

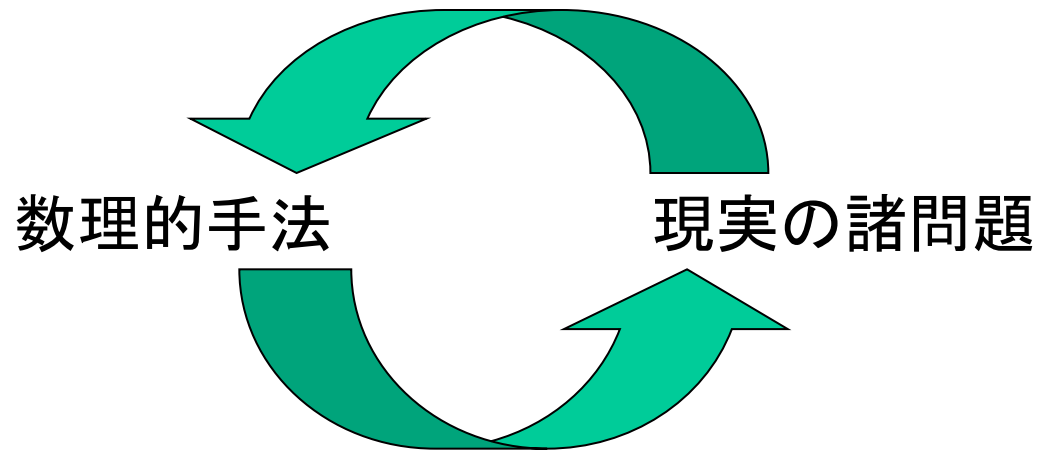
生命の数学 — モデルの力 ガンの数学

合原一幸

東京大学 生産技術研究所
東京大学最先端数理モデル連携研究センター
東京大学 大学院情報理工学系研究科 数理情報学専攻
東京大学 大学院工学系研究科 電気系工学専攻
東京大学 大学院新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻
FIRST (最先端研究開発支援プログラム) 合原プロジェクト

数理工学

数理モデリング



理解・解決・最適化・制御・予測
(これらが困難なシステム＝複雑系)

疾病の数理モデリングとその応用例

- 数理モデルに基づく前立腺癌のテーラーメイド
間欠的内分泌療法
- 感染症(SARS, 新型インフルエンザ 等)の
伝播ダイナミクスの解析とその防御対策への応用
- コンビニ症候群と概日リズムモデル
- ポケモンてんかんの発症機序の解明
- 免疫系の数理モデリング
- その他

主要研究内容

(1) 新型インフルエンザの感染伝播ダイナミクスの数理モデリングとその防御対策への応用

本研究では、新型インフルエンザ感染伝播に関する数理モデル構築、人の流れの高精度時空間データ解析とその新型インフルエンザ感染伝播シミュレータへの応用、さらにはワクチン配分計画等の感染拡大防御対策に関する研究を行なう。

(2) 癌の数理モデリングとそのテーラーメード間欠的治療法への応用

本研究では、この前立腺癌研究に関するテーラーメード間欠的治療法の成功例を基礎に、様々な癌に関するテーラーメード間欠的治療法へ応用することを目指す。

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

「新型インフルエンザ」
「都市の電車止めれば感染3割減」
「東大など予測」

読売新聞2006年1月12日

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

「新型インフルエンザ患者」
「満員電車運行制限で3割減—東大などが模擬実験」

日本経済新聞 2006年1月12日

Population Dynamics

マルサスの人口モデル

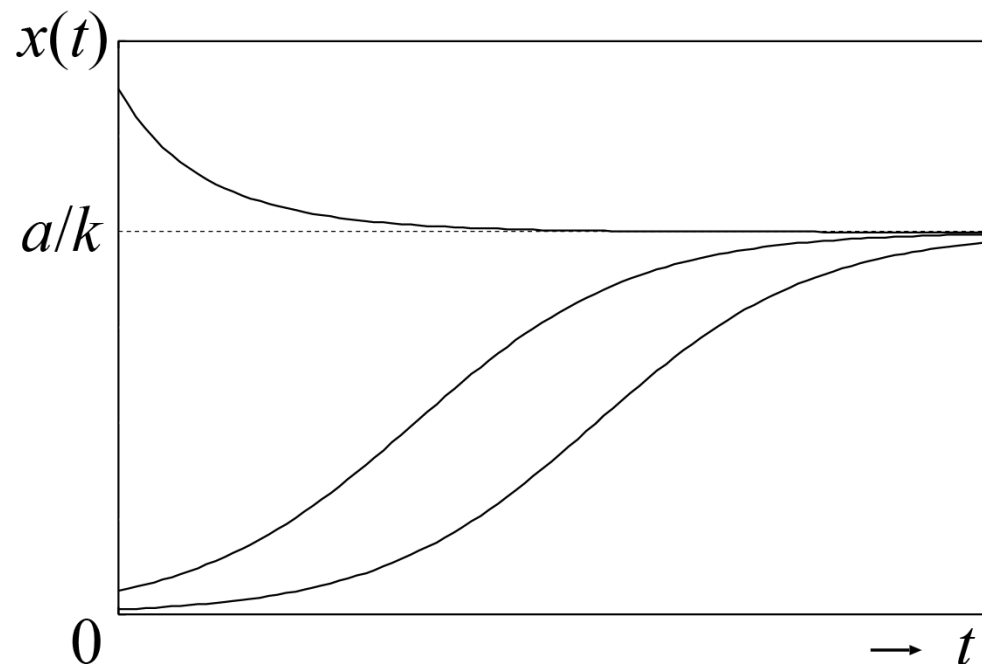
$$\frac{dx}{dt} = ax$$

ロジスティック微分方程式

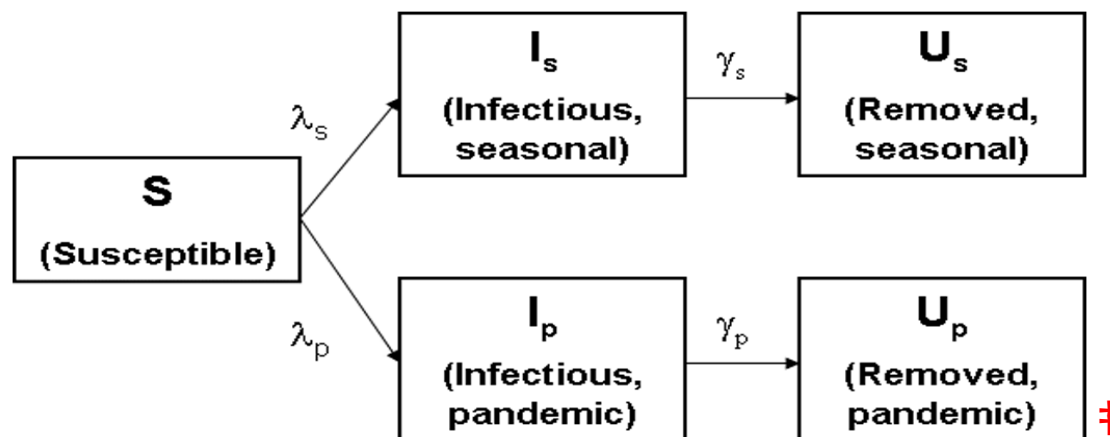
$$\frac{dx}{dt} = (a - kx)x$$

ここで,

c



感染症流行の数理モデルによるインフルエンザワクチン製造の資源配分の最適化



西浦博, 合原一幸(2009)「感染症流行の数理モデルによるインフルエンザワクチン製造の資源配分の最適化」『生産研究』第61巻第4号, 797-803, p.797 Figure 1

$$\frac{dS}{dt} = -(\lambda_s + \lambda_p)S,$$

$$\frac{dI_s}{dt} = \lambda_s S - \gamma_s I_s, \quad \frac{dI_p}{dt} = \lambda_p S - \gamma_p I_p,$$

$$\frac{dU_s}{dt} = \gamma_s I_s, \quad \frac{dU_p}{dt} = \gamma_p I_p.$$

ここで,

$$\lambda_{sv} = \gamma_s R_s \left[(1 - q_s) + (1 - \varepsilon_s) q_s \right] \frac{I_s}{N},$$

$$\lambda_{pv} = \gamma_p R_p \left[(1 - q_p) + (1 - \varepsilon_p) q_p \right] \frac{I_p}{N}.$$

インフルエンザ感染動態 数理モデルのパラメータ値

Parameter	Descriptions	Estimate (range)
R_s	Reproduction number of seasonal strain	1.3
R_p	Reproduction number of pandemic strain	$\alpha_1 R_s$
α_1	Ratio of R_p to R_s	1.2 (0.8-1.4)
h_s	Case fatality ratio of seasonal influenza	0.001
h_p	Case fatality ratio of pandemic influenza	$\alpha_2 h_s$
α_2	Ratio of h_p to h_s	4 (2-8)
$1/\gamma_s, 1/\gamma_p$	Mean generation time (%)	2.6 days
ε_s	Vaccine efficacy against seasonal strain	0.8 (homologous)
		0.6 (heterologous)
ε_p	Vaccine efficacy against pandemic strain	0.8
N	Population size	12800×10^4 persons
M	Maximum number of vaccine productions	5000×10^4 persons

インフルエンザによる総死亡者数最小化のための ワクチン最適配分率

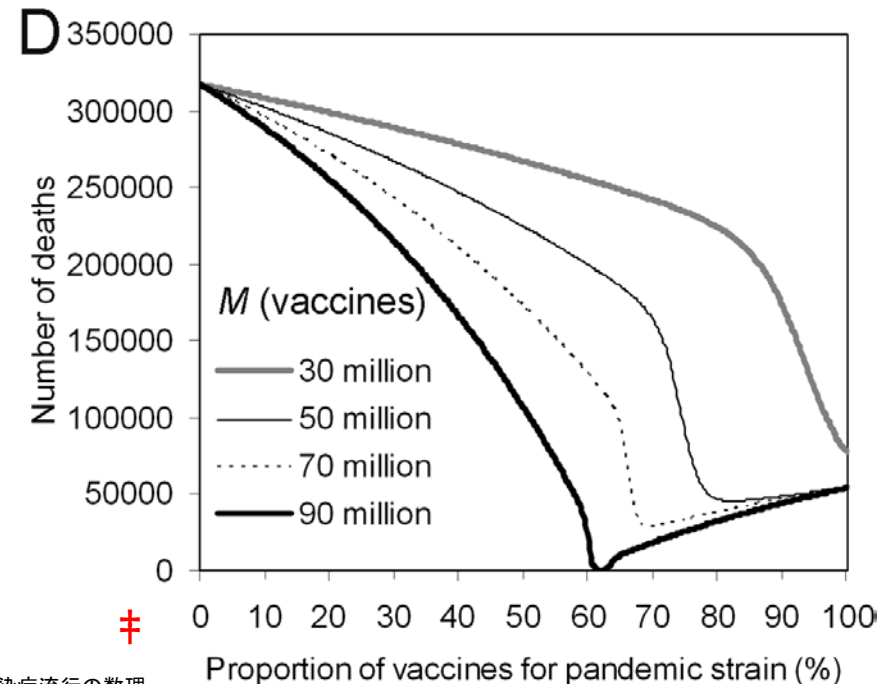
$$\min f(q_s, q_p) = h_s z_s + h_p z_p$$

$$\text{st } \ln(1 - z_s - z_p) = -z_s R_s [(1 - q_s) + (1 - \varepsilon_s) q_s] \\ - z_p R_p [(1 - q_p) + (1 - \varepsilon_p) q_p],$$

$$q_s + q_p = \frac{M}{N}$$

ここで, h_s, h_p は季節性および
新型インフルエンザの致命割合,

$$z_s = U_s(\infty)/N, z_p = U_p(\infty)/N$$



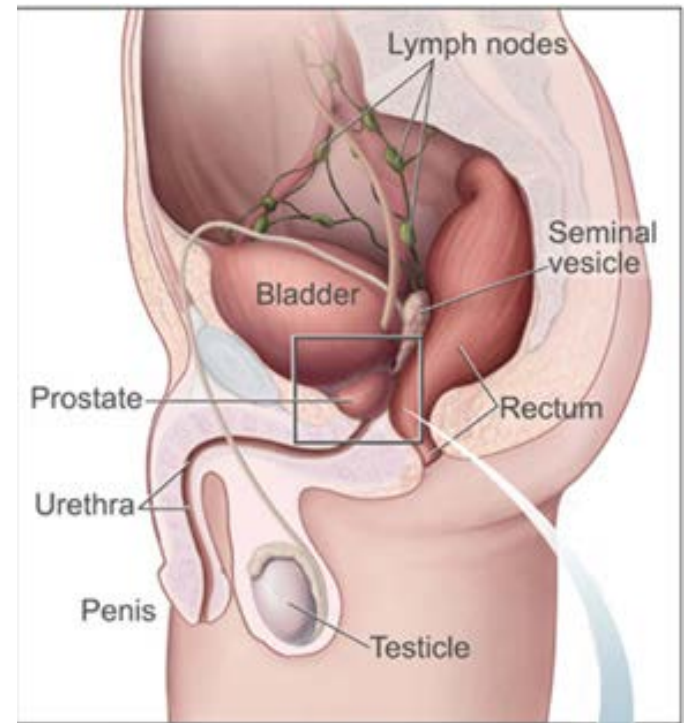
▪ Prostate gland (前立腺)

— Structure

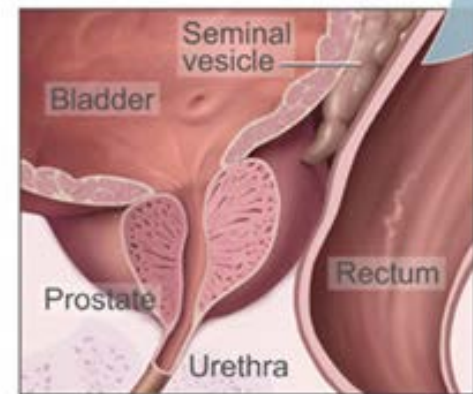
- Chestnut-shaped organ
- Below the bladder in men

— Roles

- Manufacture and secrete seminal fluid
- Maintain normal urinary health and sexual activity



This shows the prostate and nearby organs.



This shows the inside of the prostate, urethra, rectum, and bladder.

Introduction

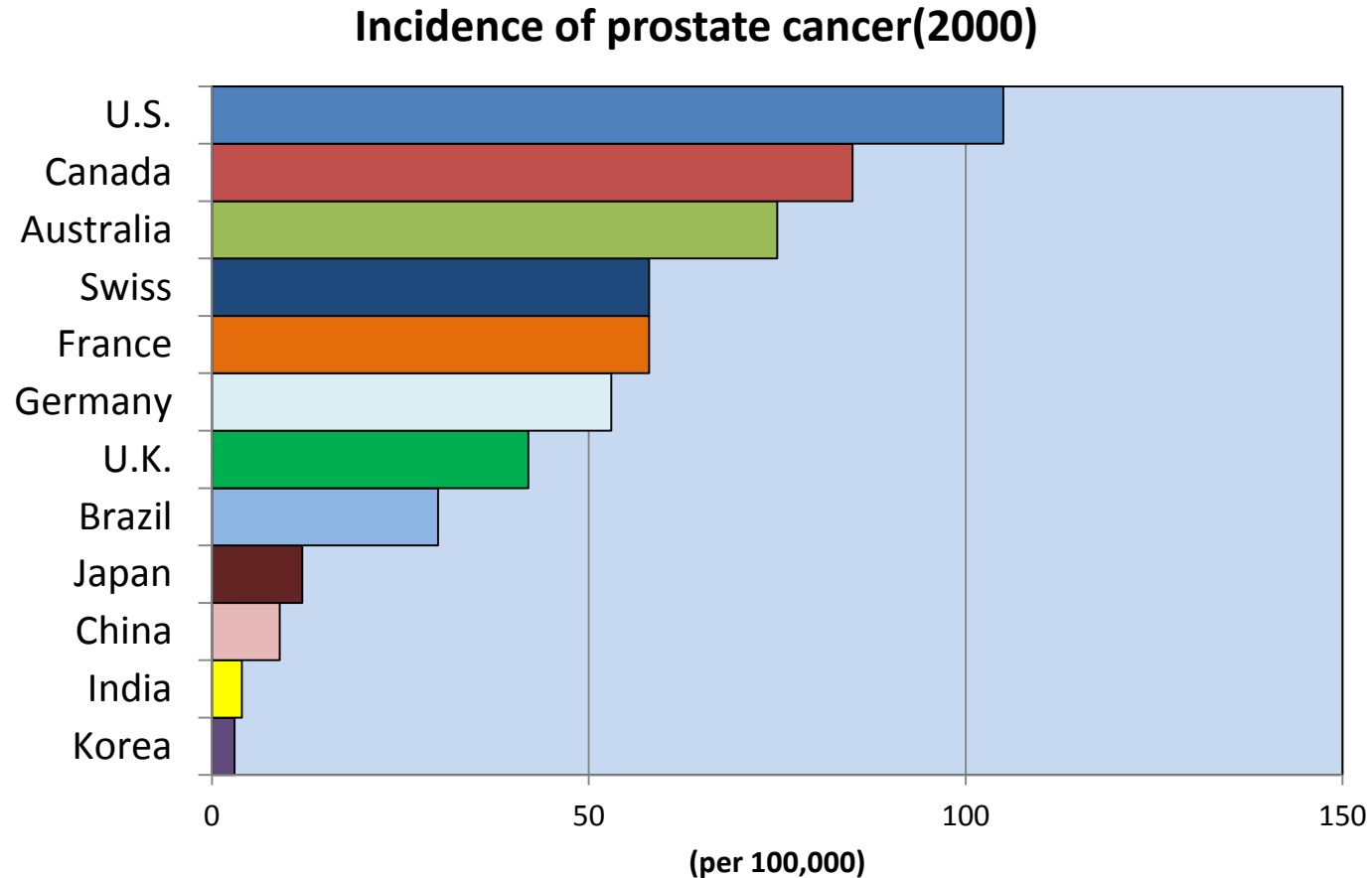
- Prostate cancer
 - *Comparison among cancers*
 - Second leading cause of cancer death

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2006*,
p.2 “Age-Adjusted Cancer Death Rates, Males by Site, US, 1930-
2002”

<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/caff2006pwsecuredpdf.pdf>

- Prostate cancer
 - Comparison among countries



(Source)

Globocan 2000 : cancer incidence, mortality and prevalence worldwide / WHO,
International Agency for Research on Cancer ; J. Ferlay, F. Bray and D.M. Parkin

- Prostate cancer

- *Influential factors*

- Aging
 - Fatty foods

- *Staging*

- Blood test (Serum Prostate-specific antigen (PSA))
 - Imaging modality

- *Treatments*

- Endocrine therapy (male hormone)
 - Surgical, radiational, and chemical therapies

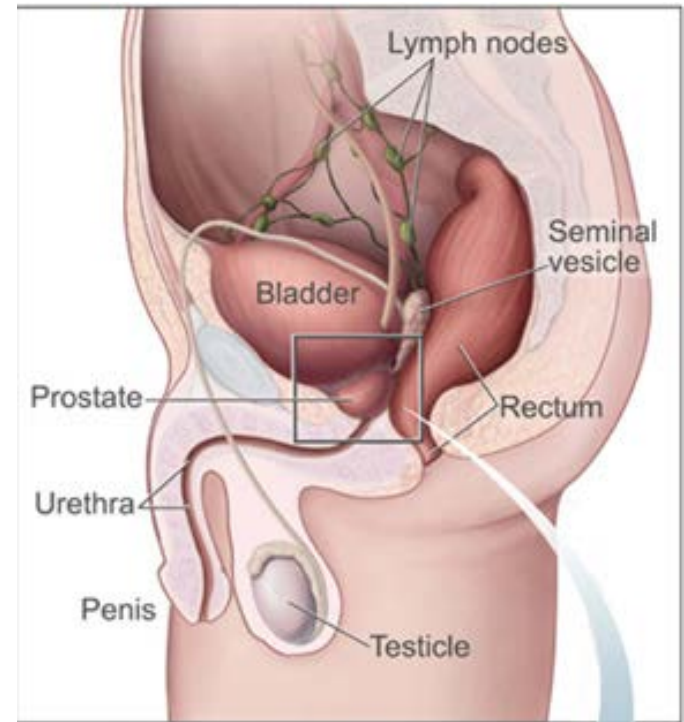
▪ Hormonal therapy

— Male hormone (androgen)

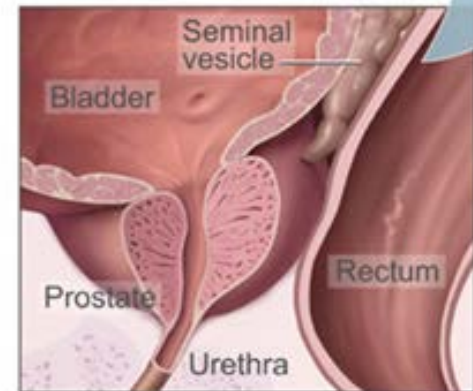
- Testes
- Adrenal glands

— Therapies

- Androgen deprivation therapy (ADT)
 - Huggins & Hodges(1941)
 - Surgical orchiectomy
 - Chemical castration
- Total androgen blockage
 - Anti-androgens



This shows the prostate and nearby organs.



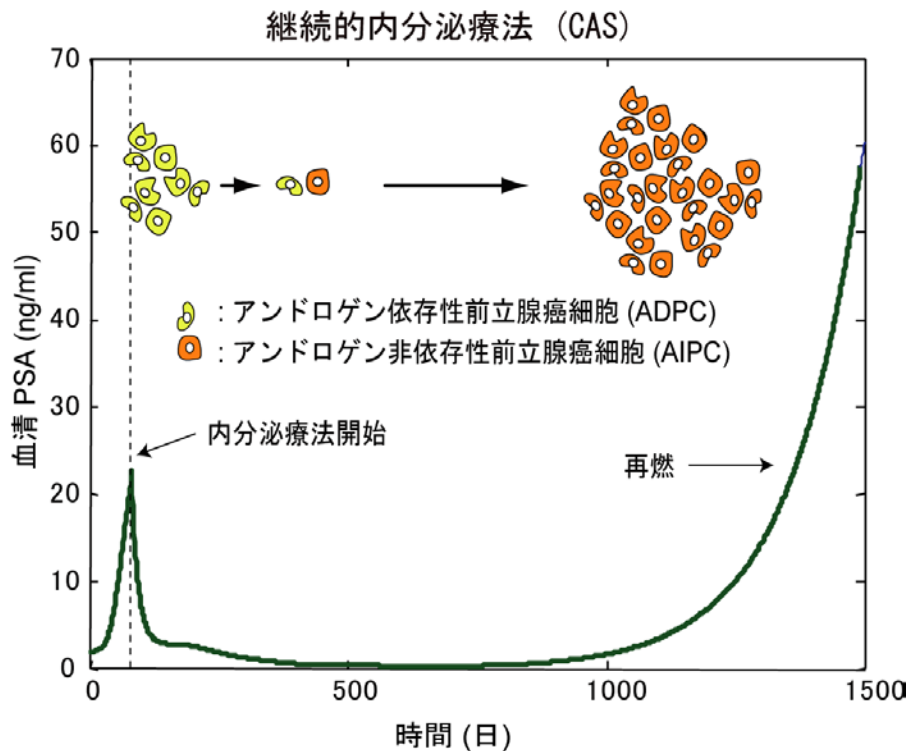
This shows the inside of the prostate, urethra, rectum, and bladder.

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

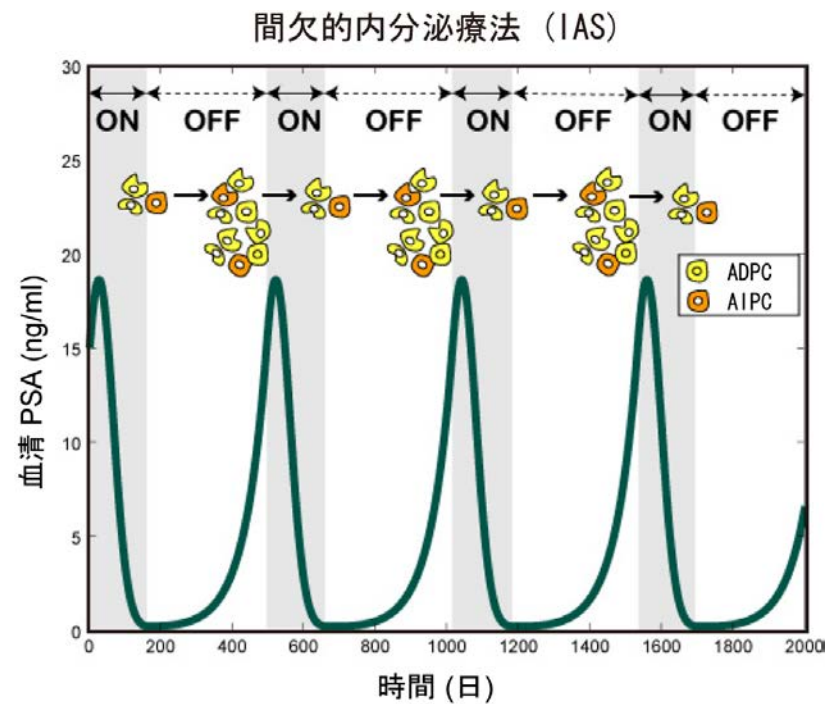
読売新聞2005年8月6日(夕刊)

Hormone Therapy is adopted as the unique principal treatment
for nonmetastatic cases in 40% of Japanese hospitals
(6th August, 2005, Yomiuri News paper)

日本の約4割の医療機関では、早期ガンへのホルモン治療が
「主な治療法」として実施されている
(2005年8月6日 読売新聞)



(a)



(b)

合原先生ご提供画像

合原一幸編『社会を変える驚きの数学』ウェッジ選書、2008、p.32 図16「前立腺がんの内分泌療法の経過」

前立腺癌マーカーである血清PSA値の時間変化。

(a)継続的内分泌療法(CAS)のもとでの前立腺癌の再燃

(b)間欠的内分泌療法(IAS)による再燃の回避

間欠的投薬の方法

National Cancer Institute of Canada P.R7/Southwest Oncology Group JPR7 Schema.

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Bhandari M S et al. (2005)
Should Intermittent Androgen Deprivation
Be Used in Routine Clinical Practice?
Journal of Clinical Oncology,
23(32):8212-8218, p.8216 Fig 3.

Variables

- To describe the behavior of prostate cancer

we introduce two variables.

X1: the number of androgen-dependent cells

X2: the number of androgen-independent cells

(the most simple discrimination)

- Mathematical equations

- Androgen dynamics ($u=1$ for On, $u=0$ for Off)

$$\frac{da(t)}{dt} = -\gamma(a(t) - a_0) - \gamma a_0 u(t)$$

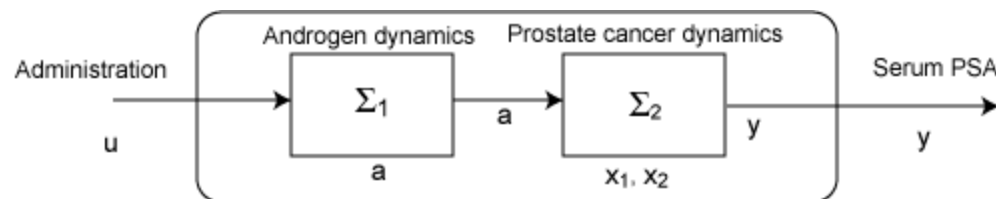
- Tumor dynamics (AD and AI cells)

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \underbrace{\alpha_1 p_1(a(t))}_{\text{proliferation}} - \underbrace{\beta_1 q_1(a(t))}_{\text{apoptosis}} - \underbrace{m(a(t))}_{\text{mutation}} \} x_1(t)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = m(a(t))x_1(t) + \underbrace{\alpha_2 p_2(a(t))}_{\text{proliferation}} - \underbrace{\beta_2 q_2(a(t))}_{\text{apoptosis}} \} x_2(t)$$

- PSA concentration

$$y(t) = c_1 x_1(t) + c_2 x_2(t)$$



With kind permission from Springer Science+Business Media: <Journal of Nonlinear Science, A Mathematical Model of Intermittent Androgen Suppression for Prostate Cancer, volume 18, 2008, 593-614, A.M. Ideta, G. Tanaka, T. Takeuchi, and K. Aihara, Fig.3>



IAS の数理モデル

- Tumor growth under IAS remedy

$u(t) = 0$: off-medication

$u(t) = 1$: on-medication

Androgen dynamics

AD cells

$$\frac{da(t)}{dt} = -\gamma(a(t) - a_0) - \lambda a_0 u(t),$$

AI cells

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \{\overset{\text{proliferation}}{\alpha_1 p_1(a(t))} - \overset{\text{apoptosis}}{\beta_1 q_1(a(t))} - \overset{\text{mutation}}{m(a(t))}\} x_1(t),$$

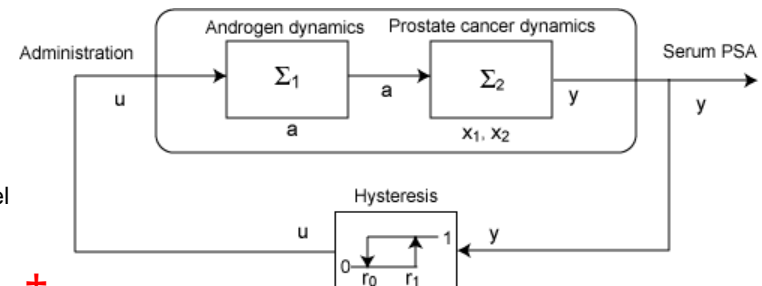
PSA

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \overset{\text{mutation}}{m(a(t))} x_1(t) + \{\overset{\text{proliferation}}{\alpha_2 p_2(a(t))} - \overset{\text{apoptosis}}{\beta_2 q_2(a(t))}\} x_2(t),$$

medication

$$y(t) = c_1 x_1(t) + c_2 x_2(t),$$

$$u(t) = \begin{cases} 0 \rightarrow 1 & y(t) = r_1, dy(t)/dt > 0 : \text{Restart medication} \\ 1 \rightarrow 0 & y(t) = r_0, dy(t)/dt < 0 : \text{Stop medication} \end{cases}$$



With kind permission from Springer Science+Business Media: <Journal of Nonlinear Science, A Mathematical Model of Intermittent Androgen Suppression for Prostate Cancer, volume 18, 2008, 593-614, A.M. Ideta, G. Tanaka, T. Takeuchi, and K. Aihara, Fig.7>



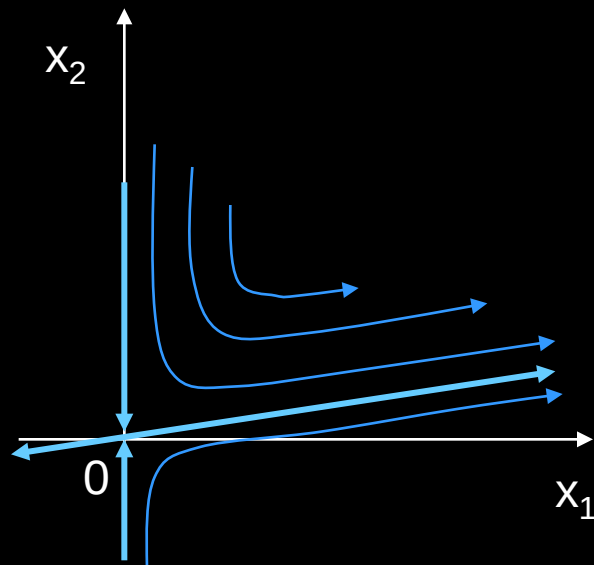
Switching of Linear Dynamics $\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = Q_i \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}$

■ Off treatment : $u=0$

$$Q_1 = \begin{bmatrix} \alpha_1 p_{10} - \beta_1 q_{10} - m_0 & 0 \\ m_0 & \alpha_2 p_{20} - \beta_2 q_{20} \end{bmatrix}$$

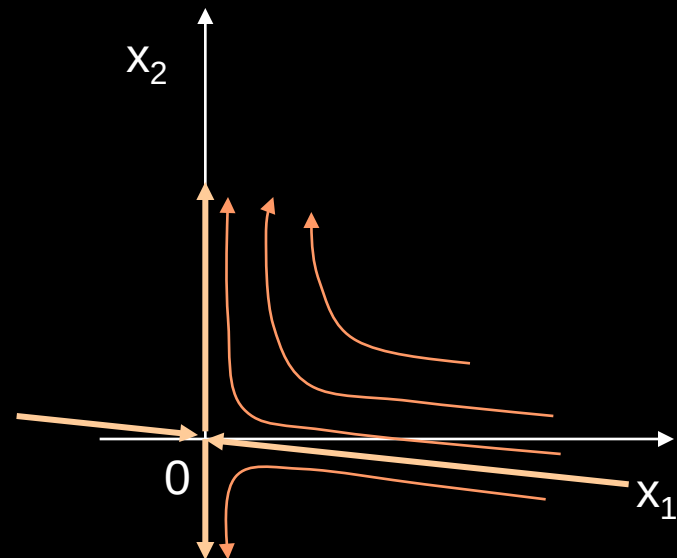
$$\lambda_1 = \alpha_1 p_{10} - \beta_1 q_{10} - m_0, \lambda_2 = \alpha_2 p_{20} - \beta_2 q_{20}$$

$$v_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ m_0(\alpha_1 p_{10} - \beta_1 q_{10} - m_0 - \alpha_2 p_{20} + \beta_2 q_{20}) \end{bmatrix}, v_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

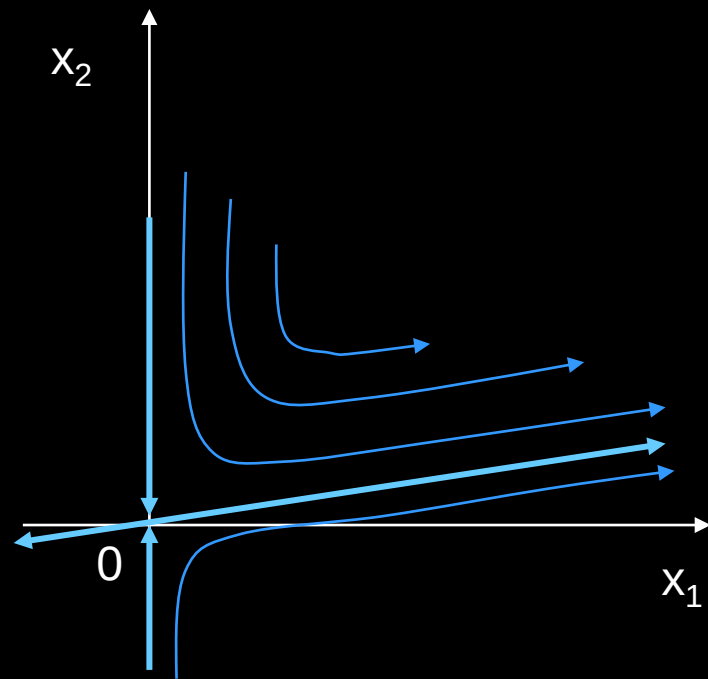


■ On treatment : $u=1$

$$Q_2 = \begin{bmatrix} \alpha_1 p_{11} - \beta_1 q_{11} - m_1 & 0 \\ m_1 & \alpha_2 p_{21} - \beta_2 q_{21} \end{bmatrix}$$

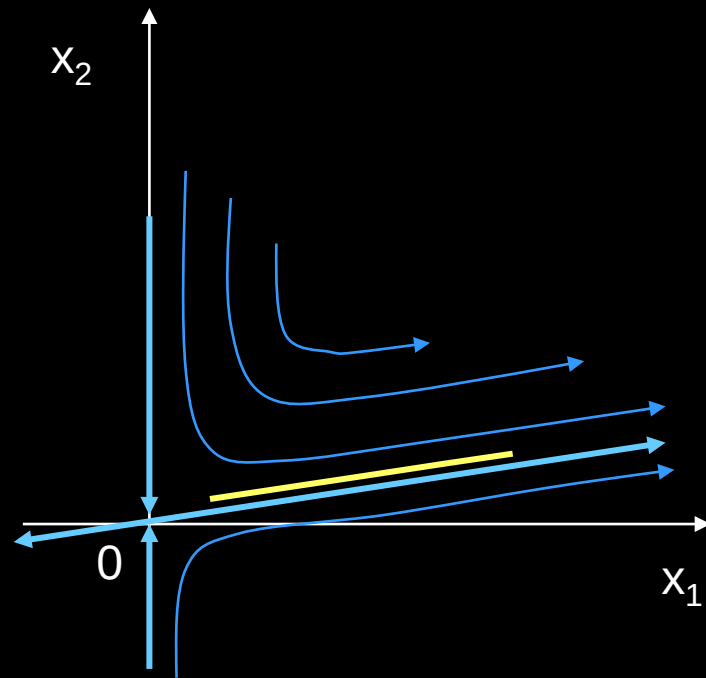


CAS



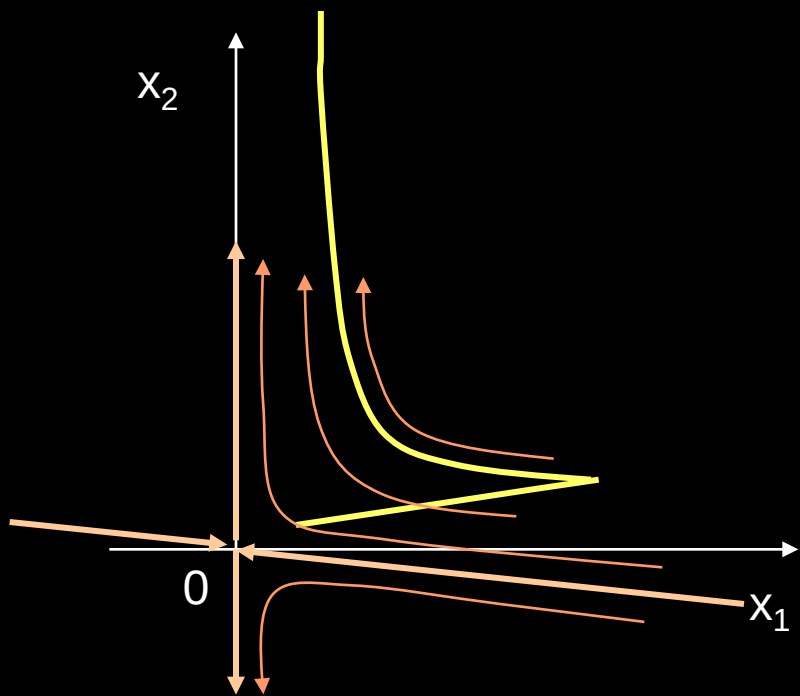
投薬前 $u=0$

CAS



投薬前 $u=0$

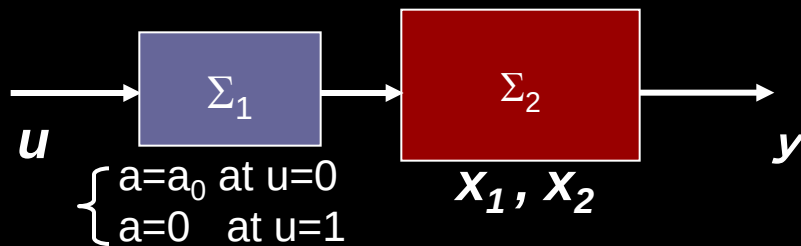
CAS



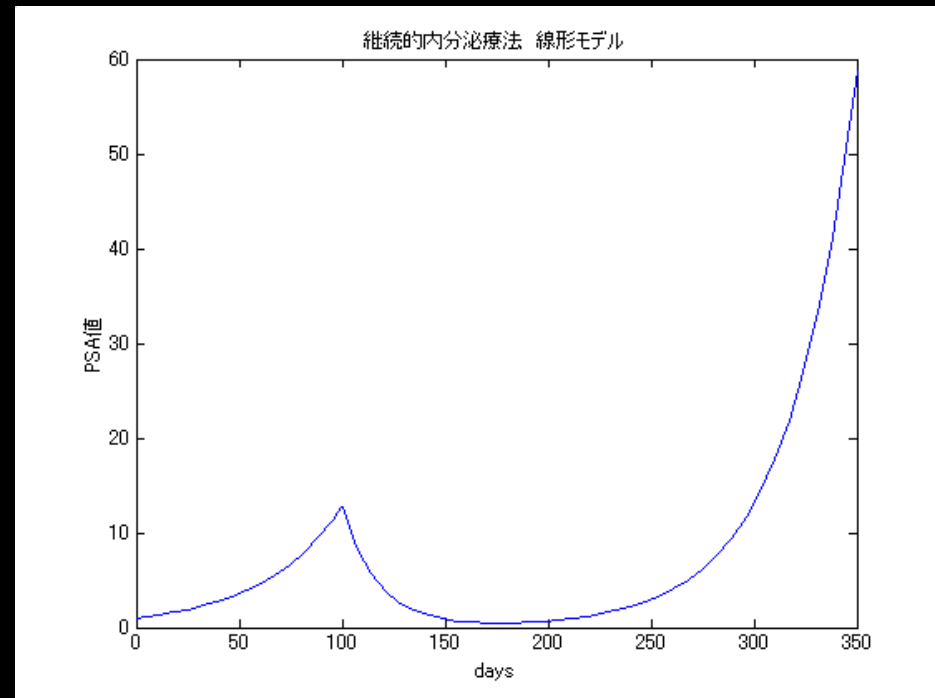
投薬後 $u=1$

Simplified Model

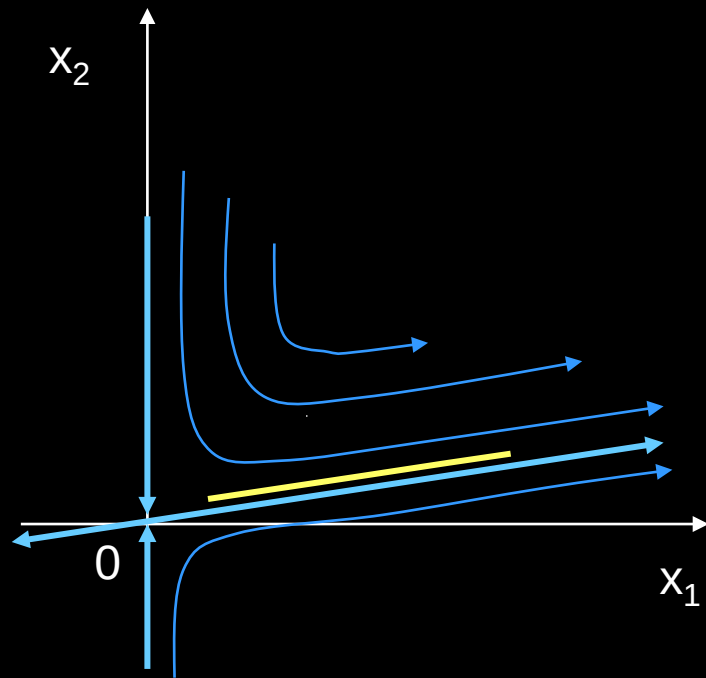
■ Androgen level= 0 or a_0



- ◆ 投薬 “OFF” 状態 ($a=a_0$) から投薬 “ON” 状態 ($a=0$) へとすぐに変化
- ◆ 継続的な投薬 (アンドロゲン除去) によって必ず再燃が生じる
- ◆ 基本的な挙動は元のシステムとかわらない

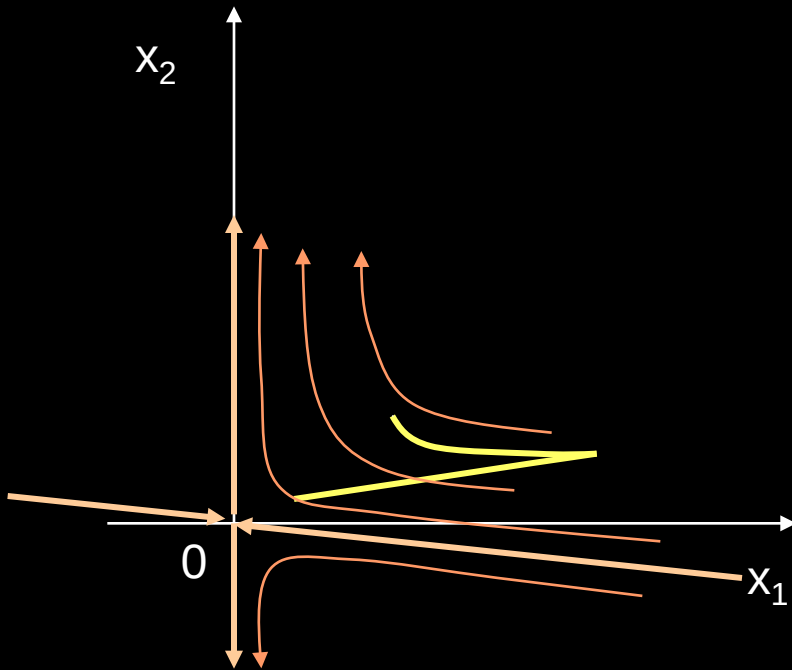


Unsuccessful IAS



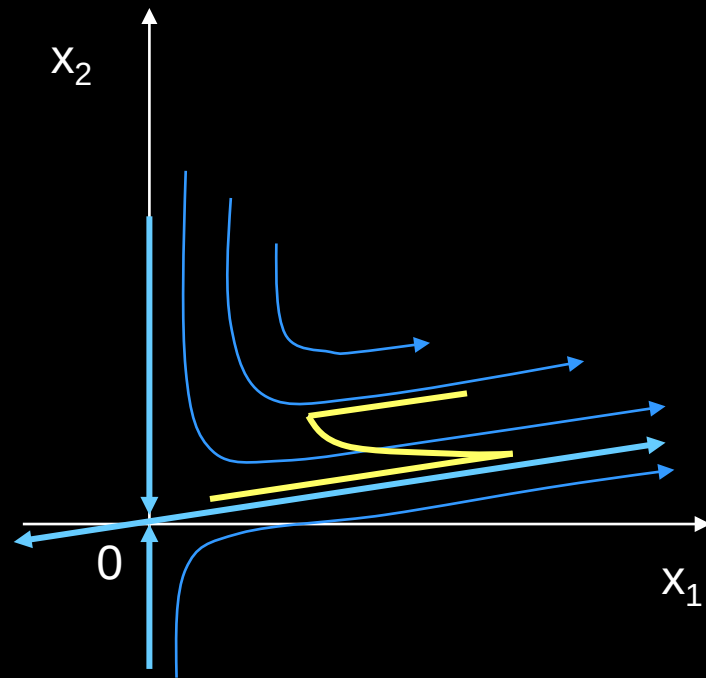
投薬前 $u=0$

Unsuccessful IAS



投薬後 $u=1$

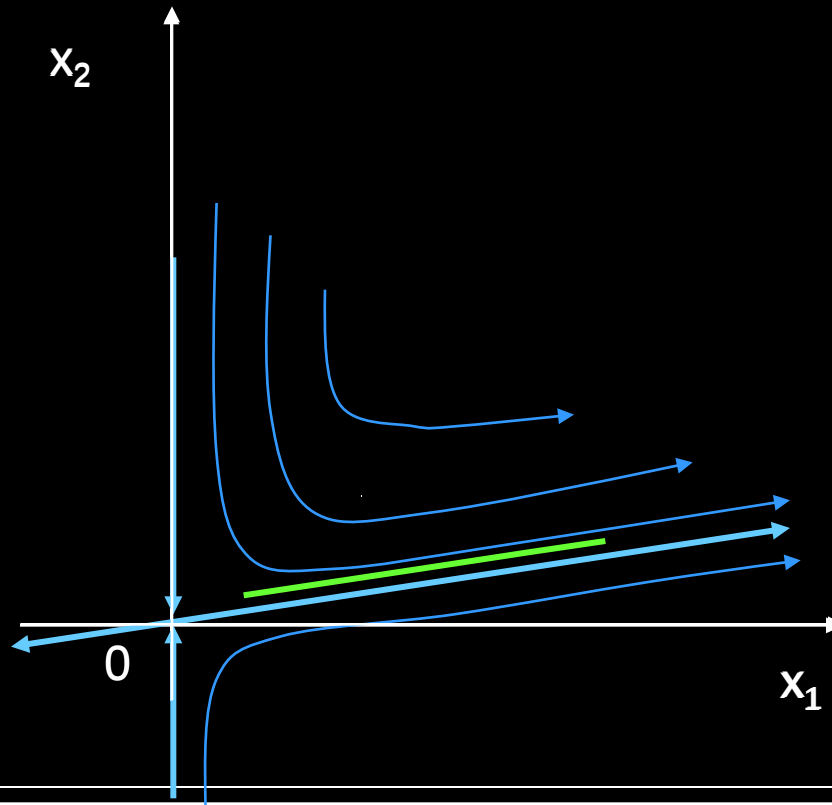
Unsuccessful IAS



投薬前 $u=0$

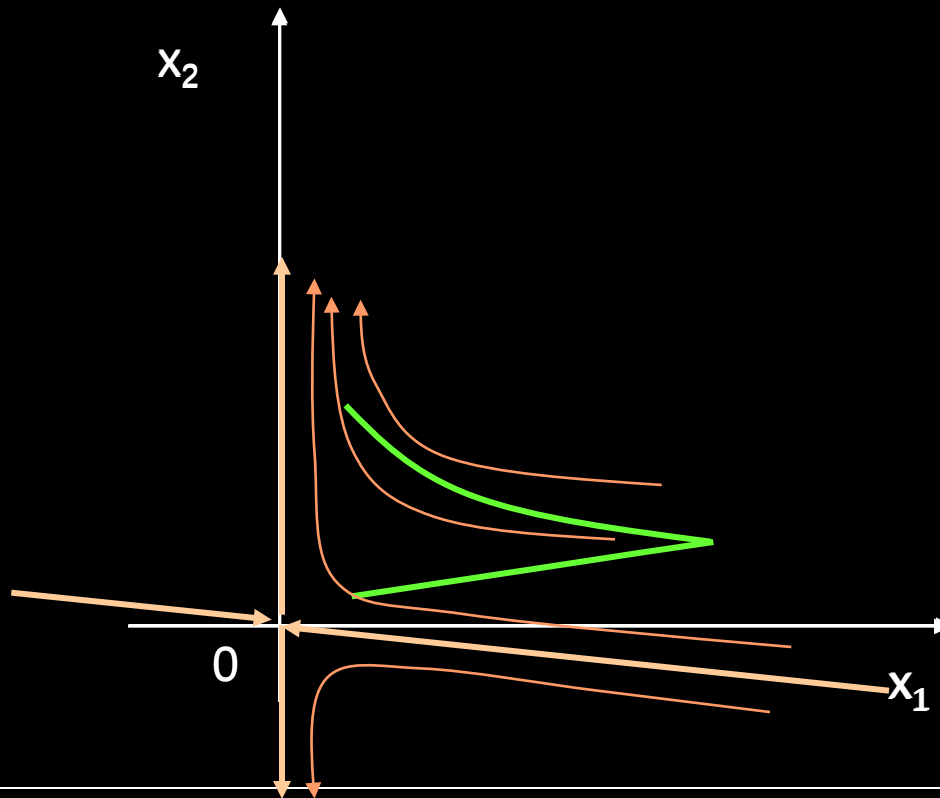
Successful IAS

- Stable limit cycle



Successful IAS

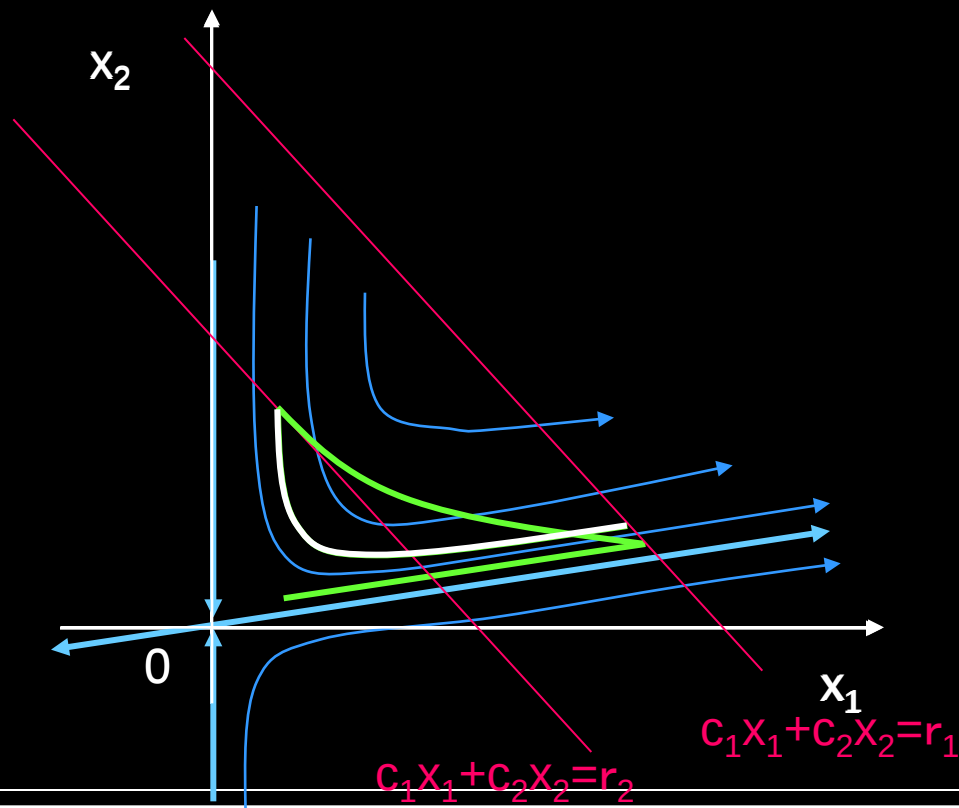
- Stable limit cycle



投薬後 $u=1$

Successful IAS

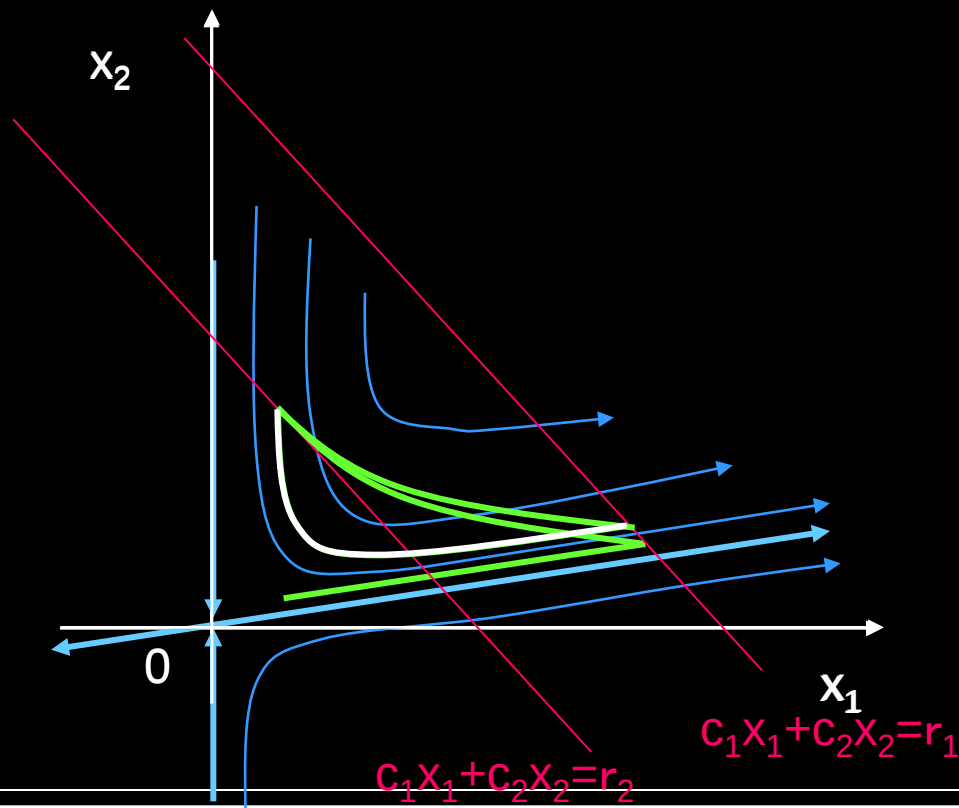
■ Stable limit cycle



投薬前 $u=0$

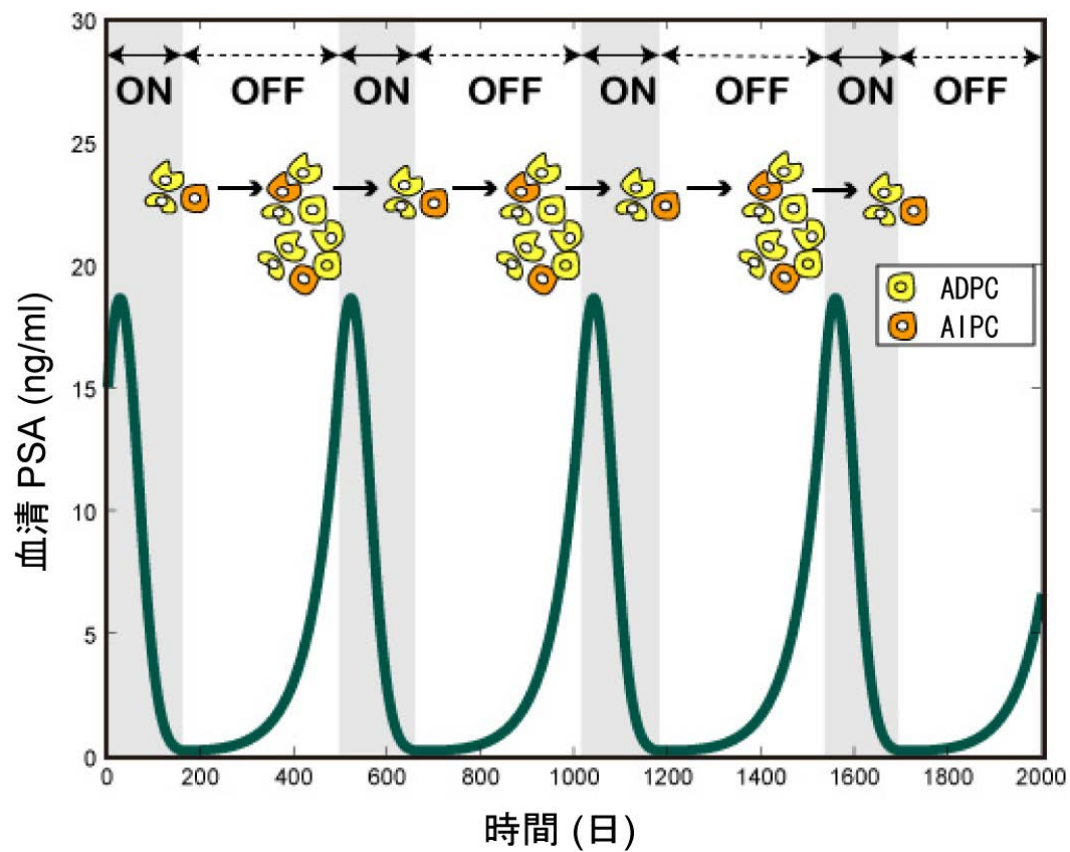
Successful IAS

■ Stable limit cycle



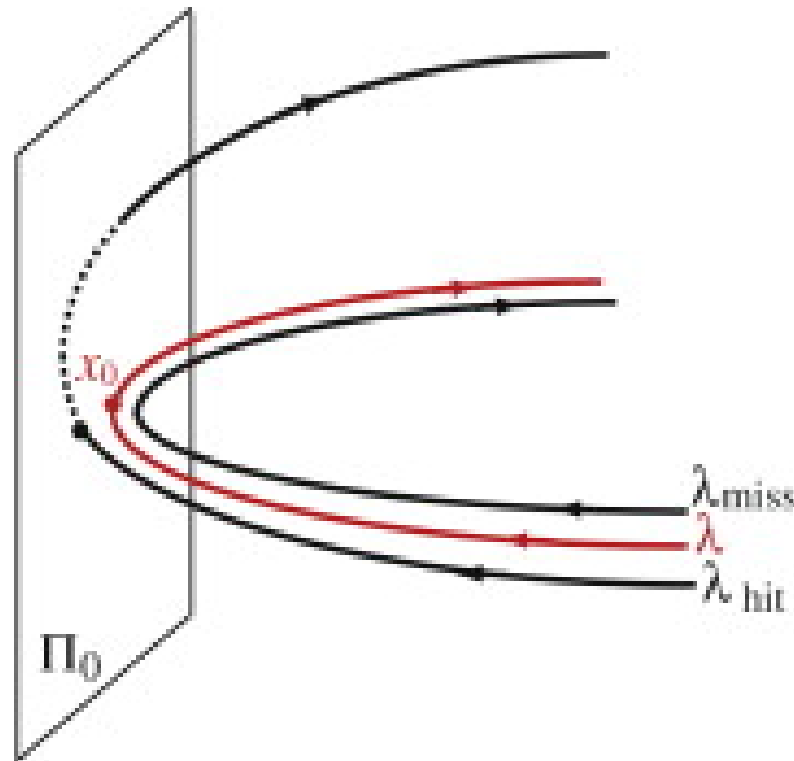
投薬前 $u=0$

間欠的内分泌療法 (IAS)



合原先生ご提供画像

合原一幸編『社会を変える驚きの数学』ウェッジ選書、2008、p.32 図16「前立腺がんの内分泌療法の経過」



† G. Tanaka, K. Tsumoto, S. Tsuji, K. Aihara, (2008) "Bifurcation Analysis on a Hybrid Systems Model of Intermittent Hormonal Therapy for Prostate Cancer", *Physica D*, 237(20): 2616-2627, p.2619 Fig.2

A grazing bifurcation point can be characterized by a trajectory tangent to the event-triggering section 0 at $x = x_0$. A trajectory hits the section Π_0 at hit $\lambda_{hit} > \lambda$ whereas it misses to touch the section at miss $\lambda_{miss} < \lambda$.

- Grazing bifurcation(G.Tanaka et al.,PhysicaD,2008)

Partial Poincaré maps with return time

$$\bar{T}_0 : \Pi_0 \rightarrow \Pi_1; \quad x_0 \mapsto \varphi_0(\tau_0(x_0), x_0)$$

$$\bar{T}_1 : \Pi_1 \rightarrow \Pi_0; \quad x_1 \mapsto \varphi_1(\tau - \tau_0(x_0), x_0)$$

Poincaré map with regard to global coordinate

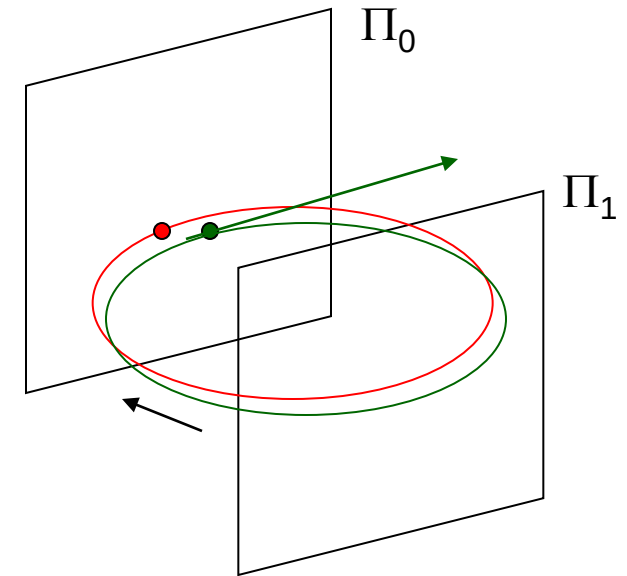
$$\bar{T} = \bar{T}_1 \circ \bar{T}_0$$

Poincaré map with regard to local coordinate

$$\bar{P} = h \circ \bar{T} \circ h^{-1}$$

Conditions of global bifurcation

$$F_g(w, \tau, \lambda) = \begin{bmatrix} \bar{P}(w, \tau) - w \\ q_0(\bar{T}(h^{-1}(w), \tau)) \\ \frac{\partial q_0}{\partial x} f_1(\bar{T}(h^{-1}(w), \tau)) \end{bmatrix} \leq 0$$



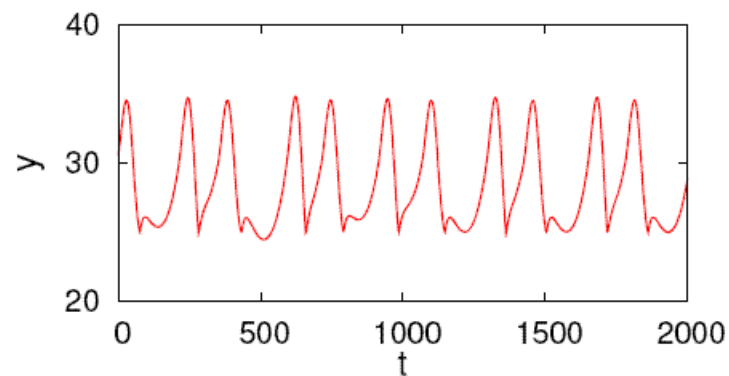
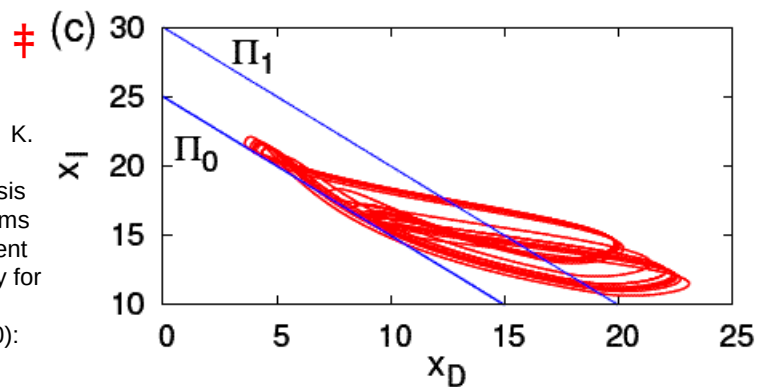
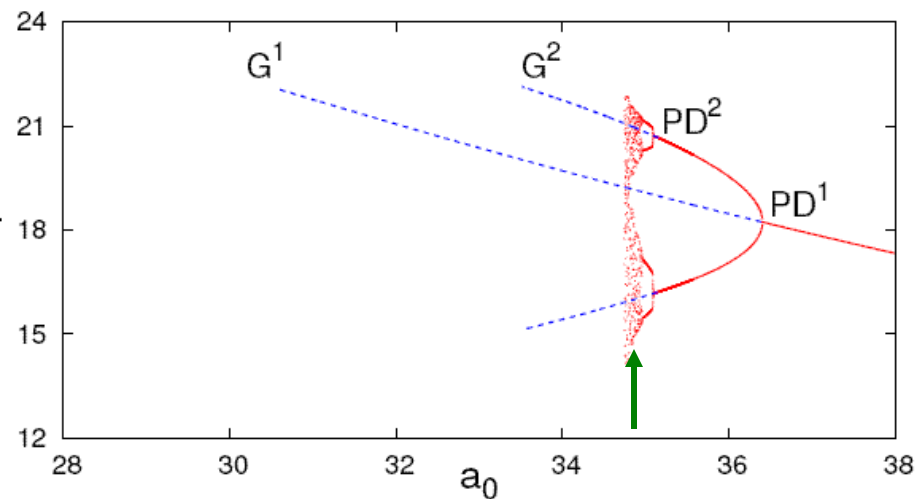
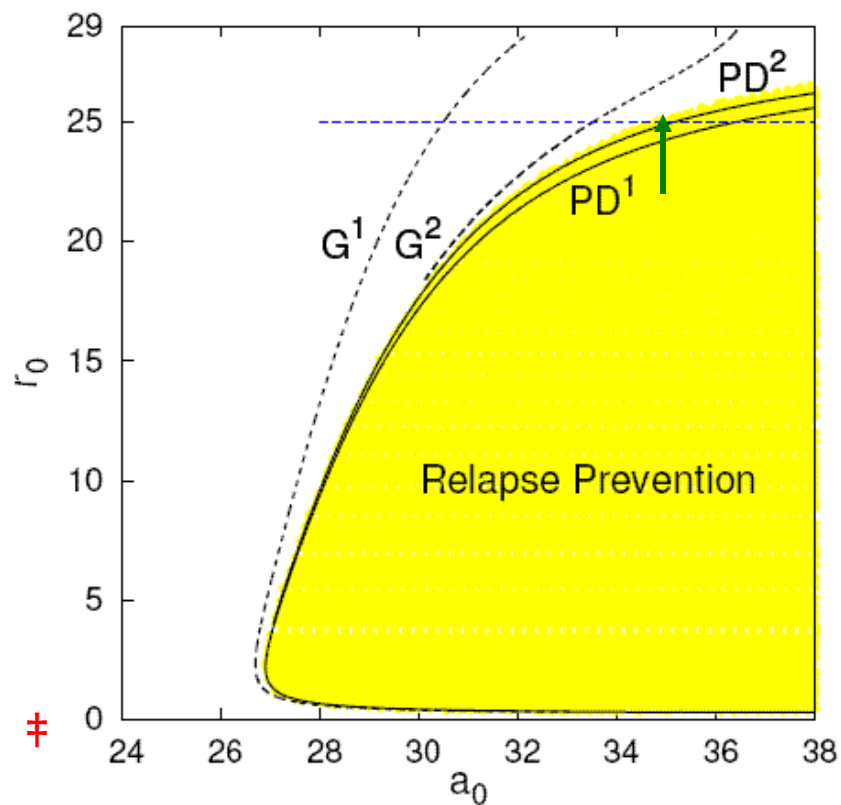
before (red) and after (green) grazing

Fixed point of Poincaré map

Intersection with the section

Tangency to the section

結果(分岐図: a_0 - r_0 平面)



G. Tanaka, K. Tsumoto, S. Tsuji, K. Aihara, (2008)
 "Bifurcation Analysis on a Hybrid Systems Model of Intermittent Hormonal Therapy for Prostate Cancer",
Physica D, 237(20): 2616-2627, Fig.4, Fig.5, Fig.6(c)

Mathematical modeling of nonlinear dynamics in prostate cancer and its application to intermittent hormone therapy

K. Aihara*, Y. Hirata*, and N. Bruchovsky**

* Univ. of Tokyo, **Vancouver General Hospital

Timeseries Data of Serum PSA for Each Patient

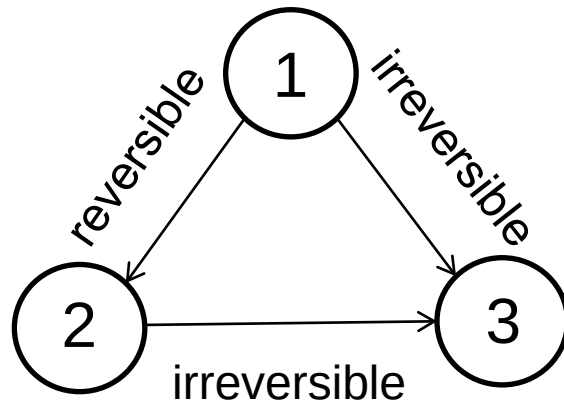


A Mathematical Model which is Fitted to the Timeseries Data

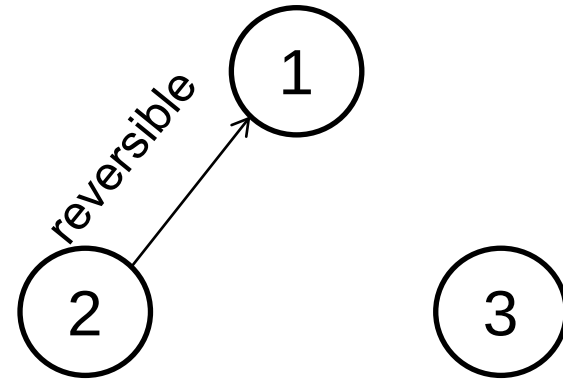


Tailor-Made Prediction and Medication of Prostate Cancer
Based on the Mathematical Model

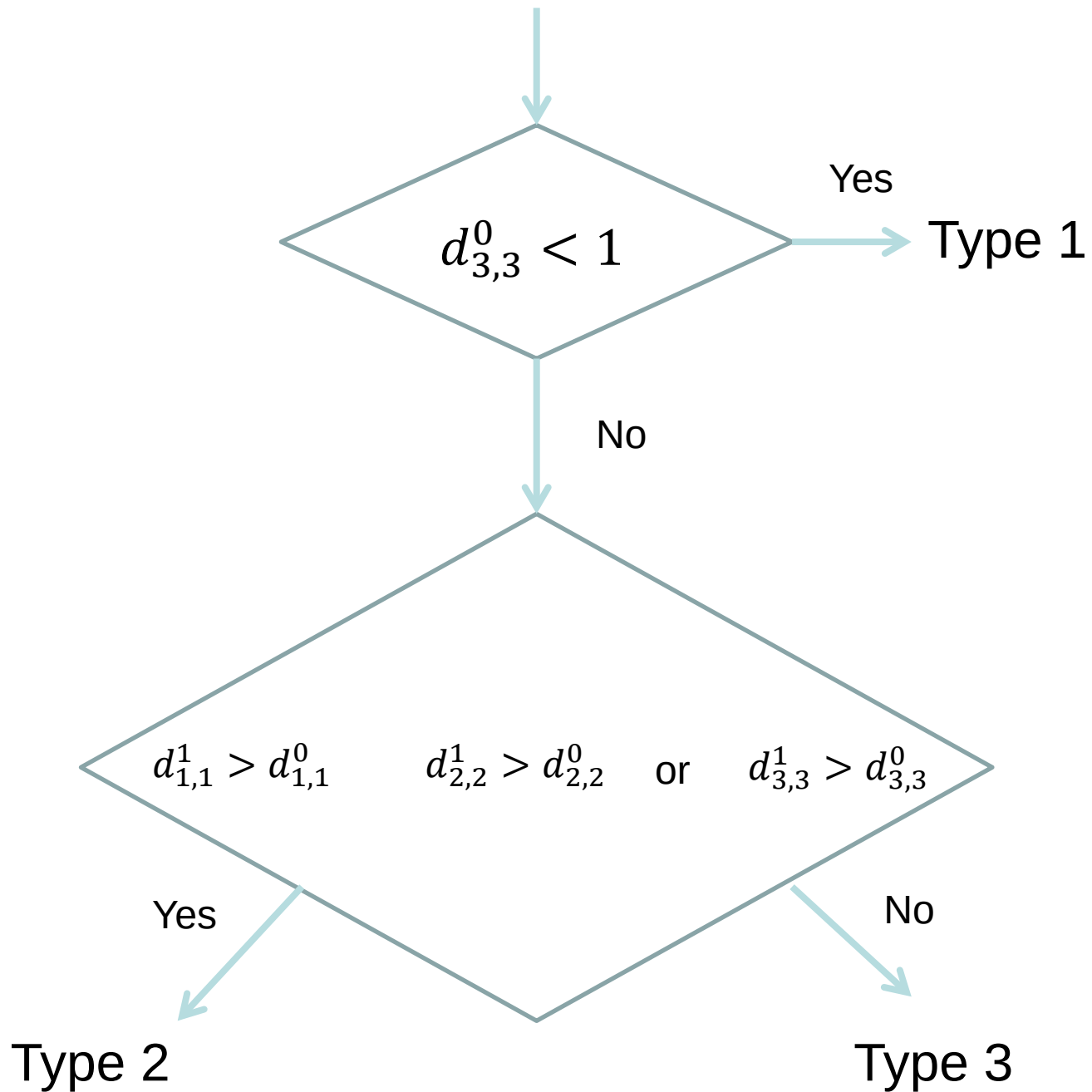
under medication



under non-medication



a schematic diagram for model with reversible and irreversible changes.



Classification

- Type1: there may exist a strategy that the cancer will not relapse under IAS.
- Type2: the cancer will eventually relapse but the non-medication periods delay the relapse.
- Type3: the cancer will relapse and IAS cannot delay the relapse.

Optimal control of prostate cancer

→ We have described the behavior of prostate cancer.

→ How to control cancer? **⇒ Optimal Control**

Cost Function

$$\begin{aligned} T &= 7 \\ \min_u \sum_{k=0}^{T-1} \{R|u(k)| + \|x(k)\|_1\} &+ 2\|x(T)\|_1 \\ u(k) &\in \{0,1\} \end{aligned}$$

R : **penalty for dosing**

- Large : reduce dosing
- Small : reduce cancer as well as possible

