

ガンの血管新生に関する数理細胞生物学的一考察

— 確率モデル化による数理医学的アプローチ —

道工 勇 埼玉大学教育学部数学教育講座

キーワード：血管新生、ガン、数理医学、確率モデル、モデル化

1. はじめに

ガンにおける血管新生の重要性は Folkman 博士らにより最初に報告された。血管新生がガンに栄養や酵素の供給を行っているという衝撃的な内容であった (cf. Folkman (1987))。これ以降、血管新生に関与する分子的なメカニズムの解明が急務となった。一方、血管新生はガンに固有の生理的現象ではなく、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性、慢性関節リウマチ、虚血性心疾患、動脈硬化症などの病気と深く関与することも次第に明らかになってきて大きな注目を集める話題になっている。また 2000 年に入るとガンの治療へのアプローチの選択肢の 1 つとして、血管新生に関する基礎医学研究も盛んに行われるようになってきた。

血管新生のガンへの関与は、悪性のガンの特徴の 1 つである「転移」(metastasis) という形で現れる。ワイドナーらが初めて、血管新生が乳癌においてガンの転移と患者の予後に強く関わっていると発表した (cf. Weidner, 1992)。その後の研究結果によって、数多くの種類のヒトのガンで血管新生の関与が報告されるに至っている。腫瘍に関しては、新生血管の多少がガンの転移や再発および患者の予後に大きな影響をもつことは今や常識となった。ガンにおける血管新生の果たす役割の重大性を考えれば、ガンの血管新生を標的とした治療の発展は、ガンの増大、転移、浸潤、そして予防にも有効であると期待できることから、血管新生阻害剤の開発競争が世界規模で激化し、欧米先進諸国を中心に臨床試験等を含めた医学的研究が活発に推進さ

れるに至っている。

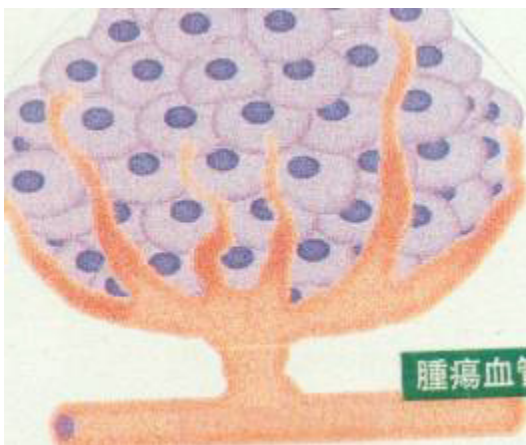
筆者は腫瘍免疫学に興味をもち、数理医学的立場から数学モデルを構成し、それを数学的に解析することにより広い意味での医療科学に貢献することを目指して研究を進めている。とくに近年は日本免疫学会や日本がん免疫学会に所属している医療研究者達の研究成果に基盤をもとめた数理医学的研究を展開し、ガン細胞に対する免疫応答（とくにエフェクター細胞群による）に関する確率モデルを提案し、その数理的解析を行った (cf. Doku (2010), (2011))。また近年注目されている前立腺がんに対する内分泌療法に関する数理モデル (cf. 合原 (2010)) の成功例やガンの浸潤メカニズム解明に向けた数理モデルの構築例 (cf. 鈴木 (2010)) などの数理医学的研究の成果は特記に値する。このような視点からガンの血管新生というテーマを見つめ直すと、数学モデルに基づいた数理医学的研究が展開出来る十分な素地と環境が整ってきていると思われ、数理モデリングによる成果が十分に期待できる新しい分野として大変魅力的である。

2. 血管新生のガンに対する影響と時期

まず用語の問題ではあるが、血管新生 (angiogenesis) は新たに血管が作られる過程のことを指す。したがって所謂胎生期に観られる組織形成における血管芽細胞からの血管系発生としての医学用語・脈管血形成 (vasculogenesis) とは全く異なり別の概念であることに注意しておく。血管新生では既に完成して存在している血管から何かの刺激により新しい血管が枝を伸ば



すように出現してくる。血管新生は多くの場合病気疾患と深く関わっているというのが現在の医学的知見である。それらは血管新生病と呼ばれている。胃ガン、肺ガン、大腸ガンなどの固形ガンでは1～2mm程度の腫瘍に成長した段階で血管を新生する必要性が生じる(cf. Hanahan et al. (1996))。ガンが更なる成長を遂げるために必要な酵素および栄養分を運搬するためである。このように腫瘍が原発巣や転移巣で大きくなるためには血管の新生は不可欠である。またガンが浸潤能や転移能を獲得する前の初期段階でも、ガン化した細胞が腫瘍形成を進める過程で血管新生が観測されると報告されている。つまりガン化細胞が腫瘍形成を果たし血管新生能を獲得するに至るから悪性化するのではなく、浸潤・転移能などを獲得し悪性化する前の、それもかなり初期の段階で血管新生はすでに進行してい



るのである。では次になぜそうなのか?という疑問が湧いてくる。結論から言うと、「ガンは血管新生を誘導する能力を有する」からである。臨床検査では腫瘍が血管新生を誘導している事実がしばしば観察されている。それは実はガン細胞自身がその能力を内在しているからに他ならない。ヒト脳腫瘍細胞やヒト食道癌細胞は血管内皮細胞による管腔形成を促進することが報告されている。その場合、ガン細胞は血管内皮増殖 VEGF, インターロイキン IL-8, 塩基性線維芽細胞増殖因子 bFGF などの促進因子を放出して血管を作ることが観察された(cf. Okamura et al. (1992))。

ここで病気としてのガンの治療という視点から眺め直してみよう。一口にガン治療と言っても相手は100種類以上にも上る強者揃いの極悪集団である。人類が種痘1つを克服するのに約50年近く費やしたことを考えると、単純計算しただけでもゾッとする相手である。1つの有望な方向は、ガン細胞の増殖を制御する分子標的を探す研究である。ガン細胞自体を標的にした抗ガン剤では、効くのはごく初期の数回程度に過ぎない。ガン細胞はすぐに抗ガン剤を排出するポンプを獲得し、抗ガン剤は全く効かなくなってしまう(cf. 河野他, 1995)。そうになると後は手の施しようが無くただ見守るだけになってしまう。その上抗ガン剤はガン細胞だけでなく患者の正常細胞にもダメージを与え自然治癒力にも害を及ぼすので、患者の負担も相当大きく賢明な方法とは言い難い。ガン細胞のゲノムは変異しやすく、実に巧みな仕掛けで耐性を獲得し、抗ガン剤からの攻撃を回避することが知られている。従来の抗ガン剤治療の相手はガン細胞1つ1つであるのに対して、血管新生制御によるガン治療は血管内皮細胞がその標的である。血管内皮細胞のゲノムは比較的安定であるため、薬剤に対する耐性が生じにくいと期待される。ガンの血管新生のメカニズムを正確に捉え、その生態を分子レベルで解明すれば、新しい

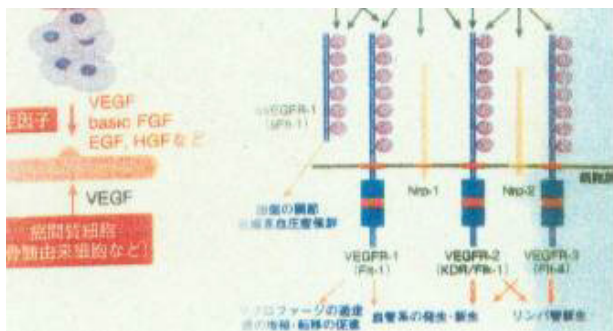
ガン治療の道が拓かれるであろう。そのように考えると、ガンの血管新生の研究をすることはとても重要で意義のある仕事であるばかりでなく、そこには何か抗しがたい魅力的な世界が広がっていると感じざるを得ないであろう。



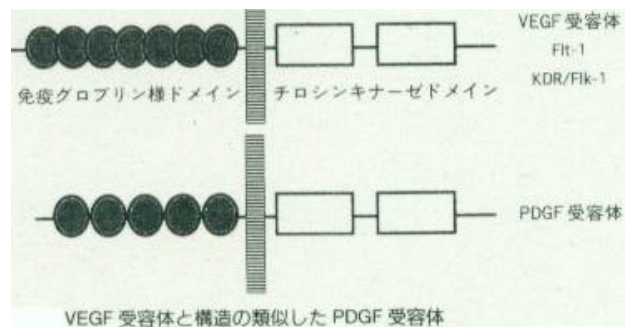
3. 血管新生の促進因子と抑制因子

3-1 血管新生の促進因子

一般的に腫瘍においては多くの症例で血管新生促進因子の発現亢進と抑制因子の発現低下が報告されている。促進因子としては各種増殖因子やサイトカインなど数多く存在しており、それらが血管新生を誘導することが報告されている。糖タンパク質である血管内皮増殖因子 VEGF (実は血管透過性因子 VPF と同一物質) は体内の下垂体細胞以外では、神経膠腫(グリオーマ)、乳癌、胃癌、大腸癌の腫瘍細胞から産生される。主体となる VEGF165 が親和性の高い受容体 Flt-1 と KDR/Flk-1 に結合すると 2 量体を形成し、PLC- γ のリン酸化、MAP キナーゼの活性化などのシグナルを伝達する。VEGF は血管内皮細胞に働きかけ、細胞増殖、遊走促進を促し、血管新生と関係するプロテアーゼである間質コラゲナーゼ、tPA, uPA の産生を



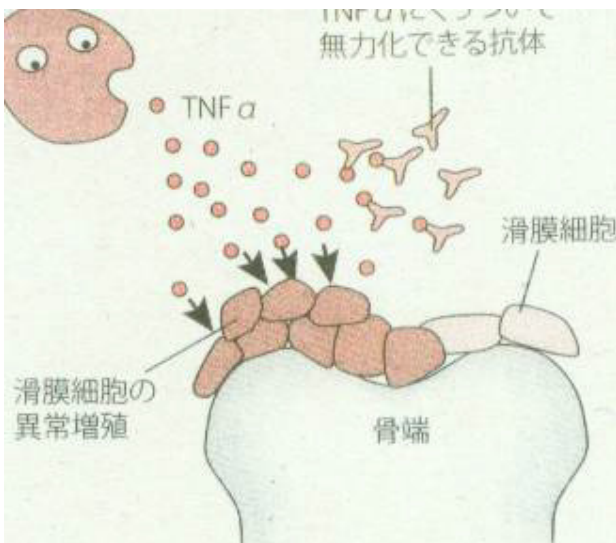
増加させる。悪性腫瘍での VEGF 発現の亢進は顕著である。また類似因子である胎盤増殖因子 PlGF もホモ 2 量体、ヘテロ 2 量体の状態で存在し受容体と結合して、血管内皮細胞の増殖・遊走の促進及び血管新生の促進作用がある (cf. Philips et al. (1990); Marconcini Et al. (1999))。



上皮細胞増殖因子 EGF 及び形質転換増殖因子 TGF- α は 6 個のシステイン残基による 3 個のジスルフィド結合が形成される特徴的構造をもつタンパク質で、共に血管新生作用があり、血管内皮細胞の遊走と管腔形成を促進する。血管新生の誘導作用では TGF- α の方が遙かに強力であることが報告されている (cf. Okamura et al., 1992)。繊維芽細胞増殖因子 aFGF と 155 アミノ酸 bFGF (塩基性) はチロシンキナーゼ型高親和性受容体とヘパラン硫酸プロテオグリカン低親和性受容体と結合し、血管内皮細胞に作用して増殖の促進、uPA・コラゲナーゼ発現の上昇、細胞遊走・管腔形成の促進等を行い、強力な血管新生作用をもつ。腫瘍が増大し転移する上で腫瘍自身から産生される血管新生因子が決定的な役割を果たしていることは疑いの無い事実であって、特に bFGF は非常に多くの腫瘍組織でその産生が確認されている。初め腫瘍に対して壊死を引き起こす因子として発見された腫瘍壊死因子 TNF- α は主にマクロファージによって産生され、炎症反応や免疫反応の調整因子として多彩な生理活性を示すサイトカインである。



TNF- α は最初膜結合型として発現するが後に変換酵素によって切断されて分泌型に変化する。両型ともに3量体を形成し、受容体TNF-R55とTNF-R75に結合する。この腫瘍壊死因子は血管新生に関して促進・抑制の二面性をもつ。低濃度のときは血管新生を促進する傾向が強く、逆に高濃度では抑制する方向に働くと考えられている。これに対して、Yoshida-Ono et al. (1997)はTNF- α が血管内皮細胞に作用してVEGF, bFGF, IL-8の発現を誘導し、コラーゲンゲル上での管腔形成並びに角膜における血管新生を促進することを報告している。免疫細胞である好中球の遊走を促進するサイトカインであるインターロイキンIL-8は、血管内皮細胞の細胞増殖および遊走能を高める働きがあり、ラット角膜において血管新生を誘導する。腫瘍に関しては、胃癌、肺癌、黒色腫(メラノーマ)をはじめとす



る多くのガン細胞でIL-8の発現が観られる。神経膠腫(グリオーマ)による血管内皮細胞の管腔形成がIL-8の中和抗体で阻害されることから、神経膠腫の腫瘍血管新生にVEGF, bFGF同様IL-8の関与も認められる。また肝細胞増殖因子HGF、血小板由来増殖因子PDGF、インターロイキンIL-4に関しても血管新生を誘導する報告がなされている。

3-2 血管新生の抑制因子

血管新生においては、促進因子と抑制因子のバランス、血管内皮細胞の生理的応答、周皮細胞や細胞外マトリックスとの相互反応などが複雑かつ巧妙に関与していると考えられている。また現在では血管新生抑制因子として非常に多くのものが知られている。ガンに対する治療の観点から、抑制因子を生体内に投与し血管新生を抑制することが有効な手段に結びつくと期待されている。以下に血管新生抑制因子の代表的なものについて概観しておくことにする。

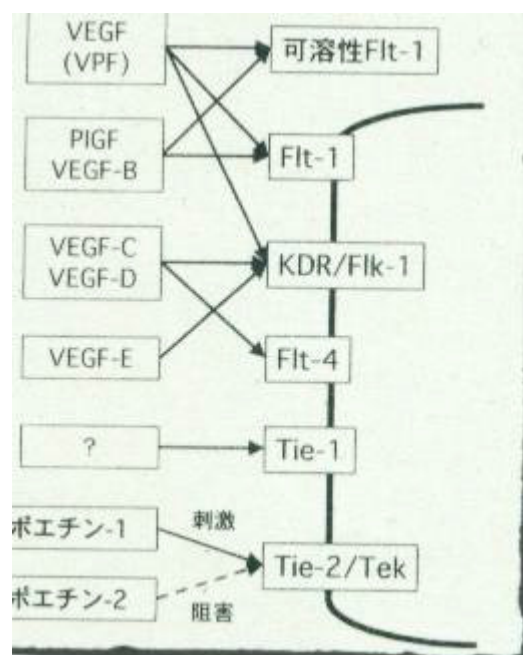
抗ウイルス活性をもつ糖タンパク質であるインターフェロンIFN- α はin vitroで血管内皮細胞の管腔形成を促進し、増殖・遊走は抑制し、in vivoでも血管新生を抑制する。しかし、in vitroでの胃癌、膀胱癌、大腸癌、前立腺癌の細胞においてbFGFの発現抑制とMMP-2の産生抑制の報告がなされているため、IFN- α の血管新生抑制作用に関しては、bFGF産生抑制の意味での間接的作用である可能性が高いと示唆されている(cf. Singh et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 92(1995))。活性化したNK細胞やT細胞から産生されるIFN- γ は血管内皮細胞の管腔形成を抑制することが知られている。一方、IFN- γ によって活性化されたマクロファージM ϕ から放出された血管新生促進因子により逆に血管新生が促進される場合もある。黒色腫(メラノーマ)の患者の場合、IFN- γ とTNF- α 投与により腫瘍血管の選択的な破壊が報告されているが、これはこの投与によって、血管内皮細胞のインテ

グリニン $\alpha v \beta 3$ 依存性の細胞外マトリックスへの接着が阻害され、血管内皮細胞が減少することによる(cf. Ruegg et al.: Nat. Med. Vol. 4 (1998))。リンパ腫細胞で被誘導早期発現遺伝子として発見されたP-10は、IFN- γ によって繊維芽細胞、血管内皮細胞、角化細胞、単球、リンパ球などで産生が誘導されるヘパリン高親和性のポリペプチドである。元々in vivoでの腫瘍発育抑制作用をもつ化学化合物として知られていたが、最近に血管新生を抑制する効果のあることが報告された。この他にも血管新生抑制作用をもつものとして、インターロイキン IL-12, トロンボスポンジン TSP, 血小板第4因子 PF-4, マトリックスメタロプロテアーゼ MMP 阻害因子である TIMP, 形質転換増殖因子TGF- β , などが知られている。

4. 細胞内でのシグナル伝達

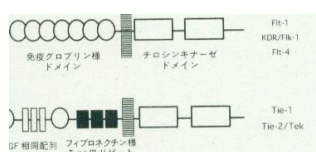
実は血管新生の過程においては、血管内皮細胞内で極めて複雑なシグナル伝達が行われているはずなのだが、まだその一部分しか解明されていない。血管新生性サイトカインである VEG E, bFGF, PDGF に関するシグナル伝達について概観する。

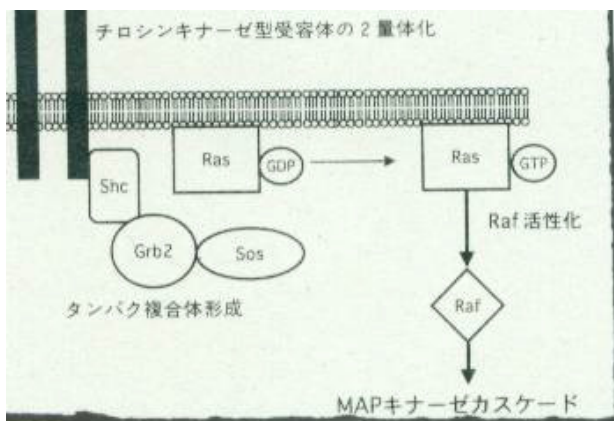
血管内皮増殖因子 VEGF は種々のガン細胞で産生されるサイトカインで血管透過性の亢進や血管新生を誘導する働きがある。VEGF は血小板由来増殖因子 PDGF と類縁の分子生物学的構造を有しており、分子量の異なる数種の因子により一群のファミリーを形成している。また最近になって、VEGF 関連因子として VEGF-C と胎盤増殖因子 PIGF が同定された。VEGF に結合活性をもつ受容体には、Flt-1 と Flk-1/KDR の 2 種



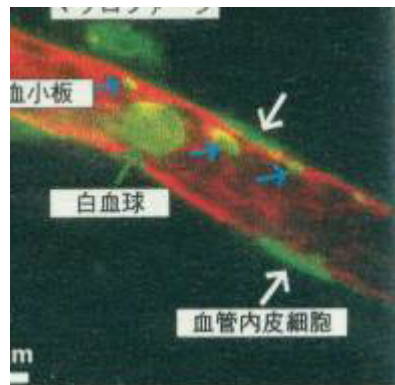
類が知られている。この2つの受容体は共通の特徴的構造をもつ。いずれもチロシンキナーゼの受容体であり、細胞外ドメインに7個の免疫グロブリン相同配列をもち、細胞内のチロシンキナーゼドメイン内には約70個のアミノ酸から成るキナーゼ挿入領域をもつ。この2つの受容体は正常血管内皮よりも新生血管細胞で強く発現し、VEGFが結合することでより活性化され、種々のシグナル伝達をする。Flt-1は遊走活性を担当し、Flk-1/KDRの方は内皮細胞における増殖シグナルの伝達を担っている。VEGF-Cは受容体Flk-1/KDRと結合することができるが、リンパ管内皮細胞で発現している別の受容体Flt-4にも結合し、Flt-4の自己リン酸化を促し、内皮細胞の遊走を促進する。上述受容体Flt-4, Flk-1/KDR, Flt-4は活性化されると、細胞内のいろいろな分子を活性化しシグナル伝達を行うが、MAPキナーゼ活性化、ホスホリパーゼPLC- γ の活性化、プロテインキナーゼPKCの活性化、ホスファチジルイノシトールPI3キナーゼの活性化などの経路が確認されている。

bFGFはヘパリン結合性の細胞増殖因子で、14個のアイソフォームの存在が知られている。



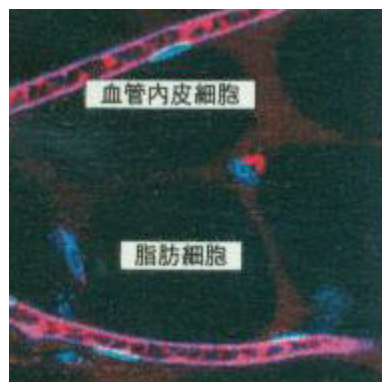


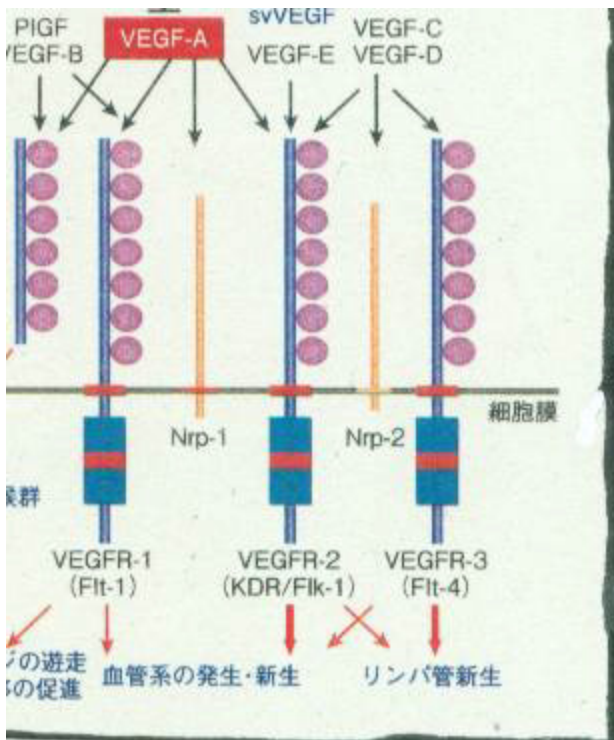
(cf. Achen, M. G. et al. : Proc. Acad. Sci. USA, Vol.95 (1998)).



bFGF は豊富な生理活性を呈し、特に血管新生過程においては細胞増殖、分化、遊走、管腔形成、細胞外マトリックス消化酵素の誘導など、ほとんどすべての過程への関与が指摘されている。FGF を細胞外から加えた場合、受容体 FGFR を通じて細胞内にシグナルが伝達される。受容体のファミリーは同じ構造をもち、細胞外に免疫グロブリン構造の3つの繰り返しをもち、細胞内にはチロシンキナーゼドメインをもつ。このほかにヘパラン硫酸と結合したプロテオグリカンが FGF の低親和性受容体であることがわかっている。プロテオグリカンは FGFR と FGF との結合調整を行っている。FGFR チロシンキナーゼに FGF が結合すると、受容体の2量体化が引き起こされ、チロシン残基の自己リン酸化が起こるとともに、SH-2 をもつアダプタータンパク質が結合し、細胞内へシグナルが伝達されていく。bFGF の受容体への結合により MAP キナーゼが活性化される。MAP キナーゼは微小管結合タンパク質 MAP2 をリン酸化する能力を有し、増殖因子 mitogen により活性化される酵素である。bFGF による MAP キナーゼの活性化は Raf 活性化によっている。実際、ウシ脳血管内皮細胞では、bFGF および VEGF により Raf-3 の活性化を通じた MAP キナーゼの活性化が観測されている。VEGF, bFGF による Raf の活性化が細胞内 cAMP の上昇によって阻害されることから、Raf-MAP キナーゼ活性化が cAMP 依存性プロテインキナーゼによる調整を受けていると結論されている

PDGF は多細胞生物胚に見られる間葉系細胞に対する増殖因子としてヒト血小板より単離され、悪性腫瘍の発生に関与している。PDGF はA鎖、B鎖からなる2種類のポリペプチドがジスルフィド結合し、2量体を形成することによって、PDGF-AA, -BB, -AB の3種類のアイソフォームが存在する。PDGF は細胞表面に存在する2種類の PDGF 受容体(α , β)と結合することによってそのシグナルを伝達する。PDGF は血管新生に関しては、正常個体の発生や創傷治癒の過程で大きな役割を担っており、粥状動脈硬化巣でも傷つけられた内皮細胞や血小板、マクロファージなどから産生された PDGF が血管平滑筋細胞の遊走と増殖をもたらして病変を進展させると考えられている。また PDGF-BB はラット脳の微小血管内皮細胞での *in vitro* の走化性を誘導し、CAM 法での血管新生促進活性を示す。





5. 確率過程によるモデル化

N_0 を初期先端数とし、 $N(t)$ で時刻 t での先端の総数を表すものとする。空間次元を $d=3$ とする。 $X(t, \omega; i)$ で時刻 t における第 i 番目の先端部の空間内での位置を表すとする。つぎに血管内皮細胞網の数学的表現 $X(t, \omega)$ を考える。 $X(t)$ を先端部の軌跡の集まりとして記述する。すなわち、

$$X(t, \omega; i) \in \mathbb{R}^3$$

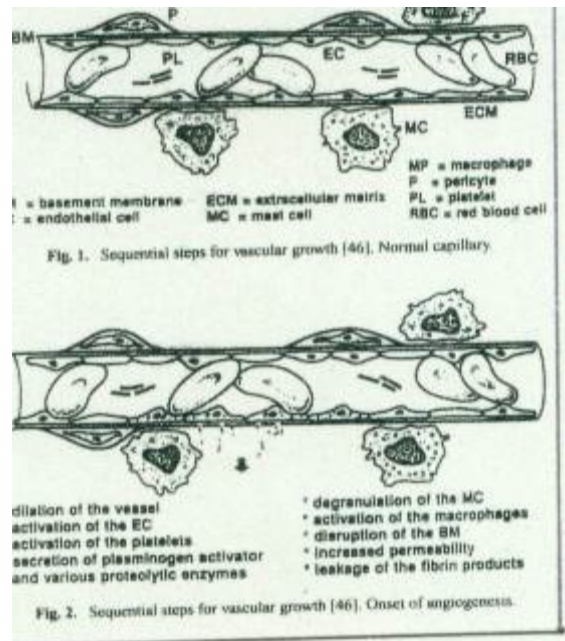
また

$$X(t) \equiv X(t, \omega)$$

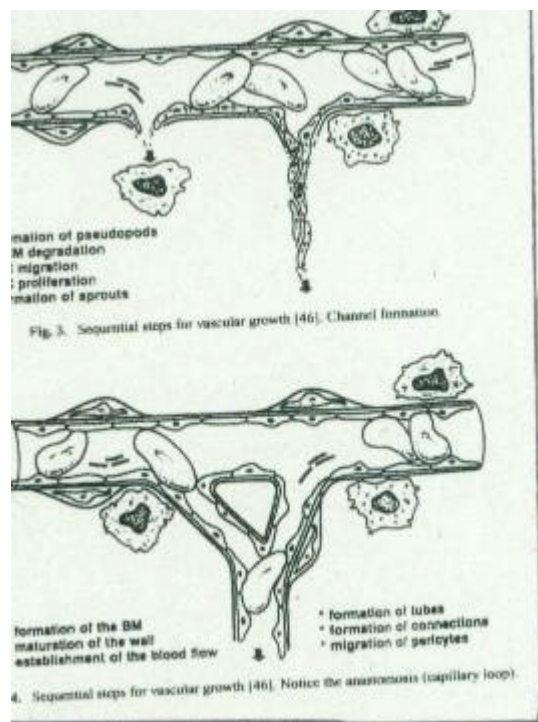
と書き表し、

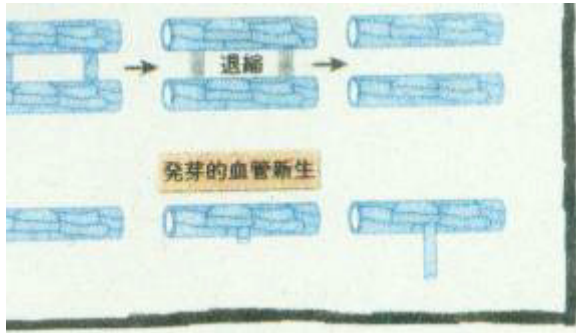
$$X(t) = \bigcup_{i=1}^{N(t)} \{ X(s, \omega; i); T(i) \leq s \leq t \}$$

と定義する。この $X(t)$ は最後に枝分かれした直後から時刻 t までの血管内皮細胞の先端部の通った跡の軌道の集まりを表す。ここで $T(i)$ は i 番目の先端部の誕生時刻を表す。言い換えると、

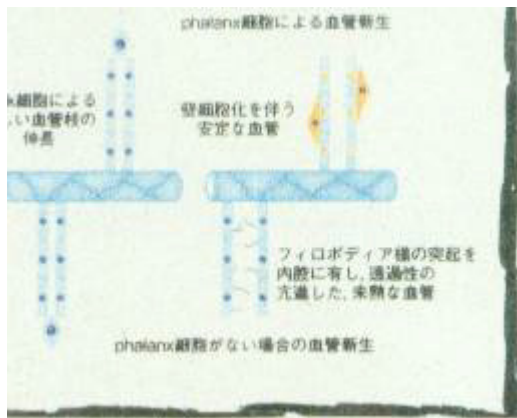


$T(i)$ はもう既に存在している脈管が枝わかれして、 i 番目の新しい管（血液の流れの支流を作る新しい血管）が生じた時を表す。またこれとは別に時刻 t で血管に枝分かれが生じる脈管の成長しきった部分の総和を $Y(t)$ で表すことにする。血管新生を記述するためには分枝 (branching) について考察しておく必要がある。 $T(n)$ で第 n 番目の先端が誕生する時刻を表し、





$Y(n)$ で第 n 番目の先端部が生じたときのその先端部の位置をそれぞれ表すものとする。新しい確率モデルとしての先端部の生成過程はマーク付きの点過程により記述できるであろう。ただし、時間空間を正の実数空間とし、位置空間を 3次元ユークリッド空間 D として、時間空間と位置空間の直積である「時空」上のボレル集合族 \mathcal{B} 上で定義された確率測度として記述する方が扱い上便利であるので、上述で導入する確率過程モデルとしてはそのように解釈することにする。



そこで実際に確率測度 $G(dt \times dx)$ をつぎのように定める。

$$(1) \quad G(dt \times dx) = \sum \delta(T(n), Y(n))$$

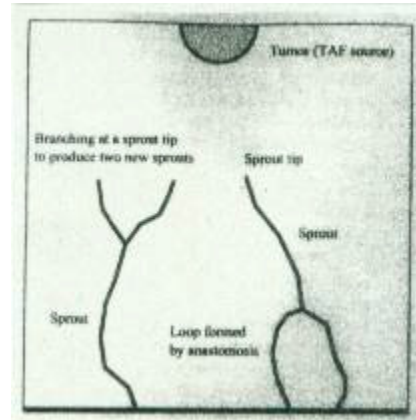
したがって、ボレル集合 $A = B \times C \in \mathcal{B}$ に対して

$$\begin{aligned} G(A) &= \sum \delta(T(n), Y(n))(A) \\ &= \# \{ n : T(n) \in B, Y(n) \in C \} \end{aligned}$$

つぎに飛躍過程 $N(t)$ を定める。これは時刻 t までに生じた先端をすべて数え上げたものであるから、先ほど定義した確率過程 $G(dt \times dx)$ を用いて

$$(2) \quad N(t) = G([0, t] \times D)$$

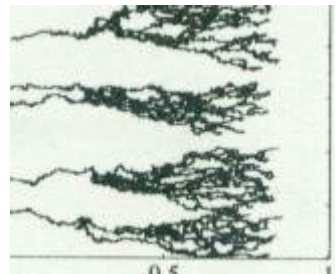
と定義することにする。関数 $t \rightarrow N(t)$ は離散値であって $N+ = \{0\} \cup \mathbb{N}$ に値をとり、右連続で単調増大である。マーク付き点過程はその平均測度



によって特徴付けられることに注意しよう。すなわち、過去から時刻 t までのすべてのパスの履歴（過去の経歴） $\mathcal{F}(t^-)$ で条件付けた下で、つまり時刻 t 以前に生起するすべての可能な事象の族により条件付けた下で、単位時間と単位体積当りの分枝 branching の無限小確率は

$$(3) \quad \mu(dt \times dx) = P(G(dt \times dx) = 1 / \mathcal{F}(t^-))$$

で与えられる。



6. 血管拡張の数理モデリング

ここでは確率方程式による定式化を考える。

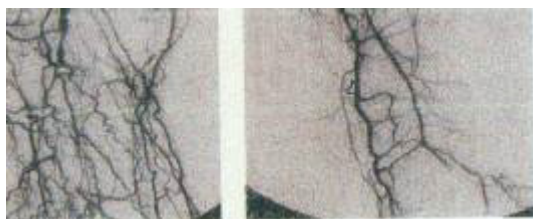
$V(t, \omega) = \{V(t, \omega; i)\}$ とおき, $V(t, \omega; i)$ で時刻 t に於ける i 番目の先端部の進行速度を表すものとする。 $X(t, \omega) = \{X(t, \omega; i)\}$ は親の先端部の位置を記述し, $X(t, \omega; i)$ は i 番目の先端部の親に対応する。共にフィルター付きの確率基礎空間上で定義された 2 乗可積分な $\mathcal{F}(t)$ 可測な連続過程とする。 $B = \{B(t, \omega)\}$ で $B(t) = \{B(t, \omega; i)\}$ は標準ブラウン運動とする。ドリフト項 a は $a(t, x, v) = F(c, f) - kv$ で与えられ, $c(t, x)$ は血管形成誘導因子 TAF の集中度を表す関数で, $f(t, x)$ は細胞接着タンパク質を表す関数である。また拡散項 $\Phi(v)$ と $a(t, x, v)$ は通常のリップシツ連続性と増大率制限の条件をみたすとする。ここで提案する確率モデルは伊藤型の確率微分方程式によって記述され, 確率解析の標準理論で扱える範疇のものである。各 i ごとに, 分枝直後の $T(i)$ 以降の任意の時間 t に対して, 速度過程 $V(t, \omega)$ は

$$(4) \quad dV(t; i) = \Phi(V(t; i)) dB(t; i) + a(t, X(t; i), V(t; i)) dt$$

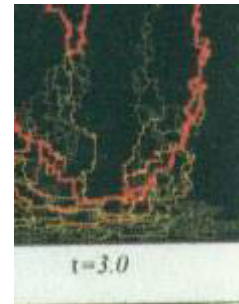
をみたす。ただし, 親先端部過程 $X(t, \omega)$ は

$$(5) \quad dX(t; i) = V(t; i) \Xi(t, X, k) dt$$

をみたし, 関数 Ξ は $\Xi(t, X, k) = 1 - p \cdot 1(X(t; k))$ で与えられ, p はスイッチング助変数で, 血管新生時に先端部同士の接触や衝突などの侵害 impingement が生じない場合は 0 の値をとり, 先端部同士が接触後弁合するなどの脈管の吻合が考慮される場合には 1 の値をとる。また $1(\cdot)$ は既存の血管網状組織に付随する特性関数を表す。ここで Plank-Sleeman: Bull. Math. Biol.



Vol. 66, No. 6 (2004) の TAF およびフィブロネクチン場に依存するバイアスを考慮し, また Stephanou et al.: Math. Comput. Model Vol. 44, No. 1-2 (2006) における細胞の拡張再方向性に対する化学物質特有の走触性勾配度の寄与に関する議論を考慮に入れて



$$F(c, f) = H(c) \cdot \nabla c(t, X(t; i)) + J(f) \cdot \nabla f(t, X(t; i))$$

とする。 H, J は方向転換係数である。背後にある場のダイナミクスを考える上で重要となるのは, 血管新生誘引因子や細胞接着タンパク質および内覆組織細胞の移動を活性化したり抑制する細胞間質のマトリックス退化酵素との関係を数理的に記述する, できるだけ簡素なモデルの構築にある。化学的走触場においては, TAF の $c(t, x)$ は内皮細胞が存在するところで拡散したり, 減少したりする。誘導因子の消費や受容調整結合は組織構成細胞のすべてに依存するという考え方に立って, c の時間発展を考える。

$$(6) \quad \partial c(t, x) = \kappa \Delta c(t, x) + k \cdot \delta(x) - \eta c(t, x) (\delta * \phi(\varepsilon))(x)$$

ここでは空間方向に関しては普通の拡散型モデルを想定したが, ランダム配置として各先端部 $X(t; i)$ に局所化したランダム分布 (Dirac 密度関数) による特異性は軟化子 $\phi(\varepsilon)$ により解析的取り扱いの難しさを軽減する措置をとった。 κ は拡散係数, k は例えば腫瘍塊をモデル化する際の領域 A に限定した対象ソー

スの生産率を表す定数、 η は消費率定数、 $\delta(x)$ は血管網状組織全体におけるランダム分布を表現している。 x 点での消費は非零である。

(注意1) 確率モデル(4)は Capasso et al.: J. Math. Biol. Vol.58 (2009)におけるランジュヴァン方程式による記述のものからより一般の伊藤型確率微分方程式によるものに取り替えている。関数 $F(c, f)$ の定式化に関しては基本的な考え方に応じていろいろな選択肢が可能である。

(注意2) この論文では各種の定数値を定めなかったため、コンピュータによるシミュレーションは行わなかった。

(注意3) この論文では冒頭において、血管新生、とくにガンとの関係における血管新生に関する現在の医学的、生理学的、病理学的知見について各種専門書、各種専門雑誌に掲載の諸論文などの文献研究により大体の現状を概観した。これに関しては概ね必要最低限の知識は得られたものと考えている。つぎにモデル化について考察したが、基本的な考え方は、大抵の場合がそうであるように、極めて複雑な生命現象、生理現象の1つである血管新生を、パラメータ同定により、できるだけ少ないパラメータで数理モデルとして記述することを目指した。その際、今回の研究では血管新生が生じる場合の記述対象として、血管が新たに生じて伸びていくその先端部に着目して、先端部とその先端部の元となる根幹的先端部のみとすべき確率モデルを確率解析の手法により、互いに独立な有限次元標準ブラウン運動(ウイナー過程)に依って駆動された伊藤型の確率微分方程式、より厳密には連立確率微分方程式として与えた。このモデルに対して、導入された各種パラメータ、定数の実験値を定めてシミュレーションした場合、本文中に引用した他の研究の数値実験結果のように、分枝状態を描写する模式的なグラフが描かれたと推定される。しかし、このシミュレーション結果と対象としている現象との適合度、

グラフの統計的に有意な一致性、モデル化の妥当性を評価する明確な判定基準なり模範・規範はまだ確立されていないのが現状である。

(注意4) 今回は実現できなかったが、この研究で提案したモデルをさらに発展させて、先端部数が増加したときの確率モデルの数学的記述と、それに付随するランダムな空間測度の導出を行い、極限測度の連続性の証明、またそのときの対応する確率密度関数の満たすべき関係式(方程式)の導出、および密度関数の時間発展と漸近挙動について研究することが今後の理論的な課題である。またそれと同時にモデルそれ自身と、モデルの数値実験結果の検証方法の策定、および血管新生におけるモデリングの評価方法についても早急に考える必要性を実感した。

謝辞

この研究は日本学術振興会交付の平成22年度科学研究費補助金・基盤研究(C)・課題番号20540106と統計数理研究所共同研究プログラム・申請番号:22-共研-5006の援助を受けて遂行したものである。ここに受けた研究資金援助に対して感謝の意を表したい。本文中に掲載した図版は参考文献内の小野・桑野(2000)共立出版および高橋(監修)(2010)秀潤社から引用させて頂いた。ここに感謝の辞を表明する。

参考文献

- Folkman, J. et al.: Angiogenic factors. Science, Vol.234, pp.444-447 (1987)
- Weidner, N. et al.: Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. J. Natl. Cancer Inst., Vol.84, pp.1875-1887 (1992)
- 道工勇: 免疫作用に関連する数理モデルについて。日本応用数学会 2010年度年会・講演予稿集、OS「数理医学」、C7-3, pp.227-228 (2010)
- Doku, I.: A mathematical model for immune

- response to the cancer cells. (がん細胞に対する免疫応答の数理モデル). 第20回日本数理生物学会大会要旨集、[病気 I] 0-8, p. 66 (2010)
- 道工勇: 確率モデルの数理医学への応用. 無限分解可能過程に関連する諸問題(15), 統計数理研究所共同研究レポート、No. 262, pp. 108-118 (2011)
- 道工勇: 数理医学におけるある確率モデルについて. 2010年確率論シンポジウム, SC, 京都大学数理解析研究所 (口頭発表)
- Doku, I.: On mathematical modeling for immune response to the cancer cells. *J. Saitama Univ. Fac. Educ. (Math. Nat. Sci.)* Vol. 60, No. 1, pp. 137-148 (2011)
- 道工勇: 免疫応答に関する確率モデルについて (腫瘍免疫応答のモデル化に向けて). 第7回生物数学の理論とその応用、京都大学・数理解析研究所講究録、2011年, ISSN:1880-2818, 7p.
- 菊池浩吉他: 医科免疫学、南江堂、東京 (2009)
- Murphy, K. et al.: *Janeway's Immunobiology*. Seventh Edition, Garland Science, Taylor & Francis Group, New York (2008)
- 河上裕: 第9回総会を終えて. *News Letter*, Vol. 9, No. 1, pp. 2-12, SFCI 基盤的癌免疫研究会 (2005)
- Weinberg, R. A.: *The Biology of Cancer*. Garland Science, Taylor & Francis Group, New York (2007)
- Wang, E.: *Cancer Systems Biology*. Chapman & Hall, Boca Raton (2010)
- Wodarz, D. and Komarova, N. L.: *Computational Biology of Cancer*. World Scientific Publ., London (2005)
- Gray, J.: Genomics of metastasis. *Nature* Vol. 464, 15April, pp. 989-990 (2010)
- Ding, L. and Ellis, M. J. et al.: Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. *Nature*, Vol. 464, doi:10.1038/nature08989, pp. 999-1005 (2010)
- 小野真弓・桑野信彦: 血管新生とがんの生物学、共立出版、東京 (2000)
- 高倉伸幸 (監修): 特集・血管新生を制御する、細胞工学、Vol. 29, No. 11, 秀潤社、東京 (2010)
- Capasso, V. and Morale D.: Stochastic modelling of tumour-induced angiogenesis. *J. Math. Biol.* Vol. 58, pp. 219-233 (2009)
- 合原一幸: 前立腺がん内分泌療法は数理モデルで決まる (薬物療法の革新を目指す数学者の挑戦). リポート5・数理モデル、日経メディカル *Cancer Review* 2010. 6, pp. 28-32 (2010)
- 鈴木貴: 腫瘍形成に関わる細胞分子と数理(トップダウンモデリングとキーパスサーチ). 応用数理、第21巻、第1号、pp. 50-54 (2011)
- 笹月健彦・野田哲生 (編): 発がんの分子機構と防御、東京大学出版会、東京 (2006)
- 高井義美・秋山徹 (編): がん細胞の生物学、東京大学出版会、東京 (2006)
- 平山明由・曾我朋義: メタボローム解析による癌代謝特性の包括的解明. 細胞工学、Vol. 30, No. 1, pp. 25-29 (2011)
- 原英二他 (編): 癌研究と分子標的治療 (発癌から浸潤・転移に至るメカニズム解明とトランスレーショナルリサーチの最前線). 実験医学、Vol. 29, No. 2 (2011)
- 丸義朗 (監修): がん転移 (臨床と研究の羅針盤). 学研メディカル秀潤社、東京 (2010)
- Hanahan, D. et al.: Patterns and emerging Mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, Vol. 86, pp. 353-364 (1996)
- Okamura, K. et al.: A model system for tumor angiogenesis involvement of transforming growth factor- α in tube formation of human microvascular endothelial cells induced by esophageal cancer cells. *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun. Vol.186, 1471-1479 (1992)
- 河野公俊・桑野信彦：薬剤耐性、最新内科学大系 80 巻臨床腫瘍医学、中山書店、pp.156-194 (1995)
- Phillips, H. et al.: Vascular endothelial growth factor is expressed in rat corpus luteum. *Endocrinology*, Vol.127, pp.965-967 (1990)
- Marconcini, L. et al.: c-fos-induced growth factor/vascular endothelial growth factor induces angiogenesis in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.96, pp.9671-9676 (1999)
- Yoshida, S. and Ono, M. et al.: Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol. Cell. Biol.*, Vol.17, pp.4015-4023 (1997)
- ギブス, W.W. 他：がんを知り、がんを治す(研究最前線と新薬開発). 別冊日経サイエンス・医学生物学 160 巻、日経サイエンス社、東京 (2008)
- 山本・仙波 (編)：癌のシグナル伝達がわかる(癌研究の基礎から分子標的治療まで). 羊土社、東京 (2009)
- 末松誠 (監修)：癌の代謝(正常組織との代謝特性の違いから見えてくる新たな診断・治療戦略). 細胞工学、Vol.30, No.1, 秀潤社、東京 (2011)
- 谷口直之他 (監訳)：がんのベーシックサイエンス(第3版). メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京 (2006)
- 日合弘他 (監訳)：がんの分子生物学(メカニズム・分子標的・治療). メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京 (2010)
- 田賀哲也他 (企画)：癌幹細胞の発生と stemness 維持. 実験医学、Vol.28, No.4, 羊土社、東京 (2010)
- 藤原大美：腫瘍免疫学、中外医学社、東京 (2003)
- 西尾和人他 (編)：がんの分子標的と治療薬事典、羊土社、東京 (2010)
- Liotta, L.A. et al.: Diffusion model of tumor vascularization and growth. *Bull. Math. Biol.* Vol.39, pp.117-128 (1977)
- Byrne, H.M. and Chaplain, M.A.J.: Mathematical models for tumor angiogenesis: numerical simulations and nonlinear wave solutions. *Bull. Math. Biol.* Vol.57, No.3, pp.461-486 (1995)
- Anderson, A.R.A. et al.: Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bull. Math. Biol.* Vol.60, pp.857-900 (1998)
- Levine, H.A. et al.: Mathematical modeling of the onset of capillary formation initiating angiogenesis. *J. Math. Biol.* Vol.42, pp.195-238 (2001)
- Plank, M.J. et al.: Lattice and non-lattice models of tumour angiogenesis. Vol.66, pp.1785-1819 (2004)
- McDougall, S.R. et al.: Mathematical modeling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis. *J. Theor. Biol.* Vol.241, pp.564-589 (2006)
- Stephanou, A. et al.: Mathematical modeling of the influence of blood rheological properties upon adaptive tumour-induced angiogenesis. *Math. Computer Model.* Vol.44, pp.96-123 (2006)
- Wilson, P.L. et al.: A spring-dashpot system for modeling lung tumour motion in radiotherapy. *Comput. Math. Methods Med.* Vol.11, No.1, pp.13-26 (2010)
- Ronald, A.J. et al.: Stochastic continuous time neurite branching models with tree and segment dependent rates. *J. Theor. Biol.* Vol.276, pp.159-173 (2011)
- Cai, Y. et al.: Coupled modeling of tumour an-

giogenesis, tumour growth and blood perfusion. J. Theor. Biol. Vol.279, pp.90-101 (2011)

- 巖佐庸：生命の数理. 共立出版、東京 (2009)
- 巖佐庸：数理生物学入門 (生物社会のダイナミックスを探る). 共立出版、東京 (2008)
- 関村利朗他：理論生物学入門. 現代図書、東京 (2007)
- 臼井支朗 (編)：脳・神経システムの数理モデル (視覚系を中心に). 共立出版、東京 (1999)
- 齋藤保久 (監訳)：生物集団の数学 (上・下). 日本評論社、東京 (2006)
- 藤曲哲郎：確率過程と数理生態学. 日本評論社、東京 (2003)
- 稲葉寿 (編)：感染症の数理モデル. 培風館、東京 (2008)
- 福島正俊・石井一成：自然現象と確率過程(増補版). 日本評論社、東京 (2003)
- 中垣俊之 (監訳)：数理生理学・上 (細胞生理学). 日本評論社、東京 (2005)
- 中垣俊之 (監訳)：数理生理学・下 (システム生理学). 日本評論社、東京 (2005)

(2011 年 4 月 28 日提出)

(2011 年 5 月 20 日受理)