

令和元年5月23日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K12773

研究課題名(和文)腫瘍内不均一性解明のための超並列がん進化シミュレーションデータ解析手法の開発

研究課題名(英文) Developing analysis tools of massively parallel cancer evolution simulation to understand intratumor heterogeneity

研究代表者

新井田 厚司(Niida, Atsushi)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：00772493

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞は正常細胞が変異獲得、自然選択を繰り返す進化過程によって生み出されていると考えられます。その進化過程を理解するために我々はこれまでにシミュレーションを用いたがんの進化ダイナミクスの研究を行ってきました。本研究では進化ダイナミクスがどのようにパラメータに依存するかを調べる感受性解析手法MASSIVEを開発しました。MASSIVEは膨大なシミュレーションをスーパーコンピュータ上で試行しその結果を対話的可視化ツールMASSIVE viewerによって解析します。また、応用例として次元格子上でのがん進化シミュレーションを用いて解析し、栄養の空間的偏りが分岐進化を促進することを見出しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した新しいパラメータ感受性解析手法 MASSIVEはこれまでの感受性解析手法とは全く異なる超並列計算と対話的可視化という二つの計算科学的技術を組み合わせ、幅広いパラメータ空間を直感的に探索可能にした点に新規性がある。我々はがんの進化シミュレーションの解析を目的に開発を行っているが、シミュレーション一般に応用可能な技術であり、感受性解析のデファクトスタンダードになると期待される。

研究成果の概要(英文)：Cancer is caused by an evolutionary process where a normal cell acquires mutations and is subject to natural selection. To understand the evolutionary process, we have performed a series of studies by employing cancer evolution simulation. In this study we developed a novel tools for sensitivity analysis, which examines how parameter values affect evolutionary dynamics. the novel tool, MASSIVE first performs massively parallel simulations on a super computer and then examines the results by an interactive visualization tool, MASSIVE viewer. As an example of an application of MASSIVE, we analyzed cancer evolution simulation on a dimensional lattice and found that spatial resource bias prompts branching evolution.

研究分野：計算生物学

キーワード：シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

がんの発生は単一の正常細胞が変異の獲得と自然選択を繰り返し、悪性化する進化の過程と捉えることができる。しかしながら、これまでに、複数の異なる進化様式ががんの進化過程に観察されることが、分かっている。例えば、腫瘍内がんのタイプによって、自然選択によって、一腫瘍内の異なる複数のゲノムを持つ細胞集団、すなわち腫瘍内不均一性が生み出される、ダーウィン分岐進化型、また自然選択がなくとも腫瘍内不均一性が形成される中立進化型が存在することが分かっている。このような異なるがんの進化様式が再現される条件を探索するためには、がんの進化シミュレーションを利用した理論研究が有用だと考えられる。すなわち、がんの進化を再現するシミュレーションモデルを構築し、そのモデルのダイナミクスをパラメータを変えながら精査する感受性解析を行うことによって、異なる進化様式が再現される条件が理解できると考えられる。我々はこれまでに、エージェントベースドモデルを元にしたがんの進化シミュレーションを構築し、予備的なパラメータ感受性解析を行っているが、幅広いパラメータ空間をより効率的に探索するための新規パラメータ感受性解析ツールが必要とされていた。

## 2. 研究の目的

エージェントベースドモデルを対象とした新規パラメータ感受性解析ツールを開発する。

## 3. 研究の方法

本研究では新規パラメータ感受性解析ツール MASSIVE を開発した(図 1)。MASSIVE はまず初めにエージェントベースドモデルを用いたシミュレーションを様々なパラメータで超並列にスーパーコンピュータ上で試行する。さらに Post-processing ステップとして各パラメータセットから産出されたシミュレーション結果は複数種の要約統計量を用いて評価し、各シミュレーション結果を可視化(例えばがんの進化シミュレーションの場合は変異プロファイル)、画像データとして保存しておく。MASSIVE で

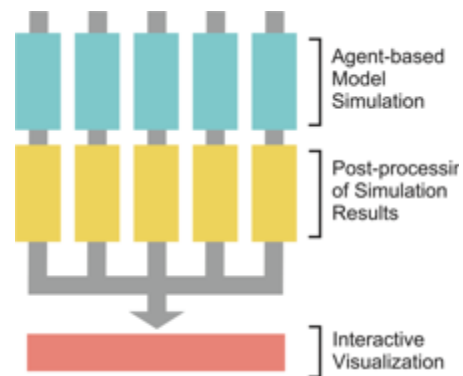


図 1 MASSIVE の概略

はこれらのステップで産出された膨大なシミュレーション結果を新規に開発した対話的可視化ツール MASSIVE viewer により可視化する。MASSIVE viewer は最大四次元パラメータ空間をインタラクティブに表示することで直感的にシミュレーション結果を解釈することを可能とし、viewer 一つの統計量に付いてパラメータ空間全体での傾向を精査するための focused モードと、3 種類の要約統計量を比較するための comparative モードの二種類のモードを用意している。

MASSIVE viewer の応用例を示すために我々は、ダーウィン分岐進化の起こる条件を探索すべく、一次元格子上でのがんの進化を再現するエージェントベースドモデルを構築しその進化ダイナミクスを解析した。そのモデルでは以下の仮定をおく。

- 変異のない一つの正常細胞から単位時間あたり一定の確率  $g$  で細胞分裂を行う（細胞は不死化していると仮定し死亡確率は 0 とする）。
- 一回の細胞分裂で生まれた二つの娘細胞は  $n \sim \text{Pois}(m/2)$  個変異を獲得し（すなわち分裂一回あたり平均  $m$  個の変異が生まれる）、各細胞は変異を最大 3 個の変異まで蓄積できる。

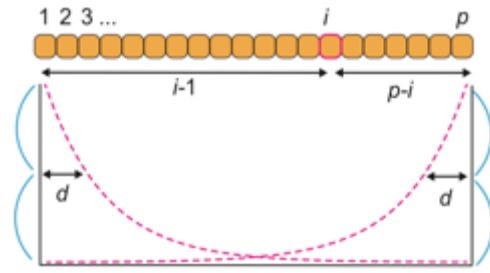


図 2 一次元格子上でのがんの進化モデル

- 一変異あたり増殖速度が  $f$  倍になる。すなわち細胞の分裂確率は  $g \cdot f^N$  ( $N = \sum n$ : 細胞の持つ変異数)
- 一次元の格子上で細胞を増殖させる(図 2)。変異を蓄積するごとに分裂確率は増加し、さらに端の細胞ほどリソースにアクセスしやすく増殖しやすいとする。リソースの分布は半減距離  $d$  の指数分布でモデル化し、 $d$  が小さいほどリソースの分布に偏りがあるとする。
- すなわち細胞の分裂確率は  $g \cdot f^N \cdot (2^{-(i-1)/d} + 2^{-(p-i)/d})/2$  ( $g = 0.0001$ : 正常細胞の増殖確率,  $N$ : 蓄積した変異の数,  $f$ : 一変異あたりの増殖確率の増加率,  $i$ : 細胞の位置,  $p$ : 細胞数,  $d$ : リソース分布の半減距離) となる。

便宜的にパラメータを  $m' = -\log_{10}(m)$ ,  $f' = \log_{10}(f)$ ,  $p' = \log_{10}(P)$  and  $d' = \log_{10}(d)$  と変換すると、今回の解析では  $m' \in \{1, 2, 3\}$ ,  $f' \in \{0.1, 0.2, 0.3, \dots, 1.0\}$ ,  $p' \in \{3, 4, 5\}$  及び  $d' = \{1, 2, 3, 4, 5\}$  のすべての組み合わせに付いて、シミュレーションを行った。また各パラメータ設定に付いて 50 回のモンテカルロ試行を行い、要約統計量はそれらの試行に関して平均値をとった。すなわち、計  $3 \times 10 \times 3 \times 5 \times 50 = 22500$  回シミュレーションを行い、平均してシミュレーション一回は 1046 CPU core 秒がかかったので、すべての計算時間は  $1046 \times 22500 = 23528298$  CPU core 秒  $\approx 273$  CPU core 日となる。しかしながら、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピューターSHIROKANE を用いて数千並列で計算を行うことにより、数時間で計算を終えることができた。

#### 4. 研究成果

一次元格子上でのがんの進モデルを用いた超並列シミュレーションの結果を MASSIVE viewer で探索した(<https://www.hgc.jp/~niiyan/massive>)。複数の腫瘍内不均一性を評価するための要約統計量を複数種類用意して評価したが、comparative モードで比較してみるとどれも同じような傾向を示した(図 3; <https://www.hgc.jp/~niiyan/massive/result1>)。それらを代表するものとして、Shannon index 0.1 (10%以上の変異に絞った場合の変異で得られたサブクローの割合より計算した Shannon index)の傾向を focused モードで見たとところ、リソースの偏りが少ない ( $d'$  が大きい) 場合は、変異の効果が大きい ( $f'$  が大きい) と腫瘍内不均一性は小さく、変異の効果が小さい ( $f'$  が小さい) と腫瘍内不均一性が大きい、すなわちダーウィン分岐進化が促進されることが明らかになった (図 4; <https://www.hgc.jp/~niiyan/massive/result2>)。一方でリソースの偏りが大きい ( $d'$  が小さい) 場合は、変異の効果が小さい ( $f'$  が小さい) 場合でも、腫瘍内不均一性が大きく、リソースの偏りによっても分岐進化が促進されることが明らかになった。以上の結果により、腫瘍内不均一性を生成する進化原理の一端が MASSIVE によって明らかになり、MASSIVE の有用性が示された。

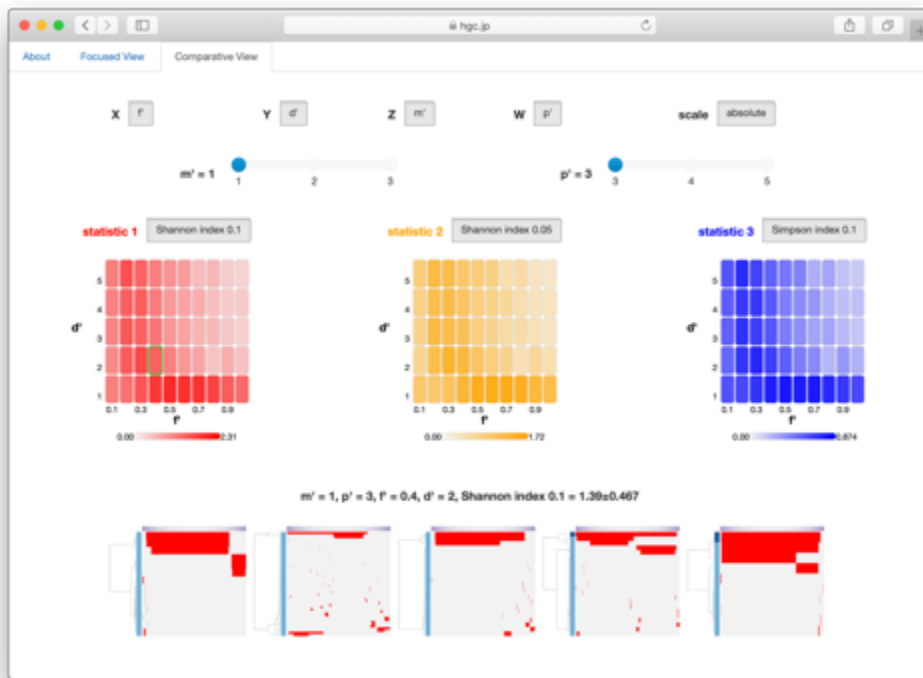


図 3 comparative モード

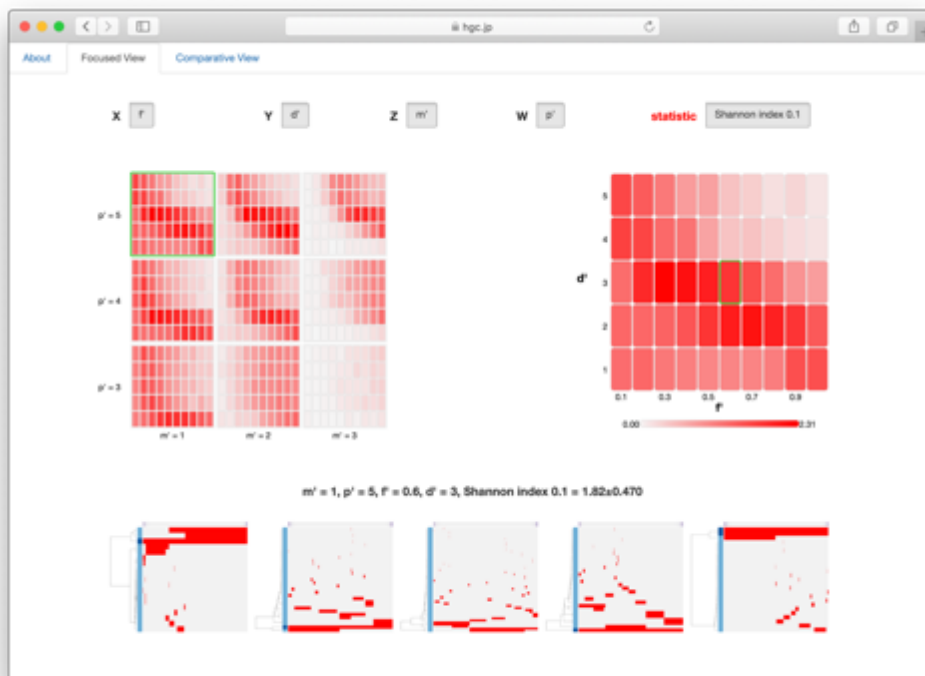


図 4 focused モード

〔雑誌論文〕（計 1 件）

Niida A, Hasegawa T, Miyano S. Sensitivity analysis of agent-based simulation utilizing massively parallel computation and interactive data visualization. PloS one 2019 14:e0210678.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

MASSIVE viewer <https://www.hgc.jp/~niivan/massive>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。