

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成 27 年度採択分
平成 30 年 3 月 6 日現在

生命病態システムの数理モデリングと
その個別化医療への応用のための数理的基盤の確立

Establishing Theoretical Foundations for Mathematical Modeling of
Pathological Biosystems and its Applications to Personalized Medicine

課題番号：15H05707

合原 一幸 (AIHARA KAZUYUKI)

東京大学・生産技術研究所・教授



研究の概要

本研究では、生命病態システムの数理モデリングとその個別化医療への本格的応用のための数理的手法、特に(1)「数理モデルに基づく前立腺がんの内分泌療法と他の疾患への展開」及び(2)「全く新しいバイオマーカー概念である動的ネットワークバイオマーカー理論の発展とその応用」に関して、実用に耐え得る本格的個別化医療の数理情報システム理論的基盤を確立する。

研究分野：情報学

キーワード：数理システム理論，複雑系，生体情報

1. 研究開始当初の背景

近年、生命システムに関して大量の時空間ビッグデータが計測出来るようになって来ているため、このようなビッグデータを活用した生命システムの数理情報学的研究の重要性が増している。

2. 研究の目的

本研究では、このような背景を基にして、生命病態システムの数理モデリングとその個別化医療への本格的応用のための数理的手法を開発することを目的とする。そして、本研究によって、実用に耐え得る本格的個別化医療の数理情報システム理論的基盤を確立する。

3. 研究の方法

複雑な現象を研究するためには、現象の本質を数理モデルで記述してその数学的解析を通して対象を理解することが有力な方法論となる。本研究では、「数理モデルに基づく前立腺がんの内分泌療法」と「全く新しいバイオマーカー概念である動的ネットワークバイオマーカー (DNB: Dynamical Network Biomarkers) 理論」を中心にして、生命病態の数理モデリング手法と数理解析手法を大きく発展させる。そして、これらの手法を様々な疾患の生体ビッグデータに適用して解析・検証することにより、本格的個別化医療を実用化するための数理情報システム理論的基盤を構築する (図1)。

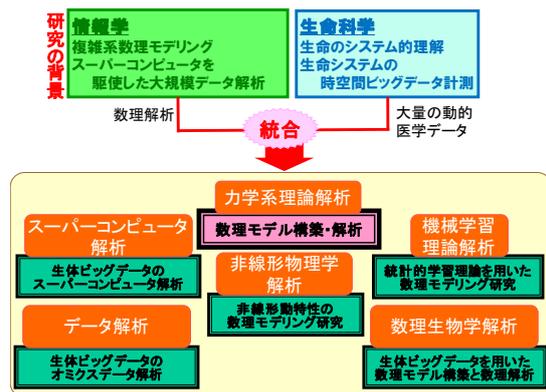


図1：本研究の概要。

4. これまでの成果

(1) 数理モデルに基づく前立腺がんの内分泌療法と他の疾患への展開

本研究は、PSA (Prostate Specific Antigen: 前立腺特異抗原) などのバイオマーカーの時系列データを基に構築するテラーメード数理モデルを用いて、個別化医療を実現する点に特色がある。この数理的手法によって、前立腺がん内分泌療法に関して、実際の臨床現場で得られる様な短い PSA 時系列データ等を基に、継続的内分泌療法と間欠的内分泌療法のどちらが適しているかを判定し、かつ間欠的内分泌療法の方が適している場合に最適な投薬スケジュールをテラーメードに決定することが可能となった。また、同様に治療に対して耐性、抵抗性を生じる様々な疾患に関して、最適な治療スケジュールを決定する個別化医療の実現が期待される。

(2) 動的ネットワークバイオマーカー理論の発展とその応用

DNB は、従来の静的バイオマーカーのように健康状態と疾病状態を区別するのではなく、健康状態とその極限としての臨界的疾病前状態あるいは病態悪化の状態遷移過程をはっきり識別することを目的とするものである。本研究の特色は、病気の発症を健康状態のアトラクタから疾病状態のアトラクタへの分岐点を経た状態遷移ととらえる点にある(図2)。この考えに基づいて、分岐点近傍における状態遷移直前の状態に対応する疾病前状態を DNB 理論を用いて検出することで、PSA の様な敏感なバイオマーカーが未発見の様々な疾病の超早期診断と適切なタイミングでの超早期治療が可能になる。

さらには、DNB を一般の複雑ネットワークへ応用するために DNM (Dynamical Network Markers) として拡張し、電力ネットワーク、交通システム、経済システムなどへ適用する応用展開の準備を進めている。

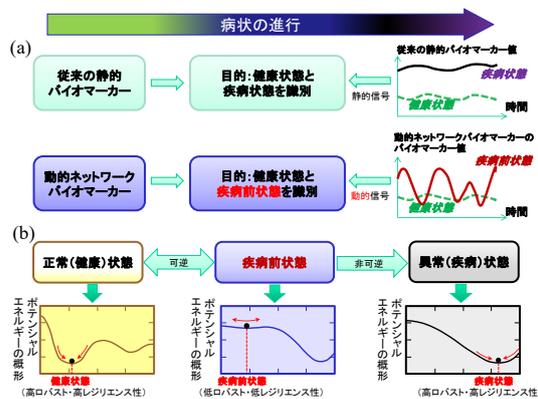


図2: 動的ネットワークバイオマーカーの特徴。

5. 今後の計画

今後も引き続き当初の計画に従って研究を進めていく予定である。特に重点を置く研究内容は以下である。

(1) 数理モデルに基づく前立腺がんの内分泌療法と他の疾患への展開

前立腺がんの転移をより高い精度で同定できるかどうか検討する。また、不十分な時系列データからその将来を予測する手法を、数理的手法から得られた複数の予測を統合する手法の改良などを通してより拡張して、実用化レベルの数理的手法を確立する。

(2) 全く新しいバイオマーカー概念である動的ネットワークバイオマーカー理論の発展とその応用

マウスにおけるメタボリックシンドロームの前段階の検出など、動的ネットワークバイオマーカー法の適用例をさらに増やす。同手法の血液データへの適用についても研究をさらに進め、どのような疾病の早期診断に有効かを明らかにすることを目指す。さらに、電力ネットワーク、交通システム、経済シス

テムなどへの具体的な応用展開を進める。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

- Y. Hirata, K. Morino, K. Akakura, C.S. Higano, and K. Aihara: “Personalizing Androgen Suppression for Prostate Cancer Using Mathematical Modeling,” Scientific Reports, Vol.8, Article No.2673, pp.1-8 (2018).
- M. Mahgoub, J. Yasunaga, S. Iwami, S. Nakaoka, Y. Koizumi, K. Shimura, and M. Matsuoka: “Sporadic On/Off Switching of HTLV-1 Tax Expression is Crucial to Maintain the Whole Population of Virus-Induced Leukemic Cells,” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, doi:10.1073/pnas.1715724115 (2018).
- J.M. Amig'o, Y. Hirata, and K. Aihara: “On the Limits of Probabilistic Forecasting in Nonlinear Time Series Analysis II: Differential Entropy,” Chaos, Vol.27, No.8, 083125, pp.1-9 (2017).
- X. Liu, X. Chang, R. Liu, X. Yu, L. Chen, and K. Aihara: “Quantifying Critical States of Complex Diseases using Single-sample Dynamic Network Biomarkers,” PLOS Computational Biology, Vol.13, No.7, e1005633, pp.1-21 (2017).
- P. Christodoulides, Y. Hirata, E. Domínguez-Huíttinger, S.G. Danby, M.J. Cork, H.C. Williams, K. Aihara, and R.J. Tanaka: “Computational Design of Treatment Strategies for Proactive Therapy on Atopic Dermatitis using Optimal Control Theory,” Philosophical Transactions of the Royal Society Series A, Vol.375, No.2096, 20160285, pp.1-15 (2017).
- Y. Hirata, K. Morino, T. Suzuki, Q. Guo, H. Fukuhara, and K. Aihara: “System Identification and Parameter Estimation in Mathematical Medicine: Examples Demonstrated for Prostate Cancer,” Quantitative Biology, Vol.4, No.1, pp.13-19 (2016).
- 合原一幸, 平田祥人, 鈴木大慈, 森野佳生: 「前立腺癌の間欠的内分泌療法に関する数理的アプローチ」第6回日本応用数理学会業績賞受賞(2017年6月)。

ホームページ等

<http://www.sat.t.u-tokyo.ac.jp/>
aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp