

# In Silico Granulopoiesis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/25866">http://hdl.handle.net/2297/25866</a>

## 【研究紹介】

## 骨髓系造血のコンピュータシミュレーション

*In Silico Granulopoiesis*

金沢医科大学小児科学教室

犀 川 太

## はじめに

私は、昭和58年に金沢大学医学部を卒業し、同大学医学部小児科学教室で小児血液腫瘍の臨床と研究を学びました。平成20年7月から金沢医科大学に赴任し、小児科学教室の運営、診療、医学教育、および研究に従事しています。本稿では少々毛色の変った研究を紹介します。「実験」というと多くは動物、組織、細胞、蛋白質、あるいはDNA/RNAを扱う実験をイメージすると思います。これらはすべて「水」なしでは実験の遂行が不可能です。そのため、これらを扱う実験を「wet laboratory」と総称します。一方、膨大なデータからコンピュータが描き出す世界、例えば、温暖化した地球の近未来像や宇宙誕生の瞬間を示す姿の映像化などの研究は、全く「水」を使用しない実験であるため「dry laboratory」と称されます。これから紹介する私の研究はこのdry laboratoryに属するものです。ただし、スーパーコンピュータ（通称スパコン）を使うような大掛かりなものではなく、パーソナルコンピュータ（通称パソコン）で解析可能な研究です。それは、一言でいえば「コンピュータの中で血球を育てて増やす」という研究です。少し前に流行ったゲームのような、血液版「たまごっち」を想像してみてください。

## 1. 「概念を具象化する」

造血は「血液幹細胞が自己複製により幹細胞自身を維持しながらすべての血球に分化増殖し、生体での恒常性を維持」している。血球の産生と死滅による造血の恒常性維持は、現象的にフィードバック機構によるものと理解されている。しかし、末梢での変化を感知し、骨髓での造血を調節する詳細なループ（経路）および器官は、赤血球造血における腎-エリスロポイエチン以外には特定されていない。恒常性維持機構を解析することは、わかりやすく例えると、オーケストラを統率するような指揮者（トップダウン）が存在するのか、あるいは、そんな指揮者が実際に必要なのかという問いの解を求めることでもある。

造血を複雑系の現象としてとらえると、「局所で形成される個々の分化細胞が次の細胞分化を調節し、全体として統合された組織を形成していく過程」と考えることができる。難しく言い換えると、「現象を構成する複数の要素が互いに影響を及ぼしあうことにより、ボトムアップ的に形成されるシステムである」と定義できる。つまり、造血は指揮者が統率するようなトップダウン的システムではない。

日常的に経験している現象、例えば、気象、海流の変化、砂丘の風紋、豹紋、シマウマの縦縞、蒙古斑、さらには交通渋滞に至るまで、自然・生命現象のほとんどはこのシステムで形成されているといえる。そこで、この概念的なシステムを実際にコンピュータで具象化させるための計算アルゴリズムを見つけ出すことからこの研究はスタートした。

## 2. セルラオートマトン (Cellular Automaton)

自然現象を数学的に表現する手法は古くから行われている。それは微小部分についての基礎的な支配方程式を求め、その数値解析により近似解を得るという方法である。しかし、この方法では実験的観察が困難な現象を多く含む造血機構をすべて数式化することはできない。さらに、フィードバック調節機構の存在を大前提とする支配方程式での構築は、ボトムアップ的に形成されるシステムとはそもそも異質である。むしろ、フィードバック調節が自然発生的に生み出される系を構築する必要がある。具体的には、ミクロには骨髓腔内で細胞がひしめき合いながら分裂・分化している様子を再現し、かつ、マクロには末梢の需要に応じて細胞の供給や制限が行われる様子を再現できるアルゴリズムを求めた。

1950年代はじめにコンピュータの開祖とも言える von Neumann が、自己複製する機械を作るためにセルラオートマトンという数学モデルを確立した。詳細は省略する。その方法は、まさに前述したごとく、コンピュータモニター内の3次元仮想空間におかれた1個の幹細胞が自己複製とともに増殖し、さらに分化していく様子の観察を可能にした(図1)。さらに、すべての細胞はその位置情報と分化段階が経時的に記録され、必要に応じて幹細胞からの子孫をすべて抽出して解析することが可能である。今回は骨髓系造血モデルを構築した。

## 3. 骨髓系造血モデルの臨床応用

新しいモデルが構築されると、当然ながらそのモデルの妥当性を検証する必要がある。そうでなければ、たまごっちにもほど遠い無用の烙印を押されることになる。

初期モデルでは、骨髓系造血の恒常性維持を可能とする幹細胞の自己複製条件と細胞分化条件を解析した。この系では複数のフィードバック調節ループが自然発生的に創発され、その結果システムとして恒常性が維持されることを具象化した<sup>1)~3)</sup>。

次世代モデルを用いて、抗がん剤で生じる好中球減少の細胞動態の再現、好中球コロニー刺激因子(G-CSF)投与による好中球減少期間の短縮に及ぼす影響、および、

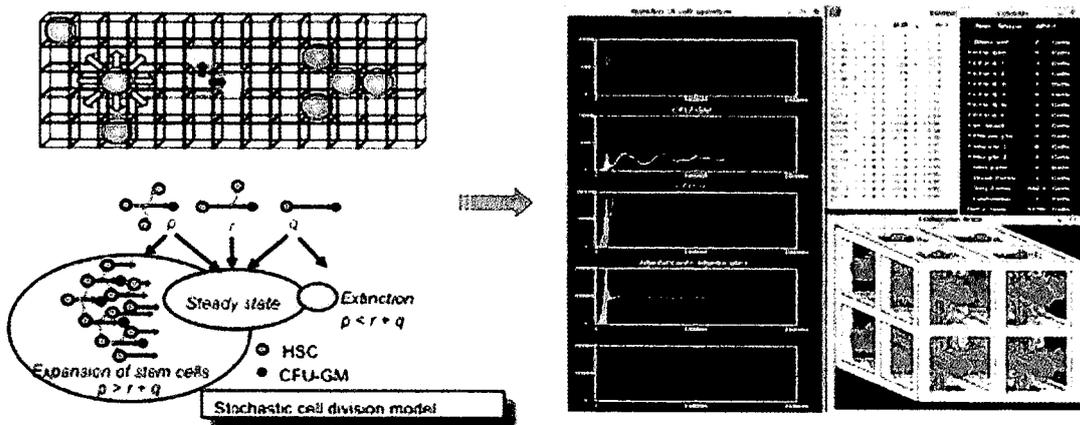
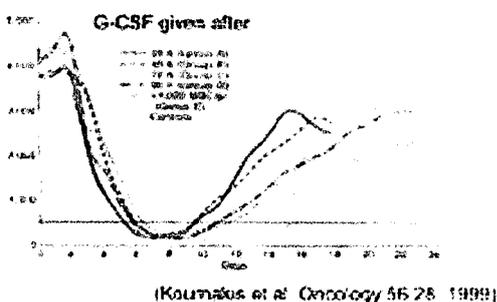


図1. Computational modeling with 3D-Cellular Automata

Clinical Data



Computational Simulation

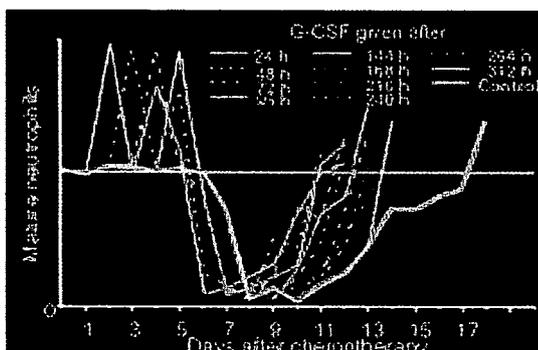


図2. Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Neutropenia

好中球減少の最大減少 (nadir) が回避できない理由の理論的実験的検証 (図2) を行った<sup>45)</sup>。さらに、造血幹細胞移植ソースに含まれる骨髄定着細胞 (homing cells) の違いによる生着日数の違いを臨床データと比較し検証した<sup>45)</sup>。

現在、白血病幹細胞を導入した造血モデルによる、白血病幹細胞および微小残存白血病細胞の動態を解析し、再発予知への基盤構築を進めている。

おわりに

生命現象をシステムとして捉え、コンピュータシミュレーションにより解析する研究を「システム生物学 (systems biology)」と命名し、2000年11月に日本で最初

の国際学会が開かれた。はじめて参加したこの学会に臨床家は皆無であった。翌年の6月にドイツで開かれた研究会<sup>4)</sup>のワークショップに招かれ、臨床の立場からのモデル化を報告した。概念を徹底的に議論する姿からドイツが哲学のメッカであることを痛感した。その後10年を経過し、システム生物学の国際学会がさかんに行われている。しかし、コンピュータシミュレーションや数理生物学は難解であるとして敬遠され、一般にはまだ理解されがたい面がある。また、臨床データでの検証を怠ると、まさに仮想世界に引きこもることになりかねない。シミュレーションの究極の目的は「予測と新たな発見」である。そのためには、臨床データを得るためのwet laboratoryとのシームレスな行き来が重要である。

本研究は、金沢大学機械工学系 小松崎俊彦准教授との共同研究である。

参考文献

- 1) Komatsuzaki T, Saikawa Y, Iwata Y, Koizumi S, and Sato H. 3D cellular automata modeling of granulopoiesis: feedback regulation and stem cell dynamics. *Cell Prolif.* 34: 178, 2001
- 2) Komatsuzaki T, and Saikawa Y. Modeling of the inheritance of feedback regulation and stem cell behavior in granulopoiesis. *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> international conference on systems biology* 208-212, 2001
- 3) Saikawa Y, and Komatsuzaki T. Emergent properties of feedback regulation and stem cell behavior in a granulopoiesis model as a complex system. *Complex Systems* 14: 45-61 2003
- 4) Saikawa Y, Komatsuzaki T, Horisawa T, et al. Granulopoiesis in Computational Haematology. The 4<sup>th</sup> International Conference on Computational Methods in Systems Biology 2006, Trento, Italy
- 5) Horisawa T, Komatsuzaki T, and Saikawa Y. Computational Hematology in Systems Biology. *Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Conference on Cellular Automata for Research and Industry, ACRI 2008, Lecture Notes in Computer Science* 5191, pp. 486-493, 2008