

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

前立腺がん細胞の増殖ダイナミズムを数式モデル化し、それを基に新しいホルモン療法のプロトコルを模索する試みが進んでいる。共鳴した専門医とともに臨床評価に向けた動きもでてきた。成功すれば、化学療法のレジメン作りや集学的ながん治療のデザインにも波及しそうだ。

第98回日本泌尿器科学会総会3日目——。会場となった盛岡市民文化ホール大ホールは泌尿器医らで埋め尽くされ、驚きと興奮とある種の戸惑いに包まれていた。この日教育講演の演壇に立ったのは東京大学生産技術研究所教授で数理工学を専門とする合原一幸氏。工学部を卒業し、一貫して応用数学を追究してきた数学者だ。当然のことながら医籍はない。演題は「数理モデルに基づくテララーメード前立腺癌内分泌療法」。前立腺がん細胞の増殖ダイナミズムを数式モデル化し、それを基に新しいホルモン療法のプロトコルを模索するという大胆な試みだ。

NHK テレビで紹介されるなど応用数学研究では著名な存在である合原氏の講演を聴くだけのために「京都から駆けつけた」という参加者もいた。一方で前立腺がん治療の成否を数学モデルで管理するという試みについて、日ごろ

この病気の複雑な病態に手を焼いている現場医師からは、「机上の仮説に過ぎないのではないか」という質問も飛び出した。合原氏は、「そうした疑問はいろいろなモデルを作ってすべて検証している」と受け流した。

司会を務めた防衛医科大学校教授の浅野友彦氏は、「驚くべきことに、合原氏のモデルはホルモン療法で変動するPSA（前立腺特異抗原）の値だけで作られている。ゲノムの情報も必要としない」と紹介したが、半信半疑というのが多くの参加者に共通する感想だったのではないかと。しかし方程式が理解できなくても心配はいらない。「患者の簡単なデータを入力するだけで、1人ひとりのがんのモデルを作ることができるソフトが完成間近」であることを合原氏は明らかにした。「ただし、作成している会社が医療分野ではまったくの素人なので、市販など利用の仕方がよくわからない」とも述べ、会場の笑いをさそった。

しかし聴衆の1人として会場にいた東京厚生年金病院泌尿器科部長の赤倉功一郎氏はこれを聞いて驚いた。

「合原先生のソフト作成がそこまで進んでいたとは知らなかった」

赤倉氏と合原氏は過去に共同研究のために厚生労働省の科研費を申請した仲だ。テーマはずばり、「前立腺がん内分泌療法におけるテララーメード診断・診療アルゴリズムの開発」。前立腺がん患者のデータを入力することによって再燃防止のために最適な治療スケジュールを自動的に算出するアルゴリズムを作るという野心的な試みだったが、残念ながら採択されなかった。しかし合原氏の研究チームは、独自にモデルを開発、さらに専門知識がなくてもモデルが作れるソフトの開発を続けていたのだ。

間欠内分泌療法は眠れる巨人

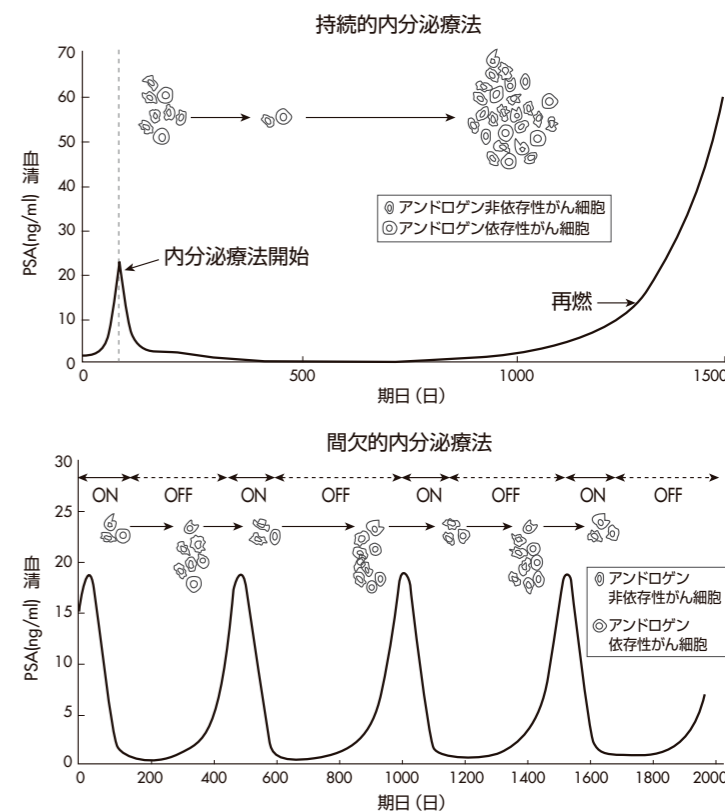
ホルモンを使って進める前立腺がんの内分泌療法は当初は有効であっても、時間経過とともに治療抵抗性となることが多い。そこで持続的に内分泌療法を行う代わりに間欠的な治療で、男性ホルモン依存性がより長期間維持する作戦が提唱された。これを間欠的内分泌療法といい、赤倉氏はその提唱者の1人で1993年にCancer誌に論文を発表している(図1)。

ところが実際に間欠的内分泌方法と持続的内分泌療法とを比較した臨床試験では、予後に差がないという結果になることが多かった。予後に差はなくても薬剤の使用量が抑えられ、患者のQOLや医療経済の点で間欠内分泌療法が優れていると判断され、欧州では標準治療として推奨されている。だが、これでは間欠的内分泌療法の真価が評価されたとはいえない。

本来最も重視されるべき予後において本当に持続療法と間欠療法は同等なのだろうか。

予後に差がつかないのは、治療法本来のポテンシャルとは別に無作為化比較対照臨床試験では、間欠内分泌療法のパワーが検証できないからかも知れない。赤倉氏は、「間欠内分泌

図1● 前立腺がんの内分泌療法の経過



療法におけるテストステロンの回復には個人差が大きく、症状やPSAの変化も患者により異なる。こうした患者たちを無作為化すれば、間欠と持続との差が見えなくなっても不思議ではない」と力説する。前立腺がん内分泌療法において間欠療法は眠れる巨人である可能性がある。

がん細胞のダイナミズムを数式化する

合原氏のモデルはアンドロゲン依存性細胞と非依存性細胞の増殖モデルを作成し、PSA変動のみに着目して間欠療法をデザインするというもの。もしこのモデルを臨床試験のアームに使うことができれば、間欠内分泌療法本来の力を持続内分泌療法と比較することができるかもしれない。

例えば、前立腺がんの特定の病期の患者群をくじ引きで2群に分け、1群には持続治療をもう1群については合原氏の数理的手法で解析し、患者個人の特性に合致した間欠療法の



東大生産技術研究所教授の合原一幸氏

治療プロトコルを作成する。エンドポイントは統一するが、間欠アームのプロトコルは「1人ひとりの特性に合わせたオーダーメイドのプロトコル」という点で“そろえる”。そうした2群を比較することによって、PSA再燃をエンドポイントに試験を組むことができればよいはずだ。

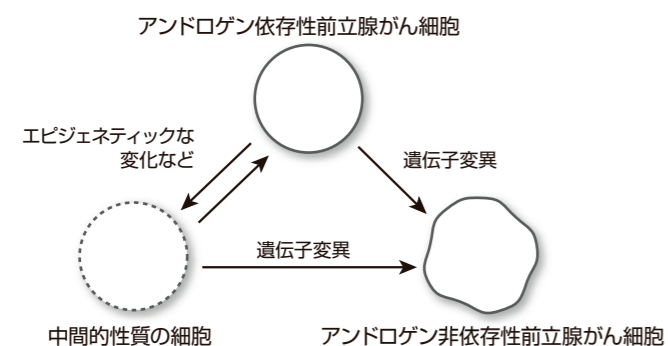
現在のところ合原氏のモデルはカナダのデータをもとにしているため、人種差を考えると日本人のデータでバリデーションをかける必要があるものの、「それは難しい作業ではない」と赤倉氏は指摘する。しかし、赤倉氏にも理解できない点がある。「合原先生のモデルはテストステロンの変動を一切考慮せずに、PSA値の変動のみを頼りにしている。それで、精度の高い予測を可能にしている。そこがどうしても理解できない」

モデルは近似に過ぎないという考えもあるが、実は医学の専門家が気づかなかった疾病の本質をあぶりだす可能性を秘めているといえるのかもしれない。

「3種類の細胞の想定が一番手ごろ」

間欠的内分泌療法の基本は、発生したばかりの前立腺がん細胞はアンドロゲン依存性で

図2● 合原氏が想定した前立腺がん細胞の3態



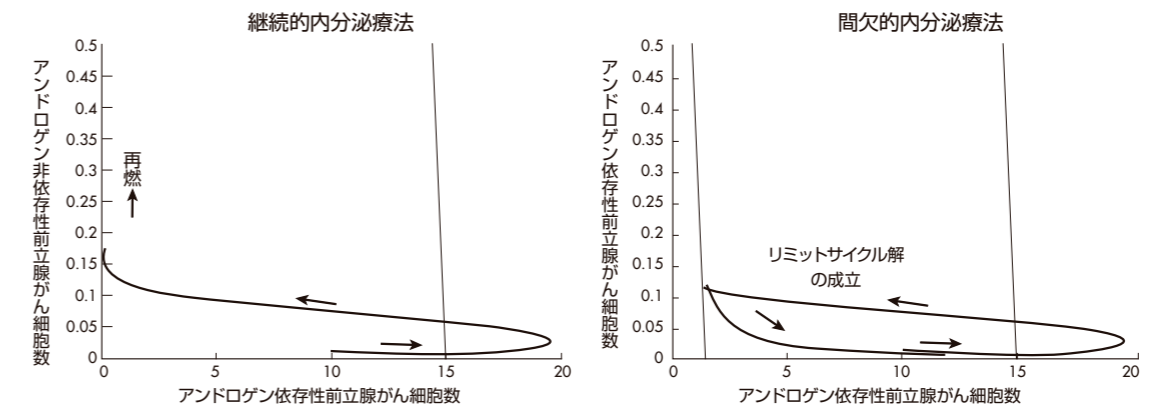
ホルモン療法感受性がある。しかし、ホルモン療法を続けていくうちにアンドロゲンに依存せずに細胞増殖ができるアンドロゲン非依存性細胞が出現し、ホルモン療法下にあるにもかかわらず増殖を続けていく。それがある限界を超えると顕在化し、再燃という段階を迎えるというもの。この再燃を回避するために、間欠的にホルモン療法を繰り返すことで前立腺がん細胞集団内に非依存性細胞が優勢になることが抑止されるという仮説が前提となっている。

数理工学者の合原氏がイメージする前立腺がんは3種類のがん細胞で成り立っている。1つはアンドロゲン依存細胞であり、もう1つは遺伝子が突然変異を起こしたアンドロゲン非依存細胞であり、もう1つが依存性にも非依存性にも変わり得る中間状態の細胞だ。この細胞は、遺伝子は変異していないが、メチル化などエピジェネティックな変異などのレベルで前2者の中間的な細胞と想定できる(図2)。

そこで間欠内分泌療法下でアンドロゲン濃度やがん細胞数がどう変化するかをモデル化した微分方程式を作成した。細胞の増殖率やアポトーシス率をパラメーターにし、さらに依存性細胞が非依存性細胞に変化することも仮定して、アンドロゲン依存性細胞の総数と非依存性細胞の総数の変化を記述する式を書いた。このモデルによって合原氏の研究チームは、一定のアンドロゲン濃度下ではどちらのがん細胞がいつも増殖している条件下であっても、「ダイナミカルにアンドロゲン濃度を制御することによって前立腺がん細胞の増殖を抑えることができる」ことを数学的に証明できた。

つまり、アンドロゲン除去のための投薬の停止と再開のタイミングを決める2つのPSAの閾値をうまく設定すると、継続的内分泌療法ではアンドロゲン依存性細胞が増大して再燃

図3● 前立腺がんの内分泌療法の数学モデル



が起きるような場合でも、間欠的内分泌療法によって細胞を再燃のない状態に維持することができる(図3)。

なぜ3種類の細胞が、言い換えるとなぜ3変数が必要となるのか。

「ホルモン療法が奏効してPSA値が減少していくときには、最初は急激に低下し、後半は緩やかに落ちる。グラフにすると指数関数を2つ合わせた形になる。この性質と投薬停止中のPSA増大特性を定量的に説明するためには2変数では足りず、もう1つの変数が必要となる。実際のデータもそれを示している」と合原氏は説明する。

逆になぜ3種類の細胞で十分なのか。実際、変数を増やせば現象により合致するモデルを作ることができる。しかし、モデルには計測された実データとの誤差を小さくすることと同時に可能な限り単純なモデルで表すことが良いという2つの制約がある。これらを追究する方法論が「情報量基準」というのだそうだ。「モデルを複雑にしすぎると、誤差にまで合致するモデルになってしまう。そこで手ごろな複雑さで、かつデータに合致させるということが重要。われわれの検討した結果だと3変数ぐらいが一番手ごろ」と合原氏は説明する。

テストステロンの情報も要らない

合原氏の前立腺がんモデルの最大の特徴が、泌尿器科医らが驚いたようにPSAの変動

だけで組み上がっている点だ。合原氏の共同研究者であり理解者でもある赤倉氏も首をかしげるテストステロン値の情報を必要としないのはなぜだろうか。

多くの変数を取り込み、複雑な論理操作を経て、最適な解にたどりつく——。素人には数理モデルにはこんなイメージがあるが、実はシステムを構築する際にそこから1つの変数を見るだけでシステム全体の振る舞いが再構成できるという数学の重要な定理がある。ターケンスという数学者が証明した“埋め込み定理”がそれだ。

「埋め込み定理によれば基本的には1変数で足りることになる。しかし実際には多変数を使った方が良い場合もあるので、我々もテストステロンとPSAの双方を入れたモデルを作ってみて、PSAだけによるモデルと比較してみたが予測精度は上がらなかった。したがってPSAだけで十分と結論した」(合原氏)。

PSA閾値の個別化か最適制御か

合原氏のモデルをもとにした治療プロトコルをデザインするとどのようなものになるのか。

「2つの方法があるはず」と合原氏は語る。1つはPSA閾値に個人差を導入することだ。これまでの間欠療法はPSA値にすべての患者に共通した閾値を設定し、それを基準にして投薬・非投薬を切り替えるという方法が採用されている。そこで、モデルを援用して、患者1人ひとりに異なった閾値を設定するという方

法だ。もう1つは閾値という概念を放棄して、最適制御という概念で臨むというもの。制御するパラメーターは投薬のタイミングだけ。

どちらが前立腺がんの治療により適しているのかは明らかではないが、最終的には双方を比較してみるとよいかもしれない。いずれの場合も共通しているのは、アンドロゲン依存性細胞と非依存性細胞の増殖を交互に抑えていくというものだ。

両者のバランスが崩れたときに、どちらかの細胞が増殖して患者を死に至らしめる。「投薬下および非投薬下のどちらのダイナミクスも数学的な意味では不安定だが、それらを最適なタイミングで切り替えることによって安定な状態に留めておくという発想です。少なくとも理論的にはできる」(同氏)。

この不安定なダイナミクスを切り替えて安定な状態を実現することは「安定なリミットサイクルを作る」とも表現される。モデルの目的はこの“安定なリミットサイクル解”を実現することにあると言い換えることもできる。

腫瘍マーカー次第でほかのがんにも応用可能


合原氏が前立腺がんのモデル研究に着手したのは7年前。東大泌尿器科教室の勉強会に招かれて講師となった際に、同じ高校の後輩であった医師から前立腺がんに関する情報を聞かされたことが契機となった。医学に関係する合原氏の研究テーマは前立腺がんにとどまらない。脳の働きの解明やインフルエンザウイルスの感染拡大のほか、最近では抗生物質に耐性菌が出現する現象のモデル化にも着手している。

薬剤耐性化モデルができれば、耐性菌を発生させない投薬方法が確立できるかもしれない。そして薬剤への耐性化が問題になるのは感染症にとどまらない。薬剤感受性から薬剤

不応答性へと転換するがんも同じだ。「がん細胞の増殖を忠実に反映する腫瘍マーカーが存在すればほかのがんでもモデルを作って、最適な治療プロトコルのデザインにつなげることができる」と話す。

ソフトが完成し、日本人のデータによるバリデーションが済んだとしてもまだハードルは残る。患者のパラメーターを取るためには1サイクルだけ実際に治療を試行する必要がある。つまり投薬中と休薬中のPSA値を基礎データとして患者から取得する必要がある。こうした新規な臨床試験を設計することも重要な課題だ。

科学的に患者の特性に合わせた間欠内分泌療法をデザインする方法が発見されれば、より有効な臨床試験が可能になるはずだ。日本泌尿器科学会の会員間では医師主導で間欠内分泌療法の有効性を検証する臨床研究の準備が始まっており、総会開催を契機に参加希望医らが集まって打ち合わせを行ったが、その矢先に行われたのが、合原氏の講演だった。赤倉氏は講演を終えた合原氏に歩み寄り、「臨床評価についてまた話し合う」ことを提案した。

前立腺がんでは、間欠的内分泌療法というがん細胞増殖のダイナミズムを前提とした治療法が存在し、PSAという高感度の腫瘍マーカーが存在した。見方によっては最も数式モデル化しやすいがんということができる。ということは、このような数式モデルに基づく治療戦略が単なる数学の世界のファンタジーで終わらせないためには、臨床研究による有用性の証明が待望される。 

[参考文献]

- 1) 合原一幸 編著, 社会を変える驚きの数学, ウエッジ, 2008, 223pp
- 2) 赤倉功一郎 編, 前立腺癌の間欠的内分泌療法, メジカルレビュー社, 2005, 172pp