

# 癌因子の制御に向けた数理モデルの紹介

藤井一幸  
(横浜市立大学・名誉教授)

## 要約

細胞内には、癌抑制的に働くタンパク質と癌促進的に働くタンパク質がある。この両方の機能を持つタンパク質に  $\beta$ -catenin があり、癌の予防や制御に中心的な役割を果たしている(らしい)。このノートで、 $\beta$ -catenin の挙動を力学的な視点から解析した論文「癌因子制御の数理モデル：力学系の視点から」を紹介し、(内容が少し曖昧なので)数学的補強をする。

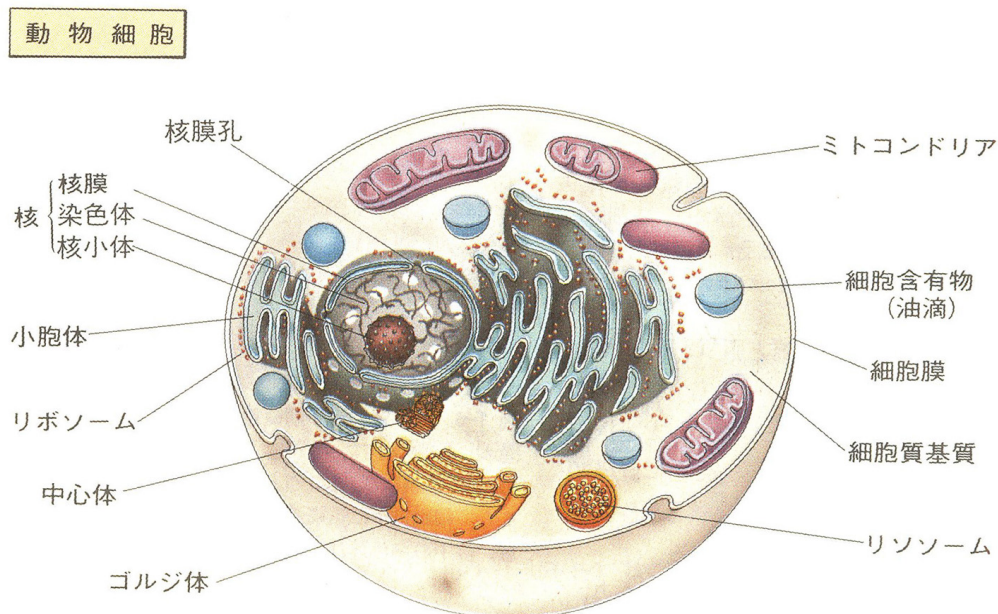
数学や数理科学の応用は主に物理学や工学等であったが、今後生命科学への移行が期待される。

## 1 はじめに

知らないことを書く(申し訳ない)。以下のことは参考文献より“盗作”。

細胞とは、全ての生物がもつ微妙な部屋状の下部構造のことである。生物体の構造上・機能上の基本単位。そして同時にそれ自体を生命体と言うこともできる。

その図を載せておく(Google > 画像 > 細胞 より):



人体は、約  $37 \times 10^{12}$  (= 37 兆) 個の細胞より構成されている。ついでに、一つの受精卵が 46 回細胞分裂をするとその数は

$$2^{45} \approx 35 \times 10^{12}, \quad 2^{46} \approx 70 \times 10^{12}$$

となる。従って人体は 46 回細胞分裂をしていると考えられる<sup>1</sup>。

私達の体を作っている約 37 兆 個の細胞は、みな同じ遺伝子を 2 万個ほどもっており、それらのうちどれを使うかは「エピゲノム」によって制御される。その結果、同じ遺伝子セットをもつ細胞から、組織や臓器の機能に合ったさまざまな形と性質の細胞ができてくるのである。

エピゲノム (epigenome) DNA の塩基配列を変えずに、遺伝子の働きを決める仕組みをエピジェネティクスと呼び、その全ての集まりがエピゲノムである。後天的な環境要因によって遺伝子発現が制御される。

癌は、細胞がもともと保持している癌原遺伝子や癌抑制遺伝子に変異や増幅などの異常がおき、細胞内の情報伝達系の制御が破綻することによって生じる。

癌原遺伝子 (proto-oncogene) 細胞の癌化を引き起こす癌遺伝子 (oncogene) のほとんどは正常細胞の遺伝子に由来する。これらは潜在的に癌遺伝子になり得る性質を持ち、癌原遺伝子 (proto-oncogene) と呼ばれる。

細胞内には、癌抑制的に働くタンパク質と癌促進的に働くタンパク質がある。その両方の機能をもつタンパク質が  $\beta$ -catenin である。ここで  $\beta$ -catenin の重要な性質をリストしておく。

- (i)  $\beta$ -catenin は、癌遺伝子の転写を活性化することである。癌遺伝子の転写が促進されると細胞増殖等につながるため、この働きは癌促進的と捉えることができる。
- (ii)  $\beta$ -catenin は、 $\beta$ -catenin や E-cadherin 等の他のタンパク質と結合して細胞間の接着を制御することである。転移性の癌細胞では、 $\beta$ -catenin を含めたこれらの細胞間接着に関わるタンパク質の発現量が低くなることが知られている。この働きは癌抑制的と捉えることができる。

更に

- (iii) Wnt シグナル伝達系の引き金になるシグナル分子が細胞に作用していない状態 (何を言っているのか? …) では、 $\beta$ -catenin は数種類のタンパク質と複合体を形成し分解されるため、寿命が短く発現量は低く保たれている。
- (iv)  $\beta$ -catenin が転写を活性化したタンパク質がネガティブ・フィードバックとして働き、 $\beta$ -catenin の働きを抑制することもある。

<sup>1</sup>ヒトの場合、23 対 (内訳は、22 対の常染色体と 1 対の性染色体) 計 46 本の染色体がある。この 46 は細胞分裂回数の 46 にたまたま一致する。これは偶然か?

が知られている。

(iii) 及び (iv) は正常な細胞では  $\beta$ -catenin の発現量が適度に調整されていると考えることができる。逆に  $\beta$ -catenin の発現量に異常があると 癌との関係 が疑われるのである。従って、 $\beta$ -catenin の量を適度に保つ条件を知ることは、効果のある癌の治療薬の開発に繋がる可能性がある。

以下に  $\beta$ -catenin signaling の図を載せておく ([8] より):

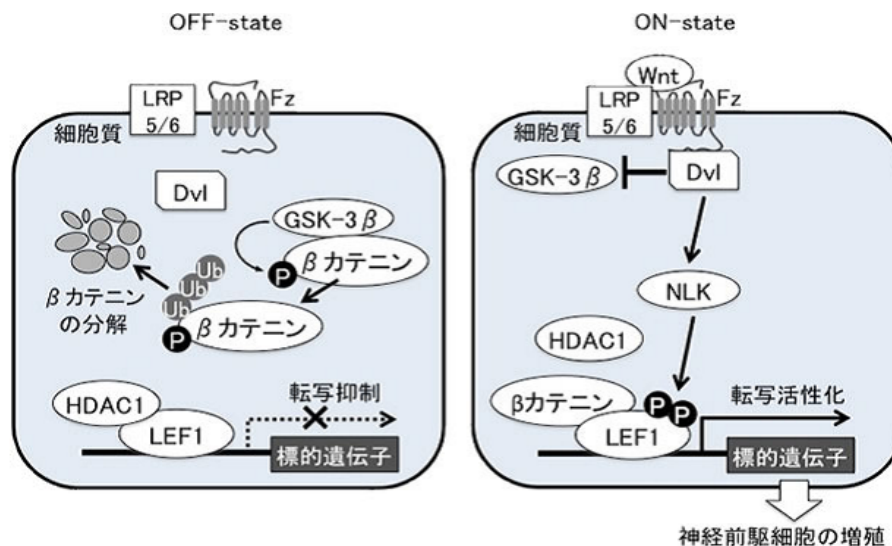


図3 神経前駆細胞におけるNLK依存のWnt/ $\beta$ カテニンシグナル

いよいよ数学に入ろう。 $\beta$ -catenin の発現量に着目して、 $\beta$ -catenin と癌との関係を表わす数理モデルを作りたい思うのは natural である。色々な大規模モデルがあるようであるが、ここでは論文 [1] に焦点を絞り徹底的に解析することにする。残念ながら [1] が提出した問題を完全には解けなかったが、それは宿題として残しておく。

## 2 数理モデル I (2変数)

$\beta$ -catenin と癌との関係を表わす数理モデルはあるが、現象を忠実に記述しようとするため非常に複雑なものになる。モデルに多数のパラメータが入るため、シミュレーションするには当然パラメータの値を決定しなければならない。しかし、それらを決定することは容易ではないらしい<sup>2</sup>。

このような場合数理物理では reduction を行い、変数の数を少なくする。細胞中で  $\beta$ -catenin とそれに関係するタンパク質は一つのみと仮定し、他の環境は無視する。要するに“二体問題”に帰着させるのである<sup>3</sup>。

<sup>2</sup>各パラメータは実験で測定すべきであるが、細胞ごとにその値が異なる [1]。

<sup>3</sup>漁業資源のロトカ・ヴォルテラ モデルのように、魚を被食者と捕食者の 2 群に分けるようなもの。

数理モデルに乗せるには、力学変数が必要である。細胞内でのタンパク質の濃度が better で、その時間的变化を追いたい。

定義 ある細胞内で

$X = X(t)$  :  $\beta$ -catenin の濃度,

$Y = Y(t)$  : (  $\beta$ -catenin と関係する ) 他のタンパク質の濃度

とおく (もちろん  $t$  は時間である)。

方程式を立てるために section 1 の結果を使える形でまとめておく。

実証結果

- (a)  $\beta$ -catenin ( $X$ ) は、細胞内にある他のタンパク質 ( $Y$ ) を活性化する。
- (b)  $\beta$ -catenin 以外のタンパク質 ( $Y$ ) は、 $\beta$ -catenin ( $X$ ) を抑制する。

以上を図に描いてみる (視覚的イメージは重要である):

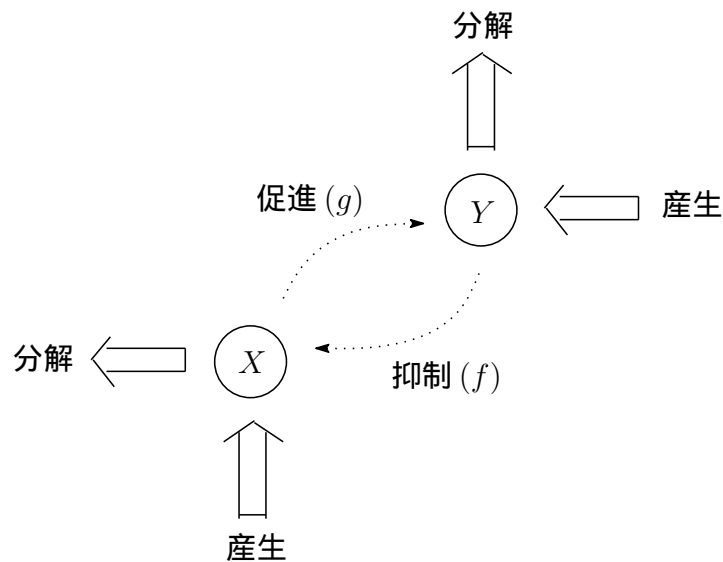


Fig.1 癌因子制御の数理モデル (2 変数)

数理モデルの方程式系を書き下そう。

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt}, \quad \dot{Y} = \frac{dY}{dt}$$

とにおいて、実証結果を考慮する (相互作用項として導入する) と

癌因子制御の数理モデル 方程式系は

$$\begin{aligned} \dot{X} &= \lambda - \mu X - Y f(X) \\ \dot{Y} &= \phi - \omega Y + X g(Y) \end{aligned}$$

となる。ここに、 $\lambda, \mu, \phi, \omega$  は正の定数である。また  $f(X)$  は  $X$  の正の増加関数、 $g(Y)$  は  $Y$  の正の減少関数である。即ち、

$$f(X) > 0, f(0) = 0, f'(X) > 0; \quad g(Y) > 0, g'(Y) < 0$$

である。関数形は特定していない。

問題点 何故

$f(X)$  は  $X$  の増加関数

$g(Y)$  は  $Y$  の減少関数

なのか？ 確かに後では必要になるが。

コメント Fig.1 にあるように、細胞中のタンパク質は産生と分解を繰り返して最終的にある状態に落ち着く。そのような系は、微分方程式

$$\dot{Z} = \alpha - \beta Z \quad (\alpha, \beta > 0)$$

で記述される。この解は

$$Z(t) = \frac{\alpha}{\beta} + ce^{-\beta t}$$

で与えられる。

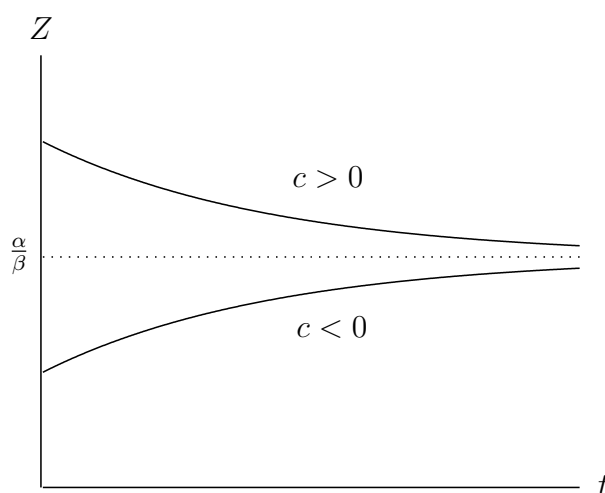


Fig.2 タンパク質の濃度

方程式系を取り扱う first step は平衡点 (equilibrium point) を求めることである。

平衡点 平衡点  $(X_0, Y_0)$  は

$$\lambda - \mu X_0 - Y_0 f(X_0) = 0 \quad (\#)$$

$$\phi - \omega Y_0 + X_0 g(Y_0) = 0 \quad (b)$$

で与えられる。

関数形が特定されていないので厳密に解くことは出来ないが、特に問題はない。平衡点の性質を調べよう。

(#) より

$$Y_0 = \frac{\lambda - \mu X_0}{f(X_0)}$$

で、 $X_0$  が増加するとき  $Y_0$  は減少する。証明は簡単で以下の通り。

$\lambda - \mu X_0 > 0$  に注意せよ。 $Y_0$  を  $X_0$  の関数と考えて、増加率を計算すると

$$\begin{aligned} \Delta Y_0 &= \frac{\lambda - \mu(X_0 + \Delta X_0)}{f(X_0 + \Delta X_0)} - \frac{\lambda - \mu X_0}{f(X_0)} \\ &= \frac{\{\lambda - \mu(X_0 + \Delta X_0)\}f(X_0) - (\lambda - \mu X_0)f(X_0 + \Delta X_0)}{f(X_0 + \Delta X_0)f(X_0)} \\ &= \frac{(\lambda - \mu X_0)\{f(X_0) - f(X_0 + \Delta X_0)\} - \mu \Delta X_0 f(X_0)}{f(X_0 + \Delta X_0)f(X_0)} \end{aligned}$$

となる。 $f(X)$  は正で且つ  $X$  の増加関数なので

$$\Delta Y_0 < 0$$

となる。従って  $Y_0$  は  $X_0$  の単調減少関数である。

(b) より

$$X_0 = \frac{-\phi + \omega Y_0}{g(Y_0)}$$

で、 $Y_0$  が増加するとき  $X_0$  は増加する。証明はやはり簡単で読者に任せる。

以上のことを図にする。

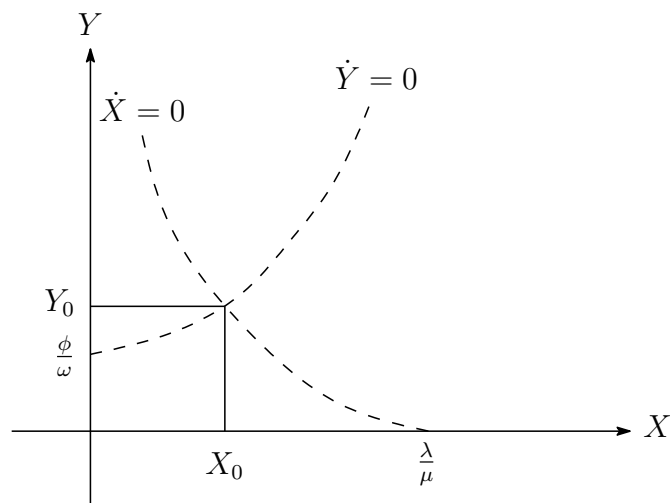


Fig.3 平衡点

この図より  $(X_0, Y_0)$  は unique であることがわかる。

次に second step として平衡点  $(X_0, Y_0)$  の安定性を調べる。そのために平衡点の周りで線形近似を行う。

$$\begin{aligned} X(t) &= X_0 + x(t) \\ Y(t) &= Y_0 + y(t) \end{aligned}$$

とおき、方程式系に代入する。(♯), (b) より

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - \mu(X_0 + x) - (Y_0 + y)f(X_0 + x) \\ &= \lambda - \mu X_0 - \mu x - (Y_0 + y)\{f(X_0) + f'(X_0)x + \dots\} \\ &= \frac{\lambda - \mu X_0 - Y_0 f(X_0)}{\quad} - \mu x - Y_0 f'(X_0)x - f(X_0)y + \dots \\ &= -\{\mu + Y_0 f'(X_0)\}x - f(X_0)y + \dots \end{aligned}$$

及び

$$\begin{aligned} \dot{y} &= \phi - \omega(Y_0 + y) + (X_0 + x)g(Y_0 + y) \\ &= \phi - \omega Y_0 - \omega y + (X_0 + x)\{g(Y_0) + g'(Y_0)y + \dots\} \\ &= \frac{\phi - \omega Y_0 + X_0 g(Y_0)}{\quad} - \omega y + X_0 g'(Y_0)y + g(Y_0)x + \dots \\ &= g(Y_0)x + \{-\omega + X_0 g'(Y_0)\}y + \dots \end{aligned}$$

となる。ここで線形近似を行うと

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\{\mu + Y_0 f'(X_0)\}x - f(X_0)y \\ \dot{y} &= g(Y_0)x + \{-\omega + X_0 g'(Y_0)\}y \end{aligned}$$

又は vector-matrix 表示で

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mu - Y_0 f'(X_0) & -f(X_0) \\ g(Y_0) & -\omega + X_0 g'(Y_0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad (\heartsuit)$$

となる。以下

$$J = \begin{pmatrix} -\mu - Y_0 f'(X_0) & -f(X_0) \\ g(Y_0) & -\omega + X_0 g'(Y_0) \end{pmatrix}$$

とおく (J は Jacobi の J である)

third step は J の固有値を求めることである。固有多項式を計算すると

$$\begin{aligned} F(\rho) &= |\rho E - F| \\ &= \begin{vmatrix} \rho + \mu + Y_0 f'(X_0) & f(X_0) \\ -g(Y_0) & \rho + \omega - X_0 g'(Y_0) \end{vmatrix} \\ &= \rho^2 + \{\mu + Y_0 f'(X_0) + \omega - X_0 g'(Y_0)\}\rho + (\mu + Y_0 f'(X_0))(\omega - X_0 g'(Y_0)) + f(X_0)g(Y_0) \end{aligned}$$

となる。簡単のため

$$A = \mu + Y_0 f'(X_0), \quad B = \omega - X_0 g'(Y_0)$$

とおく。 $g'(Y_0) < 0$  なので、 $A > 0$  及び  $B > 0$  であることに注意せよ。

上述の固有多項式は

$$F(\rho) = \rho^2 + (A + B)\rho + AB + f(X_0)g(Y_0)$$

と書け、判別式は

$$\begin{aligned} D &= (A + B)^2 - 4(AB + f(X_0)g(Y_0)) \\ &= (A - B)^2 - 4f(X_0)g(Y_0) \end{aligned}$$

となる。

このとき

(1)  $D > 0 \implies$  二つの実解 ( $\rho_1, \rho_2$ )

(2)  $D < 0 \implies$  虚数解 ( $\rho, \bar{\rho}$ )

であるが ( $D = 0$  は無視)、 $f$  及び  $g$  が特定されていないので判別は出来ない。

(1) の場合：解と係数の関係

$$\rho_1 + \rho_2 = -(A + B) < 0, \quad \rho_1 \rho_2 = AB + f(X_0)g(Y_0) > 0$$

より

$$\rho_1 < 0, \quad \rho_2 < 0$$

と結論される。

(2) の場合：解と係数の関係

$$2\operatorname{Re}\rho = \rho + \bar{\rho} = -(A + B) < 0$$

より

$$\operatorname{Re}\rho < 0$$

と結論される。

方程式 (♡) の解は

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = e^{t \begin{pmatrix} -A & -f(X_0) \\ g(Y_0) & -B \end{pmatrix}} \begin{pmatrix} x(0) \\ y(0) \end{pmatrix}$$

と表せる。このとき

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$



となる。

証明 一般論で証明しよう。計算すべきものは

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = e^{tW} \begin{pmatrix} x(0) \\ y(0) \end{pmatrix}$$

で、 $W$  が対角可能

$$W = U \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix} U^{-1}$$

とする (一般に  $U \in GL(2; \mathbb{C})$  である)。このとき

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} &= U e^{t \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix}} U^{-1} \begin{pmatrix} x(0) \\ y(0) \end{pmatrix} \\ &= U \begin{pmatrix} e^{t\lambda_1} & 0 \\ 0 & e^{t\lambda_2} \end{pmatrix} U^{-1} \begin{pmatrix} x(0) \\ y(0) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

となり、 $\lambda < 0$  又は  $\text{Re}\lambda < 0$  ならば

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{t\lambda} = 0$$

なので

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

を得る。

以上のことより平衡点  $(X_0, Y_0)$  は線形安定である (下図)。

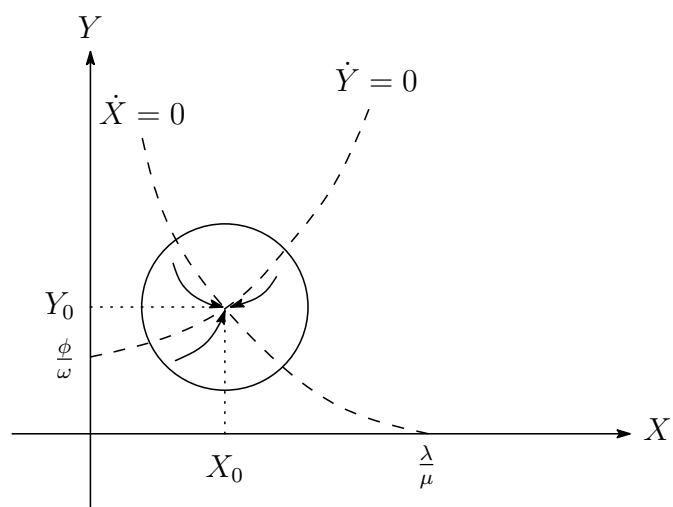


Fig.4 平衡点の安定性

臨床からの Fact 癌にかかると  $X_0$  の濃度が高くなり、転位の状態になると  $X_0$  の濃度が低くなる。

癌にかかるとは、(濃度の) 平衡状態からの shift

$$(X_0, Y_0) \longrightarrow (X, Y)$$

と考えられる。

問題点 濃度  $(X_0, Y_0)$  をどのように決めるのか？

### 3 補足 … 高次展開

ここで数学的補足を行う。前 section で

$$X(t) = X_0 + x(t)$$

$$Y(t) = Y_0 + y(t)$$

とおき、方程式系に代入した。 $x$  や  $y$  が十分小さければ線形近似が適応出来るが、大きくなれば線形近似では不十分で、高次の項も加えなければならなくなる。

$$f(X_0 + x) = f(X_0) + f'(X_0)x + \frac{f''(X_0)}{2}x^2 + \dots$$

$$g(Y_0 + y) = g(Y_0) + g'(Y_0)y + \frac{g''(Y_0)}{2}y^2 + \dots$$

と展開して、方程式系に代入する。計算すると

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - \mu(X_0 + x) - (Y_0 + y)f(X_0 + x) \\ &= \lambda - \mu(X_0 + x) - (Y_0 + y) \left\{ f(X_0) + f'(X_0)x + \frac{f''(X_0)}{2}x^2 + \dots \right\} \\ &= -(\mu + Y_0 f'(X_0))x - f(X_0)y - \frac{1}{2}Y_0 f''(X_0)x^2 - f'(X_0)xy + \dots \end{aligned}$$

及び

$$\begin{aligned} \dot{y} &= \phi - \omega(Y_0 + y) + (X_0 + x)g(Y_0 + y) \\ &= \phi - \omega(Y_0 + y) + (X_0 + x) \left\{ g(Y_0) + g'(Y_0)y + \frac{g''(Y_0)}{2}y^2 + \dots \right\} \\ &= g(Y_0)x + (-\omega + X_0 g'(Y_0))y + g'(Y_0)xy + \frac{1}{2}X_0 g''(Y_0)y^2 + \dots \end{aligned}$$

となる。2次の項まで取ると

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -(\mu + Y_0 f'(X_0))x - f(X_0)y - \frac{1}{2}Y_0 f''(X_0)x^2 - f'(X_0)xy \\ \dot{y} &= g(Y_0)x + (-\omega + X_0 g'(Y_0))y + g'(Y_0)xy + \frac{1}{2}X_0 g''(Y_0)y^2 \end{aligned}$$

を得る。

簡単にするため

$$a = \mu + Y_0 f'(X_0)$$

$$b = f(X_0)$$

$$c = g(Y_0)$$

$$d = \omega - X_0 g'(Y_0)$$

$(a, b, c, d > 0)$  及び

$$\alpha = -\frac{1}{2} Y_0 f''(X_0)$$

$$\beta = -f'(X_0)$$

$$\gamma = g'(Y_0)$$

$$\delta = \frac{1}{2} X_0 g''(Y_0)$$

とおくと、方程式系は

$$\dot{x} = -ax - by + \alpha x^2 + \beta xy$$

$$\dot{y} = cx - dy + \gamma xy + \delta y^2$$

と表せる。

この微分方程式系の解析は知られていると思うが、何故か見当たらない。それで問題として提出しておく。

問題 この方程式系を解析せよ。

## 4 数理モデル II (4変数)

-catenin は他のタンパク質と「複合体」を形成することが知られているので、2変数モデルを拡張し複合体形成過程を導入した数理モデルを構築する<sup>4</sup>。

以下に2変数モデルを少し拡張して、-catenin が他の3つのタンパク質と複合体を形成して相互作用する数理モデルを考える<sup>5</sup> (下図)。

<sup>4</sup>[1] には、複合体の意味 (又は定義) が与えられていない。

<sup>5</sup>納得出来ないところがあるので、[1] のモデルを少し変えている。

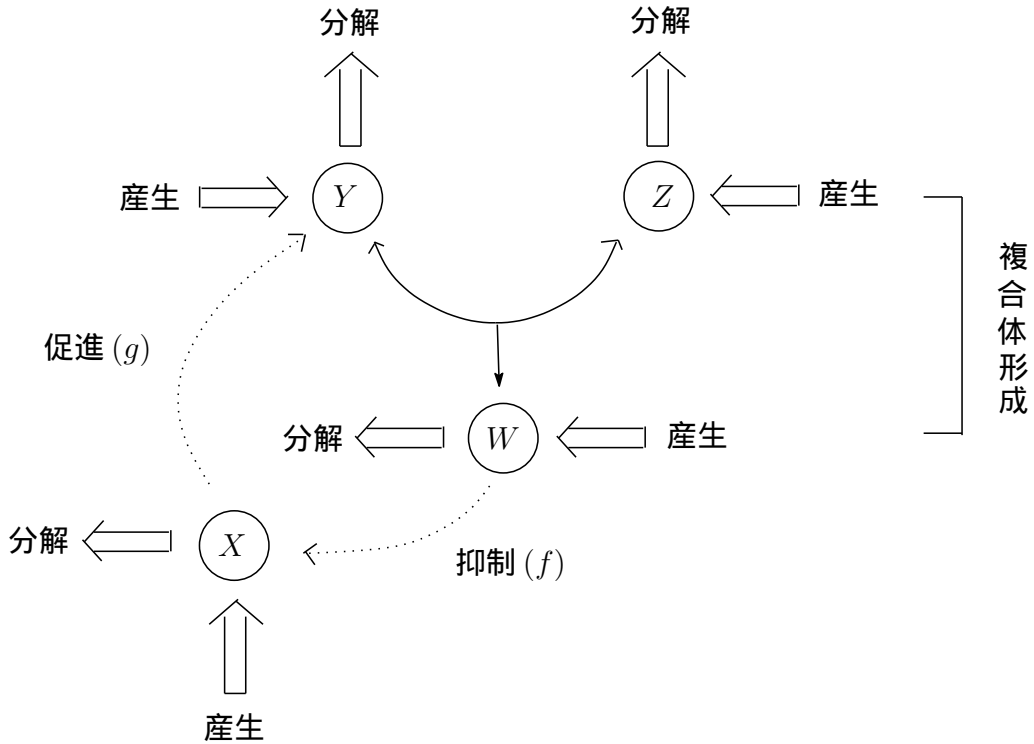


Fig.5 癌因子制御の数理モデル (4 変数)

力学変数を導入しよう。

定義 細胞内で

$X = X(t)$  :  $\beta$ -catenin の濃度,

$W = W(t), Z = Z(t), Y = Y(t)$  :  $\beta$ -catenin 以外の異なったタンパク質の濃度

とおく。

癌因子制御の数理モデル (一般化) 方程式系は

$$\begin{aligned} \dot{X} &= \lambda - \mu X - Wf(X) \\ \dot{Y} &= \phi - \omega Y + Xg(Y) - \kappa YZ + \beta W \\ \dot{Z} &= \eta - \delta Z - \kappa YZ + \beta W \\ \dot{W} &= \epsilon - \beta W + \kappa YZ \end{aligned}$$

となる。ここに  $\lambda, \mu, \phi, \omega, \kappa, \eta, \delta, \epsilon, \beta$  は正の定数で、関数達は

$$\begin{aligned} f(X) &> 0, f(0) = 0, f'(X) > 0; \\ g(Y) &> 0, g'(Y) < 0 \end{aligned}$$

を満たす。

方程式系の平衡点  $(X_0, Y_0, Z_0, W_0)$  を求めよう。

$$\begin{aligned}\lambda - \mu X_0 - W_0 f(X_0) &= 0 \\ \phi - \omega Y_0 + X_0 g(Y_0) - \kappa Y_0 Z_0 + \beta W_0 &= 0 \\ \eta - \delta Z_0 - \kappa Y_0 Z_0 + \beta W_0 &= 0 \\ \epsilon - \beta W_0 + \kappa Y_0 Z_0 &= 0\end{aligned}$$

となる。最後の式を用いて変形すると

$$\begin{aligned}\lambda - \mu X_0 - W_0 f(X_0) &= 0 \\ \phi + \epsilon - \omega Y_0 + X_0 g(Y_0) &= 0 \\ \eta + \epsilon - \delta Z_0 &= 0 \\ \epsilon - \beta W_0 + \kappa Y_0 Z_0 &= 0\end{aligned}$$

となる。3番目の式より

$$Z_0 = \frac{\eta + \epsilon}{\delta}$$

で、4番目の式に代入すると

$$\beta W_0 = \epsilon + \kappa Y_0 Z_0 = \epsilon + \frac{(\eta + \epsilon)\kappa}{\delta} Y_0 \implies W_0 = \frac{\epsilon}{\beta} + \frac{(\eta + \epsilon)\kappa}{\beta\delta} Y_0$$

を得る。従って方程式系は

$$\begin{aligned}\lambda - \left\{ \mu X_0 + \frac{\epsilon}{\beta} f(X_0) \right\} - \frac{(\eta + \epsilon)\kappa}{\beta\delta} Y_0 f(X_0) &= 0 \\ \phi + \epsilon - \omega Y_0 + X_0 g(Y_0) &= 0\end{aligned}$$

に帰着される。

平衡点を求める問題は、(少し形は異なるが) 2変数モデルに帰着された。ある意味望ましい結果である。問題点は、この平衡点が線形安定かということである。

次に線形安定解析をしよう。平衡点  $(X_0, Y_0, Z_0, W_0)$  の周りで

$$\begin{aligned}X(t) &= X_0 + x(t) \\ Y(t) &= Y_0 + y(t) \\ Z(t) &= Z_0 + z(t) \\ W(t) &= W_0 + w(t)\end{aligned}$$

とおき、方程式系に代入すると

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - \mu(X_0 + x) - (W_0 + w)f(X_0 + x) \\ \dot{y} &= \phi - \omega(Y_0 + y) + (X_0 + x)g(Y_0 + y) - \kappa(Y_0 + y)(Z_0 + z) + \beta(W_0 + w) \\ \dot{z} &= \eta - \delta(Z_0 + z) - \kappa(Y_0 + y)(Z_0 + z) + \beta(W_0 + w) \\ \dot{w} &= \epsilon - \beta(W_0 + w) + \kappa(Y_0 + y)(Z_0 + z)\end{aligned}$$

となる。ここで線形近似を行うと

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -\{\mu + W_0 f'(X_0)\}x - f(X_0)w \\ \dot{y} &= g(Y_0)x + \{-\omega + X_0 g'(Y_0) - \kappa Z_0\}y - \kappa Y_0 z + \beta w \\ \dot{z} &= -\kappa Z_0 y - (\delta + \kappa Y_0)z + \beta w \\ \dot{w} &= \kappa Z_0 y + \kappa Y_0 z - \beta w\end{aligned}$$

となる(省略)。vector-matrix form 表示では

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ w \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mu - W_0 f'(X_0) & 0 & 0 & -f(X_0) \\ g(Y_0) & -\omega + X_0 g'(Y_0) - \kappa Z_0 & -\kappa Y_0 & \beta \\ 0 & -\kappa Z_0 & -\delta - \kappa Y_0 & \beta \\ 0 & \kappa Z_0 & \kappa Y_0 & -\beta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ w \end{pmatrix}$$

となる。ここで係数行列を

$$J = \begin{pmatrix} -\mu - W_0 f'(X_0) & 0 & 0 & -f(X_0) \\ g(Y_0) & -\omega + X_0 g'(Y_0) - \kappa Z_0 & -\kappa Y_0 & \beta \\ 0 & -\kappa Z_0 & -\delta - \kappa Y_0 & \beta \\ 0 & \kappa Z_0 & \kappa Y_0 & -\beta \end{pmatrix}$$

とおくと、(方程式系の)解は簡潔に

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \\ z(t) \\ w(t) \end{pmatrix} = e^{tJ} \begin{pmatrix} x(0) \\ y(0) \\ z(0) \\ w(0) \end{pmatrix}$$

と表せる。

当然  $J$  の固有値を求めたい。

$$\begin{aligned}F(\rho) &= |\rho E - J| \\ &= \begin{vmatrix} \rho + \mu + W_0 f'(X_0) & 0 & 0 & f(X_0) \\ -g(Y_0) & \rho + \omega - X_0 g'(Y_0) & \kappa Y_0 & -\beta \\ 0 & \kappa Z_0 & \rho + \delta + \kappa Y_0 & -\beta \\ 0 & -\kappa Z_0 & -\kappa Y_0 & \rho + \beta \end{vmatrix} \\ &\quad < 4 \text{ 行を 2 行と 3 行に加えて } > \\ &= \begin{vmatrix} \rho + \mu + W_0 f'(X_0) & 0 & 0 & f(X_0) \\ -g(Y_0) & \rho + \omega - X_0 g'(Y_0) & 0 & \rho \\ 0 & 0 & \rho + \delta & \rho \\ 0 & -\kappa Z_0 & -\kappa Y_0 & \rho + \beta \end{vmatrix} \\ &\quad < \text{Laplace 展開をして} >\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= (\rho + \mu + W_0 f'(X_0)) \begin{vmatrix} \rho + \omega - X_0 g'(Y_0) & 0 & \rho \\ 0 & \rho + \delta & \rho \\ -\kappa Z_0 & -\kappa Y_0 & \rho + \beta \end{vmatrix} + \\
&g(Y_0) \begin{vmatrix} 0 & 0 & f(X_0) \\ 0 & \rho + \delta & \rho \\ -\kappa Z_0 & -\kappa Y_0 & \rho + \beta \end{vmatrix} \\
&\quad < \text{再び Laplace 展開をして} > \\
&= (\rho + \mu + W_0 f'(X_0)) [(\rho + \omega - X_0 g'(Y_0)) \{(\rho + \delta)(\rho + \beta) + \kappa Y_0 \rho\} + \kappa Z_0 \rho(\rho + \delta)] + \\
&g(Y_0) \kappa Z_0 f(X_0) (\rho + \delta)
\end{aligned}$$

となる。簡単のため

$$A = \mu + W_0 f'(X_0) (> 0), \quad B = \omega - X_0 g'(Y_0) (> 0)$$

とおくと

$$\begin{aligned}
F(\rho) &= (\rho + A)[(\rho + B)\{(\rho + \delta)(\rho + \beta) + \kappa Y_0 \rho\} + \kappa Z_0 \rho(\rho + \delta)] + \kappa Z_0 f(X_0) g(Y_0) (\rho + \delta) \\
&= (\rho + A)[(\rho + B)\{\rho^2 + (\delta + \beta + \kappa Y_0)\rho + \delta\beta\} + \kappa Z_0 \rho^2 + \kappa Z_0 \delta \rho] + \kappa Z_0 f(X_0) g(Y_0) (\rho + \delta) \\
&= (\rho + A)[\rho^3 + (\delta + \beta + B + \kappa Y_0 + \kappa Z_0)\rho^2 + (\delta\beta + B\delta + B\beta + \kappa B Y_0 + \kappa Z_0 \delta)\rho + B\delta\beta] + \\
&\quad \kappa Z_0 f(X_0) g(Y_0) (\rho + \delta) \\
&= \rho^4 + \\
&\quad (A + B + \delta + \beta + \kappa Y_0 + \kappa Z_0)\rho^3 + \\
&\quad (\delta\beta + B\delta + B\beta + \kappa B Y_0 + \kappa Z_0 \delta + A\delta + A\beta + AB + \kappa A Y_0 + \kappa A Z_0)\rho^2 + \\
&\quad \{B\delta\beta + A\delta\beta + AB\delta + AB\beta + \kappa A B Y_0 + \kappa A Z_0 \delta + \kappa Z_0 f(X_0) g(Y_0)\}\rho + \\
&\quad AB\delta\beta + \kappa Z_0 f(X_0) g(Y_0) \delta
\end{aligned}$$

を得る (ヤレヤレ)。簡単にするために

$$\begin{aligned}
a_1 &= A + B + \delta + \beta + \kappa Y_0 + \kappa Z_0 \\
a_2 &= \delta\beta + B\delta + B\beta + \kappa B Y_0 + \kappa Z_0 \delta + A\delta + A\beta + AB + \kappa A Y_0 + \kappa A Z_0 \\
a_3 &= B\delta\beta + A\delta\beta + AB\delta + AB\beta + \kappa A B Y_0 + \kappa A Z_0 \delta + \kappa Z_0 f(X_0) g(Y_0) \\
a_4 &= AB\delta\beta + \kappa Z_0 f(X_0) g(Y_0) \delta
\end{aligned}$$

とおくと

$$a_1 > 0, \quad a_2 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_4 > 0$$

で、上式は

$$F(\rho) = \rho^4 + a_1 \rho^3 + a_2 \rho^2 + a_3 \rho + a_4$$

と表せる。

$F(\rho) = 0$  の 4 つの解を  $s_1, s_2, s_3, s_4$  とすると

$$\rho^4 + a_1\rho^3 + a_2\rho^2 + a_3\rho + a_4 = (\rho - s_1)(\rho - s_2)(\rho - s_3)(\rho - s_4)$$

より、解と係数の関係

$$s_1 + s_2 + s_3 + s_4 = -a_1 < 0$$

を得る (残りは省略)。

このとき次の Lemma が言える。

Lemma  $r$  を  $F(\rho) = 0$  の実解とする。そのとき

$$r < 0$$

が成り立つ。

証明は簡単である。 $r \geq 0$  と仮定すると、 $r$  は解なので

$$0 = F(r) = r^4 + a_1r^3 + a_2r^2 + a_3r + a_4 > 0$$

となり矛盾する。

コメント 4 次方程式

$$F(\rho) = \rho^4 + a_1\rho^3 + a_2\rho^2 + a_3\rho + a_4 = 0$$

の判別式を  $D$  とする (非常に複雑なので省略する)。このとき 残念ながら

$$D > 0 \iff F(\rho) = 0 \text{ は 4 つの実解を持つ}$$

は成立しないのである。判別式はあまり役に立たない。

解について 3 つの場合が考えられる。

(1) 4 つの実数解  $\rho_1, \rho_2, \rho_3, \rho_4$  を持つ。この場合

$$\rho_1 < 0, \rho_2 < 0, \rho_3 < 0, \rho_4 < 0$$

である。

(2) 2 つの実数解  $\rho_1, \rho_2$  と虚数解  $\xi, \bar{\xi}$  を持つ。この場合

$$\rho_1 < 0, \rho_2 < 0 \quad \text{且つ} \quad \rho_1 + \rho_2 + \xi + \bar{\xi} < 0$$

であるが

$$2\text{Re}(\xi) = \xi + \bar{\xi} < 0$$

は結論出来ない。



(3) 2 虚数解  $\xi, \bar{\xi}, \chi, \bar{\chi}$  を持つ。この場合

$$\xi + \bar{\xi} + \chi + \bar{\chi} < 0$$

であるが

$$2\operatorname{Re}(\xi) = \xi + \bar{\xi} < 0 \quad \text{且つ} \quad 2\operatorname{Re}(\chi) = \chi + \bar{\chi} < 0$$

は結論出来ない。

結果 I (1) の場合は

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{tJ} = O \text{ (ゼロ行列)}$$

又は

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \\ z(t) \\ w(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

となり、平衡点は線形安定である。

(2) 及び (3) の場合は 結論出来ない。(3) に関して一つコメントしておく。

例 4 次の多項式

$$f(x) = x^4 + x^3 + x^2 + x + 1$$

を考える。これは

$$f(x) = \frac{x^5 - 1}{x - 1} \quad (x \neq 1)$$

と書けるので

$$f(x) = 0 \iff x^5 = 1 \quad (x \neq 1)$$

となる。解は

$$x_k = e^{\frac{2\pi k}{5}} = \cos \frac{2\pi k}{5} + i \sin \frac{2\pi k}{5} \quad (k = 1, 2, 3, 4)$$

である。

このとき

$$\cos \frac{2\pi}{5} = \frac{\sqrt{5} - 1}{4}$$

なので

$$\begin{aligned} x_1 + x_4 &= x_1 + \bar{x}_1 = 2 \cos \frac{2\pi}{5} = \frac{\sqrt{5} - 1}{2} (> 0) \\ x_2 + x_3 &= x_2 + \bar{x}_2 = 2 \cos \frac{4\pi}{5} = -\frac{\sqrt{5} + 1}{2} (< 0) \end{aligned}$$

及び

$$x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = -1 < 0$$

となる。

(2) 及び (3) は一般的には成立しないが、我々の場合は  $f$  及び  $g$  の関数形が特定されていないので、これ以上進まない。

## 5 数理モデル II … 別のアプローチ

この章で別のアプローチを試みる ( 少しだけうまく行く )

$$A = \mu + W_0 f'(X_0) (> 0), \quad B = \omega - X_0 g'(Y_0) (> 0)$$

のもとで、係数行列  $J$  は

$$\begin{aligned} J &= \begin{pmatrix} -A & 0 & 0 & -f(X_0) \\ g(Y_0) & -B - \kappa Z_0 & -\kappa Y_0 & \beta \\ 0 & -\kappa Z_0 & -\delta - \kappa Y_0 & \beta \\ 0 & \kappa Z_0 & \kappa Y_0 & -\beta \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -A & 0 & 0 & -f(X_0) \\ g(Y_0) & -B & 0 & \beta \\ 0 & 0 & -\delta & \beta \\ 0 & 0 & 0 & -\beta \end{pmatrix} + \kappa \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -Z_0 & -Y_0 & 0 \\ 0 & -Z_0 & -Y_0 & 0 \\ 0 & Z_0 & Y_0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

と分解出来る ( $\kappa$  を摂動係数と見る)

$$J = J_0 + \kappa J_1$$

とおく。固有多項式は

$$F(\rho) = F_0(\rho) + \kappa F_1(\rho)$$

であった ( $\kappa$  の高次項は出てこない)。ここに

$$F_0(\rho) = (\rho + A)(\rho + B)(\rho + \delta)(\rho + \beta),$$

$$F_1(\rho) = (Y_0 + Z_0)\rho^3 + (BY_0 + Z_0\delta + AY_0 + AZ_0)\rho^2 + (ABY_0 + AZ_0\delta + Z_0f(X_0)g(Y_0))\rho + Z_0f(X_0)g(Y_0)\delta$$

となる。

$F_0(\rho) = 0$  の解は簡単に

$$\rho = -A, -B, -\delta, -\beta$$

である。これらはすべて負の実数解で、小さい順に

$$\rho_4 < \rho_3 < \rho_2 < \rho_1 (< 0)$$

と並べる (下図)。

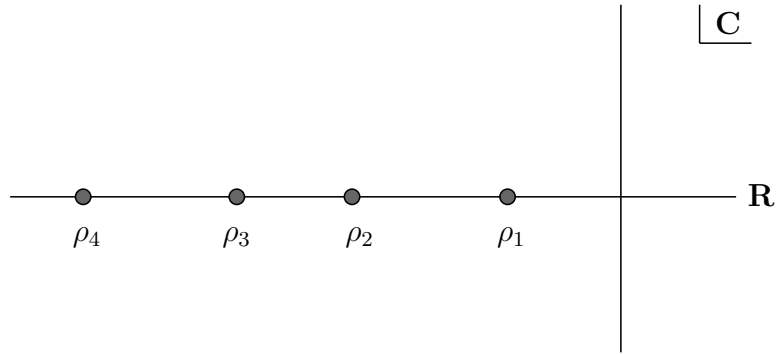


Fig.6  $F_0(\rho) = 0$  の実数解

このとき

$$F_0(\rho) = (\rho - \rho_1)(\rho - \rho_2)(\rho - \rho_3)(\rho - \rho_4)$$

である。

一般に  $\kappa$  は十分に小さいので 4 次方程式のフェラーリの公式 より

$$F(\rho) = (\rho - \rho_1(\kappa))(\rho - \rho_2(\kappa))(\rho - \rho_3(\kappa))(\rho - \rho_4(\kappa))$$

と書ける。また  $F(\rho)$  は  $\kappa$  の連続関数であるから、 $\kappa \rightarrow 0$  のとき

$$\rho_j(\kappa) \rightarrow \rho_j \quad (j = 1, 2, 3, 4)$$

である (各  $\rho_j(\kappa)$  を書き下すのは大変である)。

各  $\rho_j$  に対して近傍を

$$D_j = \{z \in \mathbf{C} \mid |z - \rho_j| < r\}$$

のように取る。ここに  $r$  は

$$r = \text{Min} \left\{ \frac{|\rho_1|}{2}, \frac{|\rho_1 - \rho_2|}{2}, \frac{|\rho_2 - \rho_3|}{2}, \frac{|\rho_3 - \rho_4|}{2} \right\}$$

である (下図。少し小さく描いている)。

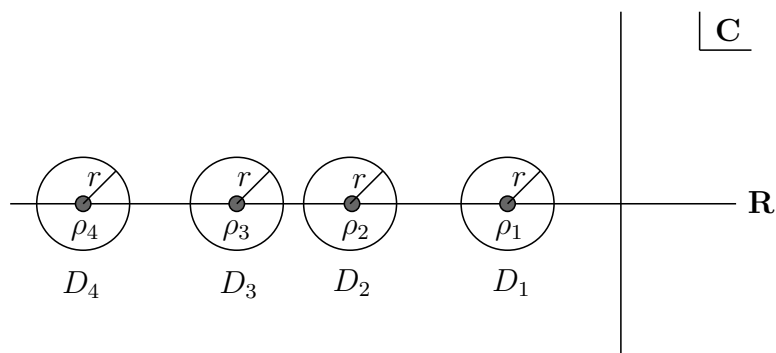


Fig.7  $F_0(\rho) = 0$  の実数解とその近傍

このとき

$$D_i \cap D_j = \phi \quad \text{for } i \neq j$$

である。 $\kappa$  が十分に小さいとき解  $\rho_j(\kappa)$  は  $D_j$  の中を動く。  
ここで  $\kappa$  を

$$\rho_j(\kappa) \in D_j \quad \text{for } j = 1, 2, 3, 4$$

と取ると

$$\rho_1(\kappa), \rho_2(\kappa), \rho_3(\kappa), \rho_4(\kappa)$$

は全て負の実数である（複素数になることはない）。

何故なら、例えば  $\rho_3(\kappa)$  と  $\rho_4(\kappa)$  が共役複素数ならば

$$\rho_4(\kappa) = \overline{\rho_3(\kappa)}$$

となり、 $\kappa \rightarrow 0$  のとき

$$\rho_4 = \rho_3$$

となるから矛盾する。

結果 II  $\kappa$  を

$$\rho_1(\kappa) \in D_1, \rho_2(\kappa) \in D_2, \rho_3(\kappa) \in D_3, \rho_4(\kappa) \in D_4$$

となるように取ると、固有値は全て負の実数なので

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{tJ} = O \quad (\text{ゼロ行列})$$

又は

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \\ z(t) \\ w(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

となり、平衡点は線形安定である。

コメント 複素解になることを含めて  $\kappa$  をもっと大きくとることも可能であるが、どこまで出来るのか現時点ではハッキリしない。例えば下図のように

$$\rho_3(\kappa) = \overline{\rho_2(\kappa)}$$

でも

$$\text{Re} \rho_3(\kappa) = \text{Re} \rho_2(\kappa) < 0$$

であれば線形安定に関して問題はないから。

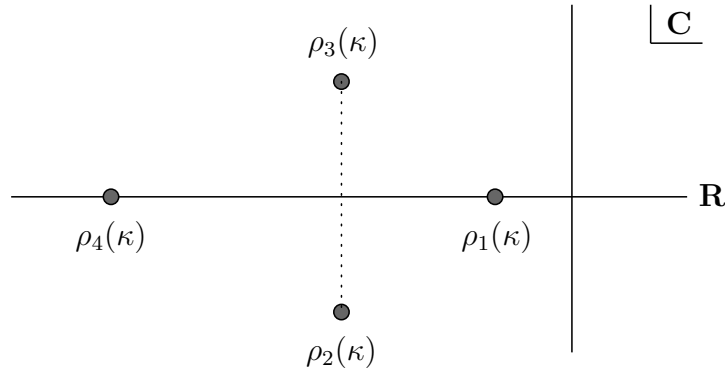


Fig.8  $F(\rho) = 0$  の解

ただし、以下のような場合

$$\rho_2(\kappa) = \overline{\rho_1(\kappa)}, \quad \operatorname{Re}\rho_1(\kappa) = \operatorname{Re}\rho_2(\kappa) > 0$$

は線形不安定になりダメである。

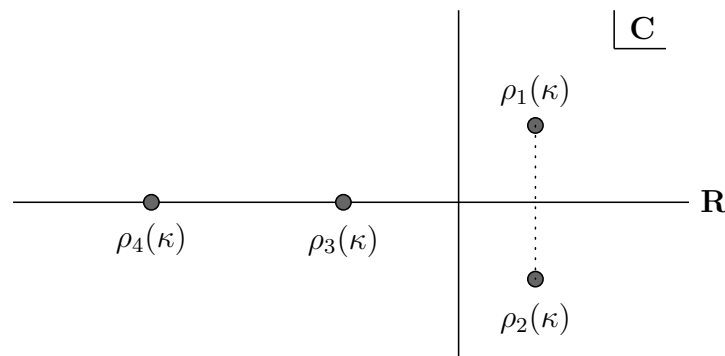


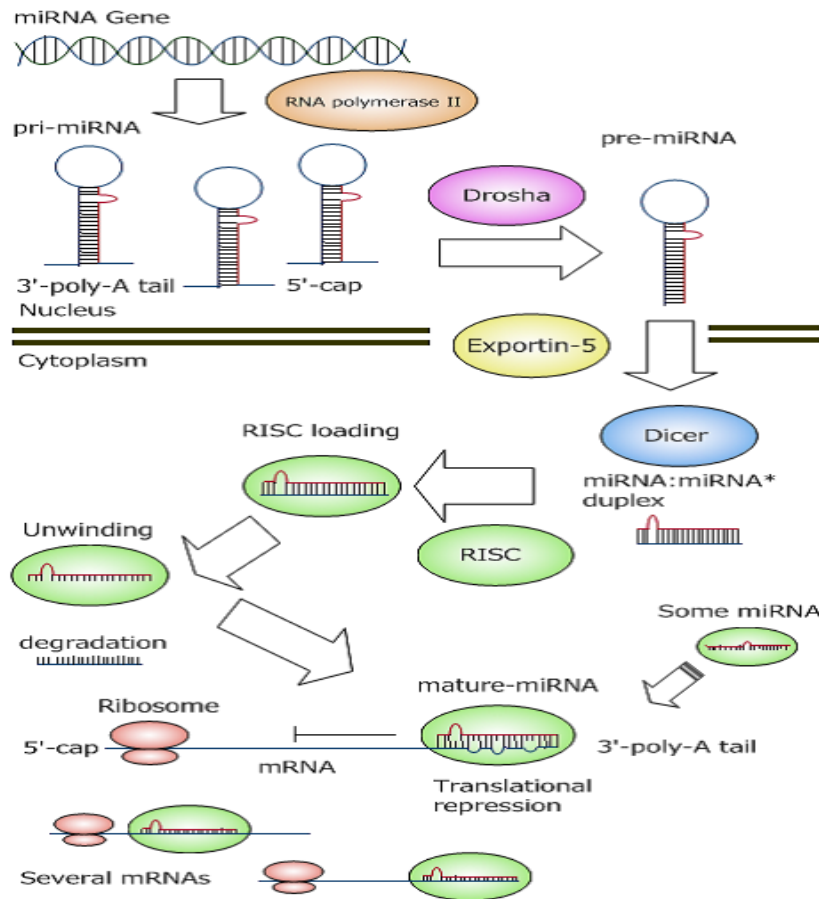
Fig.9  $F(\rho) = 0$  の解

## 6 癌と miRNA

知らないついでに、更に知らないことを書く。主に [3], [4] より“盗作”。藤井は何も理解していないと思われるのは覚悟の上である。

癌の検出に何を使うか？ micro RNA (以下 miRNA と略す) と呼ばれている 20 塩基ほどの小さな RNA 分子がある。これは、ゲノム DNA から転写されてできる RNA から段階を踏んで切り出される (下図)<sup>6</sup>。切り出されてゆく図を載せておく (Google > 画像 > miRNA より)。

<sup>6</sup>相当に複雑で、正直よくわからない。重要なものがこのように複雑だと、構成の過程でミスが起こる確率が高くなるのでは。



最近、これが癌の腫瘍マーカーとして脚光を浴びているのである。癌になると、癌細胞特有の micro RNA が分泌されるからである。

miRNA はそのまま細胞外に出されたら壊れてしまう。それを防いでいるのが、エクソソーム (exosome) と呼ばれている小胞である。これに包まれて (血液中) いろいろな所へ運ばれる (下図。Google > 画像 > エクソソーム より)。

実は、このことが癌の転移と深く関係するのであるが省略する (正確には、理解できていないので)。

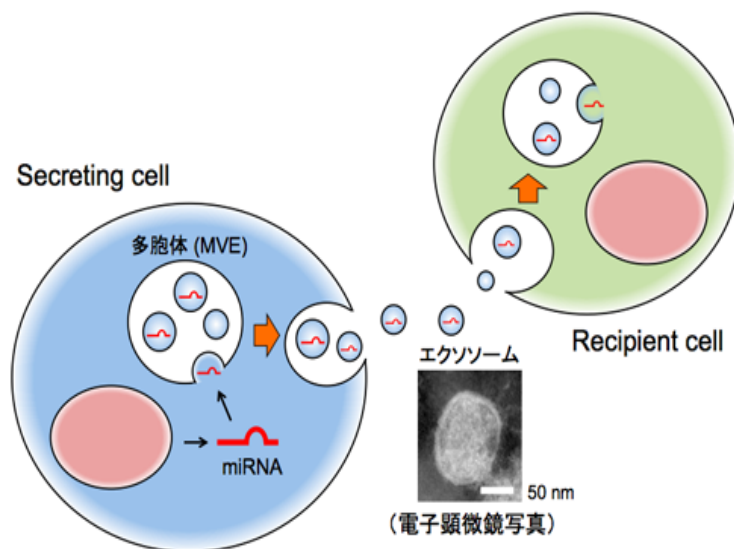


図1 エクソソームを介した細胞間相互作用

コメント エクソソームの表面にある特殊なタンパク質で難治と言われている「すい臓がん」を早期発見する可能性があるそうである<sup>7</sup>。

マウスとヒトに関してちょっと面白いことをリストしておく。

	マウス	ヒト
遺伝子の数	約 2 万種類	約 2 万種類
miRNA の数	約 2000 種類	2500 種類以上

マウスとヒトは、遺伝子の数ではなく miRNA の数 で違いが出てくるわけである。進化には miRNA の増加 が関係している可能性がある。

国立がん研究センターでは、「1 滴の血液から、がんの早期発見」のスローガンのもと、がんの早期発見を目指している。それは、血液中の約 100 種類の miRNA にターゲットを絞り、13 種類のがん

胃がん、食道がん、肺がん、肝臓がん、胆道がん、膵臓がん、大腸がん、  
卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、乳がん、肉腫、神経膠腫

を早期発見しようという研究である。

ここからが私の言いたいことである：

- (1) (マイクロ) miRNA に関して、癌等の疾患にともなって患者の血液中でその種類や量が変動することが明らかになっている。従って、ターゲットになっている miRNA 達の濃度を力学変数にして(本文のように)数理モデルが構成出来る可能性がある。

<sup>7</sup>Steve Jobs はすい臓がんで亡くなった。

- (2) (マクロ)人工知能の Deep Learning を用いて (例えば [10] を見よ), miRNA 達の「相互関係」を探ることが出来る可能性がある。何故なら、癌医療に関しては Big Data が存在しているので。

なんともワクワクする話しではないか！

## 7 おわりに

このノートで細胞中の  $\beta$ -catenin とそれに関係するタンパク質の相互作用する力学系を考察した論文 [1] を紹介し、徹底的に解析した。また癌に関して理解していないことをたくさん書いてしまった (再び 申し訳ない)。

2 変数モデルは単純すぎるが、数学的に取り扱い可能で何か奥深いものを感じる。4 変数モデルは相当に複雑になり、残念ながら [1] が提出した (平衡点の安定性に関する) 問題を完全には解けなかった。今後の宿題として残しておく。

数学や数理科学の応用は主に物理学や工学等であったが、今後生命科学への移行が期待される。それは我々人間を理解することに繋がるかも知れないから。

## 参考文献

- [1] 福井義高, 小嶋雄太, 波江野洋, 成尾佳美: 癌因子制御の数理モデル: 力学系の視点から, 数理解析研究所講究録, 第 1598 巻, 29-35, 2008 年.
- [2] 山本英樹: Wnt シグナル伝達経路の活性制御と発がんとの関連, 生科学, Vol.80, No.12, 1079-1093, 2008.
- [3] 国立がん研究センター・研究所: 「がん」はなぜできるのか, 講談社, ブルーバックス B-2062, 2018.  $\Leftarrow$  この本はお薦め!
- [4] 落合孝広 (編): miRNA の最新知識 ~ 基礎領域から診断・治療応用まで ~, 医薬ジャーナル社, 2017.
- [5] 松田道行 (企画): 数理的アプローチで迫るがんの本当の姿, 実験医学, Vol.31, No.18, 2013.
- [6] ウィキペディア: 細胞, <https://ja.wikipedia.org/wiki/細胞>.
- [7] ウィキペディア: micro RNA, <https://ja.wikipedia.org/wiki/MiRNA>.
- [8] 石谷太: 修飾シグナル病, <https://shushoku-signal.umin.jp/result/ishitani.html>.



- [9] 笠原皓司 : 線形代数学 (サイエンス・ライブラリ 25) , サイエンス社, 2000.
- [10] K. Fujii : **Introduction to Mathematics for understanding Deep Learning**, Scientific Research Publishing, 2018.