

「数学と諸分野の協働によるブレークスルーの探索」
平成21年度採択研究代表者

鈴木 貴

大阪大学大学院基礎工学研究科・教授

数理医学が拓く腫瘍形成原理解明と医療技術革新

§ 1. 研究実施の概要

研究課題の目標は数理的原理を基礎とした腫瘍形成原理の解明と診断・治療手段の提供、および基礎医学を母体とした新たな数理研究分野を構築することである。本研究は初期浸潤過程と細胞レベルに照準を合わせ、計算機を援用したトップダウンとボトムアップによる双方向のモデリングとハイブリッドシミュレーションにより、最適治療選択法・新薬開発ツール提供・病態予測を実現する。また生体物性研究と協働し、ソフト開発を含む実効的な逆源探索理論を構築し、新しい動作原理によるがん診断・検査を実用化する。初年度は特任研究員の雇用、阪大・東大グループ定期討論会の運営、国際的研究ネットワーク構築によって研究体制を確立するとともに、以下のような研究成果を得た。

1. 新しい逆源探索法 ENIDM の開発
2. ホモロジーを用いた腫瘍組織自動検査法の確立
3. 上技術の医療現場での実用を目的としたソフト開発
4. 初期浸潤過程の統合パスウェイの構築
5. ECM 分解に関するマルチスケールなポジティブフィードバックの定式化
6. ボトムアップ・トップダウン双方の数理モデルによる突起形成の数値的再現
7. 化学反応や拡散定数の定式化を含む平均場近似理論の確立

第 2 年度は数理的予測に基づいた生化学・細胞分子生物学実験実施体制の確立、脊髄分析など非等方的物性における磁場生成順問題数値解法、胃がんの自動診断法、数理的なキープスサーチ法、非局所項を含む新しい数理モデルの数学解析を実施する。

§ 2. 研究実施体制

(1)「阪大」グループ

①研究分担グループ長:鈴木 貴(大阪大学、教授)

②研究項目

がんの初期浸潤の過程において出現する、がん細胞による細胞外マトリックス(ECM)分解・がん細胞の運動能を亢進する細胞骨格系の制御・およびがん細胞が原発巣から離脱する際に重要な細胞間接着制御のそれぞれのメカニズムとその相互の関係をボトムアップ・トップダウンの数理モデリングと離散・連続・ハイブリッドシミュレーションによって解明する。また逆源探索・ホモロジーなどの数理的方法によってがんの自動診断に関する新しい動作原理を開発して医療現場で実用化する。

(2)「東大」グループ

①研究分担グループ長:清木 元治(東京大学医科学研究所、教授)

②研究項目

生化学・細胞生物学実験の最新の知見に基づいて、阪大グループが作成する数理モデルを方向付け、同時に以下のように分担して数値シミュレーションで予測される現象を実験によって検証する。

1. がん細胞による細胞外マトリックス(ECM)分解(越川・清木)
2. がん細胞の運動能を亢進する細胞骨格系(星野)
3. がん細胞が原発巣から離脱する際に重要な細胞間接着(桜井・村上)

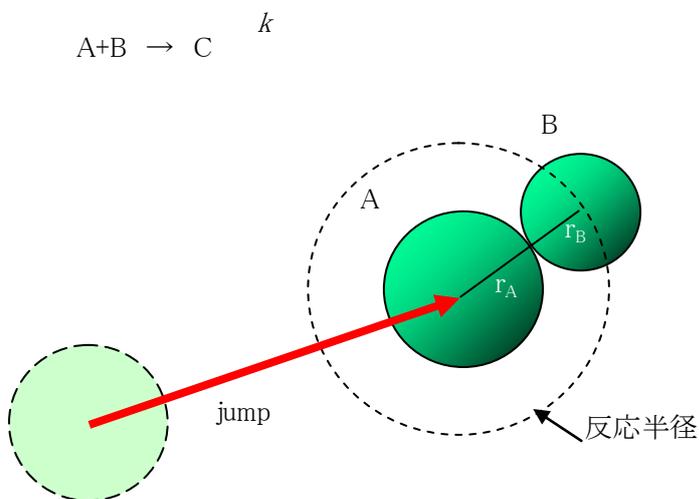
§ 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

初期浸潤パスウェイ解析

反応半径を用いてモンテカルロシミュレーションに適用される新しい化学反応規則を定式化した(図 1)。存在確率を時空に連続分布させることで、物質輸送のマスター方程式を導出し、平均場極限において拡散係数がアインシュタインの式と一致するものであること、この反応半径と関係する非局所項をもつ反応拡散方程式が出現すること、平均待ち時間一定の正規化を行った障害モデルから Smoluchowski 方程式が得られることを明らかにした(文献 6)。また従来の腫瘍形成に関わるマルチスケールモデルを統一的に解析する方法を示し(文献 4)、特に一般走化性のもとで内部爆発点が有限になること(文献 5)、空間 1 次元での時間大域解の存在とその挙動(文献 2)を明らかにした。数理的知見を細胞分子生物学実験で裏付けるため、CADM1 が細胞接着剥離に関わること(文献 1)、CADM1 と Tiam1 の相互作用とその影響(文献 3)を解明し、浸潤突起形成を制御する因子(p27Kip1-RF-Rho)による浸潤突起形成の詳細な分子機構分析を継続した。また浸潤突起で ECM 分解にもっとも重要な役割を担う膜型マトリックスメタロプロテアーゼ(MT1-MMP)

について MT1-MMP の基質分子の解析を行った。



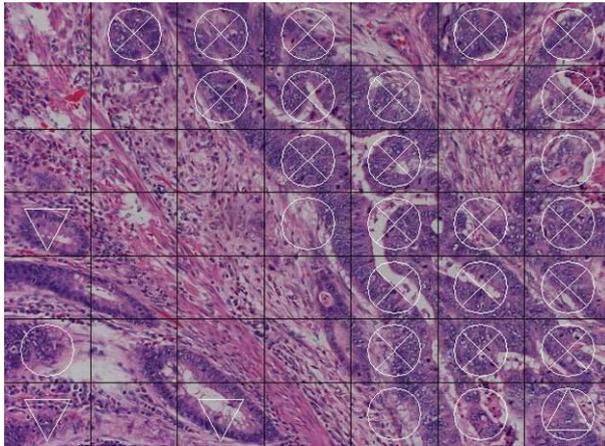
(図1)

生体磁場解析

新しい逆源探索法 ENIDM(element number increasing-decreasing method)の動作原理と実行ソフトを開発して脳磁図分析の数値実験を行った。この方法は個数、位置、モーメントが未知の逆源(双極子をモデルとした3次元ベクトル)を、平行最適化理論に基づく clustering とは逆に素片数を増やすことで探索する方法で、モーメント推定が不安定なことを逆に利用した素片数の制御が核となっているものである。10 個の双極子を正しく推定するなど、高速で多数双極子推定に有利であり、ノイズに対してロバストであることが数値実験で確認された。

がん自動組織検査

生体組織画像から癌病変部を抽出するアルゴリズム(組み合わせ不変量アルゴリズム)を提案し、実装化を行った。本アルゴリズムは、閾値を定めてボクセル毎の画像データを 2 値化する部分と、1 検体の画像を標準化する手法と標準化した画像のホモロジーから二つの指標を定式化する部分から成っている。癌の増殖に伴う接触・離散の変化を新しい動作原理で読み取るため、偽陰性が少なく処理速度が速いという特徴があり、また第一指標から病変部分の広がり、第二指標から病変の程度を読み取ることもできる。特に大腸がんについて良好な結果を得た(見逃し 0/100, 処理時間 1.0 秒未満, CPU: Athlon Dual-Core1.9GHz RAM:1.00GB)。図 2 は病理医の判断と完全に一致した例であり、左は指標の値の程度により画像に印をつけて表示したものである(第一指標: ○ > △ > 無印、第二指標: × > ▽ > 無印)。右の上・下は第一指標・第二指標の計算値で、結果が見やすいように、値が高くなるとともに色彩を濃くして表示(黒 > 臙脂 > 赤 > 黄色 > 空色 > 無印)した。



637	3675	5341	3185	1372	4753	3234
343	637	3381	4361	6174	1029	3332
1127	1029	784	9457	6419	1029	2450
2303	882	490	3822	6517	4998	7693
1225	1568	245	1078	4900	8232	5243
2695	1225	1323	931	5782	6713	5047
2205	441	2303	931	2401	3626	4704

637	3675	5341	3185	1372	4753	3234
343	637	3381	4361	6174	1029	3332
1127	1029	784	9457	6419	1029	2450
2303	882	490	3822	6517	4998	7693
1225	1568	245	1078	4900	8232	5243
2695	1225	1323	931	5782	6713	5047
2205	441	2303	931	2401	3626	4704

(図 2)

§ 4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Ito A and Murakami Y. Tumor suppressor CADM1 is involved in epithelial cell structure. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 390:977-982, 2009. (doi:10.1016/j.bbrc.2009.10.088)
2. Suzuki T. and Takahashi R. Global in time solution to a class of tumor growth systems. *Adv. Math. Sci. Appl.*, 19:503-524. 2009.
3. Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T, Stanbridge, EJ and Murakami Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) transformed cells and adult T-cell leukemia (ATL) cells. *J. Biol. Chem.* in press. (doi:10.1074/jbc.M109.076653)
4. Suzuki T., Kurokiba M. and Takahashi R. On a perturbed system of chemotaxis, II. *International J. Mathematical Analysis.* to appear
5. Suzuki T. Mathematical models of tumor growth systems, *J. Mathematica Bohemica.* to appear
6. Ichikawa K., Rouzaimaiti R. and Suzuki T. Reaction diffusion equations with non-local term arises as a mean field limit of the master equation. *PDE Approximations in Fast Reaction – Slow Diffusion* (ed. Aiki T. et.al.) to appear

(4-2) 特許出願

- ①平成 21 年度特許出願件数(国内 1 件)
- ②CREST 研究期間累積件数(国内 1 件)