

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15073

研究課題名（和文）細胞群動態の変容を捉える多階層データ解析理論の構築

研究課題名（英文）Development of a multi-state data analysis theory to capture the changes in cell population dynamics.

研究代表者

岩波 翔也（Shoya, Iwanami）

名古屋大学・理学研究科・講師

研究者番号：10854565

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：造血幹細胞の分化動態を示す数理モデルおよび推定されたパラメータをもとに、移植実験時の造血幹細胞分化の特徴を調べた。移植実験において特定の分化経路の依存度が造血幹細胞の加齢および長期再構築能と関連することを見出した。これは移植実験のデータからも精度良く判別でき、造血幹細胞を特徴付ける新規の指標として期待される。確率モデルによる潜在性幹細胞の限られた系統への分化を説明するためのシミュレーションに着手した。分化における少数性の影響を調査し、実装をもとにしたクローン追跡への展開が見込まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

恒常的な細胞系譜がどのような履歴を持ち、疾患により系譜構成がどのように変容するかを定量できるようになる。例えば、特定の細胞のクローンが大半を占めるようになり、白血病のような重大な疾患へとつながる、クローナル造血が引き起こされる原因を特定することが期待される。また、動物実験でのデータ解析を進展させ、数理モデルから導出される指標を疾患と対応付けることができれば、早期診断が可能になり、疾患発症を予防することも可能になる。

研究成果の概要（英文）：Based on the mathematical model of HSC differentiation kinetics and estimated parameters, we investigated the characteristics of HSC differentiation during transplantation experiments. We found that the dependence of specific differentiation pathways in transplantation experiments was associated with HSC aging and long-term reconstructive capacity. This can be discriminated with high accuracy from the data of transplantation experiments and is expected to be a novel indicator for characterizing HSCs. We initiated simulations to explain the differentiation of potential stem cells into a limited number of lineages using a stochastic model. The influence of minority sex in differentiation was investigated and is expected to be expanded to clone tracking based on implementation.

研究分野：数理生物学

キーワード：数理モデル 個体群動態 細胞分化 データ解析 恒常性の維持 造血幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

一般に、生体の組織では多数の細胞が相互作用しながらその恒常性を保っている。疾患の発症機序の解明や発症予測のためには、疾患へとつながる細胞群動態の変容を捉える必要がある。組織中の個々の細胞が役割を持ちながら集団として機能するため、細胞一つ一つの動態を把握できれば、生命現象の理解が大きく進むと考えられる。実際に、遺伝子発現の定量や移植の実験系を用いた1細胞解析は、細胞群が多様かつ異質であることを見出し、細胞の平均的解析では観察されなかった機能を持つ細胞を発見した [Willson et al., Cell Stem Cell, 2015. Yamamoto et al., Science, 2018]。しかし、従来の1細胞解析では、ある1時点での情報を扱うか、もしくは、細胞間の対応関係が不明な数点のスナップショットデータを比較しており、真の意味での時間情報が組み込まれていないという問題点がある。近年では、一つ一つの細胞に異なる mRNA や短い DNA 分子 (バーコード) を付与することで、分化した細胞を判別することができる技術 (バーコード技術) が発展し実用化されている。得られる細胞の系統情報と遺伝子発現情報を組み合わせれば、細胞分化の履歴を導く細胞系譜が再構築できる。ここで「多階層的な生体データからいかにして重要なメカニズムを抽出するか?」という問いが生じる。データから取得される情報はあくまで観察した時点から過去を推測しているのであるが、細胞群の数と種類の時間変化を計算し、実験での細胞系譜を再現できる数理モデルを構築できれば、全時間で起こった細胞分化のイベントを検証できる。バーコード技術を用いた実験を再現するためには、各細胞のバーコード情報や、複製能や分化能を決める細胞種、遺伝情報を保持しつつ、細胞群の数の変化をとらえる多階層数理モデルが必要である。

## 2. 研究の目的

本研究計画では、バーコード技術を用いた網羅的なシングルセル解析から得られる細胞系譜の情報を解析し、分化する細胞群の数と構成の変化を捉えるフレームワークの開発を目的とする。細胞集団の数の変化を捉えるための個体群動態を土台として、個々の細胞の分化と頻度の少ない小さなイベントが与える影響を補足するために、確率論的なモデルを用いる。また、確率モデル中で計算される各細胞個体には、遺伝子配列情報を特性として内包させ、生成した疑似配列の系統樹を構築する。そして、統計学・集団遺伝学・進化生態学の手法を用いて、細胞集団全体の挙動と配列情報から得られる指標を比較する。同様の手法を実験から得られるデータにも適用し、細胞群の変化を説明する指標を導出する。研究対象として、細胞群ごとの遺伝子発現や機能の違いについての研究が盛んな、造血幹細胞から分化する血液・免疫細胞群に着目し、疾患発症につながる細胞群動態の変容を捉える研究を展開する。

造血幹細胞を対象としてバーコード技術を用いた細胞追跡実験は、メダカやマウスなどのモデル動物でも行われるようになってきている。しかし、数理モデルに基づいた定量的データ解析技術によりこれらの実験データを取り扱う研究はほとんど行われていない。また、異分野融合研究としては国内外で同様のアプローチをとる研究グループは存在しない。これまで実験科学と数理科学を融合した研究を行ってきた申請者だからこそ遂行できる研究である。特に、バーコード技術は発展がめざましく、今後膨大なデータが取得され、公開されることが予想される。このデータを解析し、新たな知見を得る手法を開発するという意味でも、世界をリードする理論研究となる。加えて、造血幹細胞分野では遺伝子発現プロファイルが詳細に調べられているものの、分化段階や細胞機能と結びつかない事例も多い。血液・免疫細胞の全履歴を再構築することは、幹細胞学と血液学にとっても、細胞分化を調べる新規アプローチを確立することになる。

## 3. 研究の方法

数理モデルとシミュレータの構築を行い、データ解析の枠組みを確立する。その後、実験データの解析を行う。

《計画1》 個体ベースシミュレータの開発

《計画2》 疑似配列シミュレータの実装

《計画3》 動物モデルで得られる細胞系譜データの解析

## 4. 研究成果

微分方程式で記述した造血幹細胞分化の数理モデルを用いて、造血幹細胞をマウスに移植した場合の末梢血における組成の時間変化から、造血幹細胞の分化能および各血球系統への分化能

を推定した。推定に際して、非線形混合効果モデルで異なる目的変数を取り扱う実装を行なった。さらに、造血幹細胞分化を記述する数理モデルに基づいた確率シミュレーションを実行するための、Gillespie アルゴリズムによる実装を複数の言語で行なった。この実装を元にして、実験等で観察しうる移植や傷害により血球細胞の産生が変化した状態を再現したシミュレーションを実行した。造血幹細胞の分化動態を示す数理モデルおよび推定されたパラメータをもとに、移植実験時の造血幹細胞分化の特徴を調べた。移植実験において特定の分化経路の依存度が造血幹細胞の加齢および長期再構築能と関連することを見出した。これは移植実験のデータからも精度良く判別でき、造血幹細胞を特徴付ける新規の指標として期待される。得られた成果は国際学術誌への投稿の準備中である。また、造血幹細胞の自己複製能を示す細胞表面マーカーの発現頻度分布の計測データをもとに、造血幹細胞の分裂様式の時間変化の推定を行った。造血幹細胞を多く含む集団とそれを含む画分の集団の細胞数の加齢変化を説明できる分裂様式の時間変化を、分裂様式の確率分布の時間変化と細胞群動態の数理モデルを組み合わせ推定した。細胞群を維持する造血幹細胞の分化調整機序の一端を明らかにし、成果を学術論文として出版した。確率モデルによる潜在性幹細胞の限られた系統への分化を説明するためのシミュレーションに着手した。分化における少数性の影響を調査し、実装をもとにしたクローン追跡への展開が見込まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawahigashi Teiko, Iwanami Shoya, Takahashi Munetomo, Bhadury Joydeep, Iwami Shingo, Yamazaki Satoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Age-related changes in the hematopoietic stem cell pool revealed via quantifying the balance of symmetric and asymmetric divisions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0292575
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0292575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Shoya Iwanami
2. 発表標題 Quantification of age-related changes in hematopoietic stem cell differentiation
3. 学会等名 6th Workshop on Virus Dynamics（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩波 翔也
2. 発表標題 性質の異なる造血幹細胞の加齢に伴う変化の理解
3. 学会等名 2023年度日本数理生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩波 翔也
2. 発表標題 造血幹細胞の能力の定量的評価
3. 学会等名 第8回理論免疫学ワークショップ
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 岩波翔也
2. 発表標題 造血幹細胞の分化の数値モデルによるデータ解析
3. 学会等名 第7回理論免疫学ワークショップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shoya Iwanami
2. 発表標題 Quantitative analysis of hematopoietic stem cell aging using population dynamics
3. 学会等名 Interdisciplinary Science Conference in Okinawa (ISCO 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩波翔也
2. 発表標題 数値モデルによる加齢に伴う造血幹細胞の分化様式の変化の理解
3. 学会等名 2022年度日本数理生物学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岩見 真吾・中岡 慎治・岩波 翔也	4. 発行年 2024年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 304
3. 書名 ウイルス感染の数値モデルとシミュレーション データを定量的に理解する	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------