n(x, t), f(x, t), c(x, t))$ があって次が成り立つ.

$$\begin{aligned} \|n(x, t) - \bar{n}_0\|_{L^\infty(\Omega)} \rightarrow 0, \quad \|c(x, t)\|_{L^\infty(\Omega)} \rightarrow 0, \\ \|f(x, t) - \frac{\beta}{\gamma_0}\|_{L^\infty(\Omega)} \rightarrow 0 \quad (t \rightarrow +\infty) \end{aligned}$$

ここで \bar{n}_0 は $n_0(x)$ の空間平均.

系 3.1. 定理 3.1 と同じ仮定の下で, collapse する $n(x, t)$ を得る.

4 まとめ

<p>Othmer-Stevens model</p> <p>Exponential growth((A)₋)</p> $P(x, t) = \gamma + u_t(x, t)$ $W(x, t) = e^{\gamma t + u(x, t)} \rightarrow +\infty (t \rightarrow +\infty)$ <p style="text-align: center;">Uptake((A)₊)</p> $P(x, t) = \gamma + u_t(x, t)$ $W(x, t) = e^{-\gamma t - u(x, t)} \rightarrow 0 (t \rightarrow +\infty)$ <p style="text-align: center;">Anderson-Chaplain model</p> $n(x, t)(= P) = \eta^{-1}(\gamma + u_t(x, t))$ $c(x, t)(= W) = e^{-\gamma t - u(x, t)} \rightarrow 0 (t \rightarrow +\infty)$ $f(x, t) = \kappa\tau^{-1} + \tau^{-1}e^{\frac{\tau}{\eta}(-\gamma t - u(x, t))}$	<p>可解性 (collapse)</p> <p>(注)</p>
<p>同等</p>	<p>[7] H.G. Othmer and A. Stevens, Aggregation, blowup, and collapse: The ABC's of taxis in reinforced random walks, SIAM J. Appl. Math., 57 (4)(1997), 1044-1081.</p> <p>[8] B.D. Sleeman, A.R.A. Anderson and M.A.J. Chaplain, A mathematical analysis of a model for capillary network formation in the absence of endothelial cell proliferation, Appl. Math. Lett., 12(1999), 121-127.</p> <p>E-mail: akikubo@fujita-hu.ac.jp</p>

以上3つの数理モデルにおいて $u(x, t)$ の満たす方程式は同じタイプであることより, 可解性の枠組みにおいて同一のカテゴリーにはいり, さらに [A-C] と [O-SU]((A)₊) は解の挙動においても同一のカテゴリーに入ると考えられる.

参考文献

- [1] A.R.A. Anderson and M.A.J. Chaplain, A mathematical model for capillary network formation in the absence of endothelial cell proliferation, Appl. Math. Lett. **11**(3)(1998), 109-114.
- [2] A.R.A. Anderson and M.A.J. Chaplain, Continuous and discrete mathematical models of tumour-induced angiogenesis, Bull. Math. Bio. **60**(1998), 857-899.
- [3] B. Davis, Reinforced random walks, Probability Theory and Related Fields, **84**(1990), 203-229.
- [4] A. Kubo and T. Suzuki, Asymptotic behavior of the solution to a parabolic ODE system modeling tumour growth, Differential and Integral Equations, **17**(7-8)(2004), 721-736.
- [5] A. Kubo, T. Suzuki and H. Hoshino, Asymptotic behavior of the solution to a parabolic ODE system, Math. Sci. Appl., **22**(2005), 121-135.
- [6] H.A. Levine and B.D. Sleeman, A system of reaction and diffusion equations arising in the theory of reinforced random walks, SIAM J. Appl. Math., **57**(3)(1997), 683-730.
- [7] H.G. Othmer and A. Stevens, Aggregation, blowup, and collapse: The ABC's of taxis in reinforced random walks, SIAM J. Appl. Math., **57** (4)(1997), 1044-1081.
- [8] B.D. Sleeman, A.R.A. Anderson and M.A.J. Chaplain, A mathematical analysis of a model for capillary network formation in the absence of endothelial cell proliferation, Appl. Math. Lett., **12**(1999), 121-127.