

ガン免疫と環境依存型モデル

道工 勇 *

* 埼玉大学教育学部数学教室

概要. 本研究では, ガン細胞に対する免疫応答を記述する環境依存型モデルを扱う. このモデルでは, 腫瘍免疫学において指摘されている免疫能の飽和性と呼ばれる限界値があることを理論的に説明することができる. またエフェクター群の免疫作用によりガンが局所的に駆逐される様子に対応する局所消滅性を示すことができる. さらにモデル論的立場から生存性および共存性に関する結果について考察する.

Tumour Immunoreaction And Environment-Dependent Models

Isamu Dôku*

*Department of Mathematics, Saitama University

Abstract. In the present article we treat an environment-dependent model that describes immune responses against cancer cells. This model can explain theoretically that there exists a critical bound, the so-called saturation of immunity suggested in the tumour immunology. We can also show that this model exhibits local extinction which just corresponds to the situation where cancer cells are expelled locally by immune actions of the effector group. Moreover, we discuss the survival and coexistence results in the standpoint of the theory of mathematical models.

1. 研究の背景と目的

著者は, 細胞の形質転換期およびガン化細胞の無秩序増殖期を対象とした, ナチュラル・キラー細胞, キラー T 細胞, マクロファージなどのエフェクター群の免疫応答に興味があり, 免疫細胞群によるガンへの細胞障害性の働きを記述する数理モデルを構築し, それを数理的に解析することによって, 免疫現象を数理的に理解すると同時に, 免疫現象の定性的性質をモデル論的に説明することを目指している [17-20]. ガン関連分野の研究環境はここ数年劇的に変わってきている. 近年, ガンのシステム生物学的研究の急速な進展があり [69], ガン特有の生理現象の機序の解明を目指したモデル論の研究や数値解析・シミュレーション技法の開発が盛んに行われるようになってきた [72,66,36]. とりわけ, ガン細胞に関する生物学的, 生理学的, 分子生物学的機序の解明が躍進しており, 数理的な研究が広い意味での医学および医療関連分野においても積極的に展開される状況 [71,68] に変化するなど, ガン細胞に対する数理医学的研究 [65,73,58,10] を推進するための周辺研究環境が成熟し整ってきているのが現状である.

ガン細胞に対する数理モデリング手法は大雑把に言って 2 種類に大別される. 1 つは確

定的モデルを用いるものであり、他方は確率的モデルを用いるものである。生命現象の発現とは、生物としての一種の自己組織化もしくは自発的な秩序形成と維持であると言えることができる [51]。Nicolis-Prigogine [55] は、これを熱力学的非平衡状態に出現する散逸構造として捉えることの有効性を提唱した。熱力学的平衡状態から遠く離れた場所においては、平衡状態の近傍では全く観測されえない特徴的なゆらぎが出現しており、そのゆらぎが秩序形成過程で極めて重要な役割を果たしている。この事情のため、生物における生命現象に関する定性的・定量的な研究には確率過程 [1] の導入・解析が不可欠であると言えることができる。

本研究では、上述の基本理念に基づいてガン細胞に対する免疫応答を記述する環境依存型の確率モデルを扱う。このモデルを解析することにより、腫瘍免疫学において指摘されている免疫能の飽和性と呼ばれる限界値があることを理論的に説明する。またエフェクター群の免疫作用によりガンが局所的に駆逐される様子に対応する概念として確率過程の消滅性 [27,45,19] と呼ばれる性質があるが、本論文で構築された確率モデルが局所消滅性をもつことを示す。さらにモデル論的立場から生存性および共存性に関する結果について考察する。本研究に先だって、異なるタイプではあるが、著者はガン細胞に対する免疫エフェクター群の作用を記述する確率モデルについて研究してきている。[21,22] では腫瘍免疫応答を免疫細胞のエフェクター群の視点からではなく、ガン細胞数の増減を直接記述する確率モデルを構築することにより、免疫細胞の生体防御の働きを標的（ガン）細胞数減少勾配への作用として導入した。[23] に引き続き [26,28] では免疫応答の数理化部分を改良して場所ごとの免疫作用の変動を考慮したり、環境因子の変動により局所的な応答場全体が一変してしまう様子を記述できるように拡張を行った。さらに [24,31,33,34] で確率方程式を用いたモデル化による数理医学的アプローチにより、ガンの血管新生を数理細胞学的に論じた経験を踏まえて、今回提案する新しい環境依存型モデルに辿り着いた。ここでは細胞周辺環境に依存して免疫応答反応が変わる仕組みをモデル化して、腫瘍免疫作用を論じる。粒子が空間配位を占めるか否かを記述する単純モデルを導入し、周辺環境情報に応じて変化する2種間の競合作用を確率的な変動として捉える。ここでの競合をガン細胞と免疫細胞からなるエフェクター群との競合と解釈する。数理的にはプリミティブな離散モデルから出発して、適当なスケール変換則の下での極限操作により連続型モデルに移行し、出現する確率過程の性質を論じる。特に、モデル論的に重要な、

- 「免疫能の飽和性」という限界値があること
- ガン細胞が免疫作用により駆逐される状況に対応する「局所消滅性」
- 「生存性」に関する結果
- 「共存性」に関する結果

について理論的に明らかにする。ここで提案する環境依存型モデルは、相互作用粒子系 [48] に現れる確率モデルの中の特殊な例に相当する。しかし、それをガン細胞に対する免疫応答に適用する試みは他に例がない。またスケール変換則の下での極限操作により出現

する超過程のガン免疫応答への応用は著者の一連の研究 [21-23,26] 以外に例はなく、さらに環境依存型モデルの極限過程の応用としては全く新しい試みである。加えて、第5節の (5.9) 式の応用も目新しい結果である。

この研究では環境依存型モデルを導入し、そのスケール変換極限により超過程を導出し、その数理モデルを詳しく解析した結果、次の知見が得られた。それは下記の4つの主張としてまとめることができる。

- (i) 超過程を定めるパラメータの1つであるドリフト項 θ の符号（正負）により、ガン細胞強襲下における正常細胞の長時間生存性に違いがあることがわかった (Table 3).
- (ii) 超過程モデル X_t は $d = 1$ では無条件に局所消滅性を呈するため、確率1でガン発症となり、 $d \geq 2$ ではマルコフ系の性質の違いにより、ガン発症傾向（条件付き共存可）かガン発症確定かに分かれることが判明した (Table 4).
- (iii) 超過程モデルにおけるパラメータ σ^2 と θ 双方の値による違いは微妙でガン発症か発症傾向かに分かれ、また σ^2 と θ の値が同じ状況下でも空間次元の違いにより、 $d = 1, 2$ と $d \geq 3$ とでガン発症傾向か正常状態かと結果に差が出ることも判明した (Table 6).
- (iv) 最後に、数理モデル解析を実行している中で、有用な評価式 (5.9) を導出することができたことも今回の研究における1つの成果であると言える。この評価式のお陰で、初期状態の如何によっては生存の可能性が予見できることもわかった (Table 7).

この論文は以下の構成になっている。続く第2節ではガン化とそれに対する腫瘍免疫について、現在知られている最新の生理医学的機序に基づいて外観する。論文題目の環境依存型モデルは第3節で導入される。第4節でそのスケール変換の下での極限操作に関する結果を紹介する。つぎの第5節ではモデルのもつ諸性質について詳しく解析する。さらに上述のモデルに関する結果について報告する。最後にまとめと今後の課題について言及する。

2. ガン化と腫瘍免疫

ガンの原因や性質は、最近の研究の進展とともに明らかにされてきていて、極めて多様であることがわかってきている (Fig. 1)。詳細は他書に譲る [70]。

ここでは現在比較的に支持されている一般的立場から、渋谷・湯浅による描像 [64] に従ってガン化の過程を説明する。ガンとは細胞の性質変化の結果の産物であると言える。ガン細胞の細胞壁は、正常細胞と比較して形態的に歪（いびつ）であり、高い増殖能を有している。またガン細胞は宿主個体に対して、正常細胞とは異なる抗原性を示すなど著しい特徴を持っている。ガン化した細胞の染色体には異常が認められ、その結果タンパク質合成に異常をきたすため、細胞形質が歪になると考えられている。

細胞のガン化の要因としては化学物質やウイルス等の環境因子、および自然発生的に生起する突然変異などが有力である。ここでは変異原、炎症反応や発ガン性ウイルス・細菌等により細胞内に誘因された、DNA 複製異常、修復異常、テロメア異常、エピジェネ

ティックス異常や活性酸素などを要因として考慮することとする。

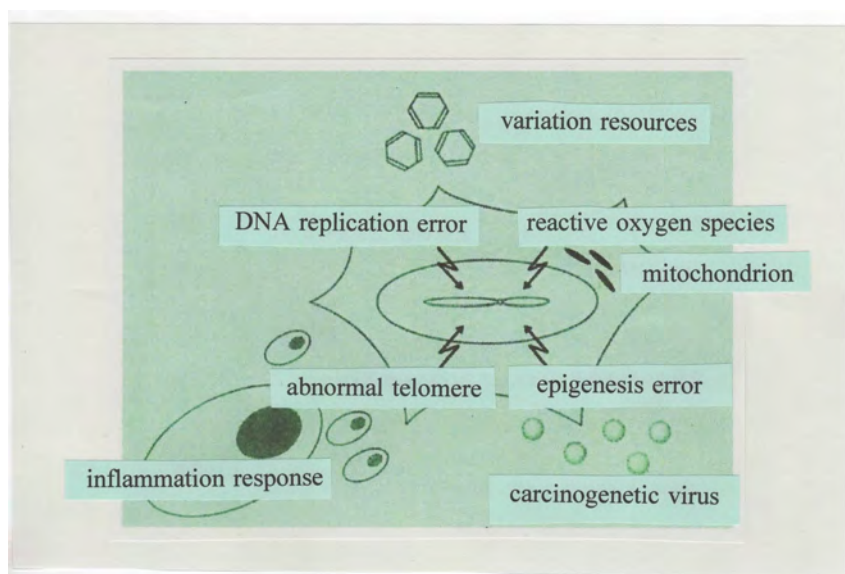


Fig. 1. Primary factors of cancerousness on a molecular or cellular level.*¹

ガン細胞に対しては、「免疫監視機構」と呼ばれる生体防御システムが働き、直ちに免疫応答が開始される。上記に掲げた何らかの要因により形質転換が生じガン化した1個の細胞は増殖を繰り返してクローンを形成する。この段階ではまだ免疫監視機構に認識されていない隠れガンの状態である。ガン細胞に対する $CD8^+$ T 細胞応答はクロスプライミング（抗腫瘍性 T 細胞応答の誘導）によって実現される [52]。クロスプライミングにおいては、腫瘍細胞はプロフェッショナル APC（抗原提示細胞）によって補足されプロセスされて、その腫瘍抗原が T 細胞に提示される。場合によっては APC により発現された B7 コスティミュレータは第2シグナルを $CD8^+$ T 細胞の分化のために提供する。また APC は $CD4^+$ ヘルパー T 細胞を刺激し、活性化された $CD4^+$ ヘルパー T 細胞は第2シグナルを CTL（細胞障害性キラー T 細胞）成熟のために提供する。このようにして分化した CTL は、コスティミュレータあるいはヘルパー T 細胞の補助なしで腫瘍を認識し、ガン細胞を確実にキリングできるようになる (Fig. 2)。さらに同型の T 細胞がリンパ組織内で増産される。つぎのステージでは、脈管系を通してキラー T 細胞 CTL がガン組織に到達する。CTL はガン細胞に直接的に結合して、細胞障害性機能によりガン細胞を破壊した後、標的細胞から解離して再び元の状態にもどる。ここでの免疫応答を担う細胞として、ガン細胞を殺す細胞障害性機能を有するナチュラル・キラー細胞 (NK cell) やマクロファージも考えることにする。これら CTL, NK cell およびマクロファージをまとめてエフェクター群と呼ぶことにする (Fig. 3)。ただし、情報伝達物質リンホカインやインターフェロンにより活性化されたマクロファージがガンに対する細胞障害性をもつことから [60], エフェク

*¹ [61] 笹月・野田（編），東京大学出版会，p.5 の図 0.1 より転載。

ターゲットとしては活性化マクロファージのみを対象とするが、以下ではこのことを一々断らないこととする。一般の免疫においては、T細胞による細胞性免疫以外に、胸腺由来のリ

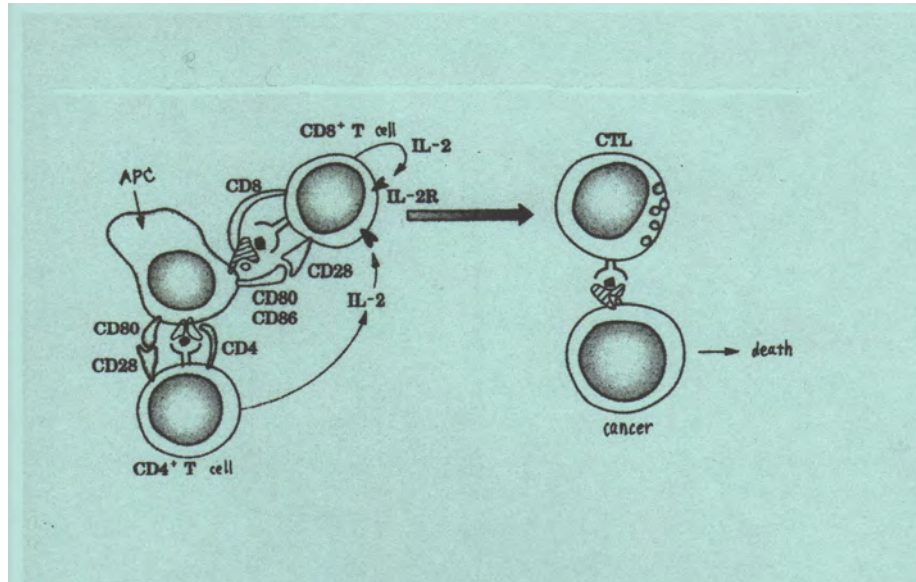


Fig. 2. Induction of a cytotoxic T cell against cancer cells.*¹

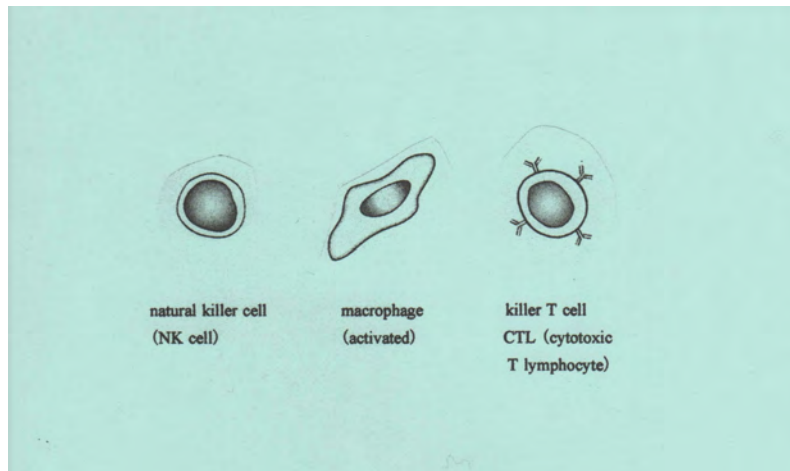


Fig. 3. Effector group: bearers of immune response against cancer cells.*²

ンパ球（B細胞，B cell）による体液性免疫もあるが、後者の体液性免疫はガン細胞に対してあまり有効であるとは観られていないため [67]，本論文では対象から除外することとした。最後のステージは、抑制 T 細胞 (Suppressor T cell) の産生物質により免疫応答が抑制される。これら一連の応答が、本論文で扱うガン細胞に対する免疫反応である。

*¹ [43] 垣内史堂著，オーム社，p.183 の図 14.9 より転載。

*² [43] 垣内史堂著，オーム社，p.72 の図 7.1 および p.187 の図 14.13 より転載。

3. 環境依存型モデルと腫瘍免疫応答

ここでは環境依存型の確率モデルを導入し、関連する古典的な確定モデルとの比較検討を行う．まず環境依存型でない単純な確率モデルについて、簡単な復習から始める．2次元の格子 $\mathbb{Z}^2$ を考える．各格子点 $x = \{(x_1, x_2); x_i \in \mathbb{Z}, i = 1, 2\}$ 上には2種類の粒子（タイプ0と1）が置かれている．粒子はランダムな時間ごとに新しい粒子に置き換わるものとする．ここで記号 $\eta_t(x) = i$ ($i = 0, 1$) は時刻 t に場所 x での粒子の状態がタイプ i であることを表している． $\eta_t(x)$ の状態はつぎのように変遷する．正值関数 $p_0: \mathbb{Z}^2 \rightarrow [0, 1] \subset \mathbb{R}$ が与えられていて、 $0 < p_0(x) < 1$ に対して、状態が0から1にレート $c(0, 1) = p_0(x)$ で、1から0にレート $c(1, 0) = 1 - p_0(x)$ でそれぞれ推移する．この例では初めから場所ごとに粒子の変わりやすさが決められていて、時間には関係なく一定の割合で、その粒子の周りの状態とは全く独立に格子上の粒子の変遷（＝交代）が起こる単純モデルである．しかし考える状況設定に依っては、ある時点での対象粒子の周りの状態（＝環境）に応じて上記の変遷法則が影響を受けるような仕掛けになっている方が、モデルとしてより適していることもある．例えば、周りに自分自身 i と同一タイプ i の粒子が多いと異なるタイプ j に変化するより、 i のままの状態を維持しやすくなっているとか、あるいは周りの i, j タイプ粒子の配置状況に応じて i から j への変わりやすさが変わるとか云う場合である．このような場合には環境に依存して変遷する環境依存型確率モデルを考察することが必要になってくる．

3.1 環境に依存した確率モデルの導入

d 次元整格子 $\mathbb{Z}^d$ 上の各配位位置を2種類の細胞（ここでは正常細胞とガン細胞）のどちらか一方が占めるものと仮定する．ランダムな時間ごとに細胞は死滅し、新しい細胞に取って代わられる．そしてその時刻とタイプ（種別）は細胞周辺の配位環境に依存して定まるとする．これがこのモデルにおける腫瘍免疫応答のプリミティブな基盤構想である． $\xi_t \equiv \xi_t(x): \mathbb{Z}^d \rightarrow \{0, 1\}$ は時刻 t での対象系の細胞生物学的状態を表す． $\{0, 1\}$ はここで便宜上選択された細胞種別のラベルである．この論文では、 $i = 0$ でガン細胞を、 $i = 1$ で正常細胞を表すものとする． $y = (y_1, \dots, y_d)$ に対して、 $\|y\|_\infty := \max_i y_i$ と定めるとき、

$$(3.1) \quad \mathcal{N}_x := x + \{y: 0 < \|y\|_\infty \leq R\}$$

で定義する．ただし、 R は対象範囲を限定するための領域境界を示す、与えられた有限数である． $V := \{0, 1\}^{\mathbb{Z}^d}$ で写像 $\mathbb{Z}^d \rightarrow \{0, 1\}$ の全体を表す． $f_i(x, \xi)$ は変量 $\xi \in V$ での x の近傍 $\mathcal{N}_x$ におけるタイプ i の出現頻度とする ($i = 0, 1$)．すなわち、

$$(3.2) \quad f_i(x) \equiv f_i(x, \xi) := \frac{\#\{y: \xi(y) = i; y \in \mathcal{N}_x\}}{\#\mathcal{N}_x}.$$

以下では簡単のため、 f_i とか $f_i(x)$ などと略式で用いることがある．ここで $\#A$ は集合 A の要素の総数を表す．また $f_0 + f_1 = 1$ であることに注意しておく．また $\alpha_{ij} \geq 0$ に対し、 ξ_t のダイナミクスを次で定める．率（レート）

$$(3.3) \quad \frac{\lambda f_1(f_0 + \alpha_{01} f_1)}{\lambda f_1 + f_0} =: c(0, 1)$$

で状態が $0 \rightarrow 1$ に推移する．また、率（レート）

$$(3.4) \quad \frac{f_0(f_1 + \alpha_{10} f_0)}{\lambda f_1 + f_0} =: c(1, 0)$$

で状態が $1 \rightarrow 0$ に推移する．ここで導入した環境依存型モデルは、頻度関数 $f_i(x)$ およびレート関数 $c(i, j)$ をもつ、 $\mathbb{Z}^d$ 上の連続時間マルコフ過程 $\xi = (\xi_t, P^\alpha)$ である．ただし、パラメータ $\alpha = (\alpha_{01}, \alpha_{10})$ に対して、 P^α は過程 ξ_t の確率法則を表す．

ここで上述の率 (rate) の解釈について言及しておく． i タイプ（種 i ）の細胞が $f_i + \alpha_{ij} f_j$ の率で死滅し、種 0 （ガン細胞）の増殖率と種 1 （正常細胞）周りのエフェクター群の免疫能との相互作用（競合結果）に従って、近傍の 2 種のどちらか一方が選択されて瞬時に交替する．理論生物学における 2 种植物間の群生競合モデルでの高密度極限に対応する．密度依存死滅率 [38] $f_i + \alpha_{ij} f_j$ は、免疫作用効果を表す項と種間競合効果を表す項との 2 つの要素から成り立っている．ここで競合関係にある 2 種には同程度のいわゆる種内相互作用強度を仮定している．細胞死滅後の細胞交替は、パラメータ λ に依って表現される、 2 種間の重み付き密度に比例する形で記述される．パラメータ λ に関して、 $\lambda \geq 1$ を仮定する． $\lambda = 1$ のときは、 2 種における局所的な出現率への寄与は同等であることを意味する． $\lambda \geq 1$ のときは、種 1 は種 0 よりも高い増殖率（ここでは配位座交替率）をもつことを意味する．言い換えると、エフェクター群優位で、局所的にガン細胞が駆逐される傾向にあることを意味する．

上記で導入した確率過程 $\xi = \{\xi_t\}$ について少し補足しておこう． $\xi = \{\xi_t; t \geq 0\}$ は V 値マルコフ過程で、表現式 $\xi_t(x) = i$ で時刻 t にサイト (site) $x \in \mathbb{Z}^d$ において、種タイプ i の細胞（ $i = 0$ あるいは $i = 1$ ）が存在しているという解釈が成り立つような特殊な V 値確率過程であることを意味する．また上の (3.3) 式および (3.4) 式で述べた率（レート）に関しては、本来それぞれが

$$c_0(x, \xi) = c(0, 1), \quad c_1(x, \xi) = c(1, 0)$$

と書かれるべきレート関数： $\mathbb{Z}^d \times V \rightarrow [0, \infty)$ である．ここで状態の推移 $i \rightarrow j$ がレート $c_i(x, \xi)$ で生起するとは、状態 i であったもの（ $i = 0$ ならガン細胞）が全配位とは独立にパラメータ $c_i(x, \xi) > 0$ をもつ指数時間後に状態 j （ $j = 1$ なら正常細胞）に交代することを意味する．いまここで、 $\xi \in V = \{0, 1\}^{\mathbb{Z}^d}$ に対して

$$c(x, \xi) := c_0(x, \xi)1\{\xi(x) = 0\} + c_1(x, \xi)1\{\xi(x) = 1\}$$

とおくとき、相互作用粒子系の標準理論（例えば [48] の定理 B 3）を用いることでレート関数 $c(x, \xi)$ から直接的に V 値マルコフ過程 $\xi = \{\xi_t\}$ を一意に決定することができる（その場合、伊藤型でない一般の確率微分方程式の解過程の議論から一意性が定まることが多い）。ここでの確率過程のマルコフ性は典型的な例としてよく取り上げられるランダム・ウォークやマルコフ連鎖やブラウン運動のように遷移確率（通常記号で $P(t, x, y)$ などと表される）から定まるのではなく、先の説明でのレート関数 $c_i(x, \xi)$ の指数時間による推移からマルコフ性が移入される特殊なケースに相当する。このような確率過程のグループの研究は 1970 年から 1985 年位のわずか 15 年間に急速に進展し、確率論の中で「相互作用粒子系のマルコフ過程族」という一分科を形成するに至り、種々のレート関数 $c(x, \xi)$ の導入によりバラエティに富む個性的なクラス（スピン系、Ising モデル、コンタクト過程、Voter モデル、Exclusion 過程、等々）を内包するまでに成っている。その成果は標準的テキストとして [46] にまとめられており一読に値する。われわれが扱っているモデル $\xi = \{\xi_t\}$ はその 1 つに過ぎないが、ここで説明する以上の知識を後の解析では必要としないのでこれ以上深入りしないことにする。

因みにパラメータの 1 つである $\alpha := \alpha_{01}$ or α_{10} が $\alpha \leq 1$ のときは $0 \leq c(0, 1), c(1, 0) \leq 1$ が成り立ち、また $\alpha > 1$ のときもある適当な定数 η_i ($0 < \eta_i < 1, i = 0, 1$) が存在して、 $0 < f_{1-i} < \eta_i$ なら $c(i, 1-i) \leq 1$ が成り立つ。ただし、 η_i は x の 2 次方程式 $F_i(x) = 0$ の正値解で、その 2 次の係数はパラメータ α, λ により定まる。しかしこれらのことはマルコフ過程 $\xi = \{\xi_t\}$ を定めるのには全く無関係で必要がない。 $c_i(x, \xi) = c(i, j)$ は遷移関数ではなくレート関数であるから、数学的に求められる条件は一般的に $\{0, 1\} \times V$ 上の正値有界可測関数であることだけである [46]。この仮定の下で先の標準理論から $\xi = \{\xi_t\}$ が一意に決定されることを注記しておく。

いずれにしても $\{\xi_t(x)\}$ のダイナミクスはそのサイトの周り（近傍）の情報（具体的には $\{f_i\}, \{\alpha_{ij}\}, \lambda$ の単純な関数形で表現される）に応じてランダムに（確率的に）状態 i から状態 j へ推移する。そしてそのサイトやパラメータ同士の強度の相互作用に依る訳ではあるが、例えば周りの i タイプの種が如実に増えるような環境になると、 i タイプに交代するサイトが増加する傾向が強まる、というような直感的な描像の理解が大切でそれで十分である。またこのモデルと極限で得られる超過程モデルとの間には、さらにもう 1 つの異なる描像に関する理解が重要となる。それについては第 4 節の小節 4.3 の最後の注意 4.6 を参照のこと。

3.2 平均場近似による挙動

上記に述べた確率過程と似た設定のモデル [56] はすでに考案されていて、原野での多稜植物生息のダイナミクスなどが予見されている。例えば、空間領域の完全占有を確実にする程の強い繁殖力の仮定は、森林や牧草地の多くを対象として含む、中程度ないし高度な産生性をもつ土地に対しては極めて適切であることが示されている [57]。種間競合が主

に働くのは、増殖力よりもむしろ定着や消失に対してであるということは、多年生植物における研究・考察の結果 [57] と一致する．先の 3.1 節で導入したモデルとの違いは、本質的に平面上での支配領域の 2 次元的な変化に関する議論であり、地図上の領地の塗り分けゲームに特化している点異なる．

簡単のため、上記でモデル化された生物細胞系を平均場近似 [62,51] の立場から眺めて見ることにする．すべてのサイト (site) は独立であるとし、平行移動不変な初期条件の下での密度の時間発展を調べる． u_i で状態 i がサイト全体を占める割合を表すとき、 $u_0 + u_1 = 1$ である． u_0 の時間経過に応じた進化は常微分方程式

$$(3.5) \quad \frac{du_0}{dt} = -\frac{\lambda u_1(u_0 + \alpha_{01}u_1)}{u_0 + \lambda u_1}u_0 + \frac{u_0(u_1 + \alpha_{10}u_0)}{u_0 + \lambda u_1}u_1$$

で記述される．このとき 2 つの自明な平衡点 $0, 1$ に加えて、非自明な平衡点 [62]

$$(3.6) \quad u_0^* = \frac{1 - \lambda\alpha_{01}}{\lambda(1 - \alpha_{01}) + (1 - \alpha_{10})} \in [0, 1]$$

がパラメータ

$$(3.7) \quad (\alpha_{10}, \alpha_{01}) \in \left\{ [0, \lambda] \times \left[0, \frac{1}{\lambda}\right] \right\} \cup \left\{ [\lambda, \infty) \times \left[\frac{1}{\lambda}, \infty\right) \right\}$$

に対して得られる．このとき、取り扱いと比較的容易であり、平衡点の安定性 [62] 等に関して以下の分析結果が知られている [54](Table 1).

- (a) $0 \leq \alpha_{10} < \lambda$ かつ $0 \leq \alpha_{01} < \frac{1}{\lambda}$ のとき、非自明な平衡点 u_0^* は安定であり、2 種共存が可能となる．
- (b) $\alpha_{10} > \lambda$ かつ $\alpha_{01} > \frac{1}{\lambda}$ のとき、非自明な平衡点 u_0^* は不安定であり、2 種共存は起こりえない．競合的相互作用の結果は、初期密度に依存して決まることになる．いわゆる創始者支配 (founder control) [50] と呼ばれる状況に対応する．
- (c) $\alpha_{10} > \lambda$ かつ $0 \leq \alpha_{01} < \frac{1}{\lambda}$ のとき、種 0 は競合の結果、種 1 を駆逐する．
- (d) 逆に $0 \leq \alpha_{10} < \lambda$ かつ $\alpha_{01} > \frac{1}{\lambda}$ のとき、種 1 は競合の結果、種 0 を駆逐する．

Table 1. Nontrivial equilibrium and stability in the mean field model.

$0 \leq \alpha_{10} < \lambda, \quad 0 \leq \alpha_{01} < 1/\lambda$	$\implies$	u_0^* : stable, coexistent (coexistence with cancer)
$\alpha_{10} > \lambda, \quad \alpha_{01} > 1/\lambda$	$\implies$	u_0^* : unstable, impossible to coexist, founder control
$\alpha_{10} > \lambda, \quad 0 \leq \alpha_{01} < 1/\lambda$	$\implies$	type 0 (superior) $\gg$ type 1 (cancerous)
$0 \leq \alpha_{10} < \lambda, \quad \alpha_{01} > 1/\lambda$	$\implies$	type 1 (superior) $\gg$ type 0 (normal state)

注意 3.1 関係 $u_0 + u_1 = 1$ を用いて (3.5) 式を簡略化すると

$$(3.8) \quad \frac{du_0}{dt} = \frac{u_0(1-u_0)\{(1-\lambda\alpha_{01}) - ((1-\alpha_{10}) + \lambda(1-\alpha_{01}))u_0\}}{\lambda(1-u_0) + u_0}$$

となる. これから直ちに平衡点 u_0^* が得られる.

3.3 環境依存型モデルの特質

ここでは競合結果における空間モデルの効果をみるため, 環境依存型モデルと前節の平均場モデルとの比較を試みると同時に関連する用語の解説を行う. 簡単のため対称な場合を考える. すなわち, 2 種共に生物細胞系的に類似である場合で, $\lambda = 1$ かつ $\alpha = \alpha_{01} = \alpha_{10}$ とする. 対称ケースにおける平均場モデルの平衡点は, $0, \frac{1}{2}$ と 1 であり, $\alpha \in [0, 1)$ のとき, 非自明な平衡点 $u_0^* = \frac{1}{2}$ は安定となり, 2 種共存は可能である. $\alpha > 1$ のときは, 平衡点 $u_0^* = \frac{1}{2}$ は不安定となり, 共存は不可能となる. 2 種競合の結果は, 初期密度に依存して定まる. $\alpha = 1$ のときは, すべての振る舞いは初期密度に依存することになる.

定義 3.1 小さい正数 $\varepsilon > 0$ と十分大きい正定数 $L > 0$ に対して, 十分大きいすべての時刻に, 少なくとも確率 $1 - \varepsilon$ で, どの $L \times L$ 正方形内にも両タイプの種が存在するとき, その 2 種は共存しているという.

定義 3.2 初期分布 (あるいは定常分布) が両タイプの種上に集中しているとき, その分布は非自明 (nontrivial) であるという.

次に環境依存型モデルの場合をみることにする. $\lambda = 1$ を仮定する. $d = 1$ あるいは $d = 2$ とする. α が R に依存しても良いが十分小さいとき, 2 種の共存が可能となる [3]. この主張は α の値が小さいとき, 環境依存型モデルは定性的には平均場モデルと同様に振る舞うことを意味する.

注意 3.2 上の結果 (共存性) が成り立つということは, どのような非自明な初期分布から出発しても極限分布は直積測度になることを意味する [54,53].

注意 3.3 1 次元の nearest neighbor ケース [40] では, $\alpha > 0$ のとき, 平行移動不変ないかなる初期状態 ξ_0 から出発しても, 群れ (cluster) を形成する. すなわち, 任意の $x, y \in \mathbb{Z}$ に対して, 時間 t 無限大の極限で, 状態不一致の確率が零になる. つまり $P(\xi_t(x) \neq \xi_t(y)) \rightarrow 0$ が成り立つ [35].

ここで上述の注意 3.3 に関連した補足説明をしておこう. 一般に $S = \mathbb{Z}^d$, $F = \{0, 1\}$ とし, マルコフ過程 $\xi = \{\xi_t\}$ における $\xi_t: S \rightarrow F$ の写像全体を F^S (マルコフ過程の状態空間) と表し, 初期値 ξ_0 の確率分布 $\pi \in \mathcal{P}(F^S)$ (F^S 上の確率測度の全体) を

$$(3.9) \quad \pi(A) := P(\xi_0(\omega) \in A) \quad \text{for } \forall A \in \mathcal{F}^S$$

で定める．ここで $\mathcal{F}^S$ は F^S 上の通常の σ -集合族とする． $y_j \in S, i_j \in F$ ($j = 1, 2, \dots, k$) に対して

$$(3.10) \quad \pi(\xi_0(y_1) = i_1, \xi_0(y_2) = i_2, \dots, \xi_0(y_k) = i_k)$$

を有限次元分布とするとき， ξ_0 が平行移動不変な初期状態をもつとは， $x \in S$ に対し

$$(3.11) \quad \pi(\xi_0(x + y_1) = i_1, \xi_0(x + y_2) = i_2, \dots, \xi_0(x + y_k) = i_k)$$

が x に依存せず独立となることである [35]．したがって，一様 (= 均一) ならば平行移動不変であるが，逆は必ずしも成り立つとは限らない．その意味で平行移動不変性と一様性とは異なる．また $\xi = \{\xi_t\}$ が cluster 形成する条件式

$$(3.12) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} P(\xi_t(x) \neq \xi_t(y)) = 0 \quad (\forall x, y \in \mathbb{Z}^d)$$

と

$$(3.13) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} P(\xi_t(x) = \xi_t(y)) = 1 \quad (\forall x, y \in \mathbb{Z}^d)$$

とは同等である．これは時間 t 無限大の極限において，1 つのタイプの種のみが最終的に見られるようになることを意味するので [48]，一様となると言い換えることができる．さらに確率論の相互作用粒子系における投票者モデル (voter model) [46] では，上述の後者の表現式 (3.13) が成り立つとき，コンセンサス (consensus) が成立すると言う．

パラメータに関して，特に $\lambda = 1, \alpha = 1$ であるとき，関係式 $f_0 + f_1 = 1$ よりモデル系はよく知られた投票者モデル (voter model) [46] に帰着される．このモデルの振る舞いはよく研究されている． $d = 1$ あるいは $d = 2$ の場合，任意の平行移動不変な初期配位から出発した確率系は群れ (cluster) を形成する．すなわち，任意の $x, y \in \mathbb{Z}^d$ ($d = 1$ or 2) に対して

$$(3.14) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} P(\xi_t(x) \neq \xi_t(y)) = 0$$

が成り立つ．さらに $d \geq 3$ では，2 種間の共存関係が成立する [47]．また， μ_θ を密度 θ の直積測度， $S(t)$ を付随するモデル系 (確率過程) の半群とするとき， $d \geq 3$ では，測度 $\mu_\theta S(t)$ の極限測度として，1 パラメータ・エルゴード測度族 $\{\nu_\theta; \theta \in [0, 1]\}$ が存在する [48]．ただし， $\mu_\theta S(t)$ は初期分布 μ_θ をもつ確率過程の時刻 t での分布を表す [49]．つぎに， $\lambda = 1$ の下で R を固定して考える． $d = 1, 2$ では， $\alpha \nearrow 1$ の極限で確率系は群れ (cluster) を形成し，さらに 2 種は空間的に解離する [54]．その結果，2 種間の競合は目立って少なくなる．

注意 3.4 上記のメインの主張である解離現象を，1 次元の場合に数式で表現すると，つぎのようになる． $0 < \alpha < 1, \varepsilon > 0$ とする． $\alpha \nearrow 1$ かつ $L \rightarrow \infty$ ならば，したがって

$$(3.15) \quad (1 - \alpha)L^{2+\varepsilon} \rightarrow 0 \quad \text{のとき,} \quad P(\xi_\tau(L) \neq \xi_\tau(0)) \rightarrow 0$$

が成り立つ．ここで $\tau = L^{2+\varepsilon}$ である．

注意 3.5 上に述べた空間的解離に関する結果は，単に局所相互作用と低次元性だけに依って得られたものであり，平均場近似式 (3.8) 等から得られることはない事柄である．

このように環境依存型モデルでは，平均場モデルとは異なる知見が得られる．

注意 3.6 上述の環境依存型モデルの分析では，得られる極限測度がエルゴード的であった．マルコフ過程におけるエルゴード性は，すべての状態が非周期的かつ正再帰であることを意味する．この非周期性と正再帰性の結果，出現する定常分布の一意性が保証される．このことは数学的にもモデル論的にも非常に重要なことである．

注意 3.7 例えば，ロトカ・ボルテラモデルのような種の総数・個数を主体的に記述する競合系においては，上述の「2種共存」や「解離現象」の2つのケースをうまく区別できない．「解離現象」は2種の2つの地域での棲み分け状態のことであり，「2種共存」とでは占める空間的パターンが著しく異なる．しかし，ここで提案している環境依存型モデルのような空間モデルでは，それぞれの種の空間的存在のパターンの違いを認識し区別することができる．

4. 極限に出現する超過程モデル

この節では前節で構築した環境依存型の確率モデルのスケール変換則の下での極限定理 [13-16, 29] を示す．つぎに極限で得られた超過程 [12, 11, 30] の性質を詳しく調べる．これは例えて言えば，離散時間モデルであるランダム・ウォークの代わりに，極限で得られる連続時間モデルであるブラウン運動の性質を調べることに対応している．この手法は純粋数学や応用数学だけにとどまらず，物理学，統計力学，工学，化学，生物学などでも広く利用されている．最近では数理ファイナンスや金融工学においても使用されるに至っている．それは離散・連続時間モデルの双方で定性的性質が同じであること，また離散時間モデルよりも連続時間モデルの方が数学的な取り扱いが容易であること，さらには連続モデルに対しては確率解析等の使用できる強力な道具が豊富であることなどの理由による．

4.1 スケール変換された確率過程と測度値過程

以下の議論では，簡単のため $\lambda = 1$ の場合を扱う． $N = 1, 2, \dots$ に対して， $M_N \in \mathbb{N}$ で $\ell_N := M_N \sqrt{N}$ ， $\mathbb{S}_N := \mathbb{Z}^d / \ell_N$ とし， $W_N = (W_N^1, \dots, W_N^d) \in (\mathbb{Z}^d / M_N) \setminus \{0\}$ を (i) $\mathcal{L}(W_N) = \mathcal{L}(-W_N)$; (ii) $E(W_N^i W_N^j) \rightarrow \delta_{ij} \sigma^2 (\geq 0)$ ($N \rightarrow \infty$); (iii) $\{|W_N|^2\}$ ($N \in \mathbb{N}$) は一様可積分；をみたす確率ベクトルとし，核 $p_N(x) := P(W_N / \sqrt{N} = x)$ ， $x \in \mathbb{S}_N$ と $\xi \in \{0, 1\}^{\mathbb{S}_N}$ に対して，

$$(4.1) \quad f_i^N(x, \xi) = \sum_{y \in \mathbb{S}_N} p_N(y - x) 1_{\{\xi(y)=i\}} \quad (i = 0, 1)$$

とする．ここで $\mathcal{L}(Y)$ は確率変数 Y の確率法則を表す． ξ_t^N で α_i^N と p_N に依存する頻度関数に対応して決まる状態を表す．実際，スケール変換された確率過程 $\xi_t^N : \mathbb{S}_N \ni x \mapsto \xi_t^N(x) \in \{0, 1\}$ はつぎの状態推移則によって決定される．すなわち，レート $Nf_1^N(f_0^N + \alpha_0^N f_1^N)$ で $0 \rightarrow 1$ に変わり，レート $Nf_0^N(f_1^N + \alpha_1^N f_0^N)$ で $1 \rightarrow 0$ に変わる．このスケール変換された確率過程 (rescaled process) ξ_t^N を $\text{Res}(p_N, \alpha_i^N)$ と表す．このとき対応する測度値過程を

$$(4.2) \quad X_t^N := \frac{1}{N} \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \xi_t^N(x) \delta_x$$

と定義する．初期値に関して，次の仮定をおく．

$$(4.3) \quad \sup_N \langle X_0^N, 1 \rangle < \infty, \quad X_0^N \rightarrow X_0 \quad \text{in} \quad M_F(\mathbb{R}^d) \quad (N \rightarrow \infty).$$

ここで， $M_F(\mathbb{R}^d)$ は $\mathbb{R}^d$ 上の有限測度の全体を表し，有限測度 $X \in M_F(E)$ に対し $\langle X, \varphi \rangle = \int_E \varphi(x) X(dx)$ である． E は位相空間である．(4.3) 式の収束は測度の弱収束の意味である．

次に Voter モデルのスケール変換則の下での極限操作により超過程 (superprocess) として超ブラウン運動 SBM(super-Brownian motion) が出現する例を紹介する．この例では我々の規格化定数 (4.2) と同じ $1/N$ がとられている．

例 4.1 $\alpha_i^N = 1$ で， ξ_t^N が投票者モデル (voter model)[46] の場合であって，推移核が遠距離相互作用型であるとき，スケール変換過程 X_t^N は超ブラウン運動 (super-Brownian motion)[63] に弱位相で収束する．もう少し詳しく言うと， P_N で過程 X^N の法則 (= 確率分布) を表すとき，法則収束 (分布収束) [44] の意味で極限定理

$$(4.4) \quad P_N \implies P_{X_0}^{2,0,1/3} \quad (N \rightarrow \infty)$$

が成り立つ [4]．ただし， $P_{X_0}^{a,b,c}$ は初期測度 $X_0 \in M_F(\mathbb{R}^d)$ から出発し，分枝率 a ，ドリフト項 b および拡散係数 c をもつ測度値確率過程 $X_t^{a,b,c}$ の法則を表す．

次の結果は規格化定数を $1/N$ から $\hat{N}(N)$ に変えても極限で超過程 SBM が出現する例となっている．基本モデルの設定も違うので同じ SBM には収束しないが，ドリフト項なし ($\theta = 0$) の同じクラスの超過程に収束する例を与えている．このことから，極限の超過程を決定するのに，基本モデル，規格化定数，スケール変換則，などの選択の自由度があり，収束のパラメータのオーダー決めはデリケートな話であることが窺える．

例 4.2 推移核固定モデルにおいて， $d = 2$ で，定義式 (4.2) の係数 $\frac{1}{N}$ の仮想粒子質量項 N の代わりに $\hat{N}(N) = N/\log N$ を採用した場合，

$$(4.5) \quad P_N \implies P_{X_0}^{4\pi\sigma^2,0,\sigma^2} \quad (N \rightarrow \infty)$$

が成り立つ [4]．ただし，定義式に用いる核 $p_N(x)$ の代わりに，

$$(4.6) \quad \sum_{x \in \mathbb{Z}^d} x^i x^j p(x) = \delta_{ij} \sigma^2 < \infty$$

をみたす， $\mathbb{Z}^d$ 上の対称ランダム・ウォークの核 $p(x)$ を用いた．

4.2 測度値過程の定式化

$\Omega_D := D([0, \infty), M_F(\mathbb{R}^d))$ で右連続左極限をもつ $M_F(\mathbb{R}^d)$ 値 cadlag パス [41] 全体のなすスコロホッド (Skorokhod) 空間 [44] を表し, $\Omega_C := C([0, \infty), M_F(\mathbb{R}^d))$ でコンパクト集合上の一様収束位相の備わった $M_F(\mathbb{R}^d)$ 値連続パス全体のなす空間を表す. $C_b^\infty(\mathbb{R}^d)$ は $\mathbb{R}^d$ 上で定義された無限回微分可能な有界連続関数の全体とする.

定義 4.3 ランダムな運動を表す典型的数理モデルであるブラウン運動のマルコフ過程としての生成作用素を $A = \frac{1}{2}\Delta$ (Δ はラプラシアン), binary 出生分布 $\{p_0, p_2\}$ および出生死滅までのランダム時間を定めるパラメータ $\lambda > 0$ に対応する分枝粒子系を $x(t) = (x_1(t), \dots, x_{N_t}(t))$ とする. 任意の正数 $\varepsilon > 0$ に対して $\lambda = \lambda(\varepsilon)$ として

$$(4.7) \quad X_t^{(\varepsilon)} := \varepsilon \sum_{i=1}^{N_t(\omega)} \delta_{x_i(t)}$$

とおく. さらに, $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \varepsilon \lambda(\varepsilon) = \gamma > 0$ とする. このとき,

$$(4.8) \quad X_0^{(\varepsilon)} \rightarrow \mu \text{ in } M_F(\mathbb{R}^d) \text{ ならば } X_t^{(\varepsilon)} \rightarrow X_t \text{ in } M_F(\mathbb{R}^d) \text{ } (\varepsilon \rightarrow 0)$$

が成り立つ. この極限過程 X_t をドーソン・渡辺超過程 (DW 超過程) あるいは超ブラウン運動 SBM(super-Brownian motion) という [9].

注意 4.1 上記の収束結果を例 4.1 での表現形式で言えば, $X_t^{(\varepsilon)}$ の法則を P_ε とするとき, $P_\varepsilon \Rightarrow P_{X_0^{(\varepsilon)}}^{\gamma, 0, 1}$ ($\varepsilon \rightarrow 0$) となる.

次に超過程 (= 測度値分枝マルコフ過程) の典型例である超ブラウン運動の推移ラプラス汎関数による特徴付けを与えておく.

例 4.4 (X_t, P_μ) をドーソン・渡辺超過程 (DW 超過程) とする. このとき, この $M_F(\mathbb{R}^d)$ 値マルコフ過程 (X_t, P_μ) の推移ラプラス汎関数が

$$(4.9) \quad E_\mu \left[\exp \left\{ - \int_{\mathbb{R}^d} \varphi(x) X_t(dx) \right\} \right] = \exp \left\{ - \int_{\mathbb{R}^d} u(t, x) \mu(dx) \right\}, \quad \varphi \in C_b^{\infty, +}(\mathbb{R}^d)$$

で与えられ, (4.9) 式の右辺の関数 $u(t, x) \equiv u^{[\varphi]}(t, x)$ は半線形偏微分方程式の初期値問題

$$(4.10) \quad \begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = Au - \frac{\gamma}{2} u^2 \\ u(0) = \varphi \in C_b^{\infty, +}(\mathbb{R}^d) \end{cases}$$

の解として与えられる [9]. ただし, E_μ は確率測度 P_μ による期待値を表す.

4.3 スケール変換則の下での収束

点 $x \in \mathbb{S}_N$ から出発しステップ分布が p_N で、レート N の連続時間ランダム・ウォークを $\{B_t^x\}$ で表す．また $\{\hat{B}_t^x\}$ で、点 x から出発しステップ分布が p_N である、レート N の連続時間 coalescing ランダム・ウォークを表すとする．有限集合 $A \subset \mathbb{S}_N$ に対して、 $\tau(A)$ で A から出発したすべての粒子が最終的に単一の粒子に合体融合するまでの時間を表す．すなわち、

$$(4.11) \quad \tau(A) := \inf\{t > 0 : \#\{\hat{B}_t^x; x \in A\} = 1\}$$

である．ここで正数列 $\{\varepsilon_N\}$ として、 $\varepsilon_N \rightarrow 0, N\varepsilon_N \rightarrow \infty (N \rightarrow \infty)$ をみたすものを取る．さらに $N \rightarrow \infty$ のとき、

$$(4.12) \quad N \cdot P(B_{\varepsilon_N}^0 = 0) \rightarrow 0, \quad \sum_{e \in \mathbb{S}_N} p_N(e) \cdot P(\tau(\{0, e\}) \in (\varepsilon_N, t]) \rightarrow 0 \quad (\forall t > 0),$$

$$(4.13) \quad \sum_{e \in \mathbb{S}_N} p_N(e) \cdot P(\tau(\{0, e\}) > \varepsilon_N) \rightarrow \exists \gamma(> 0)$$

が成り立っているとする．また $\mathbb{Z}^d$ の有限部分集合 A に対して、極限 $\sigma(A) = \lim_{N \rightarrow \infty} P(\tau(A/\ell_N) \leq \varepsilon_N)$ が存在するとする． S_F で $\mathbb{Z}^d$ の有限部分集合全体を表す．

[46] に従って、我々のモデル $Res(p_N, \alpha_i^N)$ の固有要素を分解して、メインの相互作用粒子系の部分と他の部分との2つに分けることを考える．ここでは [48] の記号に基づいて、関係式 $\theta_i^N = N(\alpha_i^N - 1)$ を用いて、レート $Nf_i^N(f_j^N + \alpha_j^N f_i^N)$ を新しいレート $Nf_i^N + \theta_j^N(f_i^N)^2$ に書き換えて、座標 $\xi(x)$ を $1 - \xi(x)$ に変えるレート関数 $c_N(x, \xi)$ を

$$(4.14) \quad c_N(x, \xi) = N \cdot c_0(x, \xi) + c_p(x, \xi) \geq 0,$$

$$(4.15) \quad c_0(x, \xi) := \sum_{e \in \mathbb{S}_N} p_N(e) 1_{\{\xi(x+e) \neq \xi(x)\}},$$

$$(4.16) \quad c_p(x, \xi) := \theta_0^N(f_1^N(x, \xi))^2 1_{\{\xi(x)=0\}} + \theta_1^N(f_0^N(x, \xi))^2 1_{\{\xi(x)=1\}} \\ = \sum_{A \in S_F} \left(\prod_{e \in A/\ell_N} \xi(x+e) \right) (\beta_N(A) 1_{\{\xi(x)=0\}} + \delta_N(A) 1_{\{\xi(x)=1\}})$$

のように分解する．

注意 4.2 上の (4.14) 式は、投票者モデルの摂動として系を捉え直すことに対応している．実際、 c_0 項は voter model のレート関数であり、 c_p 部分はその摂動項と見なすことができる．理由は 3.3 節でも述べたように、投票者モデルは相互作用粒子系の中で最もよく研究されていて、豊富な知識と結果が蓄積されているから、(4.14)-(4.16) のような分解を考えることが自然だからである．

注意 4.3 上記の (4.16) 式で, 2 行目は 1 行目を S_F 上の実数値関数 β_N と δ_N を用いて書き換えたものである. このとき, S_F 上の関数 β と δ が存在して, $N \rightarrow \infty$ のとき, S_F の各点で $\beta_N \rightarrow \beta, \delta_N \rightarrow \delta$ であるとしている.

ここで簡単のため

$$F_1(S_F) := \{f : S_F \rightarrow \mathbb{R}; \|f\|_1 := \sum_{A \in S_F} |f(A)| < \infty\}$$

とおく. このとき

$$(4.17) \quad \sup_N \sum_{A \in S_F} \max(\#A, 1)(|\beta_N(A)| + |\delta_N(A)|) < \infty$$

であり, かつ, ある正定数 $C(\delta) > 0$ に対して

$$(4.18) \quad \sum_{y \in \mathbb{Z}^d} p_N(y/\ell_N)(\xi(y) - 1) \leq C(\delta) \sum_{A \in S_F} \delta_N(A) \prod_{a \in A} \xi(a)$$

が成り立つことを仮定する. このとき, つぎの極限定理が成り立つ. 数学的主張 (4.21) は知られているが, Appendix に変分 (variational derivative) アプローチに基づく新しい証明を紹介している. (第 7 節参照のこと.)

簡単のため, 変分 (variational derivative) をここで導入しておく. $M_F(E)$ 上の関数 $F(\mu)$ に対して, $\delta F(\mu)/\delta \mu(x)$ は F の $\mu \in M_F(E)$ に関する 1 次変分を表し, 極限

$$(4.19) \quad \lim_{r \rightarrow 0+} \frac{F(\mu + r \cdot \delta_x) - F(\mu)}{r}, \quad (x \in E)$$

が存在するとき, (4.19) 式で定義される. さらに 2 次変分 $\delta^2 F(\mu)/\delta \mu(x)^2$ はその同様タイプの極限 (4.19) が存在するとき, $G(\mu) = \delta F(\mu)/\delta \mu(x)$ の μ に関する 1 次変分として定める. また $A[\cdot] = \frac{\sigma^2}{2} \mathcal{A}[\cdot] + \theta[\cdot]$ と $\gamma > 0$ に対して, 生成作用素 $\mathcal{L}_0$ を

$$(4.20) \quad \mathcal{L}_0 F(\mu) := \int_E A \frac{\delta F(\mu)}{\delta \mu(x)} \mu(dx) + \int_E \gamma \frac{\delta^2 F(\mu)}{\delta \mu(x)^2} \mu(dx)$$

で定める.

定理 4.5 [6] 確率過程 X^N のパス空間 Ω_D 上の法則を P_N とするとき,

$$(4.21) \quad P_N \implies P_{X_0}^{2\gamma, \theta, \sigma^2} \quad (N \rightarrow \infty)$$

が成り立つ. ここに $X = \{X_t\} \equiv \{X_t^{2\gamma, \theta, \sigma^2}\}$, $t \geq 0$ はフィルター付き完備確率基礎空間 [44] $(\Omega, \mathcal{F}, (\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}, P)$ 上で定義された $\mathcal{F}_t$ -適応な $M_F(\mathbb{R}^d)$ -値連続確率過程であり, $X = \{X_t, P_\eta\}$ は $(\mathcal{L}_0, \text{Dom}(\mathcal{L}_0))$ -マルチンゲール問題の解である. すなわち, 確率 1 で $X_0 = \eta \in M_F(\mathbb{R}^d)$ であり,

$$(4.22) \quad F(X_t) - F(X_0) - \int_0^t \mathcal{L}_0 F(X_s) ds \quad (\forall F = F(\mu) \in \text{Dom}(\mathcal{L}_0))$$

は $(\Omega, \mathcal{F}, \mathcal{F}_t, P)$ に関してマルチンゲールとなる. ただし, $\theta = \theta^1(\beta, \sigma(\cdot)) - \theta^2(\beta, \delta, \sigma(\cdot))$ で

$$(4.23) \quad \theta^1(\beta, \sigma(\cdot)) := \sum_{A \in S_F} \beta(A) \sigma(A) \quad \text{かつ}$$

$$(4.24) \quad \theta^2(\beta, \delta, \sigma(\cdot)) := \sum_{A \in S_F} (\beta(A) + \delta(A)) \sigma(A \cup \{0\})$$

である. また $P_{X_0}^{2\gamma, \theta, \sigma^2}$ は初期測度 X_0 をもつ DW 超過程 $X_t^{2\gamma, \theta, \sigma^2}$ の法則である.

上の定理の収束 (4.21) は, ある測度値確率過程 $X_t = X_t^{2\gamma, \theta, \sigma^2}$ が存在して, 測度の弱収束の意味で

$$(4.25) \quad X_t^N \longrightarrow X_t^{2\gamma, \theta, \sigma^2} \quad \text{in } M_F(\mathbb{R}^d)$$

が成り立つことを主張している. 極限に現れる DW 超過程 (X_t, P_{X_0}) は, 下記のマルチンゲール問題の解にもなっている. すなわち, $X_t|_{t=0} = X_0$ が P_{X_0} -a.s の意味で成り立ち,

$$(4.26) \quad M_t(\varphi) := \langle X_t, \varphi \rangle - \langle X_0, \varphi \rangle - \int_0^t \langle X_s, \frac{\sigma^2}{2} \Delta \varphi \rangle ds - \int_0^t \langle X_s, (\theta^1 - \theta^2) \varphi \rangle ds$$

がフィルトレーション $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$ に関して, 連続な P_{X_0} -マルチンゲールになり, その 2 次変分過程が

$$(4.27) \quad \langle M(\varphi) \rangle_t = \int_0^t \langle X_s, 2\gamma \varphi^2 \rangle ds$$

で与えられる. すなわち, X_t は X_0 から出発し, 分枝率 $2\gamma \geq 0$, ドリフト項 $\theta = \theta^1 - \theta^2 \in \mathbb{R}$ および拡散係数 $\sigma^2 > 0$ をもつ DW 超過程である.

注意 4.4 上の定理の証明については第 7 節の小節 7.1 から 7.4 に分けて載せてある. 読者の便を考えて, 概略については Appendix の 7.1 節に Step1 から Step3 に分けて記述することにより全体の流れを容易に把握できるように工夫した. さらに詳しい証明については続く 7.2, 7.3, 7.4 の各小節を参照のこと. この証明に関して特筆に値することは以下の通り. (i) 変分 (variational derivative) アプローチを採用した新しい証明を与えた. (ii) 変分アプローチでは, 超過程を定めるすべてのパラメータが生成作用素の中に取り込まれている構造のため, 証明全体の見通しが極めてよくなる. (iii) 結果として証明が単純化され, 全体として短くなる. (iv) 極限をとる前の段階で, どのような量が極限操作後に消えずに残るのかがわかり, その出現するパラメータの形も予想が立てやすくなる. (v) その結果, 定数パラメータの超過程に関する定理の主張をパラメータの 1 つが変数のものへの拡張も可能となる [32].

注意 4.5 上述の設定の下で $N \rightarrow \infty$ のとき, $\beta_N(\cdot) \sigma_N(\cdot) \rightarrow \beta(\cdot) \sigma(\cdot)$ in $F_1(S_F)$ である.

注意 4.6 環境依存型モデル $\xi = \{\xi_t\}$ からスケール変換極限操作でえられる対応する超過程 $X = \{X_t\}$ への移行を考える上で極めて本質的な leading philosophy は, 以下で述べる相互

作用粒子系から分枝ランダム粒子系が再構成可能であるという事実に集約される. Voter モデル $\xi = \{\xi_t; t \geq 0\}$ は $\xi_t: \mathbb{Z}^d \rightarrow \{0, 1\}$ で voting 核 $p(\cdot)$ をもつ $\mathbb{Z}^d$ 上のレート 1 のマルコフ過程である. $\xi_t(x)$ は時刻 t にサイト $x \in \mathbb{Z}^d$ での投票者の「意見」(0 (反対) あるいは 1 (賛成)) を与え, レート 1 をもつ指数的時間に個人は核 $p(\cdot)$ に従ってランダムにサイトを選択し, そのサイトの意見を採用するものとする. ここで上述のランダム時刻列と $p(\cdot)$ に応じて選ばれるサイト列とはすべて独立である. 一方, critical な分枝ランダム・ウォーク $\zeta = \{\zeta_t; t \geq 0\}$ は $\zeta_t: \mathbb{Z}^d \rightarrow \{0, 1, 2, \dots\}$ で核 $p(\cdot)$ をもつ $\mathbb{Z}^d$ 上のレート γ のマルコフ過程である. ここで $\zeta_t(x)$ は時刻 t にサイト $x \in \mathbb{Z}^d$ での総粒子数を与える. このモデルではサイト x にいる粒子はレート γ で死滅することになる. 言い換えると, 粒子は平均 $1/\gamma$ の指数分布に従う時間の間生存し続けて, レート $\gamma p(y-x)$ で各サイト $y \in \mathbb{Z}^d$ において新しい粒子を産み出すものとする. ここでも各サイトでの待ち時間列やサイトの可能なペア組列はすべて独立である. キーポイントの 1 つは, Voter モデルを分枝ランダム・ウォークと見なすことで両者の比較が容易でかつ有益なものとなることである. ここで x から y への生成レートと x での死滅レートは近接隣人の空きサイト数に依存することに注意して, 状態依存的な分枝ランダム・ウォークの言葉を通して Voter モデル ξ_t を再構成することを試みる. これはつぎの留意点に基づいて実行される. (i) まず Voter モデルのダイナミクスは明らかに, 異なる $(x \neq y)$ ペアサイト $(x, y) \in \mathbb{Z}^d \times \mathbb{Z}^d$ に対して, x にいる個人はレート $p(y-x)$ で自分の意見を y にいる個人に押しつけることと等価である. (ii) つぎに意見 1 のサイトをその場の粒子によって占有されているとし, また意見 0 のサイトを粒子によって占有されていない空きサイトと見なす. (iii) 以上の新しい解釈の下で, 対象過程は下記のように振る舞うと見なすことが可能となる. すなわち, 時刻 t に各占有サイト x はレート $p(y-x)1\{\xi_t(y)=0\}$ で y において子孫を産生する. 一方, レート $V_t(x) := \sum_y p(y-x)1\{\xi_t(y)=0\}$ で死滅する. (iv) これは実は x から y への状態依存的な分枝レートが $p(y-x)1\{\xi_t(y)=0\}$ で与えられることに対応する. さらにこのことは, x からの全分枝率がサイト x 近傍での 0 達の局所密度関数 (or 局所頻度関数) $V_t(x)$ として実現されることを意味する.

4.4 超過程に関連する用語について

この節では X_t を前節の極限操作で得られた超過程, すなわち測度値分枝マルコフ過程とする. 任意の時刻 $t \geq 0$ において $\langle X_t, 1 \rangle > 0$ であるとき, X_t は生存している (survive or existent) という. いつの時刻で見てもどこかに生き残っている場所を見いだせるということで, 完全に消滅しまっているわけではないことを意味する. 医学的・生物学的には, 対象領域において正常細胞がガン細胞と共存している状況に対応する. 逆に X_t が消滅する (extinct) というのは, 十分大きな時刻 T よりも先の t に対して,

$$(4.28) \quad \langle X_t, 1 \rangle = \int 1X_t(dx) = 0, \quad \forall t > T$$

が成り立つことをいう．これはある程度時間が経つと死滅してしまうことを意味する．したがって医学的・生物学的には，臨床的な意味で病気としてのガン発症を意味する．つぎに X_t が局所消滅性 (local extinction) を呈するとは，各有界集合 B を与えるごとに，適当なランダム時刻 $\zeta_B(\omega)$ が集合 B に依存して定まり，その時刻以降ならいつでも X_t は B 上値を取らない，すなわち，

$$(4.29) \quad X_t(B) = \int 1_B(x) X_t(dx) = 0, \quad \forall t \geq \zeta_B(\omega)$$

が成立することである．これは局所的に見ると， X_t が消滅している状況であることを意味する．生体防御側から見れば，医学的・生物学的にガン細胞により免疫細胞がやられて正常細胞の占める場所がどんどんガン細胞によって占有されていく状況（ガンの増殖を許す状況）に対応していて，ガン発症の傾向が強いことを意味する．逆に立場を入れ替えてガン細胞側から見れば，医学的・生物学的にはエフェクター群の免疫作用によりガンが局所的に駆逐されていく様子に対応すると考えられるので，応用上大変重要な概念である．また X_t が有限時間消滅性 (finite time extinction) を呈するとは

$$(4.30) \quad \exists T > 0, \quad P_\mu(X_t = 0, \text{ for } \forall t \geq T) = 1$$

が成り立つことで，有限時間以内に X_t は必ず死滅してしまい，生き残ることはできないことを意味する．現時点の時間近傍で見れば生存していても，長い時間のスパンで見れば，生き残ることはなく，すべてが有限時間内に死滅してしまう状況に対応する．これは医学的・生物学的には，現在はガン発症傾向にあり，いずれはガンが発症してしまうことを意味するという解釈が成り立つ．

5. スケール変換則・極限の効果とモデルの分析

我々が採用した規格化定数は $\hat{N}(N) = N$ であった．この $\hat{N} = N$ の選択は極限移行の結果，極限過程における確定的熱流現象の出現に繋がった．[4] や [6] では $d = 2$ で $\hat{N} = N/\log N$ を採用し，その極限移行の際におけるモデルへの効果を詳細に検討している．環境依存型モデルから対応する測度値過程を定義する際の，規格化定数 $\hat{N}$ の決定問題は一般に微妙な話である．

[6] での $d \geq 3$ のケースで用いられた方法は，環境依存型モデルのダイナミクスが投票者モデル (voter model) のダイナミクスに近いものであるという事実に基づいている．なぜなら，元のモデルの要素を分解して「投票者モデル」+「摂動部分」と見直した際，摂動項のレートがパラメータの小さいオーダーに留まってくれているからである．この論文においても [6,7] におけるのと同様の仕掛けを最大限に利用している．また時間相当のパラメータ ε に関する条件付けによって，ドリフト項における 2 次の項が投票者モデルの平衡状態をゆるめるのに十分な時間を稼ぐという効果を発揮したと考えられる．このことが，最終的に極限で出現する超過程 (= 超ブラウン運動) を特徴付ける各種定数を產生するこ

とに関係してくる．そこでは，スケーリングにおいて $\varepsilon \equiv \varepsilon(N) \rightarrow 0$ ($N \rightarrow \infty$) と取ることが重要であり，かつ必要であった．分析にとってキーとなるのは，投票者モデルとの比較検討である．短い時間内に voter model へ移る場合には，パラメータ ε が対象系が群生化 (clustering) するのに十分な時間であるという仮定の下で， $d = 2$ における voter model の群生化は，この微妙な因子 $\hat{N}(N)$ の効果を吸収してしまうと考えられる．

$\alpha = (\alpha_{01}, \alpha_{10})$ とすると，確率現象を測る道具としての確率測度は，環境依存型モデル ξ_t のパラメータ α に対する依存性を考慮して， P^α と表した方がより正確である． $\|\xi\| = \sum_x \xi(x)$ として，確率系のパラメータ α に関する生存性はつぎのような意味をもつ．すなわち，

$$(5.1) \quad P^\alpha(\|\xi_t\| > 0, \quad \forall t > 0 \text{ に対して } \|\xi_0\| = 1) > 0$$

であると解釈するのが自然である．我々の設定と定義の下では， $P^\alpha((5.1) \text{ 式の事象}) > 0$ 成立のとき，このパラメータ値 α の下で正常細胞が死滅せずに生き残る確率が正であることを意味する．

定理 4.5 の環境依存型モデル ξ_t への逆方向への応用としては，点 $(1, 1)$ の近くのパラメータ値 $\alpha = (\alpha_{01}, \alpha_{10})$ の領域で，確率系（この場合，正常細胞）が $d \geq 3$ で生存 (survival) することが導かれる．これは生物学的には次のように解釈される． α が 1 の近くでは確率系は群れを形成する傾向があり，2 種は空間的に解離する [54]．その結果，2 種間の競合が目立って少なくなることが生存を保証することにつながっていると考えられる．この種の逆利用により，確率系（植物群生系）の生存性が [6,7] でも示されている (Table 2)．

Table 2. Existence in the environment-dependent model.

Region of α near $(1, 1)$	ξ_t : existent	normal cells : existent
Region of α far away from $(1, 1)$	ξ_t : existence does not hold	normal cells : not always existent possible to become cancerous

また定理 4.5 で得られた超ブラウン運動 X_t に関して， $d \geq 3$ のケースで長時間生存現象が生起するための十分条件は，パラメータ θ が $\theta > 0$ をみたすことである．言い換えると， $\theta^1 > \theta^2$ なる大小関係が成立するとき， X_t の長時間生存性が保証される．これは正常細胞の生存性を保証することに他ならない．逆向きの不等式 $\theta^1 < \theta^2$ 成立のときは， X_t の長時間生存性は成り立たない．従って，正常細胞の長時間生存性は保証されないことを意味する (Table 3)．ここでの θ は極限の超過程 X_t を決定するパラメータの 1 つのドリフト項で $\theta = \theta^1 - \theta^2$ と表現され，それぞれ (4.23) $\theta^1 = \theta^1(\beta, \sigma)$, (4.24) $\theta^2 = \theta^2(\beta, \delta, \sigma)$ で与えられる．また諸量 β, δ, σ は (4.11), (4.16) 式に関連して出現する perturbation レート $\beta_N, \delta_N, \sigma_N$ の $N \rightarrow \infty$ での極限值である（注意 4.5 参照）．

一方，極限で得られた超過程 X_t はある種の確率方程式をみたしていると考えられる．例えば，マルチンゲールの表現定理 [41] を用いて，(4.26)-(4.27) より， $\mathcal{F}_t$ -適合

Table 3. Existence of superprocess X_t .

$\theta > 0$ ($\theta^1 > \theta^2$)	X_t : existent for a long time (possible to become coexistent with cancers)
$\theta < 0$ ($\theta^1 < \theta^2$)	X_t : not alive for a long time (tendency to become cancerous finally)

で 2 乗可積分な確率関数 $\Xi_t \equiv \Xi(t, \omega)$ が取れて

$$(5.2) \quad M_t(\varphi) = \int_0^t \langle \Xi_s, \varphi \rangle dB_s$$

と伊藤型確率積分 [41] の形に表現できる. ここで B_t は標準ブラウン運動である. したがって,

$$(5.3) \quad \langle X_t, \varphi \rangle = \langle X_0, \varphi \rangle + \int_0^t \langle X_s, A_1 \rangle ds + \int_0^t \langle X_s, A_2 \rangle ds + \int_0^t \langle \Xi_s, \varphi \rangle dB_s$$

と書くことができる. ただし, $A_1 = \frac{\sigma^2}{2} \Delta \varphi$, $A_2 = \theta \varphi$ と置いた. さらに, X_t がルベグ測度 $\lambda(dx) = dx$ に関して絶対連続であれば, 確率密度 $Z_t(x, \omega)$ が存在して, $X_t(dx) = Z_t(x) d\lambda$, a.s. である. 簡単のため, $d = 1$ にすると, $Z_t(x)$ はつぎの確率偏微分方程式

$$(5.4) \quad dZ_t = \frac{\sigma^2}{2} \Delta Z_t + \theta Z_t + \sqrt{2\gamma Z_t} dB_t$$

をみtas. $L = \frac{\sigma^2}{2} \Delta + \theta$ とおいて, 対応する適当なバナッハ空間 $\mathcal{X}$ 上の半群を $\{T_t\}$ とすると

$$(5.5) \quad Z_t = T_t Z_0 + \int_0^t T_{t-s} \Phi(s, \omega) dB_s$$

を得る. ここで $\Phi = \sqrt{2\gamma Z_t}$ と置いた. この確率発展方程式 [39] は一意解を持つ. これらの確率方程式 (5.4) もしくは (5.5) の解過程の挙動を関数方程式論的に直接調べることで, ランダムな振る舞いを分析することが可能となる.

簡単のため, $P^* = P^{2\gamma, \theta, \sigma^2}$ とおくと, (X_t, P^*) は (L, γ) に対応する $M_F(\mathbb{R}^d)$ 値分枝拡散過程 [8] と見なすことができる. このとき, 全質量過程 $Y_t = \langle X_t, 1 \rangle$ は伊藤型確率微分方程式 [41]

$$(5.6) \quad Y_t = Y_0 + \sigma_0 \int_0^t \sqrt{Y_s} dB_s$$

の一意解となる. この確率過程は Feller の分枝拡散 [9] として有名で, その挙動はよく調べられている. Y_t は確率 1 で有限時間内に死滅する. いわゆる有限時間消滅性が成り立

つ典型例である. (X_t, P^*) は測度値分枝マルコフ過程でもあるので, 一般にランダムな挙動を統制するマルコフ過程の性質によって, 時間の経過と共に (i) 局所的に死滅する (局所消滅性); (ii) 完全に死滅する (有限時間消滅性); (iii) 定常状態に収束する; のどちらかとなる (Table 4). 詳しくみると, 1次元の場合は常に局所的に死滅するので, 確率1でガンが発症する状態である. 次元が2以上の場合, 条件ごとに結果が異なる. 条件は作用素解析の言葉で述べられるが, マルコフ過程とその生成作用素 (微分作用素) とは1対1に対応するから結局はマルコフ過程自身の性質によって結論が分かれることになる. 正調和関数のクラスを H_θ^+ で表すと

$$H_\theta^+ := \{u \in C^2 : u > 0, (L + \theta)u = 0 \text{ on } \mathbb{R}^d\}$$

である. また (EF) 条件および (DH) 条件は次で与えられる.

$$(EF) \quad \exists h \in C^{2,\varepsilon} : \text{H\"older} \quad (0 < \varepsilon < 1); \exists B \subset \mathbb{R}^d : \text{open ball}$$

$$\inf_x \gamma h > 0 \quad \text{and} \quad (L + \theta)h \leq 0 \quad \text{on} \quad \mathbb{R}^d \setminus \bar{B}$$

$$(DH) \quad \exists c > 0 : (X_t, P_{cI}) \implies Y_c \in \mathcal{P}(M_F(\mathbb{R}^d))$$

$$\text{ただし } \lambda : \mathbb{R}^d \text{ 上のルベーグ測度}$$

H_θ^+ が空集合でないとき, 局所消滅性が成り立つので, 医学的にはガン発症傾向にあるといえる状態である. また (EF) 条件のもとでは有限時間消滅性を呈し, ガン発症状態を意味し, (DH) 条件のもとでは定常状態となる.

Table 4. Extinction property of superprocess X_t .

$d = 1$	total mass process $\langle X_t, 1 \rangle$	no condition	finite time extinction (cancerous with probability one)
$d = 1$	superprocess X_t	no condition	local extinction (tendency to become cancerous)
$d \geq 2$	superprocess X_t	$H_\theta^+ \neq \emptyset$	local extinction (tendency to become cancerous)
$d \geq 2$	superprocess X_t	(EF) condition	finite time extinction (cancerous)
$d \geq 2$	superprocess X_t	(DH) condition	stationary state

ここで特に $\theta = 0$ とする. 初期値として $X_0 = \lambda(dx)$ のようにルベーグ測度を取る. $d = 1, 2$ のとき, 任意の有界集合 $K \subset \mathbb{R}^d$ に対して, (確率収束) $X_t(K) \rightarrow 0$ ($t \rightarrow \infty$) が示せる. すなわち

$$(5.7) \quad P_\lambda^*(|X_t(K)| > \varepsilon) \longrightarrow 0 \quad (t \rightarrow \infty)$$

が成り立つ．これを (X_t, P_λ^*) は局所消滅性を呈するという．また $d = 1, 2$ のとき，自明な定常分布として Dirac 測度 δ_0 のみを持つことが知られている．一方， $d \geq 3$ のときには，実数 $c > 0$ に対して，ある適当な有限測度 $\nu_c (\in \mathcal{P}(M_F(\mathbb{R}^d)))$ が存在して，測度の弱収束

$$(5.8) \quad P_{c\lambda}^* = \mathcal{L}(X_\cdot) \implies \nu_c \quad (t \rightarrow \infty)$$

が成り立つ．ここで ν_c は平行移動不変なエルゴード的な測度である．またこのとき，定常分布としては，1 パラメータの定常分布族 $\{\nu_c; c \geq 0\}$ を持つ (Table 5)．

Table 5. Behavior of X_t for the case of $\theta = 0$.

$d = 1, 2$	(X_t, P_λ^*)	local extinction (tendency of cancerousness)
$d = 1, 2$	(X_t, P_λ^*)	trivial stationary distribution δ_0
$d \geq 3$	$(X_t, P_{c\lambda}^*)$	stationary distribution $\{\nu_c\}$ translation-invariant, ergodic (normal state)

つぎに $\theta \neq 0$ の場合を考える．超過程の拡散係数 σ^2 の値が十分小さいとき，すなわち $\sigma^2 \approx 0$ のときは，Feller 拡散に近い振る舞いをすると考えられるので，対象の確率系は有限時間消滅性を呈することになる．従って，生物細胞系としてはガン発症の様態に近いと考えられる．逆に σ^2 の値が十分大きいとき，すなわち $\sigma^2 \gg 1$ のとき， $\theta \approx 0$ なら，低次元 ($d = 1, 2$) では局所的に消滅する状況が観察されることになる．従って，生物細胞系としてはガン発症の傾向を持つと考えられる．また高次元では長時間極限で，平行移動不変でかつエルゴード的な定常分布を持つことになる．生物系としては，正常状態に近づくと思われ (Table 6)．

最後に確率モデルにおける生存性および共存性について考察する．それは創始者支配問題について考えるのと同じことになる．根拠となるのは，より一般化された分枝機構 (branching mechanism) をもつ超ブラウン運動に関する生存性の結果 [63] と，超ブラウン運動を含むさらに広いクラスの超拡散過程に関する測度台の結果 [8]，および測度値過程の消滅性，局所消滅性，有限時間消滅性などを対象とした詳細評価に関する研究 [74,25] である．超過程に関しては，(L) 条件 [63] をみたせば，確率 1 で生存することが知られているが，残念ながら我々の確率モデル (X_t, P^*) はそれを満たさない．Dynkin 流の超過程の定式化 [37] に従い，推移ラプラス汎関数とログ・ラプラス方程式に基づいた解析手法 [28] から，(L) 条件を満たさない場合，初期測度 $\mu = X_0$ に応じて，ある定数 q_0 ($0 \leq q_0 < \infty$) が取れて，

$$(5.9) \quad P_\mu^* (\{X_t \text{ が生存する} \}) \approx 1 - \exp\{-q_0 \langle \mu, 1 \rangle\}$$

と評価される．(5.9) 式の導出過程については Appendix の 7.5 節を参照のこと．この評価

Table 6. Differences of behaviors in terms of parameters of X_t .

$\sigma^2 \approx 0$	$\theta \neq 0$	$d \geq 1$	finite time extinction (cancerous)
$\sigma^2 \gg 1$	$ \theta \ll 1$	$d = 1, 2$	local extinction (tendency of cancerousness)
$\sigma^2 \gg 1$	$ \theta \ll 1$	$d \geq 3$	stationary distribution $\{\nu_c\}$ translation-invariant, ergodic (normal state)

式 (5.9) に基づけば、初期測度 $\mu(\mathbb{R}^d)$ の値が 1 に近いと、確率過程 X_t が生き残る確率は正となり、初期測度 $\mu(\mathbb{R}^d)$ の値が十分小さいと、確率過程 X_t が生き残る確率はゼロに近くなる。初期値依存で結果が異なる状況で、創始者支配となる様相を呈する。内容としては、初期量が十分豊かであれば生存しやすくなり、初期量が貧弱だと生存確率が著しく低くなり絶滅しやすくなるという、ごく当たり前の理（ことわり）であって、納得しやすい結果である。ゆえに、 $\mu(\mathbb{R}^d) \approx 1$ ならば、生存性が生まれ、ガンとの共存が考えられるし、また限りなく正常に近い状態も可能となる。また逆に $\mu(\mathbb{R}^d) \approx 0$ ならば、正常細胞が絶滅してしまい、ガン発症に繋がる結果であるという解釈が可能となる (Table 7)。

Table 7. Founder control of X_t .

initial distribution $\mu(\mathbb{R}^d) \approx 1$	$\implies$	$P(\text{survival}) > 0$ (existence, coexistence with cancer)
initial distribution $\mu(\mathbb{R}^d) \ll 1$	$\implies$	$P(\text{survival}) \approx 0$ (state being cancerous)

注意 5.1 環境依存型モデルにおいて、初期値依存による創始者支配の様相露呈ではなく、確率系自体のもつマルコフ性（＝環境依存性）の特質により正常状態かガン発症状態かが考えられるのは、免疫能の飽和性由来の原因であることが強く示唆される。

6. 結論と今後の課題

最初の節で述べたことではあるが、プリゴジンらの研究グループが指摘しているように、生物系では必然的に確率的効果が影響を与えており、確率的解釈を取り込んで考える方が自然であり、導入することが望ましい状況にあること、また今回紹介したモデルでも免疫能の飽和性という限界値があること、消滅性や生存性についても言及可能であることなどが再確認できた。またこのようなガン免疫の確率モデルの導入の価値も再確認で

きた。

さらに詳しくまとめることにする。本研究では、ガン細胞に対する免疫応答を記述する環境依存型の確率モデルを構築し、そのモデルを数理的に解析することにより、(i) 腫瘍免疫学において指摘されている免疫能の飽和性と呼ばれる限界値があることを理論的に説明し、(ii) エフェクター群の免疫作用によりガンが局所的に駆逐される様子に対応する局所消滅性を構成した確率モデル（超過程）がもつことを示し、(iii) さらにモデル論的立場からガン細胞と正常細胞の生存性および共存性に関する結果について考察することを目指した。まず確率モデルそのものに関しては、細胞周辺環境に依存して免疫応答反応が変わる仕組みを確率論における相互作用粒子系の概念や数学的道具を適宜応用することによりうまくモデル化することができて、粒子の空間配位を記述する単純モデルにより腫瘍免疫作用を論じることができる確率モデルの導入に成功したと言える。また周辺環境情報に応じて変化する2種間の競合作用を確率的な変動として捉えることにより、2種間競合をガン細胞と免疫細胞からなるエフェクター群との競合と解釈することも自然に導かれた。数理的にはプリミティブな離散モデルから出発して、適当なスケール変換則の下での極限操作により連続型モデルに移行し、出現する確率過程（超過程）の性質を論じることによって上述の(i)～(iii)の課題に迫るといえるのは極めて斬新で魅力的なアプローチである。

つぎに得られた結果について分析する。(i)の免疫能の飽和性という限界値の存在の理論的証明については、つぎのことが導かれた。すなわち、われわれの環境依存型モデルにおいては、初期値依存による創始者支配の様相露呈ではなく、確率系自体のもつマルコフ性（＝環境依存性）の特質により正常状態かガン発症状態かが分かれる結果となった。このことは第5節の表3 (Table 3) にまとめられているように、超過程を定めるパラメータの1つであるドリフト項 θ の符号（正負）により、ガン細胞強襲下における正常細胞の長時間生存性に違いがあること、表4 (Table 4) にまとめられているように、 $d \geq 2$ ではマルコフ系の性質の違いにより、ガン発症傾向（条件付き共存可）かガン発症確定かに分かれること、さらに表6 (Table 6) により、超過程モデルにおけるパラメータ σ^2 と θ 双方の値による違いは微妙でガン発症か発症傾向かに分かれることから、免疫能の飽和性由来の原因であることが強く示唆されると考えられる。ただシミュレーションを実施していないため、数値的に限界値の存在を示せたわけではないので、さらにエクスプリシットに表示する方法を模索する必要があると考えている。

(ii)のガン細胞が免疫作用により駆逐される状況に対応する「局所消滅性」のモデルの提示については非常にうまくいったと評価している。われわれが構築した数理モデル（超過程）がガン免疫モデルへの応用上極めて重要な局所消滅性の表示能力があることは、第5節の解析で得られた表4, 5, 6から容易に窺い知ることができる。表4から $d = 1$ では無条件に局所消滅性を呈し確率1でガン発症となるのに対し、 $d \geq 2$ ではマルコフ系の性質の違いにより、ガン発症傾向（条件付き共存可）かガン発症確定かに分かれることがモデル論的には面白い結果である。次元が2以上では調和関数論的議論により局所消滅性が出現することは意外性があるが、超過程の決定要素に関する言葉で条件が記述できなかつ

た点は残念である．しかし表 5 および 6 の結果からは，超過程の決定因子（パラメータ）の違いにより局所消滅性の出現条件を記述できたことは評価できる．われわれの確率モデル（超過程）はガン細胞に対する免疫作用を記述する数理モデルとして十分に機能しうると言える．

(iii) のガン細胞と正常細胞の「生存性」および「共存性」に関する結果については，表 3, 4, 6 にあるように超過程のパラメータの違いや次元の違いにより結果が分かれ，かなり細かい分類になったことは今回の研究の 1 つの成果である．

(a) 超過程を定めるパラメータの 1 つであるドリフト項 θ の符号（正負）により，ガン細胞強襲下における正常細胞の長時間生存性に違いがあることがわかった (Table 3)．

(b) 超過程モデル X_t は $d = 1$ では無条件に局所消滅性を呈するため，確率 1 でガン発症となり， $d \geq 2$ ではマルコフ系の性質の違いにより，ガン発症傾向（条件付き共存可）かガン発症確定かに分かれることが判明した (Table 4)．

(c) 超過程モデルにおけるパラメータ σ^2 と θ 双方の値による違いは微妙でガン発症か発症傾向かに分かれ，また σ^2 と θ の値が同じ状況下でも空間次元の違いにより， $d = 1, 2$ と $d \geq 3$ とでガン発症傾向か正常状態かと結果に差が出ることも判明した (Table 6)．

(d) 最後に，数理モデル解析を実行している中で，有用な評価式 (5.9) を導出することができたことも今回の研究における 1 つの成果であると言える．この評価式のお陰で，初期状態の如何によっては生存の可能性が予測できることもわかった (Table 7)．

最後に第 1 節の中で述べた，今までに考案してきた腫瘍免疫応答に関する研究対象モデルと今回提案した環境依存型モデルとの効用比較表を掲げる．これにより，この論文で提案した確率モデルが免疫飽和性，局所消滅性，生存性および環境考慮などすべての点において従来の確率モデルより優れていることがわかる (Table 8)．

今までにガン細胞に対する免疫応答に関する数理モデルをいくつか提案し解析してきたが，実際にはまだ不十分な点が多いと感じている．臨床的な立場から言うと，このような数理モデルの応用を考えるには，さらに検討改良を加えるべき点が多いと思われる．また臨床への応用を実現するためには，より詳細な実験データとの比較が絶対に必要である．ガンの問題では，非線形数学や確率論などの数学の分野が関与するが，それだけではなく，物理化学系の研究方法，統計物理的手法，生物学や医学的見地からのアプローチなど，これらすべてを統合した手法により総合的に分析を行う必要性を強く感じる．

読者の方々や各方面からのご批判，ご叱責を真摯に受け止め，今後もモデルの改良に努め，実際の応用を念頭に置いた理論研究に励み，役に立つモデルの構築と提案に精進して行きたい．

7. Appendix

小節 7.1 から 7.4 が本文第 4 節の定理 4.5 の証明に関する部分である．つぎの 7.1 節では読者の便を図って，簡単に証明全体の大まかな流れが理解できるように証明の概略を述

Table 8. Comparison of stochastic models which we have treated.

	consideration of environment	saturation of immunity	local extinction	existence
stochastic models treated in [17,18,21,22] immunity $q > 0$: constant	Δ	Δ	$\bigcirc$	$\bigcirc$
stochastic models treated in [19,20,26] immunity depending on the location $q(x)$	$\bigcirc$	Δ	$\bigcirc$	$\bigcirc$
stochastic model introduced in [28] immunity depending on the competitive field $q(\omega)$	$\bigcirc$	Δ	$\bigcirc$	$\bigcirc$
stochastic environment- dependent model (the model introduced in this paper)	$\bigcirc$	$\bigcirc$	$\bigcirc$	$\bigcirc$
$\bigcirc$ capable Δ insufficient				

べる．証明における詳細は続く各小節 7.2, 7.3 および 7.4 において示される．最後の小節 7.5 では本文第 5 節のモデル解析において重要な役割を果たした近似公式 (5.9) 式の導出方法が示される．

7.1 定理 4.5 の証明の概略

この節では第 4 節の主定理である定理 4.5 の証明の概略 (outline) を紹介する．大まかな道筋は [6] および [7] に依るが，注意 4.4 でも述べた通り変分アプローチに基づく新しい証明である．まず証明への第一歩は，重要なキー要素の各種分解表現にある．このことにより，証明の各ステップでかなめとなる Key 評価や重要な Technical 評価を示すための基盤が得られる．

Step 1. 第 4 節での設定から，任意の $T > 0$ に対して，有限性 $E[\sup_{0 \leq t \leq T} |\xi_t^N|^2] < \infty$ が示せる．これに基づいて，[1] の出生死滅過程と [46] の voter model に関する議論と合わせて，スケール変換された過程モデル $Res(p_N, \alpha_i^N)$ の第 1 分解

$$(7.1) \quad \xi_t^N(x) = \xi_0^N(x) + M_t^{N,x} + D_t^{N,x}, \quad \forall x \in \mathbb{S}_N, t \geq 0$$

が得られる. (Appendix の 7.2 節を参照のこと.) つぎに $f(\xi; x, y) := \xi(x)\xi(y)$ に対して伊藤の公式 [41] を適用することにより, セミマルチンゲール (semimartingale) の分解定理に関する理論 [44] に基づいて, ξ_t^N はさらにつぎの式に変形される. すなわち,

$$(7.2) \quad \xi_t^N(x) = \xi_0^N(x) + 2 \int_0^t \xi_{s-}^N(x) dD_s^{N,x} + 2 \int_0^x \xi_{s-}^N(x) dM_s^{N,x} + [M^{N,x}]_t$$

が成り立つ. ここで $[M^{N,x}]_t$ はマルチンゲール $M_t^{N,x}$ の 2 次変分関数であり, $[M^{N,x}]_t - \langle M^{N,x} \rangle_t$ がマルチンゲールになる. また積分項 $\int_0^t \xi_{s-}^N(x) dM_s^{N,x}$ は確率積分 [41] で, マルチンゲールである. この (7.2) 式の形までもっていけると, 確率解析 [59] に乗せることが可能となり, $\text{Res}(p_N, \alpha_i^N)$ モデルに対応する測度値過程 X_t^N に対する分解を容易に導くことができる. 実際, 任意の $\varphi \in C_b([0, T] \times \mathbb{S}_N)$ と $0 \leq t \leq T$ に対して, X_t^N はつぎの分解 (第 2 分解) をもつ.

$$(7.3) \quad \langle X_t^N, \varphi_t \rangle = \langle X_0^N, \varphi_0 \rangle + D_t^N(\varphi) + M_t^N(\varphi),$$

ここで $M_t^N(\varphi)$ は 2 乗可積分なマルチンゲールであり, その可予測な 2 次変分過程 $\langle M^N(\varphi) \rangle_t$ も $\text{Res}(p_N, \alpha_i^N)$ モデルの主要要素を用いて具体的に表現され, さらに一意に決定される. (詳しくは Appendix の 7.2 節を参照のこと.)

Step 2. 収束問題について論じるのであるから, つぎに測度値過程 X^N のパス空間 Ω_D 上の法則を $P_N \in \mathcal{P}(\Omega_D)$ としたとき, 確率測度の族 $\{P_N; N \geq 1\}$ の Ω_C 上の緊密性 (tightness) を考える. E をポーランド空間として, $D([0, \infty), E)$ 上の確率測度の列 $\{P_n\}$ が C-緊密である (C-tight) ための必要十分条件は, $\{P_n\}$ が緊密であって, かつすべての極限点 (極限確率測度) のサポート (測度台) が連続パス空間 $C([0, \infty), E)$ であることである. 一方, プロホロフ (Prokhorov) の定理 [41, 44] により, パス空間上の法則 $P_n \in \mathcal{P}(\Omega_D)$ の列 $\{P_n\}$ が緊密であるための必要十分条件は, $\{P_n\}$ が相対コンパクトであることである. 従って, Ω_D での弱収束に関する Jakubowski の定理 [9] に訴えて, 族 $\{P_N, N \in \mathbb{N}\}$ の C-緊密性が得られ, 適当な部分列 $\{P_{N(k)}\}$ が取れて, ある確率測度 $P_0 \in \mathcal{P}(\Omega_C)$ に弱収束する. (詳しくは Appendix の 7.3 節を参照のこと.)

Step 3. 第 2 分解式 (7.3) は, さらに書き換えられて

$$(7.4) \quad \begin{aligned} \langle X_t^N, \varphi_t \rangle &= \langle X_0^N, \varphi_0 \rangle + M_t^N(\varphi) + \int_0^t X_s^N (F_1(\varphi_s) + \dot{\varphi}_s) ds \\ &\quad + \int_0^t \Phi(\beta_N, \sigma_N) \langle X_s^N, \varphi_s \rangle ds + \int_0^t \Psi^N(s, \varphi) ds \end{aligned}$$

となる. ここで $\Psi^N(s, \varphi) := \Psi_1^N(s, \varphi) - \Psi_2^N(s, \varphi)$ は

$$(7.5) \quad \Psi_1^N(s, \varphi) := \sum_{A \in \mathcal{S}_F} \beta_N(A) \left\{ \frac{1}{N} \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \varphi_s(x) F_2(\xi_s^N, A) - \sigma_N(A) \langle X_s^N, \varphi_s \rangle \right\},$$

$$(7.6) \quad \Psi_2^N(s, \varphi) := \sum_{A \in \mathcal{S}_F} (\beta_N(A) + \delta_N(A)) \left\{ \frac{1}{N} \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \varphi_s(x) F_2(\xi_s^N, A \cup \{0\}) - \sigma_N(A \cup \{0\}) \langle X_s^N, \varphi_s \rangle \right\}$$

で与えられる. (7.4) 式の右辺第 4 項の積分内の関数 $\Phi(\beta_N, \sigma_N)$ を見れば,

$$(7.7) \quad \Phi(\beta_N, \sigma_N) := \sum_{A \in S_F} \beta_N(A) \sigma_N(A) - \sum_{A \in S_F} (\beta_N(A) + \delta_N(A)) \sigma_N(A \cup \{0\})$$

である. ここで $N \rightarrow \infty$ の極限を考えて, 注意 4.5 を考慮に入れば, 定理 4.5 の結論に出現するパラメータ $\theta = \theta^1 - \theta^2$ に一致していることに気がつく. この変形式 (7.4) は, 単に後の評価のとき扱いやすい形になっているだけではなく, 極限移行後に極限過程を特徴付けるパラメータにどのようなものが現れるかということについて, 予測がつきやすい形にもなっているのである. 緊密性の議論で得られた $\{P_N\}$ の相対コンパクト性に基づき, 極限操作をとる. 部分列 $X^{N(k)}$ のすべての弱収束極限点 X が, 指定されたパラメータ $(2\gamma, \theta, \sigma^2)$ をもつ超過程を特徴付けるマルチンゲール問題をみたすことをチェックする. かくして, $N \rightarrow \infty$ の下で

$$(7.8) \quad X^N \longrightarrow X \quad \text{in } M_F(\mathbb{R}^d)$$

が導かれる. さらに, 確率分布列 $\{P_N\}$ の弱極限点 P^* が $P^* = P^{2\gamma, \theta, \sigma^2}$ であることが示される. (詳しくは Appendix の 7.4 節を参照のこと.)

7.2 前節 7.1 節の補足説明

第 1 分解 (7.1) 式について

スケール変換された数理モデル $Res(p_N, \alpha_i^N)$ はつぎのように分解される (第 1 分解). 任意の $x \in \mathbb{S}_N$ と $t \geq 0$ に対して,

$$(7.1) \quad \xi_t^N(x) = \xi_0^N(x) + M_t^{N,x} + D_t^{N,x}$$

と分解されて, $M_t^{N,x}$ は 2 乗可積分な直交マルチンゲールで, その可予測な 2 次変分過程は

$$(7.9) \quad \langle M^{N,x} \rangle_t = \int_0^t \left\{ \sum_{y \in \mathbb{S}_N} N \cdot p_N(y-x) (\xi_s^N(y) - \xi_s^N(x))^2 + \sum_{A \in S_F} \left(\prod_{e \in A/\ell_N} \xi_s^N(x+e) \right) (\beta_N(A) 1_{\{\xi_s^N(x)=0\}} + \delta_N(A) 1_{\{\xi_s^N(x)=1\}}) \right\} ds$$

で与えられ, さらに

$$(7.10) \quad D_t^{N,x} = \int_0^t \left\{ \sum_{y \in \mathbb{S}_N} N \cdot p_N(y-x) (\xi_s^N(y) - \xi_s^N(x)) + \sum_{A \in S_F} \left(\prod_{e \in A/\ell_N} \xi_s^N(x+e) \right) (\beta_N(A) 1_{\{\xi_s^N(x)=0\}} - \delta_N(A) 1_{\{\xi_s^N(x)=1\}}) \right\} ds$$

である.

第2分解 (7.3) 式について

簡単のため, $\psi \in C_b(\mathbb{S}_N)$ に対し

$$\begin{aligned} F_1(\psi) &:= \sum_{y \in \mathbb{S}_N} N \cdot p_N(y-x)(\psi(y) - \psi(x)), & F_2(\psi, A) &:= \prod_{e \in A/\ell_N} \psi(x+e), \\ F_3(\psi) &:= (\psi(y) - \psi(x))^2, & F_4(\psi, A) &:= \beta_N(A)1_{\{\psi(x)=0\}} + \delta_N(A)1_{\{\psi(x)=1\}} \end{aligned}$$

とおく. 測度値過程 X_t^N は第2分解表現をもつ. すなわち, $\varphi_s(x) \equiv \varphi(s, x) \in C_b([0, T] \times \mathbb{S}_N)$, $\dot{\varphi}_s(x) \equiv \frac{\partial}{\partial s} \varphi(s, x) \in C_b([0, T] \times \mathbb{S}_N)$ に対して,

$$(7.3) \quad \langle X_t^N, \varphi_t \rangle = \langle X_0^N, \varphi_0 \rangle + D_t^N(\varphi) + M_t^N(\varphi)$$

が成り立つ. ここで $D_t^N(\varphi)$ はさらに

$$(7.11) \quad D_t^N(\varphi) = D_t^{N,1}(\varphi) + D_t^{N,2}(\varphi) + D_t^{N,3}(\varphi)$$

と分解されて, それぞれ

$$(7.12) \quad D_t^{N,1}(\varphi) := \int_0^t X_s^N (F_1(\varphi_s) + \dot{\varphi}_s) ds,$$

$$(7.13) \quad D_t^{N,2}(\varphi) := \frac{1}{N} \int_0^t \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \varphi_s(x) \sum_{A \in \mathcal{S}_F} \beta_N(A) F_2(\xi_s^N, A) ds,$$

$$(7.14) \quad D_t^{N,3}(\varphi) := \frac{(-1)}{N} \int_0^t \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \varphi_s(x) \sum_{A \in \mathcal{S}_F} (\beta_N(A) + \delta_N(A)) \cdot \xi_s^N(x) F_2(\xi_s^N, A) ds$$

で与えられる. $M_t^N(\varphi)$ は第1分解 (7.1) 式のマルチンゲール項を用いて, 確率積分

$$(7.15) \quad M_t^N(\varphi) = \frac{1}{N} \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \int_0^t \varphi_s(x) dM_s^{N,x}$$

として与えられるマルチンゲールである. $E[\sup_{t \leq T} |\xi_t^N|^2] < \infty$ の有限性のお陰で

$$(7.16) \quad E \left(\sum_{x \in \mathbb{S}_N} \left\langle \int_0^\cdot \varphi_s(x) dM_s^{N,x} \right\rangle_T \right) < \infty$$

が成り立つので, 上の (7.15) 式の無限級数は L^2 で $t(\leq T)$ に関し一様に収束する. 従って, マルチンゲール $M_t^N(\varphi)$ の2乗可積分性が得られる. さらに, $M_t^N(\varphi)$ の可予測な2次変分過程は

$$(7.17) \quad \langle M^N(\varphi) \rangle_t = \langle M^N(\varphi) \rangle_t^1 + \langle M^N(\varphi) \rangle_t^2$$

と 2 つの項から構成され、それぞれは

$$(7.18) \quad \langle M^N(\varphi) \rangle_t^1 := \frac{1}{N^2} \int_0^t \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \varphi_s^2(x) \sum_{y \in \mathbb{S}_N} N \cdot p_N(y-x) F_3(\xi_s^N) ds,$$

$$(7.19) \quad \langle M^N(\varphi) \rangle_t^2 := \frac{1}{N^2} \int_0^t \sum_{x \in \mathbb{S}_N} \varphi_s^2(x) \sum_{A \in \mathcal{S}_F} F_2(\xi_s^N, A) F_4(\xi_s^N, A) ds$$

によって与えられる. $k = 1, 2, 3$ に対して, それぞれ $D_t^{N,k}(\varphi) := \int_0^t \tilde{D}_s^{N,k}(\varphi) ds$ とおいて, また新たに $\tilde{A} := A - \theta$ とする. さらに

$$\begin{aligned} \hat{D}_t^{N,1}(\varphi) &:= \int_0^t f'(X_s^N(\varphi)) \tilde{D}_s^{N,1}(\varphi) ds, & \hat{D}_t^{N,2}(\varphi) &:= \int_0^t f'(X_s^N(\varphi)) \tilde{D}_s^{N,2}(\varphi) ds, \\ \hat{D}_t^{N,3}(\varphi) &:= \int_0^t f'(X_s^N(\varphi)) \tilde{D}_s^{N,3}(\varphi) ds, & \langle \hat{M}^{N,k}(\varphi) \rangle_t &:= \int_0^t f''(X_s^N(\varphi)) d\langle M^N(\varphi) \rangle_s^k, \end{aligned}$$

($k = 1, 2$) と定義する. いま定めた諸量を用いると, 第 2 分解は別の表現を許す. i.e.,

$$(7.20) \quad \langle X_t^N, \varphi_t \rangle = \langle X_0^N, \varphi_0 \rangle + \int_0^t \tilde{D}_s^N(\varphi) ds + \int_0^t dM_s^N(\varphi)$$

ただし,

$$D_t^N(\varphi) = \int_0^t \tilde{D}_s^N(\varphi) ds = \int_0^t \tilde{D}_s^{N,1}(\varphi) ds + \int_0^t \tilde{D}_s^{N,2}(\varphi) ds + \int_0^t \tilde{D}_s^{N,3}(\varphi) ds$$

である. $f \in C^2(\mathbb{R})$ に対して, 伊藤の公式を (7.20) に適用して直ちに

$$(7.21) \quad \begin{aligned} f(\langle X_t^N, \varphi_t \rangle) &= f(\langle X_0^N, \varphi_0 \rangle) + \int_0^t f'(\langle X_s^N, \varphi_s \rangle) \tilde{D}_s^N(\varphi) ds \\ &\quad + \int_0^t f'(\langle X_s^N, \varphi \rangle) dM_s^N(\varphi) + \frac{1}{2} \int_0^t f''(\langle X_s^N, \varphi \rangle) d\langle M^N(\varphi) \rangle_s \end{aligned}$$

を得る. ここでの式展開 (7.20)~(7.21) は新しい証明の一部をなしている.

7.3 緊密性の議論について

確率過程の列 $\{X^n\}$ は, 緊密で, かつ, 法則列 $\{\mathcal{L}(X^n)\}$ のすべての極限点が連続過程の法則になっているとき, C-緊密 (C-tight) であると言う. 言い換えれば, 適当な部分列 $\{\mathcal{L}(X^{n(k)})\}$ が極限点 $P \in \mathcal{P}(D([0, \infty), \mathbb{R}^d))$ に収束するなら, P の台は連続パス空間 $C([0, \infty), \mathbb{R}^d)$ 上のみに乗っている.

定理 7.1 [42] つぎの (i) と (ii) は同値である.

(i) 確率過程列 $\{X^n\}$ は C-緊密である.

(ii) (a) すべての $N \in \mathbb{N}$ と $\varepsilon > 0$ に対して, 適当な $n_0 \in \mathbb{N}$ と適当な正定数 $K \in \mathbb{R}_+$ が取れて,

$$(7.22) \quad P^n(\sup_{t \leq N} |X_t^n| > K) \leq \varepsilon, \quad (\forall n \geq n_0)$$

が成り立つ.

(b) すべての $n \in \mathbb{N}$, $\varepsilon > 0$ および $\eta > 0$ に対して, 適当な $n_0 \in \mathbb{N}$ と適当な正数 $\theta > 0$ が取れて,

$$(7.23) \quad P^n \left(\sup_{0 \leq t \leq t+\theta \leq N} \left(\sup_{s, u \in [t, t+\theta]} |X_s^n - X_u^n| \right) \geq \eta \right) \leq \varepsilon, \quad (\forall n \geq n_0)$$

が成り立つ.

定理 7.2 [42] $X_t^n(\omega) - X_0^n(\omega) \in \mathbb{R}^d$ を局所 2 乗可積分マルチンゲールとし, $G_t^n := \sum_{j=1}^d \langle X^{n,j} \rangle_t$ とおく. このとき, つぎの 2 条件:

(i) 列 $\{X_0^n\}$ が $\mathbb{R}^d$ で緊密である.

(ii) 列 $\{G^n\}$ が $D([0, \infty), \mathbb{R})$ で C-緊密である.

が成り立つならば, $\{X^n\}$ 自体が緊密となる.

これらの定理を適用することにより, 第 2 分解表現の各要素について, テスト関数 $\phi \in C_b^{1,3}(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^d)$ に対し, $\{X^N(\phi)\}$, $\{D^N(\phi)\}$, $\{M^N(\phi)\}$, $\{\langle M^N(\phi) \rangle\}$, $n \in \mathbb{N}$ がすべて $D([0, \infty), \mathbb{R})$ 上で C-緊密であることが導かれる. また, $\forall \varepsilon > 0$ に対して, ある定数 $\rho \equiv \rho(\varepsilon) > 0$ が取れて, Compact Containment 条件

$$(7.24) \quad P \left(\sup_{t \leq 1/\varepsilon} X_t^N(B_0(\rho)^c) > \varepsilon \right) < \varepsilon$$

が満たされることがわかる. ゆえに [9] の Jakubowski 型定理を適用することにより, 測度値過程 X_t^N の確率分布族 $\{P_N, N \in \mathbb{N}\}$ の C-緊密性が示される.

7.4 収束に関して

[46-48] の双対過程の評価法と各種相互作用粒子系のモデル間の比較定理, および [4,2] と [5-7] における Technical Lemmas の導出法などに習って, キー評価式

$$(7.25) \quad \sup_N E[\sup_{t \leq T} \langle X_t^N, 1 \rangle^2] \leq C(K, T)$$

が得られる. ここで $C(K, T)$ は, 時間区間の上端点 T と初期値評価の $\sup_N \langle X_0^N, 1 \rangle \leq K$ の上限を示す定数 K とに依存して決まる定数である. この評価式 (7.25) のお陰で, $N \rightarrow \infty$ の下で, 一連の L^2 評価が得られる. この評価部分 (7.26)~(7.28) が証明の新しい部分に該当する. この一連の評価式により, 確率過程列のどの部分が, 極限で出現する超過程を

特徴付けるパラメータを含む項に対応するかが一目瞭然で、大変見通しよくなっていることがわかる。これも変分アプローチを用いた効用である。

$$(7.26) \quad E \left| \hat{D}_t^{N,1}(\varphi) - \int_0^t f'(X_s^N(\varphi)) \langle X_s^N, (\tilde{A} + \frac{\partial}{\partial s}) \varphi \rangle ds \right|^2 \rightarrow 0,$$

$$(7.27) \quad E \left| \hat{D}_t^{N,2}(\varphi) + \hat{D}_t^{N,3}(\varphi) - \int_0^t f'(X_s^N(\varphi)) \langle X_s^N, \theta \varphi_s \rangle ds \right|^2 \rightarrow 0,$$

$$(7.28) \quad E \left| \langle \hat{M}^{N,1}(\varphi) \rangle_t + \langle \hat{M}^{N,2}(\varphi) \rangle_t - \int_0^t f''(X_s^N(\varphi)) \langle X_s^N, 2\gamma \varphi_s^2 \rangle ds \right|^2 \rightarrow 0.$$

$\hat{D}_t^N(\varphi) = \hat{D}_t^{N,1}(\varphi) + \hat{D}_t^{N,2}(\varphi) + \hat{D}_t^{N,3}(\varphi)$ とおくと、上記 L^2 評価の結果 (7.26) と (7.27) とを合わせて、 $\forall \varepsilon > 0$ に対して

$$\lim_{N \rightarrow \infty} P \left(\left| \hat{D}_t^N(\varphi) - \int_0^t f'(X_s^N(\varphi)) \langle X_s^N, (\tilde{A} + \partial_s) \varphi \rangle ds - \int_0^t f'(X_s^N(\varphi)) \langle X_s^N, \theta \varphi_s \rangle ds \right| > \varepsilon \right) = 0$$

が得られる。また

$$(7.29) \quad D_t^{N,2}(\varphi) - D_t^{N,3}(\varphi) = \int_0^t \Psi^N(s, \varphi) ds + \int_0^t \Phi(\beta_N, \sigma_N) \langle X_s^N, \varphi_s \rangle ds$$

が導かれる。ある測度値過程 $X_t(\omega) = \omega(t) \in \Omega_C$ に対して、部分列の収束：

$$(7.30) \quad P(X_t^{N(k)} \in (\cdot)) \implies P(X_t \in (\cdot)) \quad \text{in } D([0, \infty), M_F(\mathbb{R}^d))$$

が成り立つとき、三つ組 $(X_t^{N(k)}, D_t^{N(k)}(\varphi), \langle M^{N(k)}(\varphi) \rangle_t)$ はスコロホッド空間 $D([0, \infty), M_F(\mathbb{R}^d) \times C(\mathbb{R}) \times C(\mathbb{R}^+))$ において、 C -緊密であるから、部分部分列に対してスコロホッドの定理 [44] を適用して、最終的に概収束

$$(7.31) \quad (X_t^{N(k)'}, D_t^{N(k)'}(\varphi), \langle M^{N(k)'}(\varphi) \rangle_t) \longrightarrow (X_t, D_t(\varphi), Q_t(\varphi)) \quad \text{a.s.}$$

の結果が得られる。ここに $(X, D(\varphi), Q(\varphi))$ は連続過程であることに注意する。上述の確率評価式 (7.28)-(7.29) から直ちに

$$(7.32) \quad D_t(\varphi) = \int_0^t \langle X_s, \frac{\sigma^2}{2} \Delta \varphi + \dot{\varphi}_s \rangle ds + \theta \int_0^t \langle X_s, \varphi_s \rangle ds, \quad \forall t \geq 0, \quad \text{a.s.}$$

かつ

$$(7.33) \quad Q_t(\varphi) = 2\gamma \int_0^t \langle X_s, \varphi_s^2 \rangle ds, \quad \forall t \geq 0, \quad \text{a.s.}$$

が成り立つ。さらに第2分解の表現式を使うと、 $M^{N(k)}(\varphi) \rightarrow M(\varphi) \in C(\mathbb{R})$ a.s. が直ちに従う。従って、等式

$$(7.34) \quad \langle X_t, \varphi_t \rangle = \langle X_0, \varphi_0 \rangle + M_t(\varphi) + \int_0^t \langle X_s, \frac{\sigma^2}{2} \Delta \varphi_s + \dot{\varphi}_s \rangle ds + \int_0^t \langle X_s, \theta \varphi_s \rangle ds$$

が成り立ち, $M_t(\varphi)$ が t に関して連続であること, かつ $M_t(\varphi)$ の $\mathcal{F}_t^X$ -可測性もわかる. キー評価式 (7.25) から $\sup_N E[\langle M^N(\varphi) \rangle_T^2] < \infty$ が従い, Burkholder の不等式 [41] から

$$(7.35) \quad \sup_N E \left[\sup_{t \leq T} |M_t^N(\varphi)|^4 \right] < \infty$$

が得られる. かくして, $M_t(\varphi)$ が連続で, $\mathcal{F}_t^X$ -可測な L^2 -マルチンゲールとなり,

$$(7.36) \quad \langle M(\varphi) \rangle_t = \lim_{k \rightarrow \infty} \langle M^{N(k)}(\varphi) \rangle_t = 2\gamma \int_0^t \langle X_s, \varphi_s^2 \rangle ds, \quad \text{a.s.}$$

が成り立つ. その結果, 極限過程 X の法則 $P(X \in (\cdot))$ は Ω_C 上の確率測度 $P^{2\gamma, \theta, \sigma^2} \in \mathcal{P}(\Omega_C)$ を特徴付けるマルチンゲール問題をみたすことが証明される. 実際, 極限で出現する DW 超過程 $(X_t, P_{X_0}^*)$ は次のマルチンゲール問題の解を与える. 以下が新しい証明に該当する部分である. すなわち, $X_0 = \mu$ が $P_{X_0}^*$ -a.s. に成り立ち, $f \in C^2(\mathbb{R})$ と $\varphi \in \text{Dom}(A)$ に対して

$$(7.37) \quad \begin{aligned} & f(\langle X_t, \varphi \rangle) - f(\langle \mu, \varphi \rangle) - \int_0^t \frac{\sigma^2}{2} f'(\langle X_s, \varphi \rangle) \cdot \langle X_s, A\varphi \rangle ds \\ & - \theta \int_0^t f'(\langle X_s, \varphi \rangle) \cdot \langle X_s, \varphi \rangle ds - \gamma \int_0^t f''(\langle X_s, \varphi \rangle) \cdot \langle X_s, \varphi^2 \rangle ds \end{aligned}$$

が $P_{X_0}^*$ -マルチンゲールである. かくして

$$(7.38) \quad \int_0^t f'(X_s(\varphi)) dM_s(\varphi) = f(\langle X_t, \varphi \rangle) - f(\langle X_0, \varphi \rangle)$$

$$(7.39) \quad - \int_0^t f'(X_s(\varphi)) \langle X_s, A\varphi \rangle ds - \int_0^t f''(X_s(\varphi)) \langle X_s, \gamma \varphi^2 \rangle ds$$

は連続で, $\mathcal{F}_t^X$ -可測な L^2 -マルチンゲールであることがわかる. この式を見れば, マルチンゲールによる確率積分項に対応する 2 次変分過程を計算するまでもなく, 超過程を定めるすべてのパラメータを確認できる. これが変分アプローチを用いた利点でもあり, 大きな違いでもある. また, このことは $M_F(\mathbb{R}^d)$ 上の関数 $F(\mu) = f(\langle \mu, \varphi \rangle)$, $F \in \text{Dom}(\mathcal{L}_0)$ に対して

$$(7.40) \quad F(X_t) - F(X_0) - \int_0^t \mathcal{L}_0 F(X_s) ds \quad \text{が} \quad P_{X_0}^* \text{-マルチンゲール}$$

なることと同値である. その結果, 極限過程である $X = \{X_t\}$ の法則, $P(X \in (\cdot))$ は $P_{X_0}^* \in \mathcal{P}(\Omega_C)$ を特徴付けるマルチンゲール問題の解であることが示される. すなわち, 結論の収束

$$(7.41) \quad P(X^{N(k)} \in (\cdot)) \implies P^{2\gamma, \theta, \sigma^2} \quad (N(k) \rightarrow \infty)$$

が得られたことになる.

7.5 (5.9) 式の導出過程

簡単のため $d = 1$ として考える. $X_0 = \mu \in M_F(\mathbb{R}^d)$, $\text{supp}(\mu) \subset [a, b]$ とする. 分枝率 $\gamma > 0$ を一般化した無限分解可能ランダム測度 L [28] に付随する境界値問題

$$(7.42) \quad \frac{1}{2} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(x) = v(x)^2 \frac{L(dx)}{dx}, \quad x \in (a, b); \quad v(a) = \alpha, \quad v(b) = \beta$$

を考える. 各 n ごとに $\alpha = \alpha_n, \beta = \beta_n$ の一意解 $v(x; \alpha_n, \beta_n)$ を与える正数列 $\{\alpha_n\}, \{\beta_n\} \nearrow \infty$ をとる. 超過程 X_t の大域台 (global support) $\text{Gsupp}(X)$ は集合

$$\bigcup_{t \geq 0} \text{supp}(X_t(dx))$$

の閉包として定義される. このとき $[a, b] \subset (-K, K)$ なる $K > 0$ に対して, K -killed ブラウン運動 [9] を考えることにより, パスの右連続性を用いて

$$\begin{aligned} (7.43) \quad P_{X_0}(\text{Gsupp}(X) \subset [a, b]) &= P_{X_0}(\text{supp}(X_t(dx)) \cap [a, b]^c = \emptyset, \quad \forall t \geq 0) \\ &= \lim_{K \rightarrow \infty} P_{X_0}(\text{supp}(X_t^K(dx)) \cap [a, b]^c = \emptyset, \quad \forall t \geq 0) \\ &= \lim_{K \rightarrow \infty} P_{X_0}\left(\int_0^\infty X_s^K([a, b]^c) ds = 0\right) \\ &= \lim_{K \rightarrow \infty} \lim_{s \rightarrow \infty} \exp\left\{-\int_{-\infty}^\infty v_{K,a,b}(s, x) X_0(dx)\right\} \\ &= \lim_{n \rightarrow \infty} \exp\left\{-\int_a^b v(x; \alpha_n, \beta_n) X_0(dx)\right\} \end{aligned}$$

ここで $v_{K,a,b}(s, x)$ は (7.42) の境界値問題に付随する積分方程式の解で, $\alpha_n = v_{K,a,b}(s_n, a)$, $\beta_n = v_{K,a,b}(s_n, b)$ ($\{s_n\} \nearrow \infty$) をみだす. このとき

$$P_\mu(X \text{ survives}) = \lim_{t \rightarrow \infty} P_\mu(X_t \neq 0), \quad P_\mu(X_t \neq 0) = 1 - P_\mu(X_t = 0)$$

に注意する. 次に区間 $[x_1, x_2]$ を $x_3 < x_1, x_4 > x_2$ となるように選んで,

$$\text{supp}(\mu) \subset [x_1, x_2], \quad \sup_{x \in [x_1, x_2]} v(x) \leq 2^{-m}, \quad m \in \mathbb{N}$$

が成立しているとする. さらに

$$\begin{aligned} v(x) &\equiv v_{K,x_3,x_4}(s, x) > 0 \quad x \in (x_3, x_4) \\ \lim_{x \rightarrow x_3} v(x) &= \lim_{x \rightarrow x_4} v(x) = +\infty \end{aligned}$$

であるとし, $v(x; \alpha_n, \beta_n)$ を $a = x_3, b = x_4$ としたときの解として, 各 n ごとに $v(x; \alpha_n, \beta_n) \leq v(x)$ であると仮定する. このとき (7.43) を適用して直ちに

$$(7.44) \quad \begin{aligned} P_\mu(\text{Gsupp}(X) \not\subset [x_3, x_4]) &= 1 - \lim_{n \rightarrow \infty} \exp \left\{ - \int_{x_1}^{x_2} v(x; \alpha_n, \beta_n) \mu(dx) \right\} \\ &\leq 1 - \exp \left\{ - \int_{x_1}^{x_2} v(x) \mu(dx) \right\} \leq 1 - \exp \{ -2^{-m} \mu([x_1, x_2]) \} \end{aligned}$$

を得る. これより評価式 (5.9) が導かれる.

謝辞 原稿に目を通して頂き, 貴重なコメントや有益なご助言を下さった査読者の方々にお礼申し上げます. 本研究は日本学術振興会交付の平成 27 年度科学研究費補助金・基盤研究 (C) 課題番号 24540114 と統計数理研究所共同研究プログラム・申請番号 26-共研-5011 の援助を受けて遂行したものである. ここに受けた資金援助に対して感謝の意を表したい. 最後に, 第 2 節の図版 Fig.1~Fig.3 は文献 [61], [43] から一部転載したものである. 東京大学出版会, オーム社および著者からは論文の主旨をご理解いただき, 特別に転載許可を賜った. ここに厚く御礼申し上げます.

参考文献

- [1] Allen, L. J. S., An Introduction to Stochastic Processes with Applications to Biology, Second Edition, CRC Press, Boca Raton, 2011.
- [2] Bramson, M., Cox, J. T. and Le Gall, J.-F., Super-Brownian limits of voter model clusters, Ann. Probab. **29** (2001), 1001–1032.
- [3] Bramson, M. and Neuhauser, C., Coexistence for a catalytic surface reaction model, Ann. Appl. Probab. **7** (1997), 565–614.
- [4] Cox, J. T., Durrett, R. and Perkins, E. A., Rescaled voter models converge to super-Brownian motion, Ann. Probab. **28** (2000), 185–234.
- [5] Cox, J. T. and Klenke, A., Rescaled interacting diffusions converge to super-Brownian motion, Ann. Appl. Probab. **13** (2003), 501–514.
- [6] Cox, J. T. and Perkins, E. A., Rescaled Lotka-Volterra models converge to super-Brownian motion, Ann. Probab. **33** (2005), 904–947.
- [7] Cox, J. T. and Perkins, E. A., Renormalization of the two-dimensional Lotka-Volterra model, Ann. Appl. Probab. **18** (2008), 747–812.
- [8] Dawson, D., Li, Y. and Mueller, C., The support of measure-valued branching processes in a random environment, Ann. Probab. **23** (1995), 1692–1718.

- [9] Dawson, D. A. and Perkins, E., *Superprocesses at Saint-Flour*, Springer, Berlin, 2012.
- [10] Deisboeck, T. S. and Stamatakis, G. S. (Eds.), *Multiscale Cancer Modeling*, Chapman & Hall, London, 2011.
- [11] Dôku, I., Exponential moments of solutions for nonlinear equations with catalytic noise and large deviation, *Acta Appl. Math.* **63** (2000), 101–117.
- [12] Dôku, I., Weighted additive functionals and a class of measure-valued Markov processes with singular branching rate, *Far East J. Theo. Stat.* **9** (2003), 1–80.
- [13] Dôku, I., A certain class of immigration superprocesses and its limit theorem, *Adv. Appl. Stat.* **6** (2006), 145–205.
- [14] Dôku, I., A limit theorem of superprocesses with non-vanishing deterministic immigration, *Sci. Math. Japn.* **64** (2006), 563–579.
- [15] Dôku, I., Limit theorems for rescaled immigration superprocesses, *RIMS Kôkyûroku Bessatsu*, **B6** (2008), 56–69.
- [16] Dôku, I., A limit theorem of homogeneous superprocesses with spatially dependent parameters, *Far East J. Math. Sci.* **38** (2010), 1–38.
- [17] 道工勇, 免疫作用に関連する数理モデルについて, 日本応用数理学会 2010 年度年会講演予稿集, OS 数理医学研究部会, C7-3 (2010), 227–228.
- [18] Dôku, I., A mathematical model for immune response to the cancer cells, 第 20 回日本数理生物学会大会要旨集, 病気 I, 0-8 (2010), p.66.
- [19] 道工勇, がん免疫応答に関する確率モデルの消滅性, 日本応用数理学会 2011 年度年会講演予稿集, OS 数理医学研究部会, H2-1 (2011), 221–222.
- [20] 道工勇, がん免疫応答の確率モデルと消滅性, 第 21 回日本数理生物学会大会要旨集, 病気 I, O-23 (2011), p.89.
- [21] Dôku, I., An application of random model to mathematical medicine, *ISM Res. Rept.* **262** (2011), 108–118.
- [22] Dôku, I., On mathematical modeling for immune response to the cancer cells, *J. SUFE Math. Nat. Sci.* **60** (2011), no.1, 137–148.
- [23] 道工勇, 免疫応答に関する確率モデルについて (腫瘍免疫応答のモデル化に向けて), 第 7 回生物数学の理論とその応用, 京都大学・数理解析研究所講究録 **1751** (2011), 18–24.
- [24] 道工勇, ガンの血管新生に関する数理細胞生物学的一考察 (確率モデル化による数理医学的アプローチ), 埼玉大学紀要 (数学・自然科学編), **60** (2011), no.2, 205–217.
- [25] Dôku, I., On extinction property of superprocesses, *ISM Res. Rept.* **275** (2012), 34–42.

- [26] 道工勇, 数理医学的視点に依る腫瘍免疫応答の確率モデル (がん細胞に対する免疫作用と超過程の消滅性), 埼玉大学紀要 (数学・自然科学編), **61** (2012), no.1, 223–232.
- [27] Dôku, I., On extinction of measure-valued Markov processes, J. SUFE Math. Nat. Sci. **61** (2012), 155–172.
- [28] Dôku, I., Extinction of historical superprocess associated with stable random measure, ISM Res. Rept. **300** (2013), 97–104.
- [29] Dôku, I., Limit Theorems for Superprocesses: Rescaled Processes, Immigration Superprocesses and Homogeneous Superprocesses, Lap Schall. Lange, Berlin, 2014.
- [30] Dôku, I., Star-product functional and unbiased estimator of solutions to nonlinear integral equations, Far East J. Math. Sci. **89** (2014), 69–128.
- [31] Dôku, I., Vessel mathematical model for tumour angiogenesis and its fluctuation characterization equation, RIMS Kôkyûroku, **1917** (2014), 29–36.
- [32] Dôku, I., On convergence of environment-dependent models, in Symposium on Stochastic Analysis and Related Topics 2015, Osaka University, Abstract Collection (2015), 11–12. homepage: <https://www.math.kyoto-u.ac.jp/probability/sympo/sa15/>.
- [33] Dôku, I. and Misawa, M., Mean principle and fluctuation of SDE model for tumour angiogenesis, J. SUFE Math. Nat. Sci. **62** (2013), no.2, 183–206.
- [34] Dôku, I. and Misawa, M., The limit function and characterization equation for fluctuation in the tumour angiogenic SDE model, J. SUFE Math. Nat. Sci. **63** (2014), no.1, 115–131.
- [35] Durrett, R., Ten lectures on particle systems, Lecture Notes in Math. **1608**, pp.97–201, Springer, Berlin, 1995.
- [36] Durrett, R., Branching Process Models of Cancer, Springer, New York, 2015.
- [37] Dynkin, E. B., Superprocesses and partial differential equations, Ann. Probab. **21** (1993), 1185–1262.
- [38] 藤曲哲郎, 確率過程と数理生態学, 日本評論社, 東京, 2003.
- [39] Grecksch, W. and Tudor, C., Stochastic Evolution Equations: A Hilbert Space Approach, A Series in Mathematical Research 85, Akademie Verlag, Berlin, 1995.
- [40] Harris, T. E., Nearest neighbor Markov interaction processes, Adv. Math. **9** (1972), 66–89.
- [41] Ikeda, N. and Watanabe, S., Stochastic Differential Equations and Diffusion Processes, Second Edition, North-Holland, Amsterdam, 1989.
- [42] Jacob, J. and Shiryaev, A. N., Limit Theorems for Stochastic Processes, A series of

- Comprehensive Studies in Mathematics 288, Springer, Berlin, 1987.
- [43] 垣内史堂, 図解免疫学, オーム社, 東京, 2009.
- [44] Kallenberg, O., Foundations of Modern Probability, Second Edition, Springer, New York, 2002.
- [45] Kimmel, M. and Axelrod, D. E., Branching Processes in Biology, Springer, New York, 2002.
- [46] Liggett, T. M., Interacting Particle Systems, Springer, New York, 1985.
- [47] Liggett, T. M., Stochastic models of interacting systems, Ann. Probab. **25** (1997), 1–29.
- [48] Liggett, T. M., Stochastic Interacting Systems: Contact, Voter and Exclusion Processes, Springer, New York, 1999.
- [49] Liggett, T. M., Continuous Time Markov Processes: An Introduction, Graduate Studies in Math. vol. 113, Amer. Math. Soc. Providence, 2010.
- [50] Mayr, E. W., Systematics and the Origin of Species: From the Viewpoint of a Zoologist, Harvard University Press, Cambridge, 1942.
- [51] 三村昌泰 (編), 現象数理学入門, 東京大学出版会, 東京, 2013.
- [52] Murphy, K., Travers, P. and Walport, M., Janeway's Immunobiology, Taylor & Francis Group, New York, 2008.
- [53] Neuhauser, C., A long range sexual reproduction process, Stochastic Process. Appl. **53** (1994), 193–220.
- [54] Neuhauser, C. and Pacala, S. W., An explicitly spatial version of the Lotka-Volterra model with interspecific competition, Ann. Appl. Probab. **9** (1999), 1226–1259.
- [55] Nicolis, G. and Prigogine, I., Self-Organization in Non-Equilibrium Systems: From Dissipative Structures to Order Through Fluctuations, Wiley-Interscience, New York, 1977.
- [56] Pacala, S. W. and Silander, J. A. Jr., Field tests of neighborhood population dynamic models of two annual weed species, Ecological Monographs **60** (1990), 113–134.
- [57] Pacala, S. W., Canham, C. D., Saponara, J., Silander, J. A., Kobe, R. K. and Ribbens, E., Forest models defined by field measurements II. Estimation, error analysis and dynamics, Ecological Monographs **66** (1996), 1–44.
- [58] Preziosi, L. (Ed.), Cancer Modelling and Simulation, Chapman & Hall, London, 2003.
- [59] Protter, P. E., Stochastic Integration and Differential Equations, Second Edition, A Series in Stochastic Modelling and Applied Probability 21, Springer, Heidelberg, 2004.

- [60] 笹月健彦（監），エッセンシャル免疫学, MEDSI, 東京, 2008.
- [61] 笹月健彦, 野田哲生（編），発がんの分子機構と防御, 東京大学出版会, 東京, 2006.
- [62] 関村利朗, 山村則男, 理論生物学の基礎, 海游舎, 東京, 2012.
- [63] Sheu, Y.-C., Lifetime and compactness of range for super-Brownian motion with a general branching mechanism, *Stochastic Process. Appl.* **70** (1997), 129–141.
- [64] 渋谷正史, 湯浅保仁, がん生物学, 羊土社, 東京, 2011.
- [65] 鈴木貴, 数理医学入門, 共立出版, 東京, 2015.
- [66] Tan, W.-Y. and Hanin, L. (Eds.), *Handbook of Cancer Models with Applications, Mathematical Biology and Medicine* vol. 9, World Scientific, Singapore, 2008.
- [67] Tannock, I. F., Hill, R. P., Bristow, R. G. and Harrington, L., *The Basic Science of Oncology*, Fourth Edition, McGraw-Hill, New York, 2005.
- [68] Ullah, M. and Wolkenhauser, O., *Stochastic Approaches for Systems Biology*, Springer, Heidelberg, 2011.
- [69] Wang, E. (Ed.), *Cancer Systems Biology*, Chapman & Hall, London, 2010.
- [70] Weinberg, R. A., *The Biology of Cancer*, Garland Science, New York, 2008.
- [71] Wilkinson, D.J., *Stochastic Modelling for Systems Biology*, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2006.
- [72] Wodarz, D. and Komarova, N.L., *Computational Biology of Cancer*, World Scientific, London, 2005.
- [73] Wodarz, D. and Komarova, N. L., *Dynamics of Cancer: Mathematical Foundations of Oncology*, World Scientific, Singapore, 2014.
- [74] Zhou, X., A zero-one law of almost sure local extinction for $(1 + \beta)$ -super-Brownian motion, *Stochastic Process. Appl.* **118** (2008), 1982–1996.

道工 勇 (正会員) 〒338-8570 埼玉県さいたま市桜区下大久保 255

1988 年筑波大学大学院博士課程数学研究科修了, 理学博士. 現在, 埼玉大学教授. 日本応用数理学会, 日本数学会会員. 応用数学, 特に確率モデル論とその数理医学への応用に興味を持つ.