

論文内容要旨

(NO. 1)

氏名	蛭子 くるみ	提出年	平成 28 年
学位論文の 題目	Dynamics of prostate tumors under intermittent hormonal therapy: mathematical analysis on hybrid PDE-ODE systems (間欠的ホルモン療法下における前立腺腫瘍のダイナミクス: ハイブリッド PDE-ODE 系の数学解析)		

論文目次

1 Introduction

1.1 Organization

2 Existence of hybrid control governed by PDE-ODE systems I

2.1 Short time existence

2.2 Non switching solutions

2.3 Switching solutions

3 Existence of hybrid control governed by PDE-ODE systems II

3.1 Short time existence

3.2 Preliminary lemmas

3.3 Non switching solutions

3.4 Switching solutions

3.5 Applications

3.5.1 IAS therapy for prostate cancer with competition

3.5.2 IAS therapy for prostate cancer with competition and mutation

4 Stability of hybrid control governed by PDE-ODE systems

4.1 Preliminary lemmas

4.2 Stability of hybrid control

5 Appendix

5.1 Switching solutions with $S_0=1$

論文要旨

多くの物理現象は何らかの量を最小化する過程として観測されるという考えに基づいた最適制御問題は、応用も見据えた数学的な研究が数多くなされてきた。放物型方程式を含むシステムに対する最適制御問題の数学的研究は J. L. Lions らによる研究にまで遡ることができ、既に古典的な基礎理論が構築されている。一方、前立腺癌に対する間欠的ホルモン (IAS) 療法、ロボットの二足歩行、化学プラン

(別紙様式 5)

トの反応炉の自動管理など、二種以上の制御を適切に組み合わせることによって記述される現象は数多く存在し、こういった現象を古典的な最適制御問題として扱うことは妥当とはいえない。これに対して、古典的最適制御問題で扱うことが妥当でない問題を考察することを目的として考案されたのがハイブリッド系の制御問題である。ここでハイブリッド系とは、ハイブリッド車がエンジンとモータを切り替えて走行するように、一定の条件が満たされる毎に値を変える離散関数を媒体として複数の異なる連続力学系を繋ぎ合わせた構造（ハイブリッド構造）をもつ系の総称であり、最適制御問題の一般化として位置づけられる新しい問題である。著者の知る限りにおいて、偏微分方程式を含んだハイブリッド系の先行研究として位置づけられる結果は IAS 療法の数理モデルに関するものに限られ、かつその論文数は稀少である。したがって、偏微分方程式を含むハイブリッド系に対する解析手法の確立は、数学的な未踏領域を開拓するという意義をもつといえる。

本学位論文では偏微分方程式を含むハイブリッド系の制御問題を考察するためのプロトタイプとして、Y. Tao, Q. Guo, K. Aihara (2009) によって提唱された IAS 療法下における腫瘍動態を記述するハイブリッド PDE-ODE 系の数理モデル（以下 (P) と記す）を考察する。ここで、IAS 療法とは前立腺癌の治療法のひとつであり、抗ホルモン剤投与の実施期間と休止期間を適切に組み合わせて繰り返すことによって、再燃が起これないように腫瘍サイズをコントロールすることを目的とした治療法である。数理モデル (P) は、薬剤の投与と休止という二つの状態から治療期間が構成されるという IAS 療法の特性を上述のハイブリッド構造によって表現する。実際、(P) は 0 または 1 の値をとる未知の離散関数を含み、離散関数の値が 0 のときは投薬休止下の腫瘍動態を記述するシステム、1 のときは投薬下の腫瘍動態を記述するシステムに等しい。背景にある現象から、(P) において離散関数が値を変える解（以下 switch 解と呼ぶ）の存在が期待されるが、Tao らの論文においては数値解析的に switch 解の存在を示唆するに留まっていた。

ここで数理モデル (P) の特性について述べる。背景にある現象の要請により、投薬の状態を表す離散関数の値の切り替えは腫瘍半径を記述する cost 汎関数の挙動によって制御される。実際 (P) において、上部・下部閾値とよばれる正のパラメータに対し、cost 汎関数が上部閾値に到達したとき単調増加であれば、離散関数は 0 から 1 へ値を変え、cost 汎関数が下部閾値に到達したとき単調減少であれば 1 から 0 へ値を変えるように設定されている。すなわち (P) は、初期値に対して上部・下部閾値を与えることで未知関数の挙動を制御する問題と理解できる。(P) の switch 解の存在を示すためには cost 汎関数の挙動を詳細に調べる必要があるが、それは容易ではない。実際、(P) は半線形放物型方程式と常微分方程式から成る系であるが、これは主要部に時空上の非局所項を付した放物型方程式と同値となる。したがって、一般の半群理論やエネルギー法を用いた解析手法を適用することが困難となるため、この問題に応じた解析手法を構築する必要がある。

本学位論文の第 1 章では、数理モデル (P) の説明、および (P) に関する研究の背景と動機を述べる。第 2 章以降は以下のように構成される。

第 2 章: (P) に対する switch 解の存在と時間大域挙動

第 3 章: 一般化ハイブリッド PDE-ODE 系に対する switch 解の存在と時間大域挙動

第 4 章: (P) による制御の安定性

補遺: 特定の初期値に対する (P) の switch 解の存在と時間大域挙動

(別紙様式 5)

第 2 章では (P) に対する switch 解の存在とその時間大域挙動について考察する. 上述した (P) を解析する際の困難を克服するために, ホルモン濃度を表す未知関数の区分的な単調性に着目し, それを時間変数に代わる変数とみなす. この変換により (P) はより単純な系へと縮約され, 離散関数が 0 と 1 それぞれの場合について独立に cost 汎関数の詳細な挙動を追跡することが可能となる. しかし, これらを貼り合わせて構成した switch 解が任意の時刻で滑らかであるかは自明ではない. 本学位論文では, ホルモン濃度を表す未知関数が (P) における間接制御パラメータであることを特定することにより, switch 解の正則性を証明した. 第 2 章の結果は偏微分方程式を含むハイブリッド系に対し, 初めて数学的に switch 解の存在を証明した結果である. 現象的には IAS 療法の成功例に対応し, 治療開始時の腫瘍の状態に対する治療計画の立て方に示唆を与えるものとなっている.

第 3 章では, 一般化した (P) に対する switch 解の存在と時間大域挙動について議論する. (P) では, 癌細胞の純増殖と癌細胞間の競合効果のみが放物型方程式の非線形項および非局所項の形に反映されている. しかし, 実際の現象では, 未だ全てが明らかになっていないほど多様な作用があることが知られており, 純増殖と競合以外の本質的な作用が存在する可能性を排除できない. したがって, 実際の現象との誤差の許容を目的とし, switch 解が存在するための非線形項および非局所項に対する十分条件の特定を行う. 第 2 章のように定量的な解析を行うことは困難であるため, 非線形項および非局所項を表す関数の正值集合の様相に焦点をあて, 定性的な解析を行う. このように第 3 章における解析は第 2 章のそれとは異なるものではあるが, 第 2 章の結果と実際の現象との誤差をある程度許容するものとなっている. 例えば, 癌細胞間には突然変異の効果があることが知られているが, 第 3 章の結果はその効果が適当な意味で小さければ switch 解が存在することを保証する.

第 4 章では, (P) におけるハイブリッド構造を用いた制御の安定性について考察する. 第 2 章で述べた switch 解の存在定理から, switch 解が存在することは, 閾値の適切な設定により腫瘍半径を表す cost 汎関数に制御を与えることを意味すると理解できる. 第 2 章においてホルモン濃度を表す未知関数 a を時間変数として採用することによって行った解析から, switch 解が与えられたならば, 離散関数がいつ値を変えるかというハイブリッド構造を a が完全に表現していることがわかる. したがって, switch 解が与えられたとき, a を既知関数として (P) からハイブリッド構造を取り除いたシステム (S) は (P) と同値となる. この考察より, (P) が switch 解をもつような初期値と上部・下部閾値を固定するとき, switch 解の初期値に摂動を加えたものを初期値とした (S) の解から定まる cost 汎関数が switch 解の cost 汎関数の近傍に留まるならば, 閾値による cost 汎関数の制御が安定であると定義する. 第 4 章における主定理は, 閾値を与えることによる制御が安定であるために初期値と閾値がみたすべき十分条件を提示するものである. 臨床的には, 悪性度の低い腫瘍に対しては, 治療初期の腫瘍の状態に基づいて立てた IAS 療法の治療計画を実施した際に, 万が一初期状態の計測に誤差があった場合も, その誤差が適当な意味で小さければ IAS 療法が成功することを意味する.

最後に, 各章の系として導かれる, 特定の初期値をとった場合の switch 解の存在とその挙動について得られた結果を補遺として付す.

別 紙

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、最適制御問題の一般化として位置づけることのできる hybrid system に対する数学解析に関するものである。蛭子くるみが研究対象とした hybrid system は、研究成果が稀少である PDE-ODE 型の hybrid system であり、前立腺癌に対する間欠的ホルモン療法を記述する数理モデルである。間欠的ホルモン療法とは、患者の身体的負担や経済的負担を軽減しつつ癌の状態を適切に保つことを目的とし、投薬によりホルモンを抑制する治療期間とあえて投薬を休止する期間との組み合わせから成る。この hybrid system によって、投薬期間と投薬休止期間をどのように組み合わせれば腫瘍のサイズを適当な範囲に留め続けることができるか、という問いに対して数学的な示唆を与えることが可能となる。

この hybrid system に対してまず考えるべきは、腫瘍のサイズを表す cost 汎関数を適当な範囲に留め続けるような制御が可能であるか、という問題である。蛭子の第一の結果はこの問題に対して肯定的な解答を与えるものである。すなわち、適当な仮定をみたす初期値に対して、この hybrid system は投薬とその休止を限りなく繰り返しつつ腫瘍サイズを適当な範囲に留めることを意味する解をもつ、ということを示した。この結果は、審査者の知る限り、hybrid PDE-ODE system によって hybrid system 特有の制御が可能であることを示した初の結果である。さらに、蛭子はこの結果をより一般の非線形項および非局所項をもつ hybrid system へと拡張した。この蛭子の第二の結果は癌細胞が突然変異するということも含めた数理モデルへも適用可能であり、応用的観点から見た価値も高いと言える。

上記の制御可能性が示されたとき、hybrid system について考えるべきはその制御の適切性である。蛭子の第三の結果は、制御の適切性とみなすことのできる、hybrid system による制御の安定性の概念を定義するとともに、制御が安定となるための十分条件を明示したことである。この結果は、数学的な研究成果が稀少である hybrid PDE-ODE system に対して安定性の概念を導入し、その解析可能性の一例を示したものであり、hybrid PDE-ODE system に関する新たな解析可能性を提示した。また、計測したデータを基に立てた間欠的ホルモン療法による治療計画が実際に成功するために許容できるデータの誤差について数理的な示唆を与え得る結果とも言える。

以上のように本博士論文は、自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、蛭子くるみ提出の博士論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。