

研究領域「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

H23 年度 実績報告

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. 研究実施体制

(1)「阪大」グループ

① 研究代表者:鈴木 貴 (大阪大学大学院基礎工学研究科、教授)

② 研究項目

- ・キーパス探索法の開発
- ・細胞生物学数理モデリング・数学解析
- ・画像位相分析による腫瘍組織自動診断
- ・脊髄磁場分析逆問題解析と実用化

(2)「東大」グループ

① 主たる共同研究者:清木 元治(東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学分野、教授)

② 研究項目

- ・初期浸潤過程の分子細胞生物学と病理データ分析
- ・ECM 分解など初期浸潤過程に関するパスウェイネットワークモデリングとシミュレーションによるタンパク質微細動態の解析と数理的予測
- ・細胞接着の分子細胞生物学実験

§ 2. 研究実施内容

腫瘍形成に関する数理分子細胞生物学

初期浸潤過程に現れる ECM 分解において浸潤突起への MT1-MMP の集積が見られ、がんの浸潤・転移の抑制にはその局在を制御することが重要である。これまで、数理的な方法により ECM 分解活性を有する MT1-MMP は一過性の上昇にとどまり、実験結果を説明するためには繰り返して細胞膜に挿入される必要があることを予測していたが、それがどの程度の頻度で生じているのかは不明であった。MT1-MMP は膜タンパク質であるため、小胞に包まれて膜へ輸送される。そこで実験グループは蛍光タンパク質を融合させた MT1-MMP を発現させたがん細胞を作成した。酸性状態である小胞内では蛍光を発せず、中性状態である細胞膜上で蛍光を発するもので、この細胞を用い FRAP と呼ばれる手法を用いて局在様式を解析してターンオーバー時間が 26 秒と 259 秒の 2 つの経路が存在することを見出した。さらにこの輸送が膜内拡散によるものでなく小胞輸送で制御されていること、さらにリソソーム分泌経路で行われていることを明らかにした (図 1)

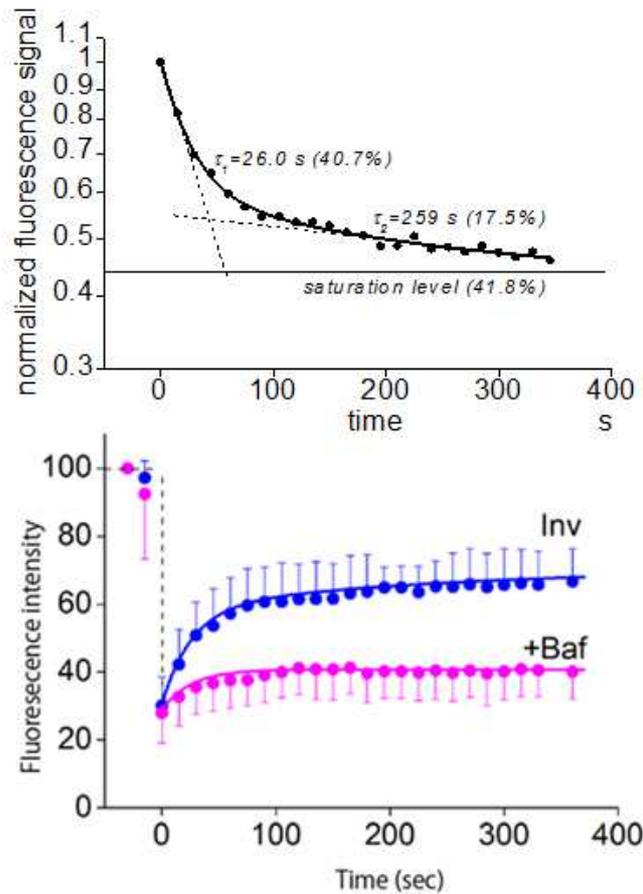


図 1

ターンオーバーが予想外に速かったため数理グループはモデルを改変し、観測された FRAP シグナルをより良く再現することに成功した。次に ECM 分解のシミュレーションを行い、ECM 分解ま

での時間が観測とほぼ一致すること、MT1-MMP のターンオーバーを遅くすると ECM 分解が抑制されること、時空間モデルでも同様の結果を得ることを見出した。以上の結果から浸潤を抑制するためには MT1-MMP の発現量を抑制することだけではなくターンオーバーを抑制することも重要な方法であることが予想され、シミュレーションでは後者がより効果的ではあるが、両方を同時に行った場合には協調的で非常に大きな ECM 分解抑制が達成できることを見出した(文献 11) 細胞内の局所的反応場がどのように生成し得るかについて、注目タンパク質を活性化するタンパク質があり、それが拡散する場合には細胞の局所で反応が進行するという仮説を立て、数理的に検証した(文献 12)

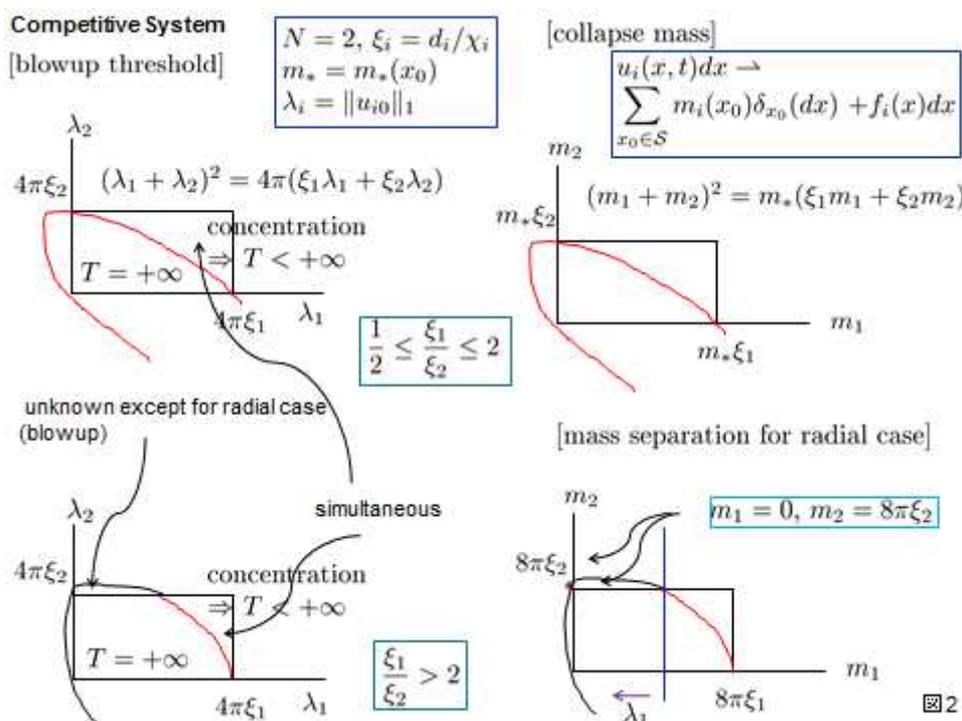
癌抑制タンパク質 CADM1 は、肺癌・乳癌などでその細胞接着分子としての機能を失うが、その分子機構には組織特異的な転写制御や遺伝子のメチル化による発現抑制に加えて CADM1 タンパク質の細胞膜への局在の消失が重要であることを見出した(文献 13, 14, 15)。そこで CADM1 タンパク質を蛍光標識し、FARP・FLIP 解析することでその細胞膜上の動態を検討した。その結果、CADM1 タンパク質はその細胞内結合タンパク質である 4.1B や MPP3 β -アクチンと比較して細胞膜上で安定に存在すること、この安定性には細胞内タンパク質との複合体形成や脂質ラフトが必要であることが示された。さらに CADM1 は増殖因子受容体 MET や非受容体型キナーゼ SRC と細胞膜の脂質ラフト内で複合体を形成し、細胞増殖・遊走シグナルを阻害することを見出した。これらの結果から CADM1 の細胞膜上での動態制御がその癌抑制機能に重要であり、MET・SRC との複合体形成によるシグナル抑制の分子機構の解析には分子生物学的解析に加えて数理モデルを用いた解析が必要であることが示された。

細胞分子動力学のメソスコピックモデリングと数学解析

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定式化し、特に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を示した。同じ方法で化学反応に反応半径を適用した場合には非局所項をもつ反応拡散方程式が出現すること、また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 1)。反応半径に由来する非局所項を持つ反応拡散方程式の数学解析を行い、反応係数無限大での相分離(文献 2)と時間無限大での空間一様な状態への収束のレートを与えた(文献 7)。細胞分子生物学実験の知見を調査して初期浸潤の 3 要素である ECM 分解・細胞膜接着剥離・細胞変形に関わる統合パスウェイを構築し、階層的なポジティブフィードバックの存在を明らかにした。特に ECM 分解における MT1-MMP 発現について TIMP による活性化の揺らぎに着目したトップダウンモデルを構築して数値シミュレーションを実施し、MT1-MMP 発現の局在化に起因する浸潤突起の生成や、二つのフィードバックループの細胞変形における異なる役割を確認した(文献 4)

間質に浸潤したがん細胞と微小環境との相互作用の組織レベルでの数理モデルとして、走化性競合系を導入し、特に質量分離と同時爆発を数学的に証明した。この研究は国際的な交流のもとでさらに発展し、未解決問題も解消して競合的な走化性を解析する基本的な結果が得られた(図

2). そこで H22 年度文献 12 に新たな共著者を加えた形で掲載されることになった(文献 3)
 走化性と ODE でカップルされる腫瘍成長に関する数理モデルを統一的に取り扱い, 特に空間 1
 次元でリヤプノフ関数が存在して解が時間大域的に存在する場合を明確にした(文献 5)
 生物個体数, 形態形成など反応拡散系としてこれまで提出されてきた, 数多くのモデルのある側
 面を抽出するものとして ODE 部分が時間周期解をもつ場合を取り出し, 特にハミルトン構造を持
 つ Lotka-Volterra 系の解の時間大域挙動を明らかにして, 新しい現象と数学解析法を確立した
 (文献 6)



生体磁場源探索

ファントムで得られた MEG 実データを用いた ENIDM による脳磁図分析, および境界要素法と
 ゲゼロビッツ方程式による脊髄機能分析のアルゴリズムの改良を進めた(図 3). まず新しく開発さ
 れた MEG ドライファントムで複数の電流源が同時に賦活するような場合について模擬的に発生し
 た脳磁場分布に対して ENIDM による解析を試み, 分析法の課題の洗い出しを行った(文献 8).
 次に脊髄簡易ファントムからの磁場分布に脊髄機能分析アルゴリズムを適用し, 空間フィルタ法に
 よる従来法との比較を行った(文献 9). また境界要素法による数値実験により, 脊髄や末梢神経
 のような対称性に乏しい対象の場合は, 体積電流の持つ重要性が大きいということが確認された
 (文献 10). これらの知見は生体磁場分析の精度向上と実用化の推進において重要である

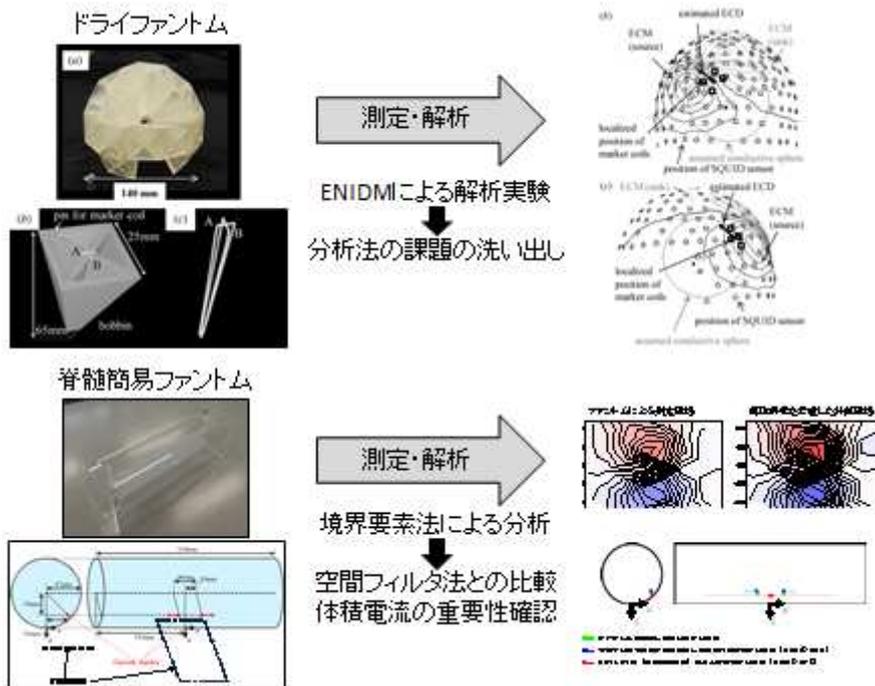


図 3

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. K. Ichikawa, M. Rouzaimaimaiti, and T. Suzuki, Reaction diffusion equation with non-local term arises as a mean field limit of the master equation, Discrete and Continuous Dynamical Systems, S5-1 (2012) 115-126, doi:10.3934/dcdss.2012.5.11
2. N. Kavallaris and T. Suzuki, Non-local reaction-diffusion system involved by reaction radius I, IMA J. Appl. Math. (2012) 1-19, doi:10.1093/imamat/hmr068
3. E.E. Espejo, A. Stevens, and T. Suzuki, Simultaneous blowup and mass separation during collapse I an interacting system of chemotactic species, Differential and Integral Equations 25 (2012) 251-288
4. T. Saitou, M. Rouzaimaimaiti, N. Koshikawa, M. Seiki, K. Ichikawa and T. Suzuki, Mathematical modeling of invadopodia formation, J. Theo. Biol. 298 (2012) 138-146 doi:10.1016/j.jtbi.2011.12.018
5. T. Suzuki, Mathematical models of tumor growth systems, Mathematica Bohemica, devoted to EQUADIFF12 (Bruno 2009), in press
6. L. Evangelos, T. Suzuki, and Y. Yamada, Transient and asymptotic dynamics of a

- prey-predator system with diffusion, *Math. Meth. Appl. Sci.* accepted
7. N. Kavallaris and T. Suzuki, Nonlocal reaction-diffusion system involved by reaction radius II, *IMA J. Appl. Math.* accepted
 8. Y. Adachi, D. Oyama, S. Kawabata, M. Sato, and G. Uehara, Realistic neural current model for developing a phantom for the evaluation of spinal cord biomagnetic measurement, *IEEE Trans. Mag.* 47 (2011) 3837-3840, doi: 10.1109/TMAG.2011.2148097
 9. 足立善昭・上原弦・川端茂徳・岡本耕輔・佐藤真, 簡易脊髄ファントムを用いた電流源解析の比較評価, *日本生体磁気学会誌*, 24(1) (2011) 218-219
 10. 佐藤真・足立善昭, 円筒形導体を考慮した肘部誘発磁場分布の再現, *日本生体磁気学会誌*, 24(1) (2011) 158-159
 11. D. Hoshino, N. Koshikawa, T. Suzuki, V. Quaranta, A.M. Weaver, M. Seiki, and K. Ichikawa, Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies, *PLoS Comp.Biol.* in press
 12. K. Ichikawa, Localized activation of proteins in a free intracellular space: dependence of cellular morphologies and reaction schemes, *BioSys.* 105 (2011) 173-180, doi: 10.1016/j.biosystems.2010.10.018
 13. T. Ito, Y. Williams-Nate, M. Iwai, M. Tsuboi, M. Hagiya, A. Ito, M. Sakurai-Yageta and Y. Murakami, Transcriptional regulation of the *CADM1* gene by retinoic acid during the neural differentiation of murine embryonal carcinoma P19 cells, *Genes to Cells* 16 (2011) 791-802, doi: 10.1111/j.1365-2443.2011.01525.x
 14. M. Nagata, M. Sakurai-Yageta, D. Yamada, A. Goto, A. Ito, H. Fukuhara, H. Kume, T. Morikawa, M. Fukayama, Y. Homma Y and Y. Murakami, Aberrations of a cell adhesion molecule CADM4 in renal clear cell carcinoma, *Int. J. Cancer* 130 (2012) 1329-1337, doi: 10.1002/ijc.26160
 15. Y. Takahashi, M. Iwai, T. Kawai, A. Arakawa, T. Ito, M. Sakurai-Yageta, A. Ito, A. Goto, M. Saito, F. Kasumi, and Y. Murakami, Aberrant expression of tumor suppressors, CADM1 and 4.1B, in invasive lesions of primary breast cancer, *Breast Cancer*, in press
 16. Hoshino, D., N. Koshikawa, and M. Seiki*, A p27(kip1)-binding protein, p27RF-Rho, promotes cancer metastasis via activation of RhoA and RhoC. *J Biol Chem*, 2011. 286(4): 3139-48.
 17. 佐藤真, 脊髄誘発磁場分析における磁場源の考察, *日本応用数学会論文誌*, 2010, 265-288

(3-2) 知財出願

- ① 平成 23 年度特許出願件数(国内 1 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 3 件)