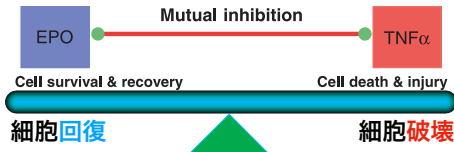


# 1次元遅延反応拡散方程式系による関節軟骨病変部の拡大・抑制パターンの再現

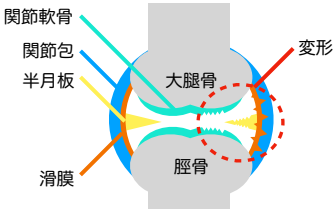
明治大学 総合数理学部 現象数理学科 池田研究室 4年

## 1. 背景



Michael Brines and Anthony Cerami, 2008  
関節軟骨の損傷は炎症を通して2次的傷害として病変拡大を引き起こし、変形性関節症をもたらす。病変拡大は、炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ )と抗炎症性サイトカイン(EPO)のバランスによって決定される。

→ EPOの投与は病変拡大を抑制



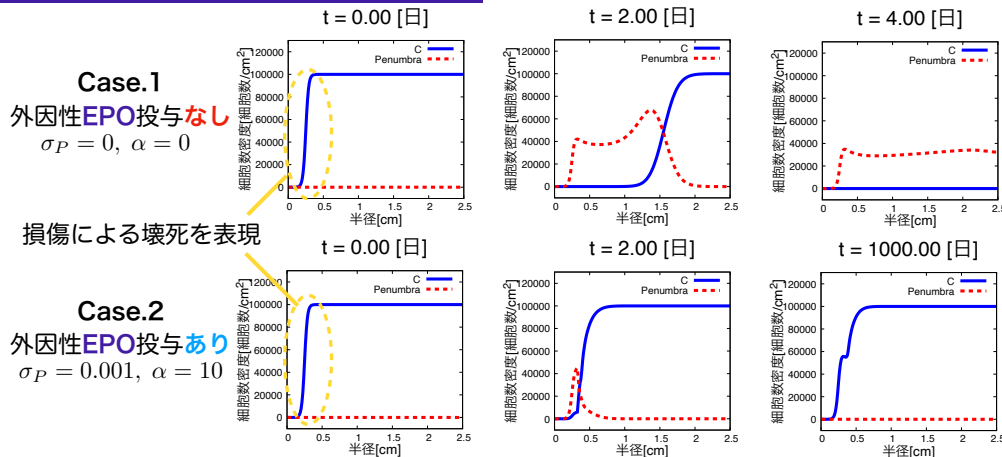
## 4. 数理モデル

$C(x, t)$ : 健常細胞     $S_T(x, t)$ : 異化細胞 (EPO受容体発現前)     $S_A(x, t)$ : 異化細胞 (EPO受容体発現後)

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} C(x, t) = \alpha S_A \frac{P}{\lambda_P + P} - \beta_1 C \frac{M}{\lambda_M + M} H(P_c - P) - \beta_2 C \frac{F}{\lambda_F + F} H(P_c - P), \\ \frac{\partial}{\partial t} S_T(x, t) = \beta_1 C \frac{M}{\lambda_M + M} H(P_c - P) + \beta_2 C \frac{F}{\lambda_F + F} H(P_c - P) \\ \quad - \gamma S_T(t - \tau_1) \frac{F(t - \tau_1)}{\lambda_F + F(t - \tau_1)} - \nu S_T \frac{F}{\lambda_F + F} \frac{M}{\lambda_M + M}, \\ \frac{\partial}{\partial t} S_A(x, t) = \gamma S_T(t - \tau_1) \frac{F(t - \tau_1)}{\lambda_F + F(t - \tau_1)} - \alpha S_A \frac{P}{\lambda_P + P} - \mu_{S_A} S_A \frac{F}{\lambda_F + F}. \end{cases}$$

ただし、 $H(\cdot)$ はヘビサイド関数。他に6成分があるがここでは式を省略。  
Neumann境界条件。

## 5. 数値シミュレーション



### Case1の結果

病変拡大時に進行波解が出現

進行波解の速度は、0.86 [cm/日]  
ただし、速度は先行研究より速い

### Case2の結果

病変が回復し非一様定常解が出現

$t = 10$ 以降は先行研究では数値シミュレーションが行われてなかった。  
回復のタイミングは先行研究より速い

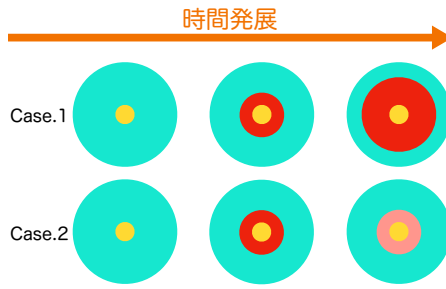
## 7. 結論

1. 病変拡大時に進行波解として拡大パターンが出現し、病変が回復した形で空間非一様定常解として抑制パターンが出現
2. TNF- $\alpha$ が大きくなるにつれ病変は速く拡大

→ 空間2次元でみられた病変の拡大パターン及び抑制パターンを空間1次元で再現できた

## 2. 先行研究

Jason M Graham et al., 2012  
シミュレーション結果



Case.1: 外因性EPOなし → 病変拡大  
Case.2: 外因性EPOあり → 病変抑制

病変拡大時に進行波が出現

Grahamらは外因性EPO投与を変形性関節症の治療法として提案。

## 3. 目標

1. 2次元円盤上で出現した病変の拡大パターンと抑制パターンを1次元で再現する
2. TNF- $\alpha$ の病変拡大への影響を調べる

2次元から1次元へ

動機: 空間の次元を落とすことで今後、数学的な解析を行いたい

球対称性を仮定した

極座標ラプラシアン

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r}$$

1次元ラプラシアン

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2}$$

1次元で考えている理由

先行研究の数値シミュレーションでみられた進行波が半径が十分大きいところで平面波となっている

→ 動径方向で切り取れば1次元の進行波

→ 1次元の現象として扱う

### 細胞の遷移図

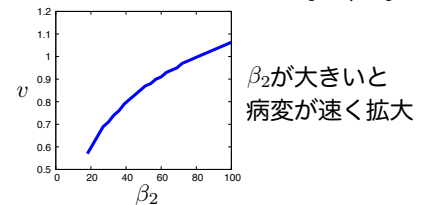


### 主要な反応4つ

1. 健康細胞はシグナルを受け、異化細胞になる
2. 異化細胞はシグナルを受け、アポトーシスを起こす
3. 異化細胞はシグナルを受け、EPO受容体が発現 時間遅れ
4. 異化細胞はシグナルを受け、健康細胞に戻る

## 6. 数値解析

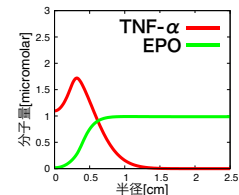
結果1 TNF- $\alpha$ の影響の大きさを表す $\beta_2$ に対する進行波の速度  $v$  [cm/日]



→ TNF- $\alpha$ の増加に伴い病変は速く拡大

結果2

$t = 2.00$  [日]



TNF- $\alpha$ とEPOが相互抑制

→ 実際の現象と一致