

コンピュータ科学と数学を使ったがん研究

東京理科大学 研究推進機構 生命医科学研究所 准教授 は え の ひろし 波江野 洋

生命科学における理論研究

私の専門である数理生物学は数理解析的手法を応用して複雑な生物のことを理解しようとする学問です。生命科学はこれまで、顕微鏡による細胞や組織の観察、生体分子間相互作用の測定、遺伝子異常の導入による効果の観測といった実験によって知見を増やし、一歩ずつ発展してきました。近年では、細胞内の DNA や RNA の情報を計測する技術が飛躍的に発展し、それらの成果として数多くの薬が開発され、多くの病気で以前よりも治療成績が向上しています。そうしたなかで生命科学における理論研究の役割を整理すると、1) 複雑な現象を俯瞰して見ることによる本質的理解、2) 現在の認識の定量化、3) 将来の予測ということが挙げられます。本稿では、私たちの研究をいくつか紹介することで、がん研究における理論的手法のイメージをつかんでいただければと思っています。

がんの理論研究手法と手順

がんの理論研究はデータ解析ツールの開発や臨床データの統計解析も含まれますが、今回私が紹介する手法は数理モデル解析です。数理モデル解析とは、現時点での知見や仮説に基づいて生命現象を微分方程式や確率過程の数式で表し、新しい情報を導き出す手法になります。がんの数理解析研究には、大きく分けて3つの視点があり、1) がんを体内における進化として捉えた数理モデル研究、2) 生体組織空間上でがんが成長する過程をシミュレートする数理モデル研究、3) がん細胞内での生体分子のネットワークを解析する数理モデル研究です。このなかで、本稿で紹介する手法は1) がん進化の数理解析研究です。

正常な細胞から突然変異によって異常な細胞が生まれ、その細胞が体内で増殖していき、転移などを起こしながら臓器を機能不全に陥らせることが、がんの成り立ちから発病に至る過程と言えます。このとき組織の中で、正常な細胞が突然変異の蓄積によって周りの細胞に比べて増殖しやすくなり、数を増やしていく様

子は、がんの進化と捉えることができます。そこで、進化の研究で用いられてきた集団遺伝学の数理解析手法を主に応用することでがん進化の理論研究を行います。

研究の手順を簡単に示します。ひとことでがんと言っても肺がんなのか、大腸がんなのか、白血病なのかというように臓器によってがんの特徴も異なります。さらに、がんが正常組織から発生する過程と投薬中に薬剤耐性を獲得する過程というように、注目する時期によっても研究のテーマが変わってきます。そこで、まずはじめに、広大ながんの研究領域のなかで研究するテーマを絞り込みます。本稿で紹介する研究例の場合、着目したのは、「膵臓がんが診断される時に転移が起こっている可能性を腫瘍の大きさから推定するという問題」や「低悪性度の脳腫瘍において、様々な治療法が試されている現状で、腫瘍進展のダイナミクスを考慮しながら実際の治療成績に基づいた効果的な治療法を導き出す問題」といったものでした。

テーマ決めの次に、数理モデルを構築します。細胞が分裂することで2つに増え、死亡することで数が減少し、分裂の時に小さい確率で重要な DNA 配列に突然変異が起こり、細胞が新しい特性を獲得するといった事象をうまく表現する数理モデルに Moran 過程と、分枝過程と呼ばれる確率モデルがあります。Moran 過程は、全体の細胞数は一定のまま、分裂と死亡を起こす細胞が確率的に選ばれて、細胞の入れ替えが起こっている比較的正常な組織の動態を表すのに適しています。分枝過程は、組織におけるそれぞれの細胞が分裂速度、死亡速度、突然変異確率といった特性を持っていると考え、それぞれ事象の起こりやすさに従って時間とともに次々と細胞の運命が決定されていき、組織全体として細胞数が増加したり減少したり新しい特性を持った細胞が現れたりする動態を表すのに適しています¹⁾。上に挙げた数理モデルに基づいて、発がんまでに必要とされる突然変異の数、微小環境からの影響、空間構造などを研究のテーマに沿うように仮定して数理モデルを完成させます。

数理モデルを構築したら、その数理モデルの解析に移ります。始めは、増殖速度、死亡速度、突然変異率、

時間といったモデルの中のパラメータの数値を決めな
いまま数学的に数理モデルを解くことを目指しますが、
モデルが複雑になるにつれてそれはできなくなります。
しかしながら、現在はコンピュータの性能が上がって
いるので、数理モデルをコンピュータ上で簡単にシミュ
レートすることができます。確率モデルのシミュレ
ーションでは、モンテカルロ法と呼ばれる方法で数理
モデルの振る舞いを計測します。モンテカルロ法では、
同じパラメータの値を使い異なる乱数で何回もシミュ
レーションをすることで、確率的なばらつきを含めて
結果を出すことができます。数理モデルの振る舞いを
網羅的に調べるために、増殖速度や死亡速度のような
モデルパラメータの値の組み合わせをたくさん試して
シミュレーションを実行します。シミュレーションの
実行はCやC++、Pythonなどのコンピュータ言語を
使用します。どのコンピュータ言語を使っても違いは
ほとんどありませんので、触れたことのある言語で試
してみるのが良いでしょう。また、市販のMatlabや
Mathematicaといったソフトウェアを使っても実行
が可能です。数理モデルの数学的内容や詳細な解析方
法に興味のある人は、ぜひ私に連絡していただくか、
参考文献を読んでみてください¹⁻³⁾。

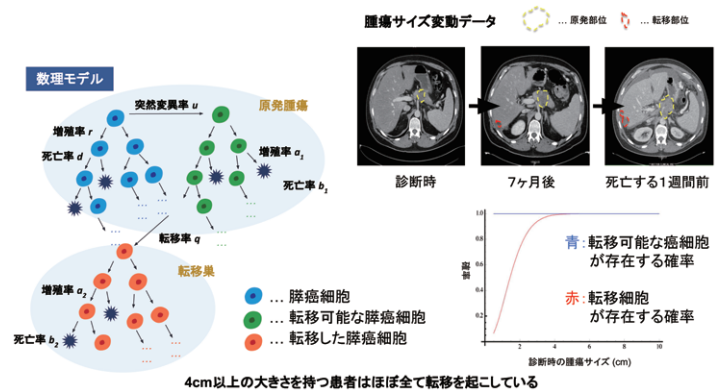
私たちが考えている数理モデルは、生体内の生物学的
現象とリンクしているので、モデルのパラメータを
実際のデータから推定することができます。例えば、
腫瘍体積の時間変化に関するデータがあれば、非線形
最小二乗法やマルコフ連鎖モンテカルロ法などを用い
て、パラメータの推定を行います。

数理モデルのパラメータがデータから推定できた場
合には、そのパラメータを使って現実的な状況を想定
したシミュレーションを行います。網羅的なシミュレ
ーションによって、数理モデル全体の振る舞いを理解
し、データから推定されたパラメータを用いて現実的
な示唆を得ます。このような流れで研究は進んでいき
ますが、次に実際の研究例をもとに説明していきます。

膵臓がん進展の数理モデル解析

膵臓がんは5年生存率が10%未満の難治性のがん
として知られ、特に転移による再発が問題となってい
ます。そこで、研究のテーマを膵臓がんの進展を数理
モデルで表すことと、膵臓がんがある大きさに診断さ
れた時、転移が既に起こっている確率を求める計算式
を導くことに設定しました⁴⁾。

膵臓がんの特徴的な遺伝子変異はKRAS, P16, P53,



【図1】膵臓がん進展の数理モデル解析

SMAD4の4つが主に知られていて、特にKRAS変異
はほとんど全ての細胞に含まれることから発がんの初
期に入る変異であろうことが知られています。そこで、
膵臓がんの進展では、KRAS変異を持ったがん細胞が
増殖していく過程で上記の他の突然変異を蓄積してい
き、どこかのタイミングで確率的に転移が起こると考
えました。この考えに合う数理モデルとして分枝過程
を用いて、その数理解析から分裂速度や死亡速度に依
存した診断時における転移の数や転移細胞の数に関す
る理論式を導きました【図1】。また、臨床データを用
いてモデルパラメータの推定を行い、膵臓がん進展
過程を明らかにしました。利用した臨床データは、断
層撮影による画像から得られる腫瘍直径データと、剖
検時に観察された転移細胞数と転移巣の数に関するデ
ータで、Johns Hopkins病院の共同研究者から101
例の提供を受けました。推定したモデルパラメータを
用いて、推定に使用したデータとは独立した127例の
生存率の予測を行ったところ、数理モデルによる予測
は非常によく合うことが確かめられ、一般性を実証
しました。さらに、推定されたパラメータを用いると、
腫瘍サイズが4cm以上の場合、ほぼ100%の確率
で転移が存在していることが示唆されました。この
研究は膵臓がんの進展過程を臨床データに基づいた数
理モデルで表した世界で初めての研究です。

さらに、上記の研究を発展させて、膵臓がんの診断
時の腫瘍サイズと遺伝子変異頻度のデータから転移が
非常に多く起こり治療が難しいパターンになる症例を
分類する指標を見つける研究を実施しました⁵⁾。

この研究でも先行研究⁴⁾の数理モデルとモデルパラ
メータを使用し、膵臓がんの診断時の腫瘍サイズと遺
伝子変異頻度のデータから特に転移巣の数の期待値を
予測する指標を発見しました。さらに、その指標を用
いて、予測される転移巣の数が少ない場合は、局所集
中的な治療が効果的であることをシミュレーション上
で示しました【図2】。転移巣の数に関する臨床デー

タは香川大学と Johns Hopkins 病院から提供を受けました。

低悪性度神経膠腫における最適治療戦略の探索

脳腫瘍の一種である低悪性度神経膠腫はゆっくりと成長していきますが、経過中に悪性化することで生命を脅かすことが知られています。低悪性度神経膠腫の治療法には、手術、化学療法、放射線治療がありますが、化学療法と放射線治療は遺伝子変異を誘発することで腫瘍の悪性化を促進する可能性も報告されていました。そのため、どの治療をどのタイミングで行うのが悪性化を防ぐために最適な治療であるかは分かっていませんでした。そこで、脳腫瘍の進行に関する数理モデルの構築と、最適な治療法の探索を研究テーマと設定して研究を行いました⁶⁾。

本研究では、日本の 10 施設にて治療を受けた 276 名の低悪性度脳腫瘍患者さんについて経過中の全ての MRI データを取得しました。そして腫瘍体積の変動データから、それぞれのがん細胞が独立に一定の速度で増殖する指数増殖モデルを数理モデルとして採用しました。次に、治療履歴と腫瘍体積のデータから治療ごとの増殖パラメータの推定を行いました。推定され

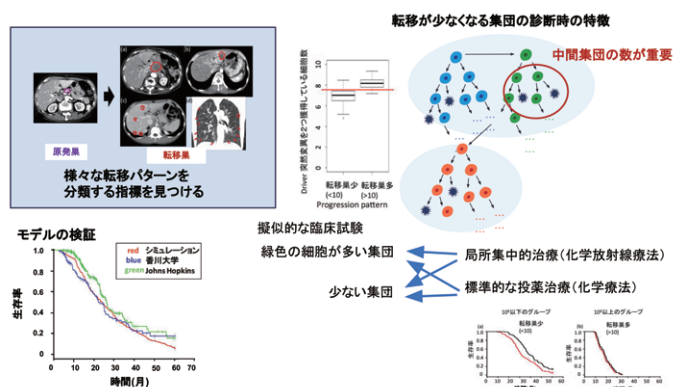
たパラメータを用いた数理モデル解析の結果、化学療法や放射線療法などの術後治療は腫瘍の成長を抑制するものの、細胞あたりの悪性化のリスクを増加させることがわかりました【図 3】。さらに、症例の手術時の腫瘍の大きさや変異の種類、手術での切除率などによって、悪性化を防ぐ理想的な治療戦略が異なることを初めて示すことができました。

がんと免疫の相互作用を含んだ数理研究

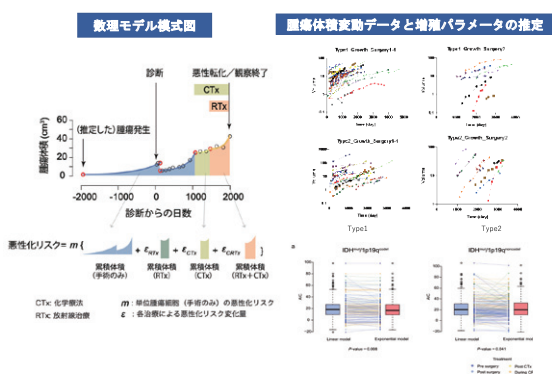
がん細胞発生初期に、免疫細胞ががん細胞を異物と認識して排除する仕組みがあることが知られています。ところが、現実にはがんが発症してしまうことから、がん細胞が成長していく過程で、免疫細胞による排除から逃れる手段を獲得していると考えられ、そのメカニズムが調べられています。そこで、理論的な観点から、がん細胞が遺伝子変異によって免疫細胞の攻撃から逃れて進展していく過程を数理モデルで表すことと、生体内の免疫機構を活性化させる薬剤である免疫チェックポイント阻害剤が効果を示す条件を探索することをテーマに設定して研究を行いました⁷⁾。

がん細胞に蓄積する遺伝子変異には、免疫細胞を活性化させ、がん細胞への攻撃を強くする変異と免疫細胞の攻撃から逃れる変異という真逆の 2 種類があることが知られており、その複合的な効果を推測することは困難でした。そこで、がん細胞にとってプラスとマイナスの影響を与えるそれぞれの突然変異が蓄積されてがんが成長していく数理モデルを偏微分方程式で表して、解析を行いました【図 4】。

すると、初期段階では免疫活性化の効果によってがん細胞の増殖が鈍り、その後免疫逃避の効果によって増殖速度が上昇する様子を示すことに成功しました。また、マイクロサテライト不安定性大腸がんの患者さんから得られた臨床データと合わせて解析を行い、がんへのリンパ球浸潤が多い群と少ない群で、がんが見つかるまでの増殖の仕方が異なることを見出しました。これらの結果をまとめて、大腸がんが免疫の攻撃から逃れる様式が複数あり、それぞれで増殖曲線が異なることを示すことができました。突然変異を多く有することが知られているマイクロサテライト不安定性大腸がんは、一定程度で免疫チェックポイント阻害剤の有効性が確認されていますが、必ずしも全ての患者さんに効果が認められるわけではなく、有効性を予測する方法の確立が求められてきました。免疫療法が効果的になると考えられる条件として、免疫逃避機構を獲得



【図 2】膵臓がんにおける転移パターンの予測



【図 3】脳腫瘍進展の数理モデル解析と最適な治療法の解明

する前にがんが発見されることを見出し、その条件を満たす時のモデルパラメータの値を明らかにしました。本研究は国立がん研究センターの研究グループからデータの提供を受けました。

局所再発が起こりやすい条件の理論探索

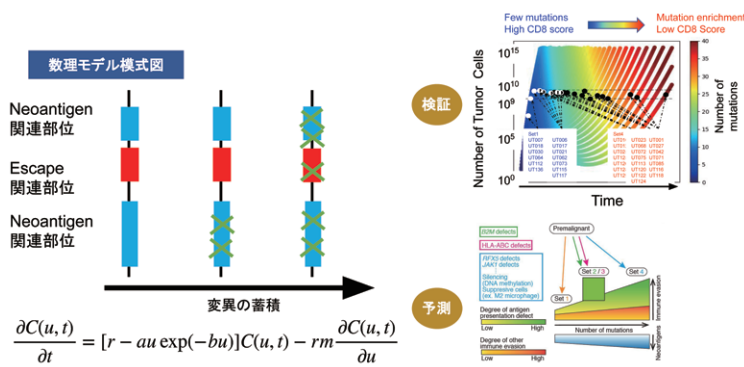
臨床の現場では、がんとして見つかったものは可能な限り切除し、完治を目指します。ところが、病変を全て取り除いた場合でも、年数が経つとがんの再発がしばしば起こります。この原因の1つとして局所再発があり、手術後に正常だと考えられていた組織から再びがんが発生する現象です。そこで、がんの形成過程と再発率の関係を調べることをテーマに設定して研究を行いました⁸⁾。

正常な細胞からがん細胞が生まれるまでに2つの突然変異が必要と考え、2つの突然変異を持ったがん細胞は組織の制御から外れて異常増殖を開始すると仮定して数理モデルを構築しました。この際、組織の中での突然変異の蓄積には Moran 過程、異常増殖を始めたがん細胞の動態には分枝過程を用いました。このモデルで、2つの突然変異を蓄積したがん細胞が一定の大きさになり、がんとして発見された後に、手術を想定してがん細胞の数だけ0にして、再びがん細胞が生まれ、がんとして見つかるまでの時間を計測します。手術から再びがん細胞集団が一定の大きさになるまでの時間を再発時間として考え、それぞれのタイプの分裂率や死亡率、突然変異率によって再発時間がどのように変化するのか網羅的に調べました。

結果として、がんの手術時に、1つの変異を蓄積した細胞が、極端な頻度ではなく、適度に存在している場合に再発までの時間が短くなることがわかりました【図5】。また、多くのがん種における再発データが公共のデータベース⁹⁾に記録されています。このデータベースを用いて、それぞれの再発データを説明するモデルパラメータの推定も行いました。

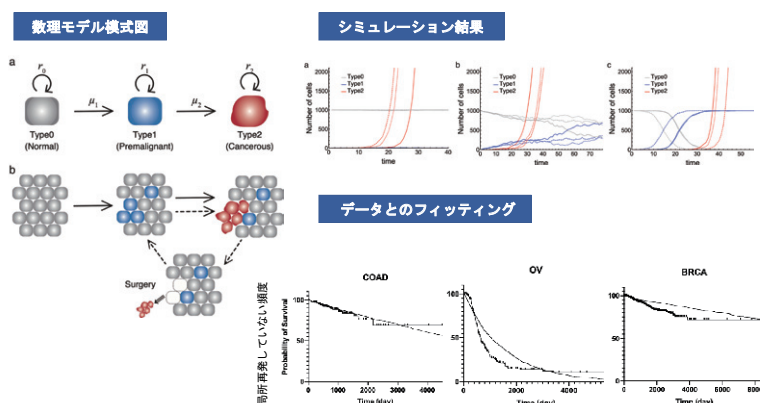
今後の発展について

現在、臨床・実験研究者の理解のもと、数理解析と相性の良い様々なデータの取得が容易になってきています。特に、シングルセル解析により、組織中の細胞1つ1つの遺伝子発現データが取得できるようになり、



MSI-H大腸癌において、免疫逃避の機序が複数あり、それぞれで診断までの増殖の仕方が異なることを示した

【図4】大腸がんの免疫逃避機構の数理モデル解析



【図5】がん再発が起こりやすい条件の探索と臨床データとのフィッティング

空間トランスクリプトーム解析によって、組織構造を残したままそれぞれの位置における遺伝子発現データが取得できるようになっています。このようなデータから、がんと微小環境の関係性を数理モデルによって表現することが求められていると考えています。さらに臨床では、血中からがん由来のDNAを抽出することが経時的に行えるようになっています。これらのデータから、薬剤に対するがんの反応や転移の予測などを可能にする数理モデル解析法の開発が課題だと考えています。さらに、ソフトウェアやツールの開発によって、数理モデル解析を誰でも簡単に実行できるような環境を作っていくことも課題だと考えています。

【参考文献】

- Altrock *et al.* Nat Rev Cancer. 2015.
- 巖佐庸著「数理解生物学入門」共立出版
- 巖佐庸著「生命の数理」共立出版
- Haeno *et al.* Cell. 2012.
- Yamamoto *et al.* Cancer Res. 2017.
- Aoki *et al.* Cancer Res. 2021.
- Kawazu *et al.* Gastroenterology. 2022.
- Takaki and Haeno. Front in Oncol. 2021.
- TCGA データベース : <https://www.cbioportal.org/>