

数学が拓く疾病治療： 前立腺癌の内分泌療法を例にして

合原一幸

あいはら かずゆき
東京大学 生産技術研究所

現象の背後には、数理構造が在る。プトレマイオスの天動説を嚆矢とし、ガリレオやニュートンによって近代科学の基礎的方法論の地位を築いた数理モデル解析は、最近ますますその重要性を増している¹⁻⁴。特に近年、対象が物理、化学、工学を越えて広がり、生命現象や社会・経済現象においても数理モデルが有効に活用されている。

本解説では、癌などの疾病を対象とした、数理解析にもとづく疾病の治療に関する研究を、前立腺癌の内分泌(ホルモン)療法を具体例にして紹介する。そして、臨床医の経験と勘のみでは実現不可能な個別化医療や先制・予防医療が、数学を用いることで可能になることを具体的に示すことにより、数学の新しい社会貢献の可能性を明らかにする。実際、生命システム、社会システム、経済システムをはじめとした様々な複雑系の理解、最適化、制御、予測に数学が本質的に重要な役割を果たすことが、最近の数理モデリング研究で実証的に示されてきている^{3,4}。

1 モデル疾病としての前立腺癌の 重要性と内分泌療法

本解説で主に対象にする疾病は、わが国で近年患者数が急増している前立腺癌である。前立腺は男性固有の臓器である。前立腺は男性ホルモンにより活性化されているが、前立腺癌も少なくとも発生当初はこの性質を継承している。すなわち、男性ホルモンにより活性化されて癌細胞が増殖す

る。このような性質をもつ前立腺癌細胞を男性ホルモン依存性癌細胞と呼ぶ。

この性質を逆手にとった革新的治療法が、C. Huggins らによって提案された、前立腺癌の内分泌療法である⁵。すなわち、男性ホルモンを除去することにより、前立腺癌細胞のアポトーシス(プログラムされた細胞自死)率が増加して癌細胞数が減少するという治療法である。この業績によって、Huggins は 1966 年度のノーベル生理学・医学賞を受賞している。

この内分泌療法とならんで前立腺癌のもうひとつの特筆すべき特徴は、PSA (Prostate-Specific Antigen: 前立腺特異抗原) という極めて鋭敏で高性能のバイオマーカーの存在である。さらに、この PSA には、通常の血液検査でその値を容易に計測することができるという大きな利点もあるため、前立腺癌の状態を観察するために広く利用されている。

前立腺癌の内分泌療法はたいへん効果的で、多くの患者において、この内分泌療法を開始すると比較的短期間で PSA 値が正常値にまで大きく低下する。わが国で主として行われている内分泌療法は、この PSA 値低下後も内分泌療法を長期間継続する継続的内分泌療法である。この継続的内分泌療法により前立腺癌細胞がすべて消滅すれば治療の成功であるが、一般にはたとえゲノムが同一の細胞群であっても一部の細胞は生き残る。この性質を「パーシステンス」と呼ぶ⁶。継続的内分泌療法では、このしぶとく生き残った前立腺癌細胞が、低濃度男性ホルモンの環境下に長期間置かれることになるため、その環境に次第に適応し最終的に遺伝子変異を起こしてこのような環境下

Medical Treatment of Diseases Based on Mathematics:
An Example of Hormone Therapy for Prostate Cancer
Kazuyuki AIHARA

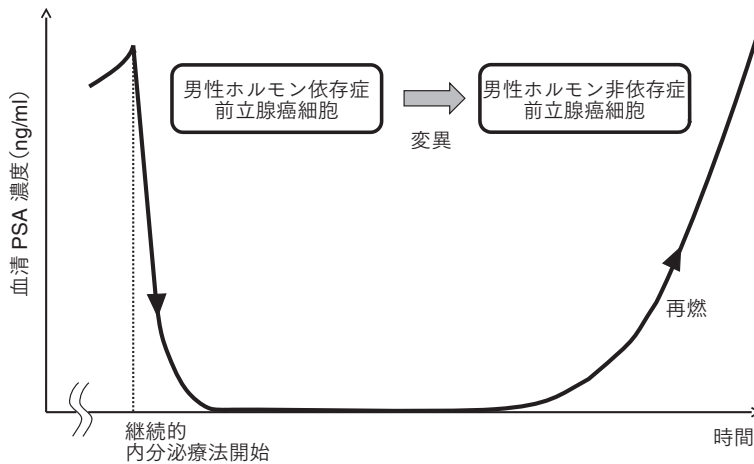


図1—継続的内分泌療法下でのPSA値時間変化の概略図

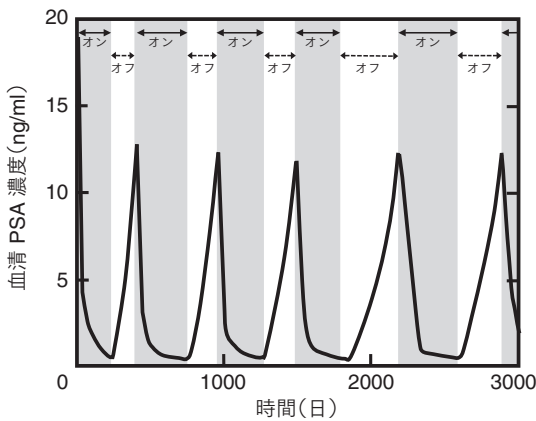


図2—間欠的内分泌療法下でのPSA値時間変化の模式図⁹⁾

でも増殖できる、やっかいな男性ホルモン非依存性癌細胞へと変化する。すなわちこの変異した癌細胞は男性ホルモンを除去した環境下で増殖するため、たとえ内分泌療法を継続していても増殖してしまう。その結果PSA値も再び上昇する。これを再燃(一種の再発)と言う(図1)。これが継続的内分泌療法の欠点である。

そこでこの継続的内分泌療法の問題点を克服することを期待して提案されたのが、間欠的内分泌療法である⁷⁾。これは、内分泌治療期間(オン期間)中にPSA値が十分低い下のしきい値 y_l まで下がれば治療を中断し、治療休止期間(オフ期間)中にPSA値が増加して上のしきい値 y_u に達すれば治療を再開するということをくり返す、つまり間欠的にのみ内分泌治療を行う治療法である(図2)。

この間欠療法では、治療休止期間中は治療薬が不用でかつ内分泌療法による副作用も軽減されて患者のQOLが向上する。また、再燃を遅らせさらには防ぐ効果も期待されている。

前立腺癌という疾病は、内分泌療法という通常の抗癌剤治療と比べて副作用の少ない優れた薬物療法が適用できる上に、PSA値の時系列データを用いて、治療効果、さらには3節で述べるような数理モデルの良さ、例えば予後予測能力を定量的に評価することが可能になるという大きな利点を有している。したがって、前立腺癌は、数理モデルにもとづく先端医療を考えるための最適な「モデル疾病」となっている。すなわち、前立腺癌を対象にすれば、定量的で詳細な数理研究によってこれまでになく新しい治療法を考案することができる。そしてそうやって得られた治療法は、数学的であるが故に他の疾病へも広く応用展開できる可能性を秘めている(図13も参照)。

2 前立腺癌内分泌療法の数理モデルとそのダイナミクス

前節で述べた前立腺癌の内分泌療法をブロック図で表現すると図3のようになる。変数 u は治療の有(オン)無(オフ)を表すもので、 $u=1$ は内分泌治療中であること、 $u=0$ は治療休止中であることを各々意味する。治療の有無に応じて、男性ホ

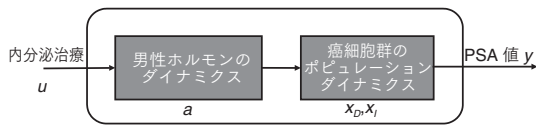


図3—前立腺癌内分泌療法のブロック図⁸

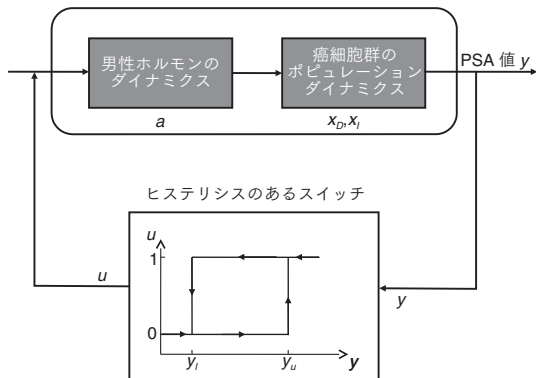


図4—前立腺癌・間欠的内分泌療法のブロック図

ルモン濃度 a が変化し、その結果、男性ホルモン依存性癌細胞のポピュレーション x_D と男性ホルモン非依存性癌細胞のポピュレーション x_I が変化する。そして、その増減の変化の様子を PSA 値 y として観測することになる。

間欠的内分泌療法を同様にブロック図で表すと、図4のように制御理論的にはヒステリシスのあるスイッチを介した単純なフィードバック制御となる。すなわち、治療中 ($u=1$) には PSA 値 y が減少し y_l まで下がると治療を休止 ($u=0$) する。一方、治療休止中 ($u=0$) には PSA 値 y は増加し y_u まで達すると治療を再開 ($u=1$) する。

前立腺癌内分泌療法のいくつかの数理モデルがこれまでに提案されてきている⁸⁻¹¹が、以下図3, 4の内分泌療法のダイナミクスを、出田亜位子らと構築した単純な数理モデルで記述してみよう⁹。

まず、男性ホルモン濃度 a の変化を次式で表す。

$$\frac{da(t)}{dt} = -\gamma(a(t) - a_0) - \gamma a_0 u(t), \quad (1)$$

ここで、 γ は減衰定数、 a_0 は男性ホルモン濃度の正常値である。治療中は $u(t)=1$ なので、 $a(t) \rightarrow 0 (t \rightarrow +\infty)$ 、治療休止中は $u(t)=0$ なので、 $a(t) \rightarrow a_0 (t \rightarrow +\infty)$ となる。

癌細胞群 x_D, x_I のポピュレーションダイナミク

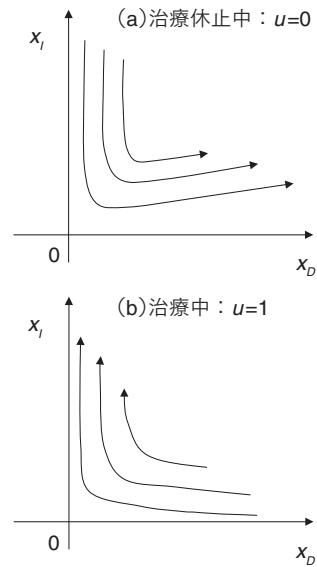


図5—内分泌療法の(a)治療休止中および(b)治療中のベクトル場の概略図

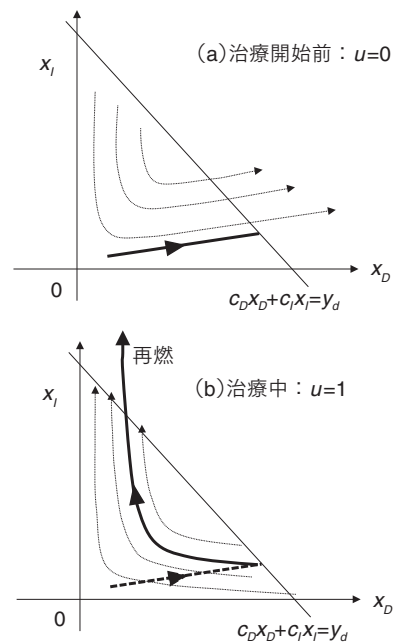


図6—継続的内分泌療法の(a)治療開始前 ($u=0$) と (b) 治療中 ($u=1$) の解軌道の概略図

スは、単純化すると次式で表される。

$$\frac{dx_D(t)}{dt} = (d_D(a(t)) - m(a(t)))x_D(t), \quad (2)$$

$$\frac{dx_I(t)}{dt} = m(a(t))x_D(t) + d_I(a(t))x_I(t), \quad (3)$$

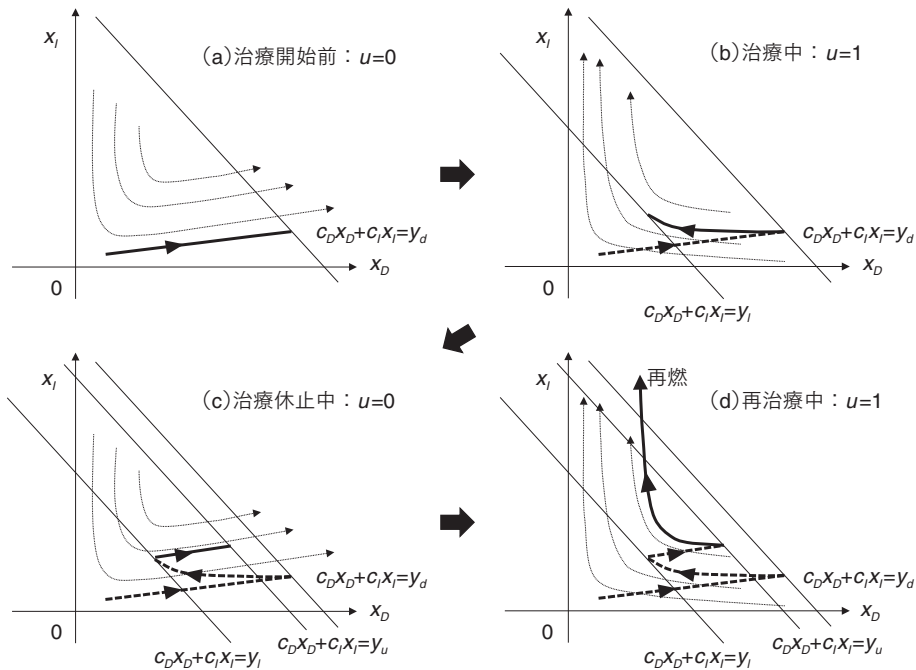


図7—間欠的内分泌療法(失敗例)の解軌道の概略図

ここで、 $d_D(a(t))$, $d_I(a(t))$ は各々男性ホルモン依存性癌細胞、男性ホルモン非依存性癌細胞のポピュレーションの変化率(増殖率-アポトーシス率)、 $m(a(t))$ は男性ホルモン依存性細胞が突然変異を生じて男性ホルモン非依存性癌細胞へと変わる変異率である。また、PSA 値は簡単のため下記で表されるとする。

$$y(t) = c_D x_D(t) + c_I x_I(t), \quad (4)$$

ここで、 c_D, c_I は正値定数である。

図5に(a)内分泌治療休止中および(b)治療中の (x_D, x_I) 状態空間でのベクトル場の模式図を各々表す。治療していない時(図5(a))は、主として男性ホルモン依存性癌細胞のポピュレーション x_D が増大する。一方、治療中(図5(b))は x_D は減少するが長期的には突然変異によって男性ホルモン非依存性癌のポピュレーション x_I が増大する。すなわち、治療しなければ x_D が爆発的に増加し、治療すれば x_I が爆発的に増大する。 x_D も x_I も癌細胞なので、どちらも増大しては困るが、図5(a)と(b)はともに、どちらかが増大してしまう不安定なダイナミクスである。したがって、間欠的内分泌療法の数学的ポイントは、図5(a), (b)の2

つの不安定なベクトル場を切り替えることにより、このシステムを全体として安定化できるか否かという問題である。ここで、治療休止中(図5(a))に x_I が減少するのは、低濃度男性ホルモン環境に適応した男性ホルモン非依存性癌細胞は逆に正常濃度男性ホルモン環境に対して脆弱性を示すなどの理由のためである^{9, 12}。

まず、継続的内分泌療法下での解軌道の概略図を図6に示す。治療開始前は $u=0$ に対応するので、前立腺癌発生後、状態は図5(a)のベクトル場に従って、図6(a)の矢印付きの太い実線のように変化する。前立腺癌診断時のPSA 値を y_d とすると、その後、内分泌療法を開始すればベクトル場は図5(b)に変わるので、解軌道は図6(b)のようになる。すなわち、最初 x_D が減少するが遺伝子の突然変異によって次第に x_I が増大して、再燃を生じてしまう。

これに対して、間欠的内分泌療法の場合の解軌道の概略図を図7に示す。図7(a), (b)までは図6と同じであるが、PSA 値が y_l まで減少すると治療を休止するので、図7(c)に示すようにベクトル場は再び図5(a)に戻るため、同図の矢印付

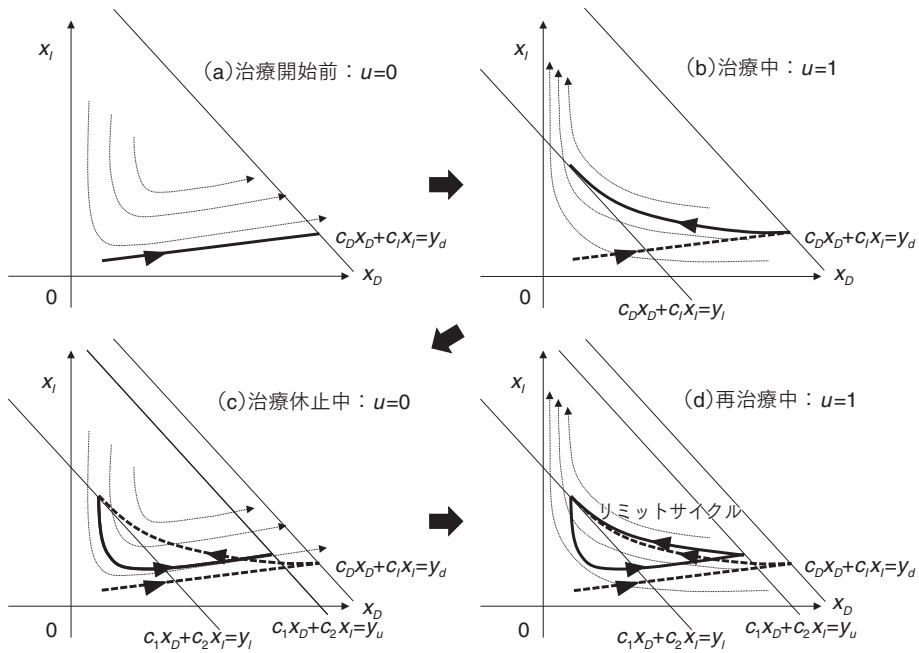


図8—間欠的内分泌療法(成功例)の解軌道の概略図

きの太い実線のように変化し PSA 値が増加して y_u に達する。そうすると治療を再開するためベクトル場は図 5(b) に戻り軌道は図 7(d) のようになる。この場合 3 回の切り替えを経て再燃を生じている。すなわち、間欠的内分泌療法が失敗した例である。

ここで注意すべき点は、治療を再開する上のしきい値 y_u と治療を休止する下のしきい値 y_l は臨床医が決定できるということである。そこでこれらの値をうまく設定した場合の解軌道の概略図を図 8 に示す。図 5(a),(b) の 2 つの不安定なベクトル場の切り替えをくり返すことで、解軌道は安定なリミットサイクル(周期解)に収束している(図 8(d))。したがって、治療の再開、休止をくり返すだけで、 x_D も x_I も有限の値に抑え込んで前立腺癌と共存することができる。これが間欠的内分泌療法が成功する場合の数理的メカニズムである。このようにベクトル場が切り替わるシステムは一般にハイブリッド力学系と呼ばれ、近年活発に研究されている¹¹⁾。

3 PSA 時系列データを用いた実用的数理モデル構築

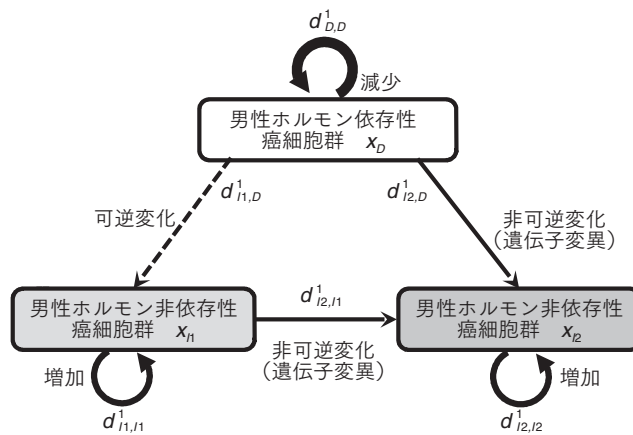
間欠療法が成功するからくりは図 8 に示した通りであるが、間欠療法下で実際に計測された患者の PSA 時系列データの変動特性を定量的に再現するためには、図 9 に示すように変数をもう 1 つ増やすことが必要である¹⁰⁾。すなわち、遺伝子突然変異による非可逆な変化の前に、広義のエピジェネティックな変化などの遺伝子変異を伴わない可逆な変化を生じることが予想される。図 9 にもとづいて平田祥人らと定式化した、間欠的内分泌療法下での癌細胞群のポピュレーションダイナミクスに関するモデルを次式に示す¹⁰⁾：

内分泌治療期間中：

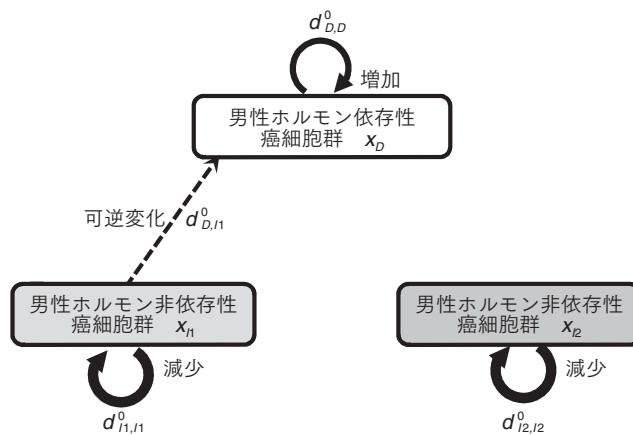
$$x(t) = \begin{pmatrix} d_{D,D}^1 & 0 & 0 \\ d_{I1,D}^1 & d_{I1,I1}^1 & 0 \\ d_{I2,D}^1 & d_{I2,I1}^1 & d_{I2,I2}^1 \end{pmatrix} x(t-1). \quad (5)$$

治療休止期間中：

$$x(t) = \begin{pmatrix} d_{D,D}^0 & d_{D,I1}^0 & 0 \\ 0 & d_{I1,I1}^0 & 0 \\ 0 & 0 & d_{I2,I2}^0 \end{pmatrix} x(t-1). \quad (6)$$



(a) 内分泌治療(オン)期間中



(b) 治療休止(オフ)期間中

図9 間欠的内分泌療法下での前立腺癌細胞の状態変化の模式図

ここで $x(t) = (x_D(t), x_{n1}(t), x_{n2}(t))$, $x_D(t)$, $x_{n1}(t)$, $x_{n2}(t)$ は、時間 t での男性ホルモン依存性癌細胞群、可逆変化(広義のエピジェネティックな変化、すなわち遺伝子変異を伴わない細胞特性の変化)を起こした男性ホルモン非依存性癌細胞群、不可逆変化(遺伝子変異)を起こした一番厄介な男性ホルモン非依存性癌細胞群のポピュレーションを各々表す。また t は、臨床医にわかりやすいように1日を単位とした離散時間で表してシステムを差分方程式で記述した。 $d_{D,D}^1$ などは各癌細胞群のポピュレーションの変化率(対角成分)や異なるポピュレーション間の変化率(非対角成分)である。

式(5)、(6)の各パラメータ値を個々の患者から

得られたPSA時系列データを用いて推定することによって、個々の患者の特性にテラーモードに合わせた個別化数理モデルが得られる。その例を図10に示す。この場合2周期半の間欠療法期間のPSA時系列データを用いて数理モデル(5)、(6)のパラメータ値をテラーモードに推定した。1点鎖線以降は、このようにして得られた数理モデルをフリーランさせて実際のPSA計測データと比較したものである。ここで、実線は数理モデルの振る舞い、黒丸は実際の血清PSA計測値を表す。この数理モデルは、PSA時系列データの変化を再現できるのみならず、2年近い将来の変化も定量的に予測できることがわかる。

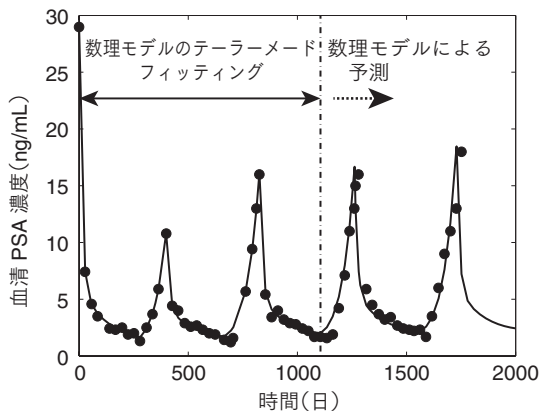


図 10—間欠療法数理モデルと臨床データとの比較
文献 10 をもとに作成。

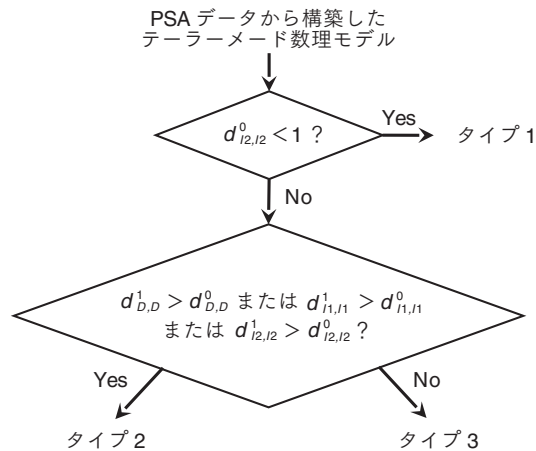


図 11—患者のタイプ 1, 2, 3 への分類

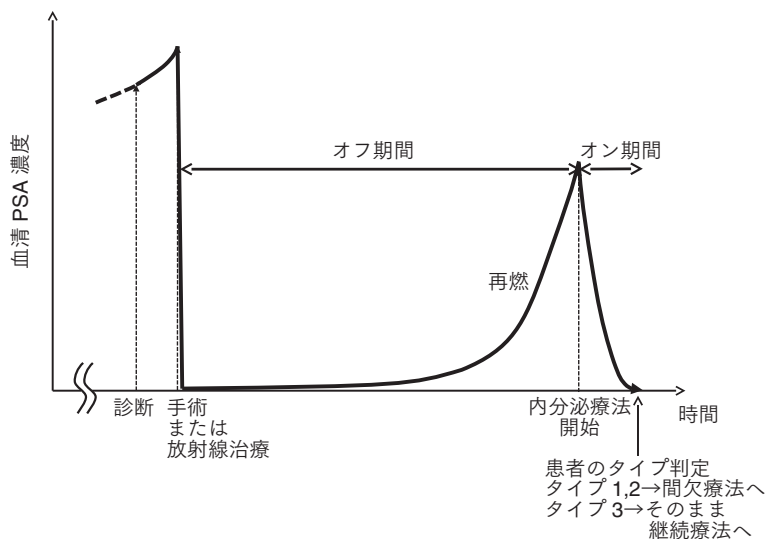


図 12—前立腺癌の治療スケジューリング案

定量的記述能力をもったこの数理モデルを用いると、図 11 に示すように、パラメータ値に応じて前立腺癌患者を 3 つのタイプに分類することが可能である¹⁰。まず、タイプ 1 では、間欠療法によって少なくとも理論的に再燃を防ぐことができる。タイプ 2 では、間欠療法を用いても再燃を防ぐことはできないが、継続療法よりも再燃を遅らせることができる。重要なのはタイプ 3 の患者も存在することである。タイプ 3 の場合は、治療休止中に一番厄介な x_2 は減少せず、かつ各癌細胞ポピュレーションの増加率はすべて治療休止中に治療中よりも小さくはならないため休止期

をはさむ意義がなく、間欠療法よりも継続療法のほうが有効であり間欠療法を用いてはならない。

図 12 に筆者が現時点で最適ではないかと考えている、前立腺癌の長期治療スケジュール案を示す。患者の年齢にもよるが、まず最初の治療としては、手術や放射線治療のような根治が期待できる治療が第一選択となろう。この根治治療後、PSA を定期的に継続観測する。PSA が低い値を保っていれば、追加治療は通常不要である。もし、PSA 値が次第に増加して再燃を生じ設定したしきい値に達すれば、そこから内分泌療法を開始する。ここまでの期間は間欠療法のオフ(治療休止)期

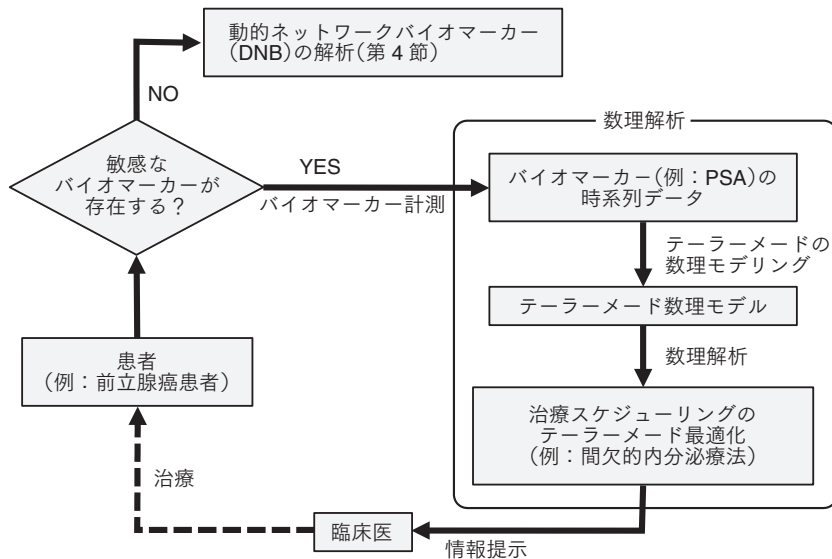


図 13—前立腺癌の数理モデルにもとづくテーラーメイド間欠的内分泌療法とその一般化

間に対応するので、この期間の PSA 時系列データを用いて式(6)のパラメータ値を推定する。最初の内分泌治療開始後は、ほとんどの患者で PSA 値が減少する。PSA 値が十分下がるまでの期間の PSA 時系列データを用いて、式(5)の間欠療法オン(治療中)期間の数理モデルのパラメータ値を推定する。これにより、テーラーメイドな数理モデルが完成するので、図 11 に従って、患者のタイプを分類することができる。その結果、タイプ 3 の場合は継続的内分泌療法として内分泌治療をそのまま続ける。他方で、タイプ 1, 2 の場合は、テーラーメイド数理モデルを用いた最適な間欠的内分泌療法へと移行する。

なお、この数理モデリングにもとづくテーラーメイド間欠療法は、PSA のように鋭敏で定量的なバイオマーカーと内分泌療法のようにたいへん有効な治療法が存在し、かつその治療法を長期間継続するとその治療に対して抵抗性や耐性を生じる疾病には、広く一般化できると思われる(図 13)。ただし、PSA のような優れたバイオマーカーを様々な疾病に対して発見するのは容易ではない。そこで、最後に次節で、そのような場合にも対処するための、まったく新しいバイオマーカーの概念を紹介しよう。

4 動的ネットワークバイオマーカーと未病治療

バイオマーカーは、一般に疾病状態と健康状態を定量的に識別することを目的としている。これに対して、健康状態から疾病状態への状態遷移(疾病前状態もしくは未病状態)、すなわち病態悪化の予兆を早期に検出することを目的として陳洛南らと提案したのが、動的ネットワークバイオマーカー(DNB: Dynamical Network Biomarkers)である^{13~15}(図 14(a))。この DNB により、「もうすぐ発病すること」を発病前に検出することが可能となった。

DNB 理論は、2つのアトラクタ(体の安定状態)の存在を仮定する(図 14(b))。一つ目は、健康状態のアトラクタである。健康状態にある時、過労や睡眠不足などの摂動で多少体調を崩しても、休息をとれば元の健康状態に戻るため、確かにアトラクタ的であり、高い安定性を有している。他方で、たとえば癌に罹患するとその状態から健康状態に戻すのは、たいへん困難な治療を必要とするため、疾病状態も残念ながらアトラクタ的であることがわかる。

上記を仮定すると、発病というのは健康状態アトラクタから疾病状態アトラクタへの一種の分岐

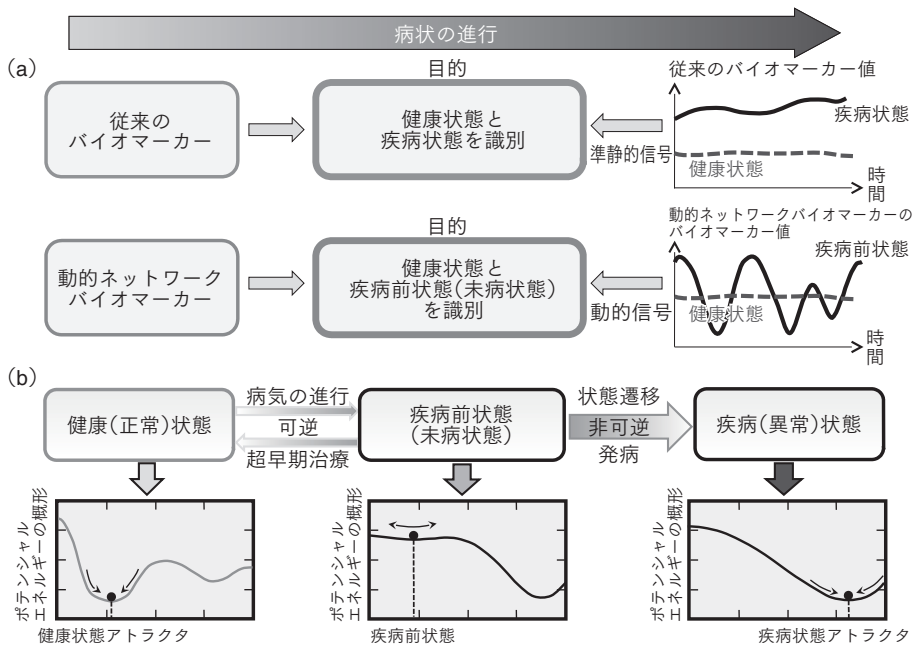


図 14—動的ネットワークバイオマーカーの概念³

現象であるため、この分岐の予兆が検出できれば、もうすぐ発病することを発病前に知ることができる。実はこのような分岐現象の予兆を検出するための早期警戒信号は、非線形システムで広く研究されている¹⁶。DNBはこの概念を遺伝子ネットワークのような複雑な生体ネットワークの分岐現象に拡張したものである。

特に最近、遺伝子発現量データをはじめ様々な生体ビッグデータが計測できるようになっている。DNB解析によって、これらのビッグデータから発病の引き金を引く因子群をモデルフリーに、すなわち数理モデルを仮定せず計測データの解析のみで取り出すことができるため、今後DNB解析と生体ビッグデータを組み合わせることによって、様々な疾病を発病前の“未病”状態で検出して、超早期の先制・予防治療を実現することが期待される。また、疾病状態から健康状態へ戻す治療と、未病状態から健康状態へと戻す治療は、原理的に異なる可能性が高く、治療法や薬などもこれらの未病治療に向けて、あらたに開発する必要があるものと思われる。

さらに、このDNBの概念自体は様々な複雑ネ

ットワークの不安定化の予兆を検出するための一般理論になっているため、細胞分化、大量の再生可能エネルギーを導入し過ぎた電力ネットワークの不安定化、交通流の渋滞発生、経済システムの不安定化などの様々な予兆検出やその不安定化メカニズムの数理研究にも応用できる可能性がある。このように、ある問題の解決のために構築した手法が、分野横断的に他のまったく異なる分野における同型の問題に応用できるのが、普遍性・抽象性を有する数学研究の大きな魅力である。

結び

本解説では、前立腺癌という「モデル疾病」の内分泌療法を例として、数学が拓く新しい疾病治療に関して説明した。この例に限らず数学のもつ普遍性・抽象性とそれにもとづく分野横断性は、医学以外にも様々な分野で画期的な方法論を提供するポテンシャルを秘めている³。今後数学が様々な複雑問題の解決によって、社会に大きく貢献していくことを期待したい。

文献

- 1—丹羽敏雄: 数学は世界を解明できるか——カオスと予定調和, 中公新書(1999)
- 2—三村昌泰編: 現象数理学入門, 東京大学出版会(2013)
- 3—合原一幸編著: 暮らしを変える驚きの数理工学, ウェッジ(2015)
- 4—K. Aihara et al. eds.: Analysis and Control of Complex Dynamical Systems: Robust Bifurcation, Dynamic Attractors, and Network Complexity, Springer(2015)
- 5—C. Huggins & C. V. Hodges: Cancer Res., **1**, 293(1941)
- 6—S. V. Sharma et al.: Cell, **141**(1), 69(2010)
- 7—赤倉功一郎 編: 前立腺癌の間欠的内分泌療法——導入の手引きと最適なプロトコール, メジカルビュー社(2005)
- 8—T. L. Jackson: Discrete Cont. Dyn. Syst. Ser. B, **4**(1), 187(2004)
- 9—A. M. Ideta et al.: J. Nonlinear Science, **18**, 593(2008)
- 10—Y. Hirata et al.: J. Theor. Biol., **264**(2), 517(2010)
- 11—K. Aihara ed.: Theory of Hybrid Dynamical Systems and its Applications to Biological and Medical Systems, A Theme Issue of Philosophical Transactions of the Royal Society A, **368**(1930)(2010)
- 12—J. Kokontis et al.: Mol. Endocrinol., **12**(7), 941(1998)
- 13—L. Chen et al.: Scientific Reports, **2**, 342(2012)
- 14—R. Liu et al.: Scientific Reports, **2**, 813(2012)
- 15—M. A. Dahlem et al.: Cephalalgia, **35**(7), 627(2015)
- 16—M. Scheffer: Critical Transitions in Nature and Society, Princeton University Press(2009)