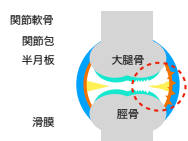


変形性関節症における軟骨の病変拡大パターンの数理解析

明治大学 先端数理科学研究科 現象数理学専攻 池田研究室

1. 背景

変形性関節症



- 膝に多く見られる疾患で、有病率の高さから治療・予防法の確立が望まれる。人体での実験は難しいため数理解析のアプローチが有用
- 先行研究: Graham et al., (2012)
- 化学種と細胞の状態を考慮した9成分の反応拡散系モデルを構築
 - シミュレーションにより現象を再現していることを確認
- 課題: 9成分系は数理解析が困難でメカニズムが不明瞭
- 数理解析
 - シミュレーション
 - 数理解析

2. 目標

- 本質的な成分に絞りモデルを縮約
- 進行波解を構成し、速度から病変拡大の生化学的なメカニズムを説明

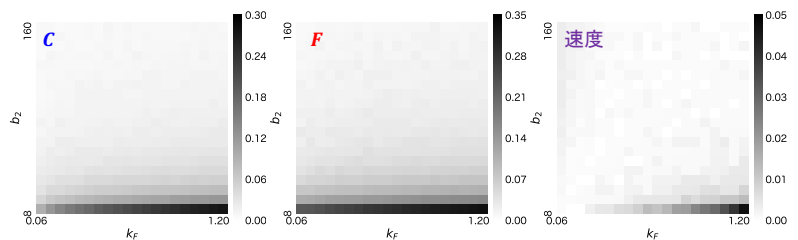
3. 数理解析の縮約とその妥当性

病変拡大を解析することを念頭にモデルを縮約

- 9成分系: 化学種4、細胞の状態5
健康細胞の推移を調べれば、病変拡大の様子もわかる
- 健康細胞Cへの影響が無視できる変数を除去
- 3成分系: 化学種1、細胞の状態2
 $F(x, t)$: 炎症性サイトカインTNF- α
 $C(x, t)$: 健康な状態の細胞
 $S_T(x, t)$: 異化状態の細胞
- 3成分と9成分の解はほとんど同じ
- 3成分で表現可能
- 解析のためにさらに簡約化したい
- 解が急激に変化する空間領域。今回は0付近
- 遷移層での形状を保つような縮約を実施
- 2成分系: 化学種1、細胞の状態1
- $$\begin{cases} C_t(x, t) = -b_2 C \frac{F}{k_F + F} \\ F_t(x, t) = F_{xx} - F - C + 1 \end{cases}$$
- 9成分でのシミュレーション
- 3成分でのシミュレーション
- 2, 3成分でのシミュレーションの比較

2成分系と3成分系のシミュレーション結果(左下図)からCは全域で形が一致し、Fも遷移層前方で形が一致

縮約により生じる誤差を定量的に評価



方法: パラメータ k_F, b_2 を動かして2種類の誤差を測る
形: 相対L2誤差 + 速度(平行移動分のずれ): 相対絶対誤差

結果: 広いパラメータ領域($b_2 \geq 16$)で、誤差は小さい

= 2成分系と3成分系の解はほとんど同じ

Fは遷移層前方で比較

縮約は妥当である

2成分系で9成分系を表現可能

= 病変拡大の要因は炎症性サイトカインF
特にFの遷移層前方のみで病変の分布が決定

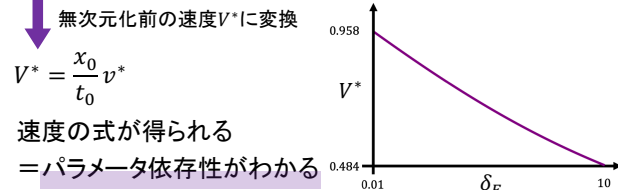
4. 速度の決定

進行波の速度を解析的に求める

- 得られた2成分系を線形解析
- 平衡点: (1, 0), (0, 1)
- 不安定 安定
- 単安定型

単安定型より線形予測を適用し、最小速度 v^* を決定

: 不安定平衡点周りのヤコビアン固有値で最小速度が決定



Fの分解率 δ_F が大きいき進行波解は遅くなる

- 9成分系の数値シミュレーションにおいて速度を調べると解析的に導出した速度 V^* とほとんど一致

線形予測で決定した速度は9成分系においても有効

5. 解の形状の決定

近似解を構成して進行波の形状を求める

2成分系で進行波解を捉える=3次元力学系の解析は困難

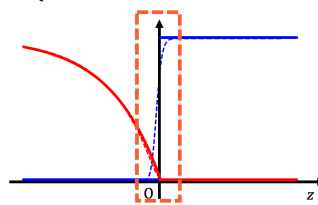
$\tau := 1/b_2$ を変化させても解の形が変化しない空間スケールを設定

特異摂動法 $\tau \rightarrow 0$ で方程式を簡約化する

- 遷移層以外で外部解
 $C = \Phi(z), F = \Psi(z)$ を構成
- 遷移層の急激な値の変化を変数変換 $\xi = \frac{z}{\tau^{1/2}}$ で表現

$$\begin{cases} 0 = \Phi\Psi \\ -v\Psi' = -\Psi - \Phi + 1 \end{cases}$$

$$\begin{cases} -v\phi' = -\frac{(\phi+1)\psi}{k_F} \\ -v\psi' = \psi'' - \phi \end{cases}$$



遷移層を除いて近似解を獲得

数値的シューティング法で構成

進行波解を近似的に構成し形状を決定

6. 結論

- 健康細胞Cと炎症性サイトカインFの2成分系にモデルを縮約
- 線形予測と特異摂動法により、進行波解の速度と近似的な形を決定
速度のパラメータ依存性から、病変拡大はFの分解率が大きいき遅くなる