

生体システム工学Ⅱ

次の[Ⅱ - 1]～[Ⅱ - 3]の3題を、それぞれ別の解答用紙に答えよ。各問題に2枚以上の解答用紙を用いる場合は、[Ⅱ - 1]（2枚目）のように記入せよ。

[Ⅱ - 1]

前立腺はホルモン依存性臓器であり、その発生や機能調節には男性ホルモンであるアンドロゲンが関与する。前立腺癌はアンドロゲンによって増殖が維持・促進される。前立腺癌の治療法のひとつに、アンドロゲンの生成を抑制する薬物を投与するアンドロゲン抑制療法がある。アンドロゲン生成の抑制は前立腺癌の進行を抑える。しかし、条件によっては再び癌が増殖（再発）する場合もある。再発の一因はアンドロゲン低濃度環境において増殖が抑制されるアンドロゲン依存性の癌細胞（AD細胞）が抵抗性を獲得し、アンドロゲン非依存性の癌細胞（AI細胞）に変異することである。前立腺癌の進行は、AD細胞およびAI細胞の総数（癌細胞数）を反映した前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen：以下 PSA と呼ぶ）をバイオマーカーとして、その血中濃度を計測することで推定される。ここでは、アンドロゲン抑制療法を開始した患者の前立腺に存在するAD細胞およびAI細胞の数がアンドロゲン抑制療法開始からの経過日数にしたがってどのように変動するかを数理モデルに基づいて推定する。アンドロゲン抑制療法開始から t 日経過した時点における2種類の細胞の数を $x_{AD}(t)$ および $x_{AI}(t)$ とする（ t および細胞数は実数と考える）。これらの細胞数は以下の微分方程式に従って変化することが、何らかの方法により事前に高い精度で分かっているものとする。

$$\begin{aligned}\frac{dx_{AD}}{dt} &= (\alpha_1 - \beta_1 - m)x_{AD} \\ \frac{dx_{AI}}{dt} &= mx_{AD} + (\alpha_2 - \beta_2)x_{AI}\end{aligned}\quad (\text{式1})$$

ここで、 α_1 および α_2 は、それぞれAD細胞およびAI細胞の増殖率、 β_1 および β_2 は、それぞれAD細胞およびAI細胞のアポトーシス（自然死）率を表す。また、 m はAD細胞からAI細胞への変異率を表す。アンドロゲン抑制療法を持続的に継続する限り、5個のパラメータはそれぞれ一定で正の値をとる。ある患者の場合、 $\alpha_1 < \beta_1 + m$ および $\alpha_2 > \beta_2$ であった。式1をベクトルと行列を用いて書き換えると次のようになる。

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_{AD} \\ x_{AI} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & 0 \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{AD} \\ x_{AI} \end{pmatrix} \equiv Ax \quad (\text{式2})$$

(問1) a_{11} , a_{21} および a_{22} のそれぞれを α_1 , α_2 , β_1 , β_2 および m を用いて表せ。また、行列 A の2個の固有値 λ_1 および λ_2 を求め、それぞれの符号を解答せよ。さらに、それぞれの固有値に対する固有ベクトル v_1 および v_2 を求めよ。

(次のページに続く)

(問 2) 式 2 の微分方程式の一般解を固有値 (λ_1 および λ_2) と固有ベクトル (v_1 および v_2) を用いて書き下せ.

(問 3) アンドロゲン抑制療法を開始した時点 ($t=0$) での癌細胞数は $x_{AD}(0)=p>0$, $x_{AI}(0)=\varepsilon>0$ であった. ここで ε は小さな値で, $\varepsilon \ll p$ であった. すなわち AD 細胞は多く存在するが AI 細胞はほとんど存在しなかった. これを初期状態として, 式 2 の微分方程式の初期値問題を解け ($x_{AD}(t)$ および $x_{AI}(t)$ を $\lambda_1, \lambda_2, m, \varepsilon$ および p を用いて書き下せ). さらに, 解軌道の様子を, 解の定性的特徴がよく分かるように留意して x_{AD} - x_{AI} 相平面上に図示せよ.

さて, バイオマーカーである血中 PSA 値は, AD 細胞と AI 細胞の個数を同じ感度で反映するものとする. この場合, 血中 PSA 値の観測値を y とすると,

$$\begin{aligned} y &= c(x_{AD} + x_{AI}) \\ &= C \begin{pmatrix} x_{AD} \\ x_{AI} \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (\text{式 3})$$

と表される. ここで, c は PSA 値の感度に対応する正の定数であり, $C = (c \ c)$ は 1 行 2 列の観測行列である.

(問 4) 観測された血中 PSA 値 y から, AD 細胞および AI 細胞の数を推定するために, 次式で記述されるオブザーバを考える.

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{x}_{AD} \\ \tilde{x}_{AI} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & 0 \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{x}_{AD} \\ \tilde{x}_{AI} \end{pmatrix} + K(y - \tilde{y}) \quad (\text{式 4})$$

$$\tilde{y} = C \begin{pmatrix} \tilde{x}_{AD} \\ \tilde{x}_{AI} \end{pmatrix} \quad (\text{式 5})$$

ここで, \tilde{x}_{AD} および \tilde{x}_{AI} はそれぞれ真の細胞数 x_{AD} および x_{AI} の推定値である. K は 2 行 1 列のオブザーバゲイン行列である. また, \tilde{y} は \tilde{x}_{AD} および \tilde{x}_{AI} から推定される PSA 値である. 真の細胞数と推定細胞数の偏差を

$$e = \begin{pmatrix} \tilde{x}_{AD} - x_{AD} \\ \tilde{x}_{AI} - x_{AI} \end{pmatrix} \quad (\text{式 6})$$

と定義する. 式 2 から式 6 までの全てを用いて, 偏差ベクトル e が従う微分方程式を導け (結果は e, A, K および C のみを用いて表せ).

(問 5) ここではオブザーバゲイン行列を

$$K = \begin{pmatrix} k \\ k \end{pmatrix}$$

とする. 問 4 で求めた e に関する微分方程式に基づき, 十分大きな t に対して偏差ベクトル e が零に収束するために k が満たすべき条件を求めよ.

[Ⅱ - 2]

(問 1) 以下の問いに答えよ. なお, $100_{(N)}$ は, N 進数の 100 を表す.

(ア) 次の (a) ~ (d) の 10 進数を 2 進数で表せ.

- (a) $64_{(10)}$ (b) $5.75_{(10)}$ (c) $127_{(10)}$ (d) $2^8_{(10)}$

(イ) 次の (a), (b) の 2 進数を 10 進数で表せ. また, (c) の積, (d) の商と余りを, 2 進数の筆算で計算して, 2 進数で答えよ.

- (a) $1000_{(2)}$ (b) $1.1_{(2)}$ (c) $11_{(2)} \times 11_{(2)}$ (d) $10101_{(2)} \div 111_{(2)}$

(ウ) 2 進数の循環小数 $0.1_{(2)}$ を 10 進数で表せ.

(問 2) 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 の八種類の数字を用いて, 五桁の自然数を生成する. 10000 が最小値, 88888 が最大値である. 以下の問いに答えよ.

(ア) 数は何通りあるかを答えよ.

(イ) 23567 は最小値から昇順に数えて何番目であるかを答えよ.

(ウ) 最小値から昇順に数えて 356 番目である数を答えよ.

(問 3) N 進カウンタは, まず, 初期状態ではカウンタ値は 0 であり (図 1 (a)) 次に, 入力パルス数がカウンタ値として表示され (図 1 (b)) その後, 入力パルス数が N 個に達するとカウンタ値は $N-1$ から 0 にリセットされてパルスの一つ出力する (図 1 (c)) 以下の問いに答えよ.

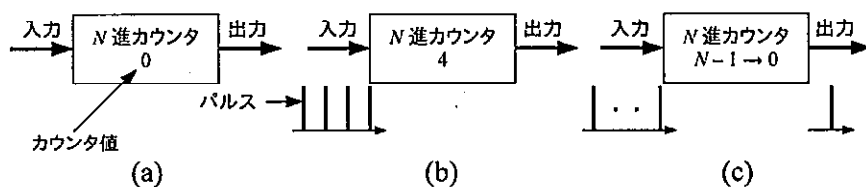


図 1: N 進カウンタ

(ア) 図 2 は, N_0 進, N_1 進, N_2 進カウンタが直列接続したカウンタであり, N_0 進カウンタに一定時間間隔でパルスを入力する. 各カウンタ値が c_0, c_1, c_2 の場合, N_0 進カウンタに入力したパルス数を答えよ.

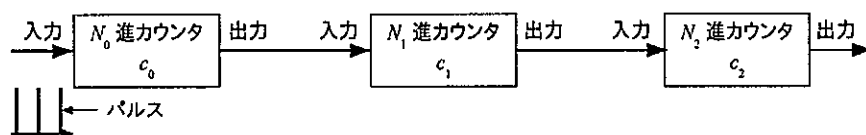


図 2: 直列接続カウンタ

(イ) $N_0 = 60, N_1 = 60, N_2 = 12$ とする. N_0 進カウンタに入力したパルス数が 7200 の場合, 各カウンタ値を答えよ.

[Ⅱ - 3]

拡散による物質の輸送に関する以下の問いに答えよ。なお、本問では、濃度を単位体積あたりの粒子数として定義する。

- (問1) 1次元の系における物質の拡散を考える。時刻 t における位置 x での物質の濃度を $c(x,t)$ とする。Fick の第1法則とは、拡散による物質の流束 $j(x,t)$ は、濃度勾配に比例するという主張であり、以下の式で表される。

$$j(x,t) = -D \frac{\partial c(x,t)}{\partial x}$$

D は拡散係数であり、場所には依存しないものとする。

微小領域 $[x, x+\Delta x]$ を考え、この領域内の物質の総量の変化は、領域両端から流入・流出する物質の量と等しいという事実を用いて、Fick の第1法則から拡散方程式

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} \quad (1)$$

を導出せよ。

- (問2) 時刻 $t=0$ で原点に濃度スパイクが存在している。すなわち、初期条件として $c(x,0) = c_0 \delta(x)$ を考える。この場合の1次元拡散方程式(式(1))の解を、以下の手順に従って導出し、拡散により移動する粒子分布の時間発展を調べる。ただし $\delta(x)$ は Dirac のデルタ関数、 c_0 は正の定数である。

- (ア) $c(x,t)$ をフーリエ変換した

$$\tilde{c}(k,t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} c(x,t) e^{-ikx} dx$$

について成り立つ微分方程式を示せ。十分遠方では濃度が0と仮定してよい。

- (イ) 初期条件 $c(x,0) = c_0 \delta(x)$ をフーリエ変換し、 $\tilde{c}(k,0)$ を求めよ。
 (ウ) 問(ア)で得られた $\tilde{c}(k,t)$ に関する微分方程式を、問(イ)で得られた初期条件のもとで解け。
 (エ) 問(ウ)で得られた解を逆フーリエ変換して、 $c(x,t)$ を求めよ。必要であれば、以下の公式を用いよ。

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-ax^2} dx = \sqrt{\frac{\pi}{a}}$$

- (オ) 問(エ)で求めた $c(x,t)$ から、粒子が拡散により移動する際の、平均移動距離と所要時間の関係について、わかることを述べよ。

(次のページに続く)

(問3) 細胞周辺に、シグナル伝達分子（リガンド）L が拡散している状態を考える。細胞の形状を半径 a の球形とし、その表面に M 個の受容体 R が一様分布しているものとする。細胞の中心に座標系の原点を置く。リガンド L の濃度分布は球対称であると仮定すると、濃度 c は動径変数 r の関数となり、拡散方程式は、

$$\frac{\partial c(r,t)}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c(r,t)}{\partial r} \right)$$

と書ける。以下では、濃度分布が時間的に定常な状態のみを考える。このとき、濃度 c は r のみの関数となり、これを $c(r)$ と表す。以下の問いに答えよ。

(ア) 細胞から十分遠方でのリガンド L の濃度を c_1 とし、細胞表面に到達したリガンド L は全て受容体 R と反応し細胞内に取り込まれる（完全吸収状態）とすると、境界条件は、 $c(a) = 0$ および $c(\infty) = c_1$ と表せる。このとき、細胞の外側 $r \geq a$ におけるリガンド L の濃度分布 $c(r)$ を求めよ。

(イ) Fick の第 1 法則から、単位時間あたりに、原点を中心とする半径 r の球面上の単位面積を通過する流束 $j(r)$ は、内側から外側への流束を正とすると、

$$j(r) = -D \frac{dc(r)}{dr}$$

と表せる。リガンド L の濃度分布が問 (ア) で求められた $c(r)$ であるとき、半径 r の球面上における、流束 $j(r)$ を求めよ。

(ウ) 半径 r の球面を単位時間あたりに通過する流束 $j(r)$ の総和は、半径 r に依存しないことを示し、単位時間あたりに細胞表面に到達するリガンド L の個数を求めよ。

(エ) 次に、濃度分布が時間的に定常な状態であるが、細胞表面における受容体 R との反応によるリガンド L の吸収が有限の速度 k_c である場合を考える。受容体 R と結合したリガンド L は、即時に細胞内に取り込まれ、受容体 R はリガンド L と結合可能な状態に再び戻るものとする。単位時間あたりに細胞表面で受容体 R と反応して吸収されるリガンド L の個数は、 $k_c M c(a)$ で表される。細胞から十分遠方でのリガンド L の濃度は $c(\infty) = c_1$ とする。このとき、半径 r の球面を単位時間あたりに通過する流束 $j(r)$ の総和を考え、その値は半径 r に依存しないという事実と、Fick の第 1 法則から、リガンド L の濃度分布 $c(r)$ が満たすべき微分方程式を導出し、細胞表面におけるリガンド L の濃度 $c(a)$ を求めよ。

(オ) 細胞表面で単位時間あたりに吸収されるリガンド L の個数が、問 (ウ) で求めた完全吸収状態での値の半分であるとする。この場合の、細胞表面の受容体 R の個数 M を D, a, k_c を用いて表せ。

(カ) 細胞の半径 a を $10\mu\text{m}$ 、リガンド L の拡散係数 D を $100\mu\text{m}^2/\text{s}$ 、結合速度 k_c を $2.0 \times 10^{-2} \mu\text{m}^3/\text{s}$ とする。1 個の受容体 R が細胞膜表面上で占める面積を 10nm^2 とした場合に、細胞の表面全体に対して受容体 R が占める面積の割合を求めよ。