

後天性免疫不全症候群の治療に対する免疫推測器を用いた自動投薬量決定システムの提案

Automatic Medication System for HIV Treatment by using Immune States Observer

81014665 池原愛(Mana Ikehatra) Supervisor: 大森浩充(Hiromitsu Ohmori)

1. 結論

エイズは病原体を HIV とする病気であり、免疫システム自体を破壊し合併症を引き起こす病気である。本研究では、生命をシステムとして理解することを目的とした、システムバイオロジーという学問分野の観点から、最適な投薬量を決定する制御手法を提案し、従来法との比較を行う。

2. HIV5 次元モデル

本研究では、2006 年に提唱されたモデルを使用する[1]。このモデルは、単位血液当たりの健康な T 細胞の数を x_1 、感染した T 細胞の数を y 、ヘルパーT細胞に依存しない CTL を z_1 、ヘルパーT細胞を w 、ヘルパーT細胞に依存する CTL を z_2 とする。

健康な T 細胞は、感染した T 細胞と接触することによって一定の割合で感染する。ここで、逆転写酵素阻害剤 RTI は、健康な T 細胞が感染するのを防ぐ薬であり、その投薬量を u で示す。また、 z_1 、 w 、 z_2 は免疫システムを構成する変数である。 z_1 は、それ自身のみで感染した T 細胞を退治する。しかし、 z_2 はそれ自身のみでは感染した T 細胞を退治することはできず、 w が z_2 を活性化することが必要となる。 w は、感染した T 細胞に出会うと z_2 を活性化させる信号を出し、活性化した z_2 が感染した T 細胞を破壊する。

HIV モデルを 5 次元の非線形微分方程式として記述すると、(1)-(5)の式で表される。制御入力値 u は、 $u=1$ のときに投薬している状態であり、 $u=0$ のときに投薬していない状態である。ここで、 λ は 1 日に生まれる健康な T 細胞、 d は健康な T 細胞の死亡率、 β は感染した T 細胞の伝染率、 a は感染した T 細胞の死亡率、 p_1 はヘルパーT細胞に依存しない CTL に殺される感染した T 細胞、 p_2 はヘルパーT細胞に依存する CTL に殺される感染した T 細胞、 c_1 はヘルパーT細胞に依存しない CTL の増加率、 c_2 はヘルパーT細胞の増加率、 q はヘルパーT細胞の活性化率、 b_1 はヘルパーT細胞に依存しない CTL の死亡率、 b_2 はヘルパーT細胞の死亡率、 h はヘルパーT細胞に依存する CTL の死亡率である。

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda - dx(t) - (1-u(t))\beta x(t)y(t) \quad (1)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = (1-u(t))\beta x(t)y(t) - ay(t) - p_1 z_1(t)y(t) - p_2 z_2(t)y(t) \quad (2)$$

$$\frac{dz_1(t)}{dt} = c_1 z_1(t)y(t) - b_1 z_1(t) \quad (3)$$

$$\frac{dw(t)}{dt} = c_2 x(t)y(t)w(t) - c_2 qy(t)w(t) - b_2 w(t) \quad (4)$$

$$\frac{dz_2(t)}{dt} = c_2 qy(t)w(t) - h z_2(t) \quad (5)$$

3. 問題設定

本研究は、最適な投薬量を決定する制御手法として、推測器を用いた「LPV オブザーバー[2]を用いた制御システム」を設計し、患者の個人差に対応したシステムを提案することが目的である。そこで、「非線形オブザーバーを用いた制御手法」によるコントローラを設計し、提案法と比較を行う。提案法の概略図を図 1 に示す。

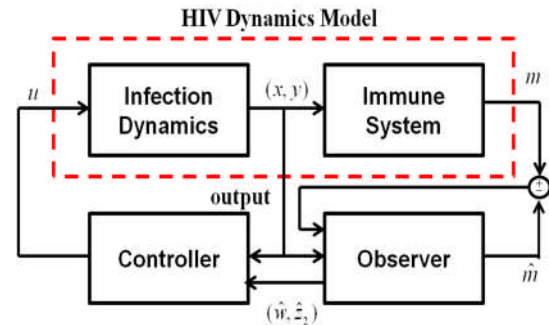


図 1: 提案法の概略図

ここで、 $m = p_1 z_1 + p_2 z_2$ 、 $\hat{m} = p_1 \hat{z}_1 + p_2 \hat{z}_2$ である。LPV 問題を解くことで観測器

$\dot{\hat{X}} = f(\hat{X}, u) + g(Y, u) + L(m - \hat{m})$ を求める。また、推測器で得られた結果を用いて、最適制御によってフィードバックコントローラを設計する。

4. LPV オブザーバーを用いた制御システムの設計

まず、目標とする患者の状態を「LTNP 患者」、パラメータが不明な患者を「患者 A」、「患者 B」と定義する。本研究の目的は、個体差のある患者に対して LTNP 状態を実現することであるので、患者 A、患者 B のパラメータを用いた時の結果が、LTNP 患者のパラメータを用いた結果に近い程制御がうまくいっていると言える。

(1)オブザーバーデザイン

まず、(1)-(5)を下記のように変形する。

$$X = [x, y, z_1, w, z_2]^T, \quad \dot{X} = f(X, u) + g(Y, u)$$

$$Y = h(X) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} X$$

誤差方程式を $e = \hat{X} - X$ と置くと、下記のダイナミクスが得られる。

$$\dot{e} = f(\hat{X}, u) - f(X, u) + L(m - \hat{m})$$

ここで、 $V(e) = e^T P e$, $L = P^{-1} Y$ とすると、

$$\dot{V}(e) = e^T \left(\int_0^1 P F(\theta) + F(\theta)^T P \right) e + e^T \left(\int_0^1 Y C + C^T Y \right) e dt$$

が得られる。

$$\begin{aligned} \theta &= \{ \theta_{i,j}(X, u), 1 \leq i, j \leq 5, X \in M, u \in N \}, \\ \theta_{i,j} &\leq \theta_{i,j}(X, u) \leq \bar{\theta}_{i,j} \quad \forall i, j \\ F(\theta) &= \sum_{i=1}^5 \sum_{j=1}^5 \theta_{i,j}(X, u) \Gamma_{i,j}, \\ C &= \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

$\dot{V}(e) \leq 0$ によって得られる LPV 不等式

$$F'(\theta)P + PF(\theta) + YC + C^T Y < 0$$

を解くことで

$L = P^{-1}Y$ を求め、観測器

$$\dot{\hat{X}} = f(\hat{X}, u) + g(Y, u) + L(m - \hat{m})$$

を得る。

(2) コントロールデザイン

まず、式(1)-(5)を $X_f(t) = [x, y, \hat{z}_1, \hat{w}, \hat{z}_2]^T$ と定め、状態と制御入力を下記のように表す。

$$X_f(t) = X_{fss}(t) + \Delta X_f(t)$$

$$u(t) = u_{ss}(t) + \Delta u(t)$$

このとき、 $\Delta \dot{X}_f(t)$ を下記のように表すことができる。

$$\begin{aligned} \Delta \dot{X}_f(t) &= \begin{bmatrix} -d - (1 - u_{ss})\beta_{ss} & -(1 - u_{ss})\beta_{ss} & 0 & 0 & 0 \\ (1 - u_{ss})\beta_{ss} & (1 - u_{ss})\beta_{ss} - \alpha - p_{z_{ss}} - p_{z_{ss}} & -p_{y_{ss}} & 0 & -p_{y_{ss}} \\ 0 & c_{z_{ss}} & c_{y_{ss}} & 0 & 0 \\ c_{z_{ss}} & c_{z_{ss}} & c_{z_{ss}} & 0 & c_{z_{ss}} \\ 0 & c_{z_{ss}} & c_{z_{ss}} & 0 & c_{z_{ss}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta x(t) \\ \Delta y(t) \\ \Delta z_1(t) \\ \Delta w(t) \\ \Delta z_2(t) \end{bmatrix} \\ &+ \begin{bmatrix} -\beta_{ss} & \beta_{ss} \\ \beta_{ss} & \beta_{ss} \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \Delta u(t) = A \Delta X_f(t) + B \Delta u(t) \end{aligned}$$

ここで、 $X_{fss}(t)$ は目標値であるので、LTNP 患者の平衡点の値を用いる。次の評価関数を最小にするような最適制御 u は次のように表せる。

$$J = \int_0^\infty \left[\Delta X_f^T(t) W_1 \Delta X_f(t) + \Delta u^T(t) W_2 \Delta u(t) \right] dt$$

$$\Delta u(t) = -F^{opt} \Delta X_f(t)$$

このとき、最適ゲインは下記である。

$$F^{opt} = W_2^{-1} B^T P_2$$

$$P_2 A + A^T P_2 + W_1 - P_2 B W_2^{-1} B^T P_2 = 0$$

5. 数値シミュレーション

制御対象 x, y, z_1, w, z_2 の初期値を、それぞれ (10, 0.1, 0.1, 0.1, 0.1) とし、シミュレーションを行う。青、緑、赤の実線はそれぞれ LTNP 患者、患者 A、患者 B のパラメータを用いた場合の結果である。

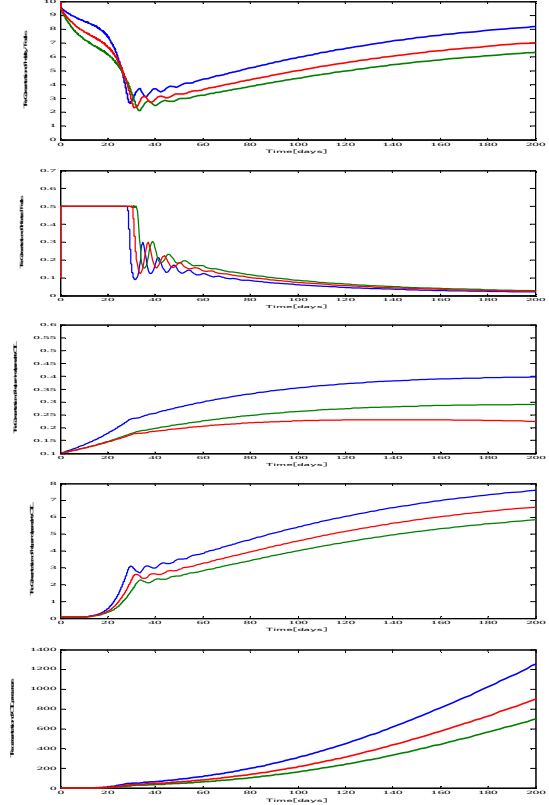


図 2: 提案法による各変数のシミュレーション結果

6. 結論

従来法では個体差のある患者に対応出来なかったが、提案法では対応した結果が出ることが出来ることをシミュレーションによって確認した。

7. 参考文献

- [1] R. Zurawski and A. R. Teel, "A model predictive control-based scheduling method for HIV therapy" J. Theor. Biol., vol. 238, pp. 368–382, 2006.
- [2] Salim Ibrir, "LPV approach to continuous and discrete Nonlinear observer design" IEEE Conference on Decision and Control 28th. 8206-8211. 2009