

老化関連疾患のメカニズムを解明する 造血幹細胞エイジングの数理生物学研究

所属：九州大学大学院理学研究院生物科学部門

助成対象者：岩見 真吾

共同研究者：山本 玲

概要

学術・研究助成の成果概要を 300 字程度で記述ください。

(図表は使わずにサマリーを簡潔にお願いします。)

老化現象の解明を目的として、造血幹細胞エイジングに着目し、数理モデルを用いた造血幹細胞移植実験のデータ解析を行った。まず、骨髓球バイパス経路を考慮した、造血幹細胞分化を記述する数理モデルを構築した。さらに、移植実験でのマウスごとの個体差を組み込むことが可能な非線形混合効果モデルを適用することで、1細胞移植実験のデータ解析から、若齢マウスにおいて骨髓球へのバイパス経路が骨髓球産生に大きく寄与していることを見出した。また、非線形混合効果モデルで個体差として組み込んだ、移植時の競合細胞集団に含まれる造血幹細胞の数が従う分布を推定した。この解析方法を加齢マウスから得られた造血幹細胞の移植実験のデータに適用することで、造血幹細胞分化の老化メカニズムの解明が期待できる。

abstract

英文の abstract

For the purpose of clarifying the aging phenomenon, we focused on the aging of hematopoietic stem cell (HSC) and analyzed data of single-cell transplantation by using a mathematical model. First, we developed a novel mathematical model of HSC differentiation

considering the bypass of myeloid cell production. From a result of data analysis using non-linear mixed effect model (NLMEM), which enabled to incorporate individual differences between mice in transplantation experiment, we found that the bypass greatly contributed to myeloid cell production in young mice by comparing with the pathway without going through the bypass. In addition, we estimated the distributions according to the number of HSCs contained in the competitor cells at the time of transplantation, which was incorporated as individual differences in the NLMEM. By applying this analysis method to the data of transplantation experiments of HSCs obtained from aging mice, it is expected to elucidate the aging mechanism of HSC differentiation.

研究内容

背景

ステムセルエイジング研究では、造血幹細胞のエイジングが多く研究されてきた。造血幹細胞は、生涯にわたって血液細胞を産生し維持する。造血組織を構成する細胞やその階層性は詳細に調べられており、血液細胞産生の各分化段階で発現する遺伝子が知られている (Orkin & Zon 2008)。さらに、近年の遺伝子発現解析を用いた研究では、造血幹細胞集団の中での加齢に伴う遺伝子発現の変化を測定し、分化様式の変化を予想する研究も行われている (Notta et al. 2016)。造血幹細胞エイジングの生物学的知見が深まる一方で、加齢関連疾患が発症するメカニズムは未だ解明されていない。課題の一つとして、血球産生を制御するメカニズムが、老化を原因として引き起こされる恒常性の破綻へ作用する仕組みの理解が困難であることが挙げられる。

目的

本研究の目的は、実験から得られた知見を取り入れた造血幹細胞分化を記述する数理モデルを開発し、実験データを解析することで、細胞分化の実態をつかむことである。実験では遺伝子発現を解析することで細胞分化傾向の変化を示唆しているが、生体内で実際に

細胞分化を追跡することは極めて困難である。数理モデルを用いることで、造血幹細胞の血液細胞産生が加齢に伴い変化していく様を直接的に示唆できるとともに、パラメータの変化から老化の原因を示し、実験・臨床に還元することが期待できる。また、造血幹細胞エイジングの研究は他の臓器の老化研究のモデルとなりうるため、加齢関連疾患の発症機序の解明において有用な指標を提示することが可能である。

加齢に伴う変化を考慮した造血幹細胞分化の数理モデルが構築できると、加齢関連疾患のシミュレーションを行うことが可能となる。したがって、疾患の治療・予防に向けた、発症予測や薬剤投与後の効果を検証するシステムの開発につながる。このような医療装置の開発に数理モデルを用いることの利点は、個別の診断データをもとに、診断時点での健康状態からその後の健康状態の予測ができることである。定期的な健康診断などで得られたデータを使用することで、簡易に高精度の疾患の発症予測が可能になるため、診断システム開発は医療現場に多大な貢献を果たすと考えられる。超高齢社会では、医療費の削減と健康寿命の延伸が必要であり、この期待に応えることができる研究となる。

結果

まず、骨髓球バイパス経路を考慮した、造血幹細胞分化を記述する数理モデルを構築した。造血幹細胞と考えられている細胞集団は多様性があると考えられており、その中でも骨髓球のみを産生し、かつ、自己複製によって長期的な産性能を持つ細胞（MyRP）の存在が知られている（Yamamoto et al. 2013, Yamamoto et al. 2018）。私たちは、Yamamoto et al. 2013 で示唆された、MyRP が造血幹細胞から直接産生され骨髓球のみに分化する経路（骨髓球バイパス）と、骨髓球バイパスを通らずに産生される経路を考えた造血幹細胞の分化モデルをもとに、連立微分方程式で記述した（図 1 A, B）。解析に用いたデータは、マウスへの 1 細胞移植実験によって得られたものである（Yamamoto et al. 2013, Yamamoto et al. 2018）。この実験では、造血幹細胞が多く存在するとされている細胞集団から採取された 1 細胞が、 2×10^5 個の骨髓細胞とともに、放射線照射によって造血能を失ったマウスに移植された。この実験データはばらつきが大きく、マウス 1 個体ごとに、移植した 1 細胞の分化能や骨髓細胞の構成に違いがあることが考えられた。そこで、数理モデルを用いたデータ解析において、移植実験でのマウスごとの個

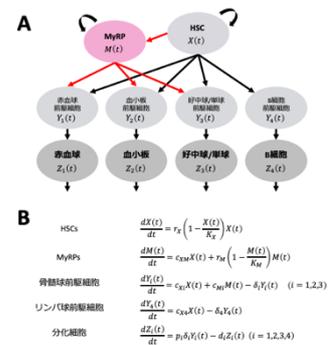


図 1 造血幹細胞分化を表す数理モデルのスキームおよび数理モデル

体差を組み込むことが可能な非線形混合効果モデルを適用した。このとき、移植時の骨髓細胞中の造血幹細胞と MyRP の数がマウス個体ごとにある分布に従ってばらつくことを仮定した (図 2)。非線形混合効果モデルを扱うことができるソフトウェアである Monolix を用いた、1 細胞移植実験のデータ解析で、構築した数理モデル中のパラメータを推定した (図 3 A)。解析の結果から、若齢マウスにおいて骨髓球へのバイパス経路が骨髓球産生に大きく寄与していることを見出した。また、非線形混合効果モデルで個体差として組み込んだ、移植時の競合細胞集団に含まれる造血幹細胞の数が従う分布を推定した (図 3 B)。

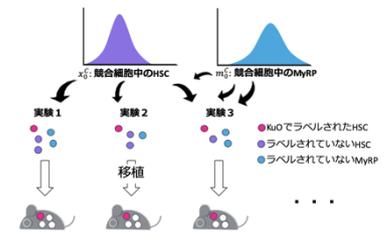


図 2 非線形混合効果モデルによる個体差の考慮

今後

本研究で構築した常微分方程式による数理モデルと、実験の個体差を考慮することが可能な非線形混合効果モデルを適用した解析方法を、加齢マウスから得られた造血幹細胞の移植実験のデータに適用することで、造血幹細胞分化の老化メカニズムの解明が期待できる。また、造血幹細胞移植では、放射線処理により移植されるマウスの造血能力を無くしている。したがって、細胞移植直後で造血能力を再構築する段階では、細胞数が少なく、細胞分裂のランダム性により細胞数の変化が大きく変動している可能性がある。微分方程式は平均的な細胞数の変化動態を記述しているため、細胞産生を再現したコンピュータシミュレーションにより、数理モデルの妥当性を検証する必要がある。そこで推定したパラメータを用いて、ギレスピーアルゴリズムに基づく微分方程式の確率シミュレーションを開発し実行する。このシミュレーションで、微分方程式の決定論的な数理モデルにランダム性を取り入れることができる。コンピュータシミュレーションの結果と実験データ、微分方程式の計算結果を比較し、細胞移植後の細胞分裂のランダム性の解釈について理論的な提言を行う。

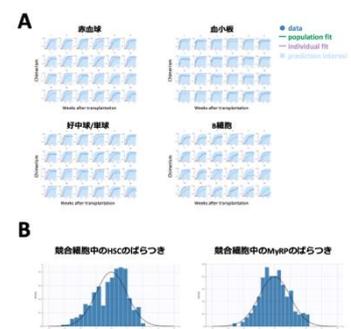


図 3 データフィッティングの結果と推定された個体差の分布

引用文献

Notta, F., Zandi, S., Takayama, N., Dobson, S., Gan, O. I., Wilson, G., ... & McPherson, J. D. (2016). Distinct routes of lineage development reshape the human blood hierarchy across ontogeny. *Science*, 351(6269), aab2116.

Orkin, S. H., & Zon, L. I. (2008). Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, 132(4), 631-644.

Yamamoto, R., Morita, Y., Ooehara, J., Hamanaka, S., Onodera, M., Rudolph, K. L., ... & Nakauchi, H. (2013). Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells. *Cell*, 154(5), 1112-1126.

Yamamoto, R., Wilkinson, A. C., Ooehara, J., Lan, X., Lai, C. Y., Nakauchi, Y., ... & Nakauchi, H. (2018). Large-scale clonal analysis resolves aging of the mouse hematopoietic stem cell compartment. *Cell Stem Cell*, 22(4), 600-607.

Monolix version 2018R1. Antony, France: Lixoft SAS, 2018.

<http://lixoft.com/products/monolix/>

本助成に関わる成果物

[論文発表]

[1] 岩波翔也、山本玲、岩見真吾、波江野洋, 骨髓球バイパスを含む造血システムの数理モデル, 数理解析研究所講究録, No.2043, pp.102-108, 京都大学数理解析研究所, 2017

[2] 岩波翔也、山本玲、岩見真吾、波江野洋, 骨髓球バイパスを含む造血システムの数理モデルを用いた1細胞移植実験のデータ解析, No.2087, pp.77-85, 数理解析研究所講究録, 京都大学数理解析研究所, 2018

[口頭発表]

[1] 岩波翔也、山本玲、岩見真吾、波江野洋, Data analysis of single-cell transplantation using mathematical model of hematopoietic system with myeloid bypass, 第27回日本数理生物学会年会, 北海道大学, 札幌, 2017年10月8日

[2] 岩波翔也、山本玲、岩見真吾、波江野洋, Data analysis of single-cell transplantation using mathematical model of hematopoietic system with myeloid bypass, 第14回「生物数学の理論とその応用—構造化個体群モデルとその応用—, 京都大学数理解析研究所, 2017年11月10日

[3] Iwanami S, Yamamoto R, Iwami S, and Haeno H. Data analysis of single-cell transplantation using mathematical model of Hematopoietic system with myeloid bypass. Viral Immune Dynamics Workshop. The University of New South Wales, Sydney, Australia.

December 2017.

[4] 岩波翔也、山本玲、岩見真吾、波江野洋，1細胞移植実験のデータ解析，第2回理論免疫学ワークショップ，富山県民共生センターサンフォルテ，富山，2018年2月3日

[5] 岩波翔也，造血幹細胞移植実験のデータ解析，第15回「生物数学の理論とその応用」-次世代の数理科学への展開-，京都大学数理解析研究所，京都，2018年9月13日

[6] 岩波翔也，造血幹細胞分化の数理モデルと1細胞移植実験のデータ解析，第3回理論免疫学ワークショップ，秋田市にぎわい交流館，秋田，2019年1月25日

[ポスター発表]

[1] Shoya Iwanami, Ryo Yamamoto, Shingo Iwami and Hiroshi Haeno. Data analysis of single-HSC transplantation. 2018 Annual Meeting of the Society for Mathematical Biology & the Japanese Society for Mathematical Biology. The University of Sydney, Sydney, Australia., 9 July 2018

[2] Shoya Iwanami, Ryo Yamamoto, Shingo Iwami and Hiroshi Haeno. Data analysis of single-cell transplantation. 11th European Conference on Mathematical & Theoretical Biology. The University of Lisbon, Lisbon, Portugal., 24 July 2018

[3] 岩見真吾，骨髓球バイパスを含む造血システムの数理モデル，異分野融合で切り拓く細胞ダイバーシティー —若手研究者が挑む統合解析アプローチ—，第41回日本分子生物学会年会，パシフィコ横浜，神奈川，2018年11月28日

岩波翔也，造血幹細胞移植実験のデータ解析，文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究（研究領域提案型）「細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御」（略称：細胞ダイバース）第3回公開シンポジウム「1細胞統合解析を駆使した組織内ダイバーシティー解明への挑戦」，東京大学弥生キャンパス内弥生講堂・一条ホール，東京，2019年1月15日

[その他]

[1] シンポジウム「免疫学研究における理論的アプローチ」の企画，第27回日本数理生物学会年会，北海道大学，北海道，2017年10月6日-8日

[2] 第2回理論免疫学ワークショップの開催，富山県民共生センターサンフォルテ，富山，2018年2月2日-3日

[3] 第3回理論免疫学ワークショップの開催，秋田市にぎわい交流館，秋田，2019年1月25日