

令和元年6月24日現在

機関番号：82606

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26115006

研究課題名(和文) ステムセルエイジングに伴う発がんメカニズムの数理的解明

研究課題名(英文) Mathematical analysis of the mechanism of cancer initiation with the aging of stem cells

研究代表者

波江野 洋 (HAENO, HIROSHI)

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・特任研究員

研究者番号：70706754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの体を構成する組織を数理モデリングによって仮想的に構築し、特性を表すパラメータを網羅的に変化させることで、組織破綻に対する頑強性の評価を確率シミュレーションによって実施した。さらに、造血組織や大腸組織など特定の組織構造において、実験データに基づいたパラメータを収集し、重要となる特性変化の解明を行った。結果として、幹細胞と呼ばれる組織の大元の細胞の分裂回数と数が小さいとがん発症までの待ち時間が長くなることなど、組織構造の複雑さとがん発症に関する関係性を明らかにすることが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化関連疾患としてのがんについて、組織構造と発症のし易さの関係性を明らかにすることができた。このことによって、組織ごとに、加齢による細胞の代謝(入れ替わり)の変化と発がんリスクの関係を予測し、予防的措置を講じる必要性や最適な治療標的を示すことで、発症率の減少や治療奏功率の上昇に役立つことが期待される。また、疾患の数理モデル研究の特集雑誌が日本で出版され始め、多くの特集に執筆を行うことで、ゲノム解析・細胞培養実験と合わせた数理モデル研究が注目を浴びることに貢献した。

研究成果の概要(英文)：We constructed a mathematical model of a hierarchical tissue from a stem cell population to functional cell populations. By performing comprehensive stochastic simulations, the process of cancer initiation through the tissue collapse was thoroughly investigated. We also obtained experimental data about tissue kinetics of hematopoietic tissue and colon tissue, and incorporated them to the model. As a result, we found that when the number and the cell division rate of a stem cell population is small and low, respectively, the time until cancer initiation becomes long. Finally we revealed the relationship between the complexity of a tissue and the feasibility of cancer initiation.

研究分野：数理生物学

キーワード：数理モデル 確率過程 シミュレーション解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトの体を構成する様々な器官において、組織幹細胞が重要な役割を果たしている。組織幹細胞は自己複製能と多分化能を持ち、長期間における組織の維持と機能細胞の供給を可能にしている。細胞単位で組織を眺めたとき、1日に供給すべき細胞の種類と細胞数はそれぞれの組織で異なる。例えば、比較的単純な構造を持つ腸陰窩では、1つの腸管上皮幹細胞から一過性の増殖細胞を経て、吸収上皮細胞やいくつかの分泌細胞が数百から数千というオーダーで日々供給されており、幹細胞は1週間に1回以上という比較的早い分裂速度を持つ (Sato and Clevers, Science 2013)。一方、多様な細胞で構成される造血組織では、造血幹細胞からいくつかの分化段階を経て、白血球、リンパ球、赤血球が億のオーダーで日々供給されるが、幹細胞は1年に数回程度しか分裂を行わない (Orkin and Zon, Cell 2008)。このように、ヒトは階層構造の異なる様々な組織で構成されている。常に様々な老化ストレスにさらされる組織幹細胞は、年月を重ねるにつれ分裂速度や自己複製率が変化し、組織の構造に影響を与える。その結果、供給される細胞の種類や数のバランスが崩れ、組織の機能低下、あるいは癌を代表とする疾患につながるものと考えられる。老化ストレスによる幹細胞の加齢変化 (ステムセルエイジング) には、分裂/死亡速度や自己複製率の変化など様々な効果が挙げられ、どの効果が組織の機能低下や疾患発症に重大な影響を与えるかという問題は、組織の構造に依存する。

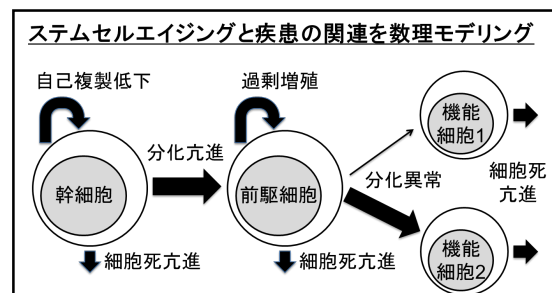
近年の遺伝子変異解析技術の発展に伴い、様々な癌において全ゲノム解析や全エキソン解析が行われている (Biankin et al., Nature 2012; Yoshida et al., Nature Genetics 2013)。その他にもエピゲノム解析、老化ストレスシグナルの解明など、ステムセルエイジングに関連する膨大な情報が収集されつつある。このような状況において、得られた情報を用いた疾患の発症メカニズム・治療・予後に関する数理解析が期待されている。実際、このような試みは、確率過程と確率シミュレーションを用いて2000年代から行われている (Michor et al., Proc Biol Sci. 2003; Nowak et al., PNAS 2003; Dingli et al., PLoS One 2007)。研究代表者は、造血組織や脳組織に着目して、組織の構造を単純化して数理モデルで表し、組織幹細胞から癌が出現する確率を数理解析によって予測してきた実績を有し、本研究を進めていく準備は整っている (PNAS 2009; PLoS One 2011; Nature 2011)。

2. 研究の目的

本研究では、数理的視点から、組織に特異的な階層構造とステムセルエイジングの効果が、加齢関連疾患の発症にどのように影響を与えるかという問題に関する普遍的な原理の解明を目指す。具体的には、1) ステムセルエイジングによる組織変容の網羅的シミュレーション解析を行い、理論上考える様々な組織の構造とステムセルエイジングの効果について、確率シミュレーションを用いて細胞単位で表現し、末梢の機能細胞数の変化に着目して組織変容の実態を検証する。2) 組織変容の過程に関する網羅的なシミュレーション結果と確率過程の計算を基に、組織の階層構造とステムセルエイジングの効果が疾患発症に与える影響に関する普遍的な原理を解明する。3) 領域内の他研究代表者と共同で、造血幹細胞におけるステムセルエイジングの効果の推定と疾患発症への影響に関する数理的予測、臨床ゲノム・エピゲノムデータを用いた加齢に伴う発がんの危険度予測を行う。

3. 研究の方法

多様な組織について、階層構造の違いとステムセルエイジングの効果を考慮した数理モデリングを行う。組織の構造は、幹細胞から機能細胞に至るまでの分岐の数と細胞間のフィードバック構造によって決まる。ステムセルエイジングは、ゲノム・エピゲノム変異、老化ストレス、ニッチ細胞の加齢変化などによって進行し、その効果として細胞の分裂率・死亡率・分化率が変化する (右図)。腸陰窩のように幹細胞



から機能細胞へ至るまでの分岐が比較的単純なものから、造血組織のように複雑なものまでを考慮し、それぞれについて、様々なステムセルエイジングの効果を網羅的に検証する。その結果と確率過程の計算を基に、どのような条件において階層構造が破綻し、組織の機能低下や発がんにつながるのかを数理的に検証し、組織に特異的な階層構造とステムセルエイジングの疾患発症に与える効果に関する普遍的な原理を抽出する。さらに、データを用いた数理と臨床の共同研究の経験 (Cell 2012) を活かし、領域内研究によるステムセルエイジングに関わる多様なデータを数理モデルに組み込み、疾患発症に関する実験・臨床データと数理モデルの比較検討を通して、得られた理論の応用と検証を行う。

4. 研究成果

突然変異を含む細胞分裂によって機能細胞の断続的な供給を満たしながら、組織を維持する数理モデルの構築を行った。はじめに、一種類の永続的な自己複製が可能な組織幹細胞が機能細胞も兼ねて組織を維持するモデルと、組織幹細胞と機能細胞を分割して、二種類の細胞が組織

を維持する場合で、組織変容までの待ち時間の解析を行った。次に、組織変容に必要な突然変異のイベント数を1つから3つまでに拡張し、組織の構造を2つから3つに拡張して組織変容までにかかる待ち時間の計算を行った。また、造血動態における cyclic-di-GMP の影響のデータ解析を行い、大腸組織における炎症のがん発症に関する影響について数理解析を進めた。その後、組織変容に与える細胞分裂/死亡・分化に関わる特定の突然変異の効果を確率シミュレーションによって網羅的に調べた。さらに、確率シミュレーション結果と合わせて、確率過程の数理解析的手法を用いた組織変容までの待ち時間の理論式導出を行なった。その結果、(1)分化した細胞の分裂回数・集団が大きいと幹細胞における突然変異の蓄積率が小さくなり、がん発症までの待ち時間が長くなること、(2)突然変異必要になる場合においては幹細胞の数が大きい方ががん発症までの待ち時間が短くなることわかった。また、複数の突然変異が必要となる場合においては、幹細胞の数が大きい方ががん発症までの待ち時間が短くなることわかった。これらの結果によって、正常細胞ががん細胞に変性するために必要となる突然変異の数と組織構造の複雑さに関する関係性を明らかにすることが出来た。特に造血組織はがん発症までに必要となる突然変異の少ないことから、分化した細胞の分裂率を高くし、分化した細胞の数を多くすることによってがん発症を遅らせていることを示すことができた。また、細胞が分化していき最終的に機能細胞になって死んでいく中で、一定時間組織内に留まっている突然変異の平均数に関する理論式の導出も行った。さらに、造血組織や大腸組織、脳組織など特定の組織構造において、実験データに基づいたパラメータを収集し、重要となる特性変化の解明を行った。結果として、分化した細胞の分裂回数と細胞の数が多いと幹細胞における突然変異の蓄積率が低くなりがん発症までの待ち時間が長くなること、複数の突然変異が必要となる場合においては、幹細胞の数が大きい方ががん発症までの待ち時間が短くなることわかった。さらに、末梢の機能的細胞の1日あたりの必要数が多い場合に突然変異蓄積率が上がることがわかった。これらの結果によって、正常細胞ががん細胞に変性するために必要となる突然変異の数と組織構造の複雑さに関する関係性を明らかにすることが出来た。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Computational modeling of pancreatic cancer patients receiving FOLFIRINOX and gemcitabine-based therapies identifies optimum intervention strategies. Yamamoto KN, Nakamura A, Liu LL, Stein S, Tramontano AC, Kartoun U, Shimizu T, Inoue Y, Asakuma M, [Haeno H](#), Kong CY, Uchiyama K, Gonen M, Hur C, Michor F. PLoS One. 2019 Apr 26;14(4):e0215409. doi: 10.1371/journal.pone.0215409. eCollection 2019.
2. Stochastic Evolution of Pancreatic Cancer Metastases During Logistic Clonal Expansion. Yamamoto KN, Liu LL, Nakamura A, [Haeno H](#), Michor F. JCO Clin Cancer Inform. 2019 Mar;3:1-11. doi: 10.1200/CCI.18.00079.
3. Mathematical modeling identifies optimum lapatinib dosing schedules for the treatment of glioblastoma patients. Stein S, Zhao R, [Haeno H](#), Vivanco I, Michor F. PLoS Comput Biol. 2018 Jan 2;14(1):e1005924. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005924. eCollection 2018 Jan.
4. Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients through Computational Modeling. Yamamoto KN, Yachida S, Nakamura A, Niida A, Oshima M, De S, Rosati LM, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, [Haeno H](#). Cancer Res. 2017 Jun 15;77(12):3325-3335. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1208. Epub 2017 Apr 5.
5. Prediction of postoperative liver regeneration from clinical information using a data-led mathematical model. Yamamoto KN, Ishii M, Inoue Y, Hirokawa F, MacArthur BD, Nakamura A, [Haeno H](#), Uchiyama K. Sci Rep. 2016 Oct 3;6:34214. doi: 10.1038/srep34214.
6. Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, [Haeno H](#), Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Iinuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. PLoS Genet. 2016 Feb 18;12(2):e1005778. doi: 10.1371/journal.pgen.1005778.
7. The evolution of tumor metastasis during clonal expansion with alterations in metastasis driver genes. Yamamoto KN, Nakamura A, [Haeno H](#). Sci Rep. 2015 Oct 30;5:15886. doi: 10.1038/srep15886.
8. Bacterial c-di-GMP affects hematopoietic stem/progenitors and their niches through STING. Kobayashi H, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Karigane D, [Haeno H](#), Yamamoto KN, Sato T, Ohteki T, Hayakawa Y, Barber GN, Kurokawa M, Suda T, Takubo K. Cell Rep. 2015 Apr 7;11(1):71-84. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.066. Epub

2015 Apr 2.

9. Evolution of pre-existing versus acquired resistance to platinum drugs and PARP inhibitors in BRCA-associated cancers. Yamamoto KN, Hirota K, Takeda S, Haeno H. PLoS One. 2014 Aug 26;9(8):e105724. doi: 10.1371/journal.pone.0105724. eCollection 2014.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Hiroshi Haeno, Akihiro Ohashi, Susumu Kobayashi. Computational modeling identifies optimal use of EGFR tyrosine kinase inhibitors for lung cancer patients with EGFR mutations. 11th AACR-JCA Joint Conference. Maui USA Feb 2019.
2. 波江野洋 個別化治療に向けた膵癌進展の数理モデル研究 第29回日本消化器がん発生学会 東京 日本 2018年11月
3. 波江野洋 データを用いたがんの数理モデル研究 第15回生物数学の理論とその応用 京都日本 2018年9月
4. 波江野洋 Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients Through Computational Modeling. 日本数理生物学会 札幌 日本 2017年9月
5. 波江野洋 膵がん進展の数理モデル解析 生命医薬情報学連合大会 東京国際交流館プラザ 平成 2016年9月
6. Hiroshi Haeno. Mathematical modeling of cancer and cancer evolution. 2016 Japanese Society for Mathematical Biology annual meeting. Fukuoka Japan, September 2016
7. Hiroshi Haeno, Kimiyo N Yamamoto, Subhajyoti De. Mathematical analysis on the genetic evolution from primary to metastatic tumor. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 名古屋 日本 10月 2015
8. Hiroshi Haeno, Haruki Honda. Mathematical modeling of telomere length attrition in hematopoietic tissue. 2015 Joint meeting of the 5th China-Japan-Korea Colloquium on Mathematical Biology and the Japanese Society for Mathematical Biology. Kyoto Japan, August 2015
9. 波江野洋, Subhajyoti De. Mathematical analysis on the genetic evolution from primary to metastatic tumor. 日本消化器がん発生学会 福岡 日本 2014 11月
10. Hiroshi Haeno, Subhajyoti De. Genetic Evolution from primary to metastatic tumor. Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology. Osaka Japan, July 2014

〔図書〕(計 3 件)

1. 巖佐庸、波江野洋 発がん過程の進化プロセスとしてのモデリング 実験医学増刊 35 巻 2017 227-230
2. 波江野洋、山本君代 がんにおける突然変異蓄積過程の数理モデル解析 実験医学増刊 32 巻 2014 208-213
3. 波江野洋、山本君代 がん進展過程における薬剤耐性獲得の数理モデル がん分子標的薬治療 12 巻 2014 72-77

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

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。