

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12214

研究課題名(和文) 超並列がん進化シミュレーションによる腫瘍内不均一性生成機構の解明

研究課題名(英文) Massively parallel cancer evolution simulation to elucidate mechanisms of intratumor heterogeneity generation

研究代表者

新井田 厚司(Niida, Atsushi)

東京大学・医科学研究所・講師

研究者番号：00772493

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではがんの多様な進化様式を統一的に記述するシミュレーションモデルを構築、スーパーコンピューターを活用した超並列シミュレーション及びパラメータ感度分析を通じてがんの腫瘍内不均一性(ITH)生成機構の探索を行なった。その結果、いくつかの興味深い知見が引き出せた。例えば高い変異率は中立進化によって広範なITHを形成するが、がん幹細胞階層は見かけの変異率を高めることも同様に中立なITHの形成に寄与することを明らかにした。また大腸腫瘍の発生過程において観察される進化的シフトは、短時間に発生し、1つか少数の細胞に著しい体力向上をもたらす劇的な進化的イベントによって引き起こされる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんは細胞のゲノムに変異が蓄積し増殖能力、悪性度の高い細胞が進化的に選択された結果生じる進化の病気だと捉えることができる。がんはその進化能力の高さゆえ、治療によって変わった環境にも適応し容易に治療抵抗性を獲得してしまうので、がんの進化原理の理解は治療戦略を練る上でも重要な問題である。本研究はがんの進化を理解する上での数理的な基盤を提供することで、今後のがんの治療抵抗性の理解及びそれに基づいた治療戦略の開発に資すると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we constructed a simulation model that describes the various evolutionary patterns of cancer in a unified way, and explored the mechanism of intratumor heterogeneity (ITH) generation in cancer through massively parallel simulations and parameter sensitivity analysis using a supercomputer. As a result, several interesting findings were extracted. For example, we found not only that a high mutation rate leads to the formation of extensive ITH by neutral evolution, but also that the cancer stem cell hierarchy contributes to the formation of the neutral ITH by increasing the apparent mutation rate. It has also become clear that the evolutionary shifts observed during colorectal tumorigenesis may be caused by dramatic evolutionary events that occur in a short period of time and result in significant fitness gains in one or a few cells.

研究分野：計算生物学

キーワード：がん シミュレーション 進化

## 1. 研究開始当初の背景

がんの発生は古典的には、正常細胞が細胞の増殖、生存に有利に働くドライバー変異(注3)の獲得及びそれに付随する自然選択を繰り返し悪性度の高い均一な細胞集団に進化する、直線的進化の過程と捕らえられてきた(図1A)。しかしながら、近年、腫瘍の複数領域から得たDNAサンプルをシーケンスする多領域シーケンスによって、一つの腫瘍の中においてがんの進化の過程で異なる変異を有する多数のクローンが生まれ出され、腫瘍内不均一性が形成されていることが明らかになってきている。また、がんのタイプによって、一部の細胞にのみ存在するドライバー変異が腫瘍内不均一性に寄与する、すなわち自然選択によって腫瘍内不均一性が形成されている場合がある一方で(図1B)、細胞の増殖、生存に影響を与えない中立変異の蓄積によって、すなわち中立進化によって腫瘍内不均一性が形成される場合もあることが明らかになっている(図1C)。この腫瘍内不均一性の生成原理は、がん種間でその違いが確認されているのみならず、これまでに新井田らは大腸がんの発がん時系列において移り変わることを見出している (Saito et al., A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity in colorectal cancer, *Nature comm.*, 2018, doi: 10.1038/s41467-018-05226-0)。すなわち早期病変においては自然選択によって腫瘍内不均一性が形成されている一方で、進行がんにおいては中立進化によって腫瘍内不均一性が形成されていることを発見している。また、上記で仮定していたような一塩基変異の蓄積によって徐々に進んでいく漸進的進化に対して、コピー数変化や構造異常等の染色体、ゲノムレベルでの大きな変化が短時間で起こり急速的に進化が起こる断続的進化という進化様式も注目を集めている(図1D)。

## 2. 研究の目的

以上、これまでに大きく分けて4つの進化様式が提唱されてきたが、それらがどのような条件かで実現されているかについては不明な点が多かった。そこで本研究では異なる4つの進化様式が実現される条件を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

エージェントベースドモデルを用いてがんの多様な進化様式を実現しうる統一的進化シミュレーションモデルを構築し、東京大学医科学研究所のスーパーコンピューターSHIROKANE上でMASSIVEによるパラメータ依存性解析を行った。エージェントベースドモデルは独立したエージェントと呼ばれるシステムの構成因子を仮定し、エージェント自身の自立的振る舞い、エージェント間及びエージェント環境の相互作用の規則を規定したものである。おのおのの細胞をエージェントとして仮定すれば、腫瘍内不均一性もおのおののエージェントの内部状態の違いにより容易に表現できる。また、新井田らは最近、エージェントベースドモデルの特性を解析するためのパラメータ感受性解析(注7)のための新しい方法論であるMASSIVEを開発している(Niida et al., Sensitivity analysis of agent-based simulation utilizing massively parallel computation and interactive data visualization, *PLoS one*, 2019, DOI: 10.1371/journal.pone.0210678)。MASSIVEはこれまでのパラメータ感受性解析手法とは全く異

なるアプローチをとり、大規模な並列計算と対話型のデータビジュアライゼーションを組み合わせることによって、広いパラメータ空間を直感的に探索することを可能とする。

#### 4 . 研究成果

その結果、強いドライバー変異を仮定すると直線的進化が起こる一方で、ドライバー変異が弱い場合は自然選択によって腫瘍内不均一性形成されることが示された。また中立進化による腫瘍内不均一性形成には高い中立変異率が必要であり、がん幹細胞の存在も中立変異蓄積を促進することによって中立進化に寄与することが明らかになった。また、断続的進化は細胞増殖に必要なリソース制限を解除する爆発的ドライバー遺伝子を仮定することで再現できた。さらに上記に述べた大腸がん発がん過程における自然選択から中立進化の腫瘍内不均一性形成原理の移り変わりは断続的進化により引き起こされているということもシミュレーションにより明らかになった(図 1E)。このことはまた、異なる進化様式は別々に起こるのではなく、発がんの過程で連続的に移り変わって起こることであることを示している。なお、本研究の全てのシミュレーション解析の結果は <https://www.hgc.jp/~aniida/canevosim/index.html> にて対話的に探索可能である。

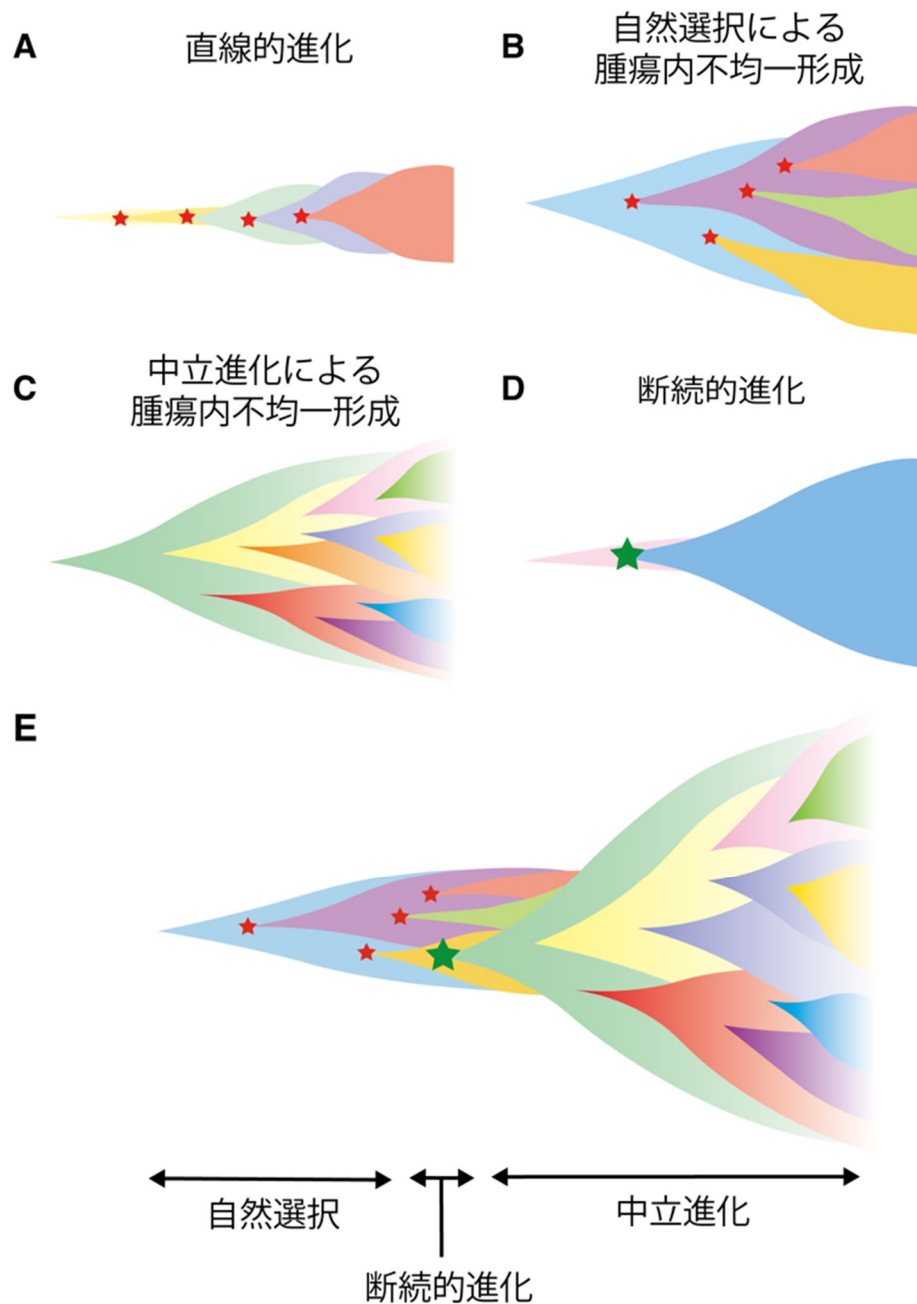


図1 がんの多様な進化様式

A-D) がんの主要な四つの進化ダイナミクス。赤い星は一塩基変異等の通常のドライバー変異を表す。緑の星はコピー数異常や構造異常を生み出す染色体又はゲノムレベルでの大規模な遺伝子変異を表す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Niida A, Hasegawa T, Innan H, Shibata T, Mimori K, Miyano S	4. 巻 8
2. 論文標題 A unified simulation model for understanding the diversity of cancer evolution.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e8842
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7717/peerj.8842	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 -

1. 著者名 Niida Atsushi, Mimori Koshi, Shibata Tatsuhiro, Miyano Satoru	4. 巻 66
2. 論文標題 Modeling colorectal cancer evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 869 ~ 878
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-021-00930-0	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 -

1. 著者名 Niida Atsushi, M. Iwasaki Watal	4. 巻 なし
2. 論文標題 Agent-Based Modeling and Analysis of Cancer Evolution	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IntechOpen. Simulation Modeling	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5772/intechopen.100140	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 新井田厚司
2. 発表標題 超並列シミュレーションと対話的可視化を組み合わせたパラメータ感受性解析手法の開発
3. 学会等名 2019年度 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井田厚司
2. 発表標題 がんの多様な進化様式を统一的に記述するシミュレーションモデル
3. 学会等名 第8回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="https://www.hgc.jp/~aniida/canevosim/index.html">https://www.hgc.jp/~aniida/canevosim/index.html</a>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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
研究分担者	岩 寄 航  (Iwasaki Wataru)  (30838959)	東北大学・生命科学研究科・助教    (11301)	

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
---------	---------