

慢性骨髄性白血病 (CML) の再発予測に関する数理 モデルとその解析

五島祐樹 東京大学大学院数理科学研究科

Yuki Goshima

Graduate School of Mathematical Sciences, The University of Tokyo.

1 Introduction

これまでの数理モデル研究は従来, 人口学や生態学において数理モデルを主体とした定量分析が行われ, 各々の分野で大きな成果を挙げてきた. 近年では更に疾患をモデルにした数理モデルの開発が進められ, 実験系との融合研究も盛んに行われてきている. 特に, 癌細胞に対する薬剤の効果や耐性の獲得確率といった定量的な分析に応用されてきている. 例えば 2005 年の Nature 誌に掲載された慢性骨髄性白血病 (CML) に対する Imatinib という薬剤の効果进行分析するモデル (F.Michor et al.) や 2006 年の Nature Medicine 誌に掲載された同じく Imatinib の薬剤効果を異なる視点から分析したモデル (I.Roder et al.) はいずれも常微分方程式を用いて癌細胞の動態を記述していた (ただし, 厳密には後者は差分方程式). これらは現実の細胞株におけるデータ, 臨床データを良く説明していたため, こうした数理モデルを基に再発をしないような投薬スケジュールを組めるのではないかと期待が高まった.

しかし, こうした常微分方程式によるモデル化は個々の細胞の特性を無視して立式してしまっているという欠点がある. 例えば個々の細胞の (細胞が生まれてからの経過時間)=(年齢) を考慮していないため, 生まれたての細胞も, 死ぬ間際の細胞も同一視して考えてしまっている. これらの細胞の分裂率や死亡率は当然異なるので, 厳密性を欠いているように思われる.

また 1997 年には従来の幹細胞のモデルに年齢構造を導入したモデル (Arino et al.) が提案されている. しかしこのモデルは逆に年齢に依存するとは考えにくいパラメーターに年齢構造を導入してしまっているため, 数学的には面白いのだが現実性を欠いたモデルと

なってしまうていた。

1.1 新しいモデルの提案

そこで今回、我々は癌幹細胞のモデルに滞在時間変数という構造を入れて定式化し、解析を行った。ここで癌幹細胞についての説明をしておく。

体内のすべての臓器や組織は、臓器・組織ごとにそれぞれの元となる細胞が分裂してつくられる。この元となる細胞（幹細胞）は、分裂して自分と同じ細胞を作り出すことができる（自己複製能）、またいろいろな細胞に分化できる（多分化能）という二つの重要な性質を持ち、この性質により傷ついた組織を修復したり、成長期に組織を大きくしたりできる。がんにおいても、幹細胞の性質をもったごく少数のがん細胞（がん幹細胞）を起源としてがんが発生するのではないかという仮説があり、これをがん幹細胞仮説という。がん幹細胞は1997年、急性骨髄性白血病においてはじめて同定され、その後2000年代になって様々ながんにおいてがん幹細胞が発見されたとの報告が多数なされてきた。

我々はこの癌幹細胞が活性期にある状態と、休止期にある状態という癌幹細胞特有の性質に着目してモデル化した（従来の癌細胞というのは活性期のみしか存在しないと考えられていた）。

活性期にある細胞は自身の体サイズを成長させることができたり、DNAを複製したり、分裂をして細胞の数を増やすことができるといった特徴を持つ。逆に休止期にある細胞はこうした振る舞いをする事ができない。すなわち、活性期にある細胞でなければ増殖することができないのである。

こうした細胞集団の動態を調べるうえで重要なのが各細胞集団における死亡率、分裂率（活性期のみ）、そして2状態の状態間推移強度である。今回我々は各細胞集団の死亡率を定数とし、各状態間における推移強度を滞在時間に依存するパラメーターとして扱うこととした。ここで死亡率を定数とすることに懐疑的な意見を持つかもしれないが、後述するように Imatinib 投与後、十分な時間が経過した後で患者の細胞の死亡率が一定となった状態を考えれば妥当であると思われる。

ここで滞在時間についての説明をしておく。我々は滞在時間というものを各状態に参入してから経過時間と定義する。例えば、休止期にあった細胞が活性状態に参入してきた瞬間から活性期における滞在時間をカウントし始め、再び活性期から休止期へと参入した瞬間からまた新たに休止期での滞在時間をカウントし始めるものとする。

今回のモデルの立式のポイントはこの滞在時間というものにある。これを導入する利点は次の2つにある。

1つは滞在時間に着目したパラメーターのデータを比較的均一にとることができるということだ。従来のような年齢に依存したパラメーターは死亡率を表すという点では非常に有用であったものの、状態間推移強度が細胞の年齢(直前の分裂からの経過時間)に依存するパラメーターとすると、年齢との相関が考えにくいため得られたデータは個々の細胞によって不均一で、かつ不連続なデータとなってしまう。しかし、滞在時間に着目するとデータの採集が(年齢に比べて)取り易く、また滞在時間の経過と共に推移率が連続的に変化することが期待されるため、比較的均一なデータを得ることができる。

2つ目は数学的な処理がしやすくなるためだ。一方の状態に推移した時点で滞在時間がリセットされ、また新たな状態において滞在時間がカウントされ始めるので偏微分方程式によって定式化した時に境界条件のついた連立の方程式となるのだが、各方程式には未知関数が1種類という状況となり(境界条件の方には未知関数が2種類現れる)、これによって方程式自体を解くことは容易となる。

以上のような理由から、滞在時間を考慮した本モデルは現実的な癌幹細胞の動態を説明する上で非常に有用であると考えられる。

1.2 臨床応用に向けて

本モデルが適用できる疾患と従来の研究の紹介

本モデルは癌幹細胞の動態をモデル化しているため、癌幹細胞が存在することが証明されている疾患であればどんなものであれ適用することができる。ここで「証明されている」と述べたのは、癌の中にも癌幹細胞の存在が示されていないものがあるためである。むしろ証明されている方の疾患の方が少ないため、本モデルを適用できるのは例えば急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、乳癌、脳腫瘍などに限られる。そこで今回我々は特にCMLに対して本モデルを適用してみたいと思う。CMLは従来から数理モデルを導入した研究が盛んに行われてきた疾患であるが、これには以下のような理由がある。

CMLはBCR/ABLキメラ遺伝子生成の結果として生じるABLチロシンキナーゼの恒常的活性化によってもたらされる病態であり、その点において造血器腫瘍の中でも比較的均一性の高い疾患と言える。また、Imatinibという薬剤による単剤投与が標準治療となっているため、必然的に治療面での均一性も高くなる。このことから得られるデータも比較的均一性が高いので、理論と実験との融合研究をする際、理論で用いたパラメーターを手に入れやすいという利点がある。こうした理由から以前にも(Michor et al.2005, Roeder

et al.2006) 理論と実験, 臨床との融合研究が行われ, Imatinib が幹細胞を障害しているかという主に薬剤の効果に対する評価が発表されてきた.

1.3 本モデルの目標

本モデルの目標は CML の再発を予測することである. CML は Imatinib によって分子学的完全寛解という RT-PCR 法で CML 細胞を検出できなくなったレベル, すなわち CML 細胞を観察できなくなった段階に患者が達したとしても再発をおこす恐れがある. というのも, RT-PCR 法の検出限界が 10^6 個以上の細胞数であれば観測可能であるため, 実際には 10^6 個未満の CML 細胞が残存している可能性がある. Imatinib には休止期の細胞を傷害する能力がないため, 休止期に残存していた CML 細胞が活性期に参入し, 再び増殖して再発をおこしうる.

したがって臨床的には Imatinib の投与をいつ中止にすべきかという明確な指標はなく, 分子学的完全寛解を得られたら投与を中止して寛解を維持できるかどうかという方法に頼らざるを得ない.

そこで今回, 我々は時間が十分経過した後の活性期, 休止期にある細胞の動態を予測するモデルを提案する. 特にシステムが線形であるとき, R_0 という指標と 1 との大小によって各細胞集団が無限に増殖するか, 完全に駆逐できるかを判定することができるということを示した.

また非線形のシステムであっても, ある条件を満たせば活性期, 休止期にある癌細胞を駆逐できることを示した.

本モデルでは活性期にある細胞の密度 $p(t, \tau)$, 休止期にある細胞の密度 $q(t, \tau)$, 分裂後に分化してしまった細胞 $r(t, \tau)$ をモデル化することとする. ここで分裂できるのは活性期にある細胞のみであるとする. また, 分裂する際に確率 k (定数) で分化した細胞は分裂・増殖能力を失い, 再び活性状態に戻ることはないものとする. 詳しいパラメーターの説明については後述する.

分化した細胞まで考慮してモデル化したのは, 臨床に应用する場合, 患者の血中から採集できるのはこの分化した細胞のデータだからである. すなわち, 分化した細胞のデータを用いて幹細胞のデータを推定したり, 挙動を調べたりするのである.

1.4 Mathematical Model

$$\left\{ \begin{array}{l} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) p(t, \tau) = -(\mu_P + \sigma_P(\tau, P(t)) + \beta(\tau, P(t))) p(t, \tau) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) q(t, \tau) = -(\mu_Q + \sigma_Q(\tau)) q(t, \tau) \\ p(t, 0) = 2k \int_0^{\infty} \beta(\tau, P(t)) p(t, \tau) d\tau + \int_0^{\infty} \sigma_Q(\tau) q(t, \tau) d\tau \\ q(t, 0) = \int_0^{\infty} \sigma_P(\tau, P(t)) p(t, \tau) d\tau \\ P(t) = \int_0^{\infty} p(t, \tau) d\tau \\ r(t) = 2(1-k) \int_0^{\infty} \beta(\tau, P(t)) p(t, \tau) d\tau - \mu_R r(t) \end{array} \right.$$

$p(t, \tau)$ は時刻 t , 活性期での滞在時間が τ の細胞の密度関数とする. すなわち, 滞在時間が τ_1 から τ_2 までの細胞の総数は $\int_{\tau_1}^{\tau_2} p(t, \tau) d\tau$ と表すことができ, $q(t, \tau)$ は休止期における細胞の密度であり, 同様に定義しておくことにする. また, $P(t)$ は活性期における時刻 t での総細胞数で, $P(t) = \int_0^{\infty} p(t, \tau) d\tau$ とする.

μ_P, μ_Q は各状態での細胞の死亡率とし, $\sigma_P(\tau, P(t))$ 活性期から休止期への推移強度とする. これは $P(t)$ に依存し, かつ, 活性期で滞在時間 τ 時間過ごした後, 休止期へと推移する推移強度とし, $\sigma_Q(\tau)$ も同様に定義するものとする. ただし, 後者は $P(t)$ に依存しないものとする.

$r(t)$ は分化した細胞の時刻 t での細胞数とする. 細胞が分化するのは分裂時とされているので, 分裂して再び活性状態の幹細胞になるになる確率を $k(0 \leq k \leq 1)$, 分裂して分化してしまう確率を $1-k$ とし, μ_R を分化した細胞の死亡率とする. 最後に分裂率は $\beta(\tau, P(t))$ とし, 活性期で τ 時間過ごした後分裂する推移強度を表すものとする. これも $P(t)$ に依存しているものとする.

このシステムを解くに当たり, $p(t, \tau)$ と $q(t, \tau)$ の挙動についてのみ考えれば良いことに注意する. なぜなら, $r(t)$ に関する式から, $p(t, \tau)$ の挙動が決まれば $r(t)$ の挙動も完全に決定されるためである. そのため, 以下では $p(t, \tau)$ と $q(t, \tau)$ の連立方程式として本システムを考えることにする. また, 本稿では線形問題の解析に焦点を当てて発表する.

2 Analysis of linear problem

与えられた方程式を特性線に沿って解くと次ようになる.

$$p(t, \tau) = \begin{cases} p(t - \tau, 0) \Pi(\tau) l_P(\tau) \Lambda_P(\tau) & (t > \tau) \\ p(0, \tau - t) \frac{\Pi(\tau) l_P(\tau) \Lambda_P(\tau)}{\Pi(\tau - t) l_P(\tau - t) \Lambda_P(\tau - t)} & (t < \tau) \end{cases}$$

$$q(t, \tau) = \begin{cases} q(t - \tau, 0) l_Q(\tau) \Lambda_Q(\tau) & (t > \tau) \\ q(0, \tau - t) \frac{l_Q(\tau) \Lambda_Q(\tau)}{l_P(\tau - t) \Lambda_Q(\tau - t)} & (t < \tau) \end{cases}$$

これらの式を境界条件へと代入することで以下の再生方程式を得る.

$$p(t, 0) = 2k \int_0^\omega \beta(\tau) \Pi(\tau) l_P(\tau) \Lambda_P(\tau) p(t - \tau, 0) d\tau \\ + \int_0^\omega \sigma_Q(\tau) l_Q(\tau) \Lambda_Q(\tau) \int_0^\omega \sigma_P(x) \Pi(x) l_P(x) \Lambda_P(x) p(t - \tau - x, 0) dx d\tau \quad (t > 2\omega)$$

ここで ω は細胞の (最長) 寿命とする. 上記の再生方程式の解の漸近挙動は $e^{rt}(r)$ の一次結合で表されることから $p(t, 0) = e^{rt}$ を代入して以下の特性方程式を得る.

$$1 = 2k \int_0^\omega \beta(\tau) \Pi(\tau) l_P(\tau) \Lambda_P(\tau) e^{-r\tau} d\tau \\ + \int_0^\omega \sigma_Q(\tau) l_Q(\tau) \Lambda_Q(\tau) e^{-r\tau} d\tau \int_0^\omega \sigma_P(x) \Pi(x) l_P(x) \Lambda_P(x) e^{-rx} dx$$

この方程式の解 r の実部が最大となるのは, 実は r が実数の時であることが示せるから, 実部最大の r の符号について考える場合, 単に特性方程式の実数解の符号を判定すれば良いこととなる. このことと具体的な $P(t, \tau)$ と $q(t, \tau)$ の形から以下の結果を得る.

十分大きな時刻 t に対して,

$R_0 > 1$ の時,

$$\begin{cases} p(t, \tau) \rightarrow \infty & (t \rightarrow \infty) \\ q(t, \tau) \rightarrow \infty & (t \rightarrow \infty) \end{cases}$$

$R_0 = 1$ の時,

$$\begin{cases} p(t, \tau) \rightarrow \Pi(\tau)l_P(\tau)\Lambda_P(\tau) & (t \rightarrow \infty) \\ q(t, \tau) \rightarrow l_Q(\tau)\Lambda_Q(\tau) \int_0^\omega \sigma_P(\tau)\Pi(\tau)l_P(\tau)\Lambda_P(\tau)d\tau & (t \rightarrow \infty) \end{cases}$$

$R_0 < 1$ の時,

$$\begin{cases} p(t, \tau) \rightarrow 0 & (t \rightarrow \infty) \\ q(t, \tau) \rightarrow 0 & (t \rightarrow \infty) \end{cases}$$

であることが示される. すなわち, $R_0 > 1$ のとき再発し, $R_0 < 1$ のときは癌細胞が絶滅し, 再発しないことがわかる.

3 References

- H. Inaba (1992), Duration-Dependent Multistate Population Dynamics, Working Paper Series 9, Institute of Population Problems, Tokyo.
- H. Inaba (1993), A Mathematical Model for Human Population Reproduction by Iterative Marriage, Working Paper Series 18, Institute of Population Problems, Tokyo.
- 稲葉寿 (2002), 数理人口学, 東京大学出版会.
- Michor F, Hughes TP, Iwasa Y, Branford S, Shah NP, Sawyers CL, Nowak MA (2005) Dynamics of chronic myeloid leukemia. Nature 435, 1267-1270.
- Abbott LH, Michor F (2006) Mathematical models of targeted cancer therapy. British Journal of Cancer 95, 1136-1141.
- Roeder I, Horn M, Glauche I, Hochhaus A, Mueller MC, Loeffler M Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications. Nature medicine 12 (2006) 1181-4
- Roeder I, Herberg M, Horn M An "age"-structured model of hematopoietic stem cell organization with application to chronic myeloid leukemia. Bulletin of mathematical

biology 71 (2009) 602-26

- Peter S. Kim, Peter P. Lee, Doron Levy A PDE Model for Imatinib-Treated Chronic Myelogenous Leukemia. *Bulletin of Mathematical Biology* (2008) 70: 1994—2016

- Marie Doumic-Jauffret Peter S. Kim Benot Perthame. Stability Analysis of a Simplified Yet Complete Model for Chronic Myelogenous Leukemia. *Bulletin of Mathematical Biology* October 2010, Volume 72 Issue 7, 2-1759

- M.Iannelli(1995), *Mathematical Theory of Age Structured Population Dynamics*, Giardini Editori e Stampatori in Pisa.

- M.E.Gurtin and R.C.MacCamy(1974), *Non-linear age-dependent population dynamics*, *Arch. Rat. Mech. Anal.* 54:281-300.

- Benoit Perthame(2007), *Transport Equations in Biology*. Birkhauser Verlag. 13:978-3-7643-7841-7.

- Chris Rorres(1976), *Stability of an Age Structured Population with Density Dependent Fertility*. *Theoretical population biology* 10, 26-46.