

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 数理医学が拓く腫瘍形成原理解明と医療技術革新

2. 研究代表者: 鈴木 貴(大阪大学大学院基礎工学研究科 教授)

3. 研究概要

数理モデルを用いてがん病態生理発生メカニズムを解明するとともに逆問題研究と連動したがん診断技術を開発する。計算機と数学理論を用い、基礎医学実験に基づいたモデリング技法を確立することで、特に初期浸潤過程において細胞内生化学反応がサブセルの変形をもたらす仕組みを明らかにする。応用として、病態生理の予測、最適治療法選択・新薬開発ツールの提供、新しい動作原理による自動細胞診断を実用化することを目指す。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

(1) 研究進捗状況

癌の初期浸潤過程を分子・細胞レベルでの ECM 分解への接着、分解、細胞変形の3過程と考え、数理モデルと細胞生物学的手法の併用により、その分子間相互作用の解明とそれを受けて創薬への道を切り開くのが大きな目標である。同時に癌部位の画像診断の自動化についても Computational Homology の手法を用いて開発を目指すものである。数学者が基礎医学の研究者と協働し、光イメージング等の技術も使いながら、癌の分子、細胞レベルでの相互作用解明に新たな知見を見いだしたことは大きく評価できる。とくに ECM 分解酵素が浸潤突起に局在化する機構に着目し、数理モデルシミュレーションにより、その一過性を明らかにし、ECM 分解の為に繰り返し発現の必要性を結論づけた。この結果を受けて、光イメージング技術により、分解酵素には2つのターンオーバー時間があることが確認され、その輸送は小胞輸送で制御されることも明らかにされた。これらの知見は浸潤を抑制する手段を提供し、創薬への道を開くものとして評価できる。

一方癌細胞の画像自動診断は、これまでにない位相的手段を用いるものであり、数学が関与することで初めて実現可能となったものである。ホモロジーという位相不変量による癌細胞の特徴づけは、本数学領域の特色が良く出た成果であり、今後に向けての実用化が強く望まれる。

数理的手法と実験手法の双方向的相互作用により、ECM 分解酵素の活性化の一過性や pH 依存的に蛍光を発する変異型 GFP の開発とそれによるターンオーバー時間の2つの経路発見などの当初予想されていない発見とそれを受けての展開があった。また腫瘍微小環境における癌細胞とマクロファージの相互作用を走化性競合系で記述したモデルに対し、質量分離が証明されたことは数学領域ならではの結果である。

分子、細胞レベルでの結果を受けて、浸潤抑制の機構を提案できたことは大きな成果であり、PLOS Comp.Biol.,2012 に発表され、評価も高い。これらの結果は本年の日本癌転移学会で代表者による基調講演が予定されている。

(2) 研究体制

多岐にわたるテーマにも関わらず理論チーム、実験チームのとりまとめに努力した結果、理論と実験の相互作用の効果が出た興味深い成果が出てきたのは大いに評価できる。セミナー等の活動も盛んであり、今後も継続して欲しい。

4-2. 今後の研究に向けて

後半に向けて、少しテーマの集約を検討するとともに、成果の出ているものについては、医療技術、実用化な

どに向けて努力されるとインパクトが出ると思われる。「医療技術の革新」をテーマに掲げるならば、例えば創薬への方向になんらかの目処がつくまで挑戦されるのも良いのではないかと思う。画像診断においても、真に現場で使用されるところまで実用の目処がつくとすばらしい。

細胞接着剥離問題に対する数理細胞生物学の確立及び抗癌耐性モデリング、キープス解明は興味深く、かつ重要であり、期待される。同時に医療現場への還元についても是非挑戦していただき、社会的インパクトのある成果を数学領域から出していただきたい。

4-3. 総合的評価

癌の初期浸潤過程を理論チームの主導により細胞動態から本質的な要因を取り出して構築するモデリングに成功し、その定性的性質の研究を推進している。分子・細胞レベルでの ECM 分解への接着、分解、細胞変形の3過程を考え、数理モデルと細胞生物学的手法の併用により、統合モデルを作成し、フィードバック揺らぎを含め、その分子間相互作用の解明について優れた成果を出したことは高く評価できる。腫瘍微小環境の研究では、競合的走化性の下で選択的自己組織化が達成されることを証明した。これらの成果は数学研究としても高く評価され、数編の論文が英文専門誌に掲載されている。

同時に癌部位の画像診断の自動化についても Computational Homology の手法を用いて開発が進み、現場においても認知が進んでいることは今後の発展が期待される。本 CREST において数学者が医学系の研究者と協働し、一定の成果を期限内に出すことは隠れた大変な努力があったと想像される。これらの成果は浸潤抑制する手段を提供し、創薬への道を開くものとして評価できるが、可能性を示唆するだけでなく、困難ではあるが、実際の医療現場にまで還元できるところまで目処をつけることはできないものであろうか。是非挑戦していただきたい。

一方癌細胞の画像自動診断は、数学が関与することで初めて実現可能となったものである。ホモロジーという位相不変量による癌細胞の特徴づけは、本数学領域の特色が良く出た成果であり、今後、現場での実用化が強く望まれる。

複数のアドバイザーより、これまでの領域会議、中間評価会等におけるプレゼンの内容がややわかりにくいとのコメントが出ている。おそらく内容が多岐にわたり時間的制約もあったためと思われるが、焦点の絞り方、シナリオ設定に注意を払うことでかなり改善できると思われるので、対処していただければと思う。