

腫瘍免疫系相互作用モデルにおける 周期的免疫療法の同期的効果*

大阪府立大学・工学研究科 堀田武彦

Takehiko Horita

Department of Mathematical Sciences, Osaka Prefecture University

近年、数理モデルを用いた疾病の研究が盛んに行われている。たとえば、前立腺がんのホルモン療法では最適な投与法を決定するための数理モデルが提案されている [1]。また、これらのモデルが示す振る舞いは非線形動力学の対象としても興味深い。本研究では、腫瘍免疫系相互作用を表す確率モデルについて、免疫療法に着目しその振る舞いを数値実験により調べた。その結果、免疫療法の処方時間の時間依存性に依って効果に違いがあることがわかった。これは力学系に確率的な要素が加わった系の振る舞いとしても興味深いものであると考えている。

腫瘍細胞数の振動的振る舞いを再現するモデルとして、1998 年に Kirschner と Panetta [2] は、腫瘍免疫系相互作用を含む次の常微分方程式系モデルを導入した。

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 EI}{g_1 + I} + s_1, \quad (1)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2(1 - bT)T - \frac{aET}{g_2 + T}, \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I + s_2. \quad (3)$$

E, T, I はそれぞれ免疫細胞、腫瘍細胞、サイトカインの濃度を表す。パラメーター c は腫瘍の抗原性であり免疫系の感受性の強さを表す。この値は、腫瘍の種類や患者によっても異なるとされている。また、その他のパラメーター $a, b, \mu_2, \mu_3, p_1, p_2, g_1, g_2$ については、典型的な見積もり値を Kirschner と Panetta は与えている。 s_1 と s_2 の項は、免疫療法を表しており、 s_1 は培養された免疫細胞の注入であり、 s_2 は合成されたサイトカインの注入である。Kirschner と Panetta は、このモデルが $s_1 = s_2 = 0$ の場合に c の値に依存して振動現象を示すこと、および、免疫療法として一定の s_1 や s_2 を加えた場合に $T = 0$ の状態が安定となる条件、つまり、腫瘍細胞の消滅が起こる条件を示した。また、 $T = 0$ の状態が安定であっても、初期値により $T \neq 0$ の状態が維持されるような双安定性の条件を示した。双安定性を持つ場合には、免疫療法の効果は自明では無いものとなる。

2010 年に Caravagna 達は、Kirschner-Panetta のモデルに基づいて細胞数が離散的であることの効果を取り入れた確率モデルを提案した。すなわち、システムサイズを V とすると、免疫細胞の濃度 E や腫瘍細胞の濃度 T は $1/V$ を単位に変化することを考慮した出生死亡過程モデルであるとした。ただし、サイトカインについては分子数が大きいため揺らぎは無視し連続変数のままとした。より具体的には、Kirschner-Panetta モデルの式 (1) と式 (2) の各項がそれぞれの符号に応じて単位時間当たりの免疫細胞と腫瘍細胞の増減の割合であるとされた。この Caravagna 達のモデル

*愛須亮太氏、児玉大樹氏、橋本浩太郎氏との共同研究に基づく。

は、互いに独立な標準ポアソン過程 N_1, N_2, N_3, N_4 を用いると見通しの良い形に表すことができ

$$E(t) = E(0) + \frac{1}{V}N_1 \left(V \int_0^t \left[cT(u) + \frac{p_1 E(u)I(u)}{g_1 + I(u)} + s_1(u) \right] du \right) - \frac{1}{V}N_2 \left(V \int_0^t \mu_2 E(u) du \right), \quad (4)$$

$$T(t) = T(0) + \frac{1}{V}N_3 \left(V \int_0^t r_2(1 - bT(u))T(u) du \right) - \frac{1}{V}N_4 \left(V \int_0^t \frac{aE(u)T(u)}{g_2 + T(u)} du \right), \quad (5)$$

$$I(t) = I(0) + \int_0^t \left[\frac{p_2 E(u)T(u)}{g_3 + T(u)} - \mu_3 I(u) + s_2(u) \right] du. \quad (6)$$

となる。

Caravagna 達はマウスに対する V の見積り値を用いて、主に免疫療法の無い $s_1 = s_2 = 0$ の場合について調べ、数値実験により自発的な腫瘍細胞の消滅が起ることを示し、さらに抗原性の値に依存して設定された時間内での腫瘍細胞の消滅の確率に違いのあること示した。しかし、細胞数の変動が非常に大きな範囲にわたるため数値実験のコストが膨大となり、免疫療法の効果を十分に調べることは困難であるとされた。

そこで、我々は確率微分方程式による近似を行ったモデル (化学的 Langevin 方程式 [4]) を用いて免疫療法の効果を数値実験的に調べることにした。式 (4)、(5) に対して V が大きいとしてポアソン過程をガウス過程で近似すると、伊藤型の確率微分方程式系

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 EI}{g_1 + I} + s_1 + \left(cT + \mu_2 E + \frac{p_1 EI}{g_1 + I} + s_1 \right)^{1/2} R_E(t), \quad (7)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2(1 - bT)T - \frac{aET}{g_2 + T} + \left(r_2(1 + bT)T + \frac{aET}{g_2 + T} \right)^{1/2} R_T(t), \quad (8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I + s_2, \quad (9)$$

を得る。ここで、 R_E と R_T は $\langle R_E(t)R_E(s) \rangle = \langle R_T(t)R_T(s) \rangle = V^{-1}\delta(t-s)$ を満たす互い独立なガウス白色ノイズである。初期条件を $T = 2/V$, $E = I = 0$ とし、 $T < 1/V$ を腫瘍細胞の消滅とみなし数値実験を行った。自発的な腫瘍細胞の消滅が起こる抗原性 c の値に対して、消滅までの時間の分布を求めたところ Caravagna 達の結果に定量的にも近い結果となった。このため、確率微分方程式による近似が許容されるものであると考えた。そこで、自発的な腫瘍細胞の消滅が起らず振動的な振る舞いを示すような c の値を選び、免疫療法の効果を確率微分方程式モデルを用いて調べることにした。治療期間を設定し、その間において $s_1 > 0$ とした。ただし $s_2 = 0$ とした。 s_1 が一定の場合と比較すると、 $s_1 = A[1 + \sin \Omega(t - t_s)]$ のように周期的に免疫細胞を注入した方が効率的に腫瘍細胞の消滅が起こることがわかった [5]。ただし、振動数 Ω に対する依存性があり、系が示す振動的振る舞いの周期の 2 倍程度の場合に効率的な腫瘍細胞の消滅が生じた。このことから、同期的效果によって腫瘍細胞の消滅が生じていると考えられる。本研究では、同時にサイトカインを加えた場合 ($s_2 > 0$)、および、 $s_1 = Ah_r(\Omega(t - t_s))$, $s_2 = 0$ とした場合、について免疫療法の効果を調べた。ただし、 h_r はデューティー比 r の矩形波を表し $h_r(u) = 2$ if $(u < 2\pi r \bmod 2\pi)$, 0 otherwise である。サイトカインを同時に加えた場合、 $s_2 = B[1 + \sin(\Omega(t - t_s) + \phi)]$ とすると、 s_1 との位相のずれ ϕ を適切に選ぶことで、腫瘍細胞の消滅の可能性が高まることがわかった。次に、矩形波の

場合には、 $r = 0.5$ として正弦波の場合と比較すると、より効率的に腫瘍細胞の消滅が起こることがわかった。また、 r をある程度小さくしても同様の効果があることもわかった。

要約すると、本研究では、細胞数の離散性の効果を取り入れた腫瘍免疫系相互作用の確率微分方程式モデルについて、免疫療法の効果を調べるために数値実験を行った。定常的に治療を加えるのではなく振動的に加えることで同期的効果により効率的な腫瘍細胞の消滅が生じることがわかった。また、振動的に加える際の振動の波形も重要な要素となり得ることがわかった。

参考文献

- [1] A.M. Ideta, G. Tanaka, T. Takeuchi, and K. Aihara, "A Mathematical Model of Intermittent Androgen Suppression for Prostate Cancer", *J. Nonlinear Sci.*, vol. 18, p. 593, 2008.
- [2] D. Kirschner and J.C. Panetta, "Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction", *J. Math. Biol.*, vol. 37, p. 235, 1998.
- [3] G. Caravagna, A. d'Onfrio, P. Milazzo, and R. Barbuti, "Tumour suppression by immune system through stochastic oscillations", *J. Theor. Biol.*, vol. 265, p. 336, 2010.
- [4] D.T. Gillespie, "The chemical Langevin equation", *J. Chem. Phys.*, vol. 113, p. 297, 2000.
- [5] R. Aisu and T. Horita, "Stochastic extinction of tumor cells due to synchronization effect through time periodic treatment in a tumor-immune interaction model", *NOLTA, IEICE*, vol. 3, p. 119, 2012.