

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591248

研究課題名(和文) システム生物学にもとづく白血病幹細胞モデルの構築と予測型治療戦略への基盤創成

研究課題名(英文) Computational leukemic stem cell models in systems biology for predicting relapse and development of risk-stratified chemotherapy

研究代表者

犀川 太 (SAIKAWA YUTAKA)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：60283107

研究成果の概要(和文)：

骨髄系3次元造血モデルを構築し、それを用いて実験的抗癌剤投与モデルおよびG-CSF投与モデルをシミュレーションした。臨床データの比較により本モデルの臨床応用への妥当性が示された。さらに、このモデルに白血病幹細胞システムを導入し、白血病化モデルを構築した。

研究成果の概要(英文)：

We constructed the 3-dimensional computer simulation system for investigation of cellular dynamics in normal granulopoiesis. Granulocytic cell dynamics under the simulation of chemotherapy and G-CSF rescue fitted well to the cell behavior under clinical situations. A model of acute myelogenous leukemia was simulated by means of introducing leukemic stem cell systems.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：小児血液学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：システム生物学 白血病幹細胞 コンピューターシミュレーション セラオマトマトン

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児急性白血病の治療成績はめざましく向上しているが、高い再発率を示す白血病亜群に対する新たな戦略の確立が急務である。そのためには進行中の治療効果をリアルタイムに判断し、予後を予測し、最も適切な治療を選択する必要がある。

(2) 再発の予測には微少残存白血病細胞(MRD)の動態を把握する事が重要である。

しかし、その動態は複雑であり、骨髄検査によるMRDの経時的観測では個々の完全予測には結びつかない現状があった。

2. 研究の目的

(1) 「白血病幹細胞システム」-白血病幹細胞が自己複製しながら白血病細胞を供給する概念的システム-をモデル化により具象化する。

(2) 白血病幹細胞およびMRDの増殖動態を観察する事で臨床的なMRDの動態を予測する。

(3) 再発機序の推定と臨床的検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 造血モデルの構築

① セラオートマトン法に基づいて、造血細胞の増殖と分化を数学的にモデル化する。

② 解析空間は3次元とし、そこに骨髄を構成する骨梁や血管を配置することでより近似的な骨髄空間を作成する。

(2) 白血病幹細胞モデルの構築

① 正常造血幹細胞から分化・増殖する骨髄系造血モデル（本研究開始前に構築）に白血病幹細胞モデルを導入する。

② 白血病への進展モデルにおける白血病幹細胞の細胞動態と正常骨髄系造血動態に及ぼす影響を解析する。

4. 研究成果

(1) セラオートマトン法を用いた骨髄系3次元造血モデル（図1、2）の臨床応用への妥当性を検討した。実際の抗がん剤による治療患者の血液データと比較し、モデル解析で得られた抗がん剤投与およびG-CSF投与時の骨髄系造血過程の細胞動態を解析した（図3）。モデルの細胞動態と臨床データは極めて一致し、モデルの有用性が示された。

さらに、造血幹細胞移植後の顆粒球回復過程をシミュレーションし、幹細胞の供給源（骨髄幹細胞 vs 末梢血幹細胞）の違いによる生着時期の違いを検証した（図4）。このモデルはシミュレーションプログラムの汎用化（Windows対応）正常造血モデルとしての教材としての普及が可能である。

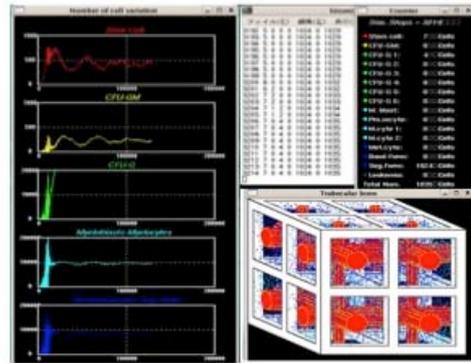
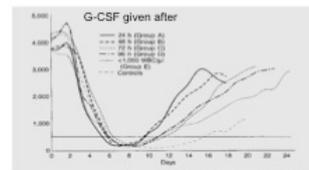


図2 3次元骨髄系造血モデルと細胞動態表示

Clinical Data



Computational Simulation

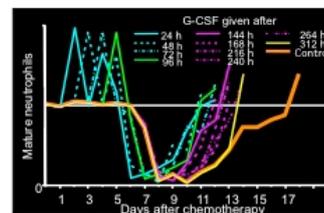


図3 G-CSF投与時の骨髄系細胞動態の臨床データとシミュレーション解析

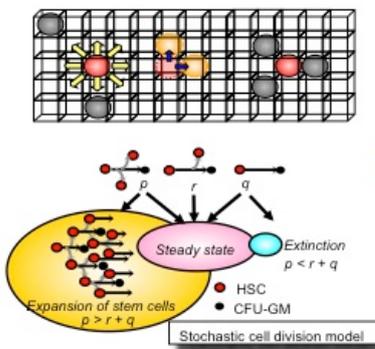


図1 セラオートマトンの原理と細胞の確率論的分裂モデル

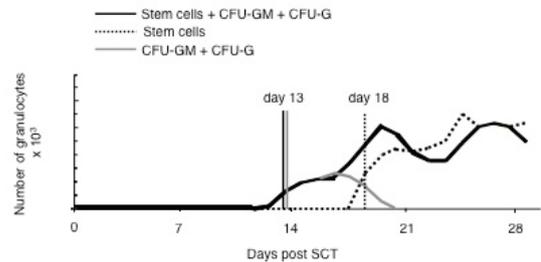


図4 骨髄幹細胞 vs 末梢血幹細胞生着時間の比較

(2) 上記の骨髄系3次元造血モデルへ白血病幹細胞を導入し、臨床的白血病発症過程の骨髄内細胞動態を解析した。白血病幹細胞→白血病前駆細胞→白血病細胞までの過程（分化類似の過程）の詳細はまだ明らかになっていない。従って、白血病幹細胞モデル（図5）には2-4段階を選択可能としたプログラムを設定した。白血病幹細胞の自己複製時間、白血病細胞まで経過時間を正常造血幹細胞の分化過程と対比させながら解析した。1個の白血病幹細胞の出現から骨髄を占拠するまでの過程がシミュレーション可能であった。

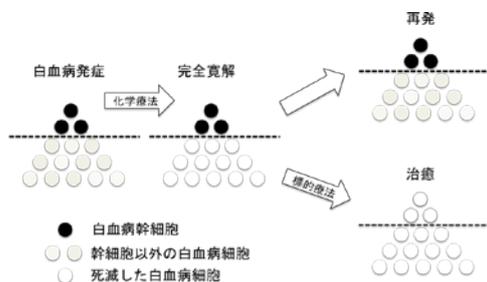


図5 白血病幹細胞システムの概念

(3) 白血病幹細胞の増殖状態を正常造血幹細胞の counterpart として捉えたモデルの具象化を試みた。白血病幹細胞→白血病前駆細胞→白血病細胞までの過程を4つ（正常顆粒球造血系では15区画）に区画した。白血病幹細胞→白血病前駆細胞→白血病細胞の各変化（分化）時間をパラメータとして、顆粒球系3次元造血モデル内での増殖を解析した。1個の白血病幹細胞の出現から仮想骨髄内を占拠するまでの過程は白血病細胞の分裂能に依存した。しかし、各区画での細胞増殖は白血病幹細胞の増殖が主体となり、実際の現象に一致しないことが判明した（図6）。そこで新たに①白血病細胞の末梢血への流出条件、②白血病幹細胞の自己複製および段階変化（白血病幹細胞→白血病前駆細胞→白血病細胞）を正常顆粒球造血系と近似させた系を新たに導入した。

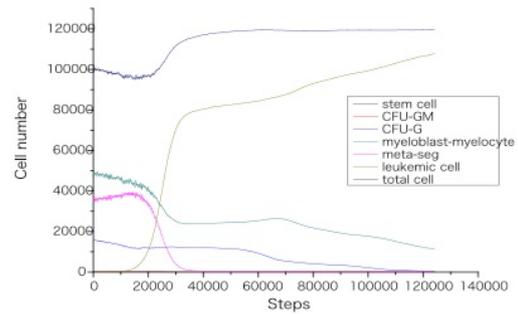


図6 骨髄性白血病モデル

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計4件）

① 犀川太、骨髄系造血のコンピューターシミュレーション、金沢大学十全医学会雑誌、査読有、第119巻、2010、120-121

② Ikawa, Y., Saikawa, Y. (省略3名、5番目)、Dense methylation of types 1 and 2 regulatory regions of the CD10 gene promoter in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL/AF4 fusion gene, J Pediatr Hematol Oncol, 32:4-10, 2010、査読有

③ Yamaji, K., Saikawa, Y. (省略19名、9番目)、Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia, Pediatric Blood and Cancer 55:1287-1295, 2010、査読有

④ Horisawa, T., Komatsuzaki, T., Saikawa, Y.、Computational Hematology in systems biology, Cellular automata, LNCS5191, 486-493, 2008、査読有

〔学会発表〕（計2件）

① Saikawa, Y. Dense methylation patterns of CD10-negative infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene arrangements, 100th annual meeting of American Association of Cancer Research, April 18-22, 2009, Denver, USA

② Saikawa, Y. Computational Hematology in Systems Biology, 8th International Conference on Cellular Automata for

Research and Industry, September 23-26,
2008, Yohohama, Japan

[その他]

ホームページ等

http://www.ped-kanazawa-med.jp/study_introduction/blood_tumor1.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

犀川 太 (SAIKAWA YUTAKA)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：60283107

(2) 研究分担者

小松崎 俊彦 (KOMATSUZAKI TOSHIHIKO)

金沢大学・機械工学系・准教授

研究者番号：80293372

(3) 連携研究者

なし