

数理医学的視点に依る腫瘍免疫応答の確率モデル

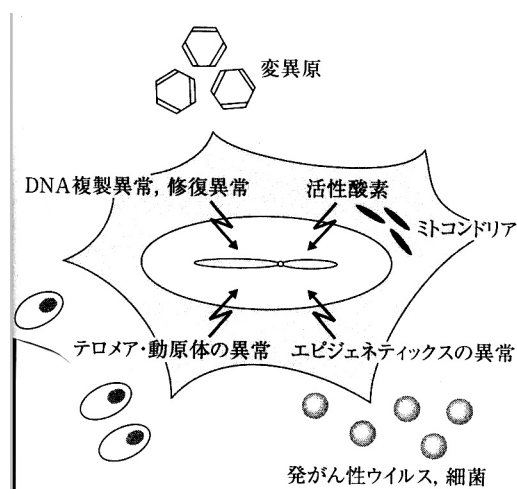
がん細胞に対する免疫作用と超過程の消滅性

道工 勇 埼玉大学教育学部数学教育講座

キーワード：数理医学、腫瘍免疫、確率モデル、分枝粒子系、超過程、消滅性

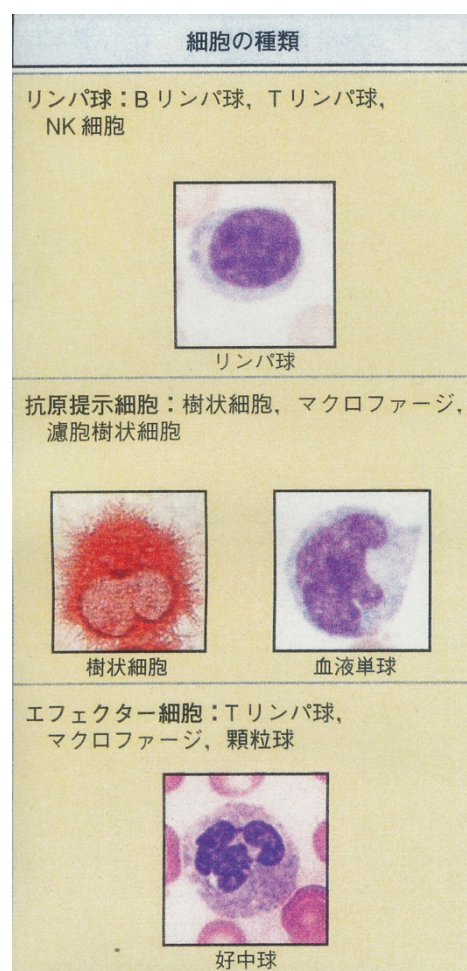
1. 研究目的

がん細胞に対する免疫反応を数理的にモデル化することを目指す。通常細胞が化学物質、発がん性ウイルス・細菌、DNA 複製異常・修復異常、テロメア動原体異常、および放射線等の何らかの要因によって形質転換することにより細胞のがん化の過程が進行する。



それに対して免疫細胞群は免疫応答作用することにより、生体防御の重要な役割を担っている。細胞の形質転換期およびそれ以降のがん化細胞の無秩序増殖期における免疫応答に焦点を当て、NK細胞、キラーT細胞、マクロファージなどのエフェクター細胞群によるがん細胞に対する細胞障害性の働きを記述する確率モデルを構築し、そのモデルを数理的に解析することにより、免疫作用に関

わる現象の定性的性質や特異現象に対するモデル論的な説明を補助的に提供することを目的とする。



上記図版は、A.K.Abbas, A.H.Lichtman 共著(松島・山田訳)「基礎免疫学」第2版(2007)から採ったものである。

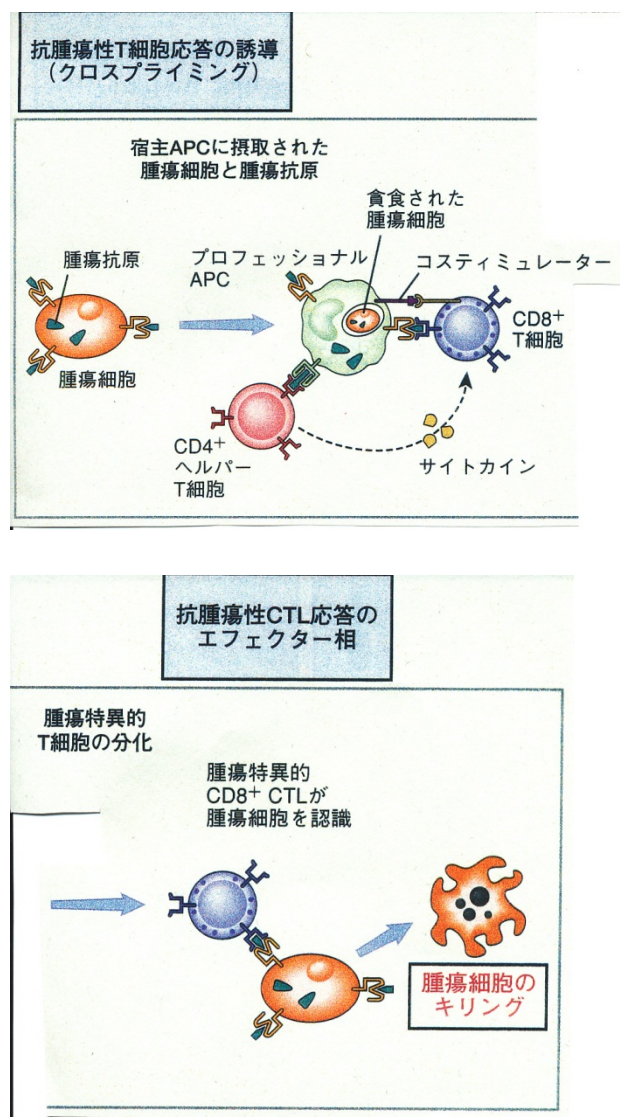
2. 研究の背景と経緯

近年のがんに対するシステム生物学的研究の進展には目を見張るものがある(cf. Wang (2010))。この急速な進展に伴い、がん細胞自体の生物学的動態およびがん特有の生体現象に関する数理生理学的視点に基づいた機序解明を目指すモデル論研究やシミュレーション研究が盛んに行われている(cf. Wodarz-Komarova (2005))。がん細胞の生命現象に対する数理モデリング手法は、大雑把に言って確定モデルあるいは確率モデルによる記述の2つに大別される。ここではがん細胞の免疫応答を後者の立場に基づき分枝粒子系の数理モデルとして提案し、免疫能の働きをその極限過程の消滅性の反映として捉えることを考える。I. Doku (2000), (2001)では、生理学・生化学におけるフィラメントや触媒作用に応用できるカタリチック過程の定式化、付随する方程式の導出、漸近挙動およびランダム媒質中の粒子の運動を記述する時間発展関数の確率論的表現などについて調べた。また薬物化学反応をモデル化できる特異な確率過程の研究を行い、環境の善し悪しに応じて分枝粒子の増殖時間の長短、増殖数の増減を記述できる測度値マルコフ過程モデルの存在一意性定理および長時間漸近挙動についても研究した(cf. Doku (2010))。

3．免疫系のネットワーク

ヒトの体内の免疫系は次ページのイラストに示されるようにT細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞、樹状細胞、マクロファージ等々の各種いろいろな免疫細胞が複雑なネットワークを形成していて、がん細胞に対して正負双方向の免疫応答を引き起こす可能性のあることが知られている。このイラストは免疫学の標準的教科書である烏山一著「免疫学イラストマップ」(2009)から採ったものである。我々の主たる関心は抗腫瘍免疫応答であるが、がん患者が産生する抗体の抗腫瘍効果に関しては明らかでない。NK細胞、NKT細胞、T細胞はがん細胞の免疫監視にかかわり、増大したがんに対して抗

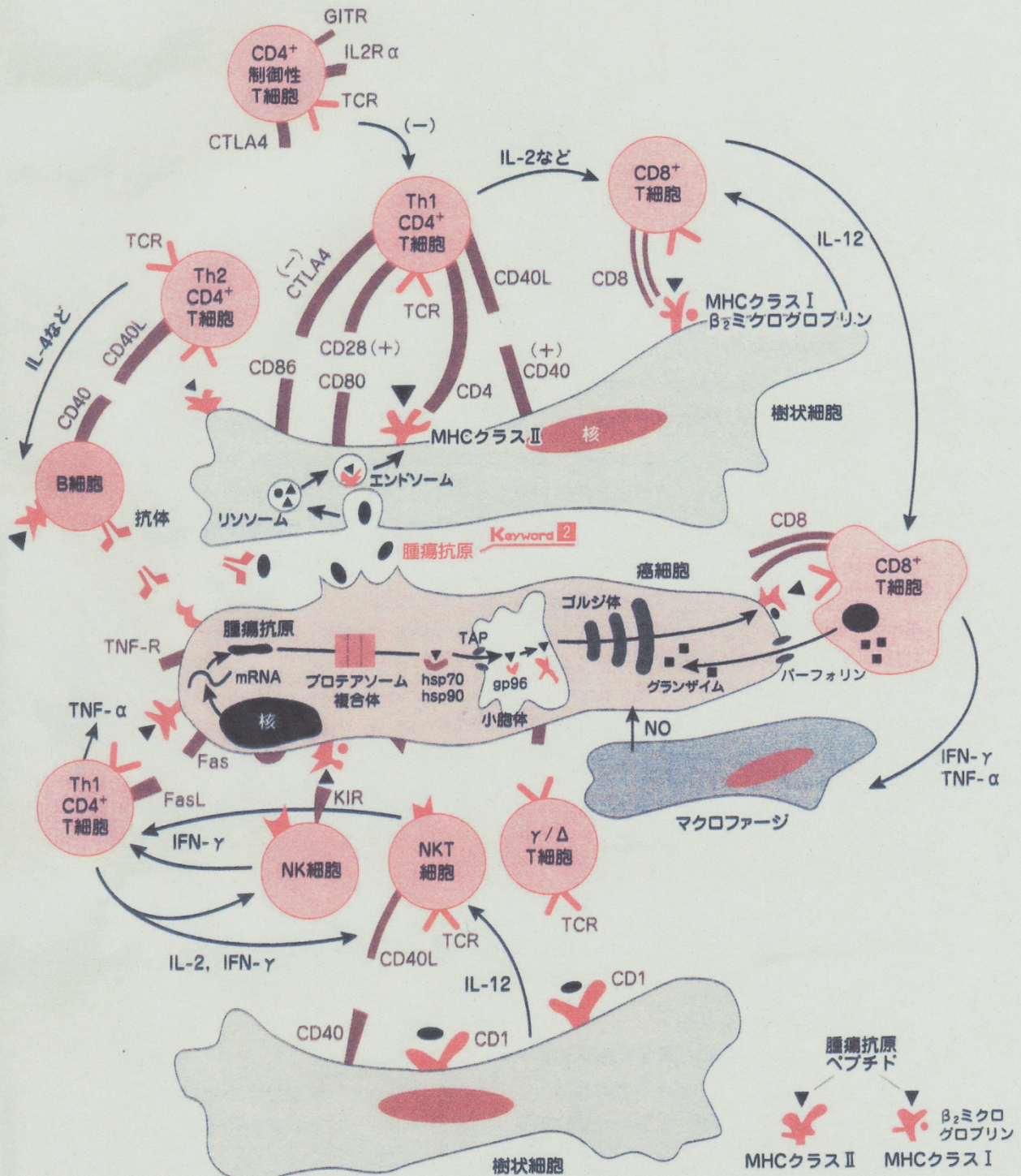
腫瘍効果を示す。樹状細胞は、生体内で腫瘍抗原を処理して抗腫瘍T細胞の活性化、増殖を起こす抗原提示細胞として働く。マクロファージは強い殺傷能力を有する免疫細胞であるが、担癌生体において状況に応じて免疫抑制的にも抗腫瘍エフェクターとしても働く場合がある。



4．モノクローナル抗体と抗腫瘍免疫応答

モノクローナル抗体は単クローン抗体とも呼ばれる。一般に、標的抗原を免疫したマウスの抗体産生細胞(B細胞)を特殊な骨髓腫細胞と融合して不死化したハイブリドーマによって産生される。

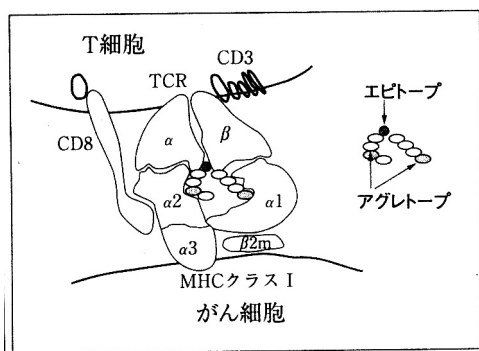
癌細胞に対する免疫細胞ネットワーク



TCR : T 細胞受容体, MHC : 主要組織適合抗原, hsp : ストレスタンパク質, KIR : キラー細胞抑制受容体

モノクローナル抗体は血清抗体（ポリクローナル抗体）に比べて特異性が高く，均質な同一特異性抗体の大量生産が可能という長所をもつ。この産生に応用された細胞融合技術は 1975 年に G. ケラーと C. ミルシュタインにより確立されたもので，彼らはこの功績により 1984 年にノーベル生理学医学賞を受賞している。ヒト細胞を用いて作ったヒト型モノクローナル抗体をがんの治療に使用する試みが近年盛んに行われている。例えば，異種動物にヒトがん細胞を免疫して作成したモノクローナル抗体の中には，近年乳がんの Her2 やリンパ腫の CD20 に対する抗体で明らかな抗腫瘍効果が確認されたものも出現してきている（第 15 回日本がん免疫学会 JACI 総会，2011 年）。

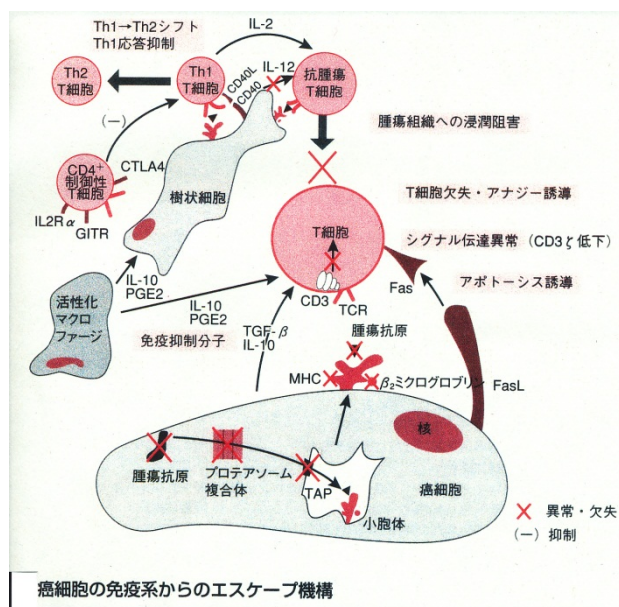
抗腫瘍免疫応答の分子生物学的機序の解明は急進展を遂げている分野ではあるが，かなり複雑であり，まだ未知の部分も多いのが現状である。樹状細胞，NK 細胞，NKT 細胞，マクロファージは初期に自然免疫応答して，サイトカイン分泌や抗原提示を介して，抗原特異的増殖による高出力系である T 細胞，B 細胞の獲得免疫応答を誘導する。



マウスモノクローナル抗体の投与では抗腫瘍効果が確認されているが，意外にも患者産生抗体の抗腫瘍免疫における意義については実は明らかではない。T 細胞は多くの動物腫瘍モデルやヒト悪性黒色腫において，腫瘍拒絶に重要である。T 細胞は，T 細胞レセプターががん表面上の腫瘍抗原ペプチド・MHC 複合体を抗原特異的に認識して，サイトカインを分泌したり，直接がん細胞を障害する。腫瘍反応性 T 細胞には，MHC クラス I・ペプチ

ド複合体を認識する CD8+T 細胞と MHC クラス II・ペプチド複合体を認識する CD4+T 細胞とがあり，固有抗原を認識する場合と共通抗原を認識する場合とがある。CD8+T 細胞はがん細胞の認識に直接的にかかわっている。一方，CD4+T 細胞は CD8+T 細胞の誘導や維持，マクロファージのエフェクター活性化にかかわり，抗腫瘍 CD8+T 細胞の腫瘍内集積にも関与している。

次に腫瘍に対する CD8+T 細胞応答の誘導に関して詳しく述べてこの節を終えることにする。腫瘍に対する CD8+T 細胞応答はクロスプライミングによって誘導される。クロスプライミングにおいては，腫瘍細胞あるいは腫瘍抗原はプロフェッショナル APC によって捕捉され，プロセスされて T 細胞に提示される。APC はまた CD4+ヘルパー T 細胞を刺激し，CD4+ヘルパー T 細胞は第 2 シグナルを CTL（キラー T 細胞）成熟のために提供する。分化した CTL は，コストимуレーションあるいは T 細胞補助の必要性なしに腫瘍細胞をキリングする。



5. 腫瘍エスケープ

がん細胞には様々な免疫からのエスケープ機構があることが報告されている。がん細胞は，T 細胞による抗原認識に直接かかわる分子に異常があ

るため、T 細胞に認識されずに免疫監視機構から逃れている。例えば、腫瘍抗原、MHC、 $\alpha 2$ ミクログロブリン、抗原プロセッシングにかかわる種々の分子などである。また免疫抑制物質の分泌を促すことで免疫が有効に働くことを阻害している。例えば、がん細胞からの TGF- β や IL-10 の分泌、マクロファージからの IL-6 や PGE2 などの免疫抑制物質の分泌などがある。それ以外にも、Th2 偏位による Th1 応答の減弱、T 細胞シグナル伝達異常、腫瘍抗原特異的免疫寛容誘導、抗腫瘍免疫抑制性の制御性 T 細胞誘導、がん細胞上の FasL 発現による T 細胞アポトーシス誘導、T 細胞の腫瘍組織集積を阻害する局所環境などが挙げられる。

さらに詳しくは、Peters, Vousden 共著（野田訳）「がんの分子生物学」(2000)や渋谷・湯浅（編）「がん生物学」(2011)を参照のこと。

6. がん細胞の増殖過程のモデル化

通常細胞 N が何らかの要因で形質転換しがん化した場合、がん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子等の異常により増殖シグナルが出続けることにより、がん細胞特有の無秩序な増殖を繰り返すことになる。一方、がん細胞は生体内の免疫監視機構の働きのおかげで NK 細胞などの免疫細胞群のエフェクターにより捕食されたり破壊されたりする。以上のことを考慮に入れて、第 n 世代のがん細胞の総数を N_n で表すとき、各 $n \leq N$ ごとに、 N_n は自然数値確率変数で

$$\exists \gamma_n > 0 : \gamma_n \rightarrow \gamma \in R_+ (n \rightarrow \infty)$$

であって、 ξ_n で第 n 世代から生じる子孫数を表すとき、

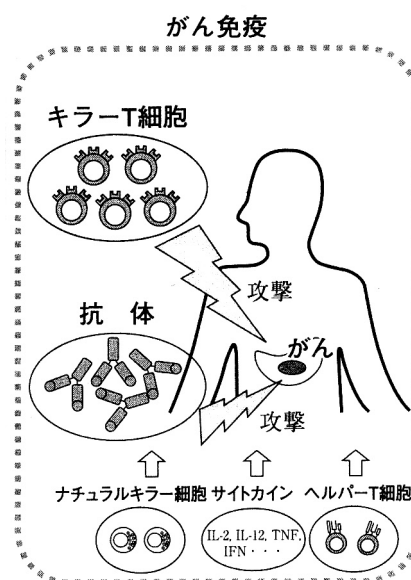
$$E[\xi_n] = 1 + \frac{\gamma_n}{n}, \quad \text{Var}(\xi_n) = \sigma_n^2 \rightarrow \sigma^2$$

が成り立つとする。増殖 (= 分裂) は各細胞ごとにランダムな時間経ったときにそれぞれ独立に起

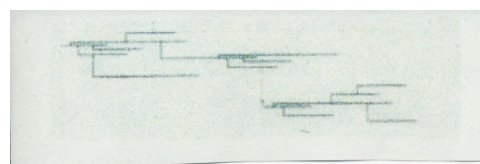
こると考えて、分枝率(branching rate)を

$$n \quad (n > 0)$$

とする。



がんの増殖過程を分枝粒子系モデルとして簡潔に表現するアイデアをここでは採用した。



7. がん細胞の空間移動

対象領域は局所的に限られた組織内での免疫応答の記述に限定されるので、有界領域 D を

$$D \subseteq R^d \quad (d = 3)$$

として与える。また各 $n \leq N$ ごとに、第 n 世代の N_n 個のがん細胞はそれぞれ

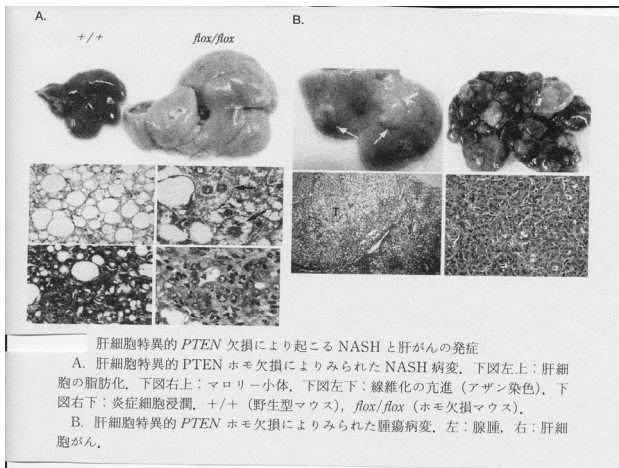
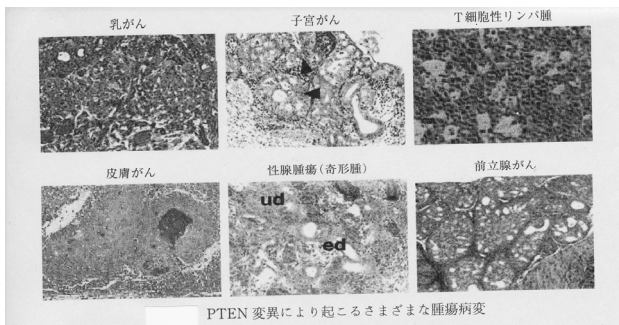
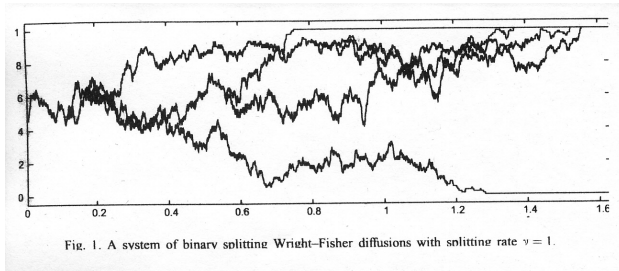
$$x_i^{(n)} \in R^d \quad (i = 1, 2, \dots, N_n)$$

から出発するものとする。標的細胞であるがん細胞は初期の形質転換時にはほとんど移動がなく、無秩序増殖時に増殖細胞過多のためしみだすよう

に拡散して広がることから、小さいパラメータを伴う拡散係数をもつ拡散運動するものとする。ある定数 $k(\varepsilon) > 0$ に対して、拡散作用素を

$$L_\varepsilon = k(\varepsilon) \Delta$$

とする。ただし、 Δ はラプラシアンである。



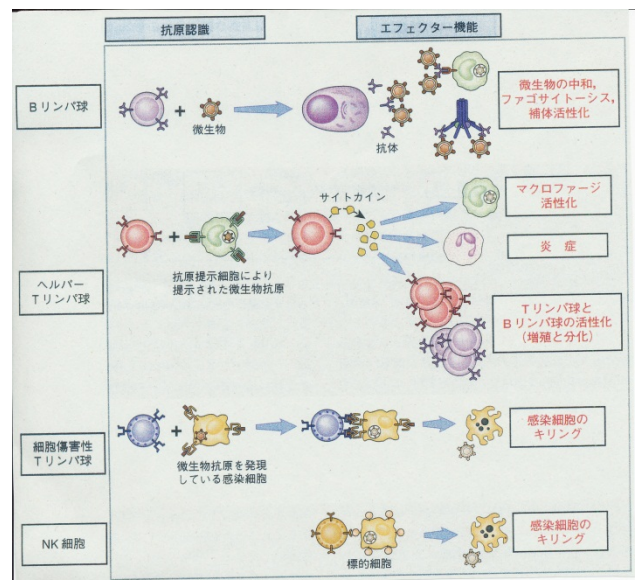
8. エフェクターの細胞障害性

エフェクターとしては、免疫細胞群の中のNK細胞, キラーT細胞, マクロファージを想定し、これらエフェクターのがん細胞に対する細胞障害性

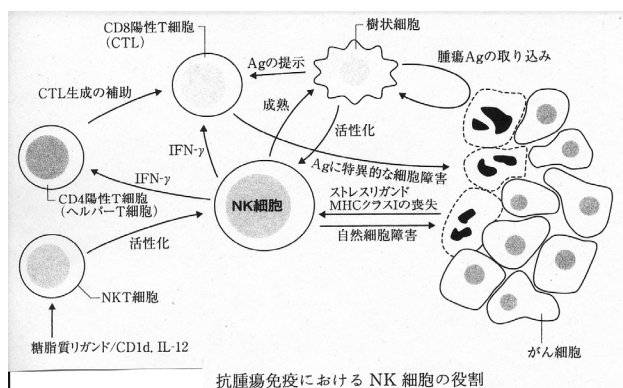
を考慮に入れる。前回の学会講演発表においては、分枝確率過程論の言葉で、deterministic emigration rate として $q (>0)$ を導入した。これはエフェクターによるがん細胞に対する細胞障害性の強さを表すものである (cf. 道工, 日本応用数理学会(2010); 第20回日本数理生物学会 (2010); 第7回生物数学の理論とその応用に関する研究集会 (2010); Doku, ISM Cop. Res. Rept. 262 (2011); J. SU Fac. Educ. Math. Nat. Sci. 60(1) (2011))。今回はこの点を少し改良して、場所ごとに異なるエフェクター効果や個体ごとの環境の変化に応じたエフェクター効果を記述できるモデルを提案する。数式で表現すれば、場所ごとに異なるエフェクター効果を取り入れるということは

$$q \Rightarrow q(x), \quad x \in D$$

のように変更することを意味する。



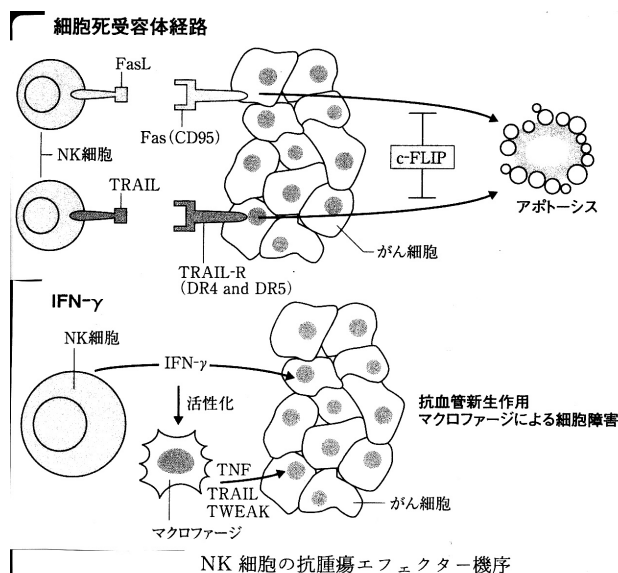
エフェクター細胞群は細胞の種類も多く、各細胞ごとに働くエフェクター機能にも差がある。これらすべてを区別してモデルとして記述し取り込むことは不可能に近いし、そうしても効果が期待できずあまり意味がない。また3節でも述べたように、免疫系の働きは極めて巧妙で複雑なため、それ自体の忠実な記述よりも抗腫瘍効果をモデル化することを目指したほうがより実りが期待できると考える。例えば、NK細胞を例にとると、NK細胞



はそれ自体でがん細胞に対して自然細胞障害の働きを行う。NKT細胞から活性化を受け、生理活性物質（サイトカイン）IFN- γ を分泌してヘルパーT細胞であるCD4陽性T細胞にCTL生成補助をさせると同時にCTLに対してもIFN- γ を分泌して直接的に働きかける。また樹状細胞にも働きかけ、その結果成熟した樹状細胞が腫瘍Agの取り込みを行い、CD8+T細胞に対してAgの提示を行うという一連の動作が連携プレーとして実施される。こうして初めてCD8+T細胞が獲得免疫系の本領を発揮することができて、癌細胞に対してAgに特異な細胞障害を実行することになり、標的がん細胞がキリングされる。このようにNK細胞1つをとっても抗腫瘍免疫におけるNK細胞の役割は複雑である。しかし、NK細胞にはまだ別の顔がある。1種類のNK細胞が複数の細胞死受容体経路を有しているのである。まずがん細胞表面上の受容体に対して、FasL経路とTRAIL経路があり、ともに標的がん細胞をアポトーシス（細胞のプログラム死）へと誘導する。さらにNK細胞はサイトカインIFN- γ を分泌することによって、がん細胞に直接的に抗腫瘍効果をもたらす。と同時にマクロファージにも働きかけ活性化することで、マクロファージはがん細胞に対してサイトカインである細胞壊死因子TNFを分泌し、抗血管新生作用により細胞障害性効果をもたらす。このようにNK細胞は複数の抗腫瘍チャネルを有し、これらを巧妙に使い分けることで腫瘍免疫応答の一翼を担っている。

もう1つの改良の方向として、環境の変化に応じたエフェクター効果を考慮するモデルの提案をすることである。これを観念的に数式で表現すれば、

$q \Rightarrow q(\cdot), q(\cdot, x), \text{ or } q(t, \cdot), \quad \in$
 となる。これは前回のモデルで導入した移入率を変数に変えることだけを意味するわけではない。たとえば、分枝率を (x) にすることや、生成される子孫数の分布のばらつきの指標である分散に関連した量を (x) に変えることでも実現することができる。



9. 極限操作の下での超過程による確率モデル

上述の設定の下で、対象がん細胞の確率モデルとして次の経験測度に関連した量を提案する。

$$X_t^{(n)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{N_n(t)} \delta_{x_i^{(n)}(t)}$$

ここで $x_i^{(n)}(t)$ は第 n 世代群の中の第 i 番目のがん細胞の時刻 t での位置を表す。 $i=1, 2, \dots$, $N_n(t)$ で $N_n(t)$ は時刻 t での生存がん細胞の総数を表す。無秩序増殖時の発症段階でのがん細胞

$X_t^{(n)}$ の極限操作 $n \rightarrow \infty$ で得られる極限過程 X_t がその確率モデルの定性的性質を反映していると考えられるので、以下 X_t について解析を進めることにする。

10. 極限過程の消滅性

前節で得られた極限過程 $X=(X_t; t \geq 0)$ について、(i) 存在性、(ii) 一意性、(iii) 正則性、(iv) 確率論的な特徴付け、などの結果が得られる。すなわち、 D 上の有限測度 $M_F(D)$ に値をとるマルコフ過程

$$X = (X_t, F_t, t \geq 0; P_\mu, \mu \in M_F(D))$$

が存在して、写像 $t \rightarrow X_t$ は測度値連続パスであって、その分布である測度値連続パス空間上の確率測度 \mathbb{P} が一意に定まる。さらなる解析としては、極限で得られる超過程に関して、(a) 長時間漸近挙動、(b) 局所消滅性、などを調べるのが重要である。とりわけ、この(b)はがん細胞がエフェクターの免疫作用により局所的に駆逐される様子に対応すると考えられるので非常に重要な性質である。またこのような確率モデルを導入する最終目標は、がん発症の原因としての(がん細胞に対する殺傷能力とエフェクター個数の増殖能力の強度比較において)免疫能の飽和性という限界値の存在をモデル論的に説明し、その現象への理論的根拠を明確に与えることである。本論文では、新しく導入された数理モデル X_t の消滅性について詳しく報告する。

分枝モデルのデータである係数に関して次の仮定をおく。 h は D 上の正値ヘルダー連続関数で、 h は D 上のヘルダー連続関数であるとする。このとき

$$X = (X_t, F_t, t \geq 0; P_\mu, \mu \in M_F(D))$$

は Dawson の意味で $(L_\varepsilon, \beta, \alpha, D)$ -超過程であり、そのラプラス遷移汎関数は次で与えられる。

$$E_\mu e^{-\langle X_t, f \rangle} = e^{-\langle \mu, v(t) \rangle}$$

ただし、関数 $v(t)$ は次の後ろ向き半線形微分方程式の境界値問題の一意正値解である (Dynkin, 1993)。

$$\begin{aligned} -\partial_t v &= L_\varepsilon v + \beta v - \alpha v^2 \quad \text{on } (0, t) \times D \\ v &= f \in bC_+(\partial F_t) \end{aligned}$$

ここで、 $F_t = (0, t) \times D$ である。コンパクトな台をもつ D 上の有限測度 μ に対して、方程式

$$(L_\varepsilon + \beta)h = 0 \quad \text{on } D$$

が正値解 $h > 0$ をもてば、測度 \mathbb{P} に関して超過程 X は弱局所消滅性をもつ。

$v(x)$ を適当な重み関数とする。いま重み付き超過程

$$X_t^v(dx) = v(x)X_t(dx)$$

($t \geq 0$) が有限家系性質

$$\inf_{x \in B \in \mathcal{E}D} \mathbb{P}_{\delta_x}(X_t^v = 0) > 0 \quad (\forall t \geq 0)$$

を有すれば、超過程 X 自身も同様の有限家系性質を有する。さらに ≤ 0 ならば、

$$\mathbb{P}_\mu(X_t = 0, \text{ eventually}) = 1$$

が成立する。

謝辞

本研究は日本学術振興会交付の平成23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。ここに受けた資金援助に対して感謝の意を表したい。

参考文献

- Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. (松島・山田訳): 基礎免疫学 (免疫システムの機能とその異常) 原著第2版, エルセヴィア・ジャパン, 東京 (2007)
- Wang, E.: Cancer Systems Biology, CRC Press, Boca Raton (2010)
- D. Wodarz, D. and Komarova, N.L.: Computational

- Biology of Cancer, World Scientific Publ., London (2005)
- Dōku, I.: Exponential moments of solutions for nonlinear equations with catalytic noise and large deviation, Acta Appl. Math. 63 (2000), 101-117.
- 道工勇 (編): 自然現象に現れる数学モデル及び確率過程とその周辺, 京都大学数理解析研究所講究録, 第 1157 巻 (2001), pp.1-171.
- Dōku, I.: A limit theorem of homogeneous super-processes with spatially dependent parameters, Far East J. Math. Sci. 38 (2010), 1-38.
- 烏山一 (編): 免疫学イラストマップ, 羊土社, 東京 (2009)
- 第 15 回日本がん免疫学会 JACI 総会・講演アブストラクト集, 千里ライフサイエンスセンター, 平成 23 年 6 月 30 日・7 月 1 日
- Peters, G. and Voudsen, K.H. (野田亮訳): がんの分子生物学 (がん遺伝子とがん抑制遺伝子), シュプリンガー・ジャパン, 東京 (2000)
- 渋谷正史・湯浅保仁 (編): がん生物学イラストレイテッド, 羊土社, 東京 (2011)
- 折田薫三: 腫瘍免疫学, 癌と化学療法社, 東京 (2010)
- 望月敦史 (編): 理論生物学 (生命科学の新しい潮流), 共立出版, 東京 (2011)
- 瀬野裕美: 数理生物学 (個体群動態の数理モデリング入門), 共立出版, 東京 (2009)
- 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)
- Kimmel, M. and Axelrod, D.E.: Branching Processes in Biology, Springer-Verlag, New York (2002)
- Li, Z.H.: Measure-Valued Branching Markov Processes, Springer-Verlag, Berlin (2011)
- 道工勇: 免疫作用に関連する数理モデルについて, 日本応用数理学会 2010 年度年会講演予稿集, OS 数理医学研究部会, C7-3 (2010), 227-228.
- Dōku, I.: A mathematical model for immune response to the cancer cells, 第 20 回日本数理生物学会大会要旨集, 病気 I, 0-8 (2010), p.66
- Dōku, I.: An application of random model to mathematical medicine, ISM Cop. Res. Rept. 262 (2011), 108-118.
- Dōku, I.: On mathematical modeling for immune response to the cancer cells, J. SU Fac. Educ. Math. Nat. Sci. 60(1) (2011), 137-148.
- 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 1751 (2011), 18-24.
- 道工勇: ガンの血管新生に関する数理細胞生物学的考察 (確率モデル化による数理医学的アプローチ), 埼玉大学教育学部紀要 (数学・自然科学編), 60(2) (2011), 205-217.
- 道工勇: がん免疫応答の確率モデルと消滅性, 第 21 回日本数理生物学会大会要旨集, 病気 I, 0-23 (2011), p.89
- 道工勇: がん免疫応答に関する確率モデルの消滅性, 日本応用数理学会 2011 年度年会講演予稿集, OS 数理医学研究部会, H2-1 (2011), 221-222.
- Dōku, I.: A random model for tumor immunobiomechanism arising in mathematical physiology, preprint, (2011), 4p.

(2011 年 9 月 30 日提出)

(2011 年 10 月 21 日受理)

**A Stochastic Model for Tumor Immune Response
from the Standpoint of Mathematical Medicine:
Immunomechanism against Cancer Cells and Extinction Property of Superprocesses**

DOKU, Isamu

Department of Mathematics, Faculty of Education, Saitama University

Abstract

The purpose of this paper is to construct a mathematical model to describe immunomechanism against cancer cells. Usually, the process of tumorigenesis proceeds after ordinary cells are transformed into irregular ones by some reasons. As for this, a group of immune cells starts immune response, which is called the host-defense mechanism against cancer. Our main concern is the immunomechanism during the transformation period and disorder proliferation period, and our principal characters are natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes and macrophages. In this paper we are going to propose a stochastic model to describe the cytotoxicity of those effectors against cancer, analyze the model mathematically, and provide expository information for qualitative property of life scientific phenomena related to the immune response. We have succeeded in grasping immune capability as reflection of the extinction property of its limit process, based upon a mathematical model of branching particles. A peculiar feature of our model consists in its potential capability in describing effects of immune cells against cancer, which are distinct depending on the location.

Key Words : Mathematical medicine, Tumor immunology, Random model, Branching particles, Superprocess, Extinction property.