

課題名 (タイトル) :

造血前駆細胞の系列決定機構のモンテカルロシミュレーション

利用者氏名 : 中茎 隆

所属 : 横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 細胞システムモデル化研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

【背景】

造血幹細胞から増殖分化によって派生する前駆細胞は 4 種類あり、ミエロイド系 (M)、エリスロイド系 (E)、B 細胞系 (B)、T 細胞系 (T) に分類される。しかし、幹細胞からどのような経路や決定機構に従って各系列の前駆細胞へと分化するのかはよく分かっていない。現在では、主に 7 種類の仮説モデルが乱立している状況といえる。一方で、共同研究グループ (金沢大学血液内科中尾真二先生) の実験データはこれら 7 種類のモデルでは説明できないような系列決定パターンを示しており、新たな仮説モデルの構築の必要性を示唆している。

【目的】

本課題では、実験データの背後にあるメカニズムを説明する新たな仮説モデルを提唱することを目的とする。モデルの基本的な仕様は RCAI 免疫発生研究チーム河本宏先生が作成し、その仕様に沿ったシミュレーションモデルの構築を担当する。モデルは個々の細胞が Heterogeneous な環境の影響を受けながら増殖分化するという仕様を含むため、場の影響を考慮したシミュレーション手法が必要である。そこで、本課題ではモンテカルロアルゴリズムを用いて理論モデルの計算機への実装を行う。どのような環境条件が実験データをよく説明し得るかを網羅的に調べる必要があり、かつ、各々の環境条件下においても幹細胞の初期位置、ランダム性の影響を考慮する必要がある。前年度、一般利用において結果は得られているので、今年度は論文投稿後の査読者からのコメントに対応する際に用いることを想定している。

2. 具体的な利用内容、計算方法

骨芽内の適当な領域を考え、その中に配置された造血幹細胞の増殖分化パターンをモンテカルロシミュレーションで調べる (図 1)。シミュレーション平面としては、1つの造血幹細胞から作られるクローンの広がりをも十分に含む必要があるため、図 2 に示されるように 30mm×30mm と設定し、0.02mm×0.02mm の格子に区切る。幹細胞の直径を約 0.02mm と仮定すると、格子上に配置された幹細胞やそのクローンは格子に沿って拡散しながら、増殖分化を行う。

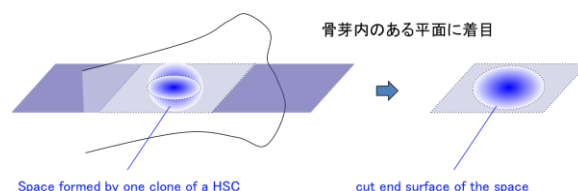


図 1 骨芽内の平面

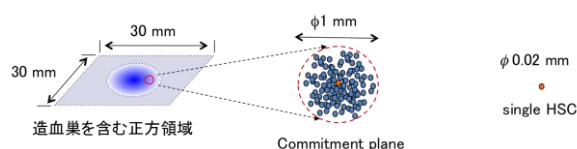


図 2 シミュレーション平面の仕様

モンテカルロアルゴリズムとして、Hybrid Null-Event Monte Carlo Algorithm を採用する [1]。以下にシミュレーションの仕様をまとめる。

【固定の仕様】

格子数 : 1500×1500 個

幹細胞数 : 1 個

分裂速度 : 8~12 時間に 1 回

拡散速度 : 10 分間に 20μm 移動

【調べるべき条件】

①増殖分化に影響を与える環境条件 : 112 種類

②環境条件下における幹細胞の初期配置 : 100 カ所

③ある環境条件、初期位置から得られる結果の再現性：100 試行

④ある環境条件から得られる系列決定パターンのヒストグラム生成：256 試行

このとき、本研究では、

$$\textcircled{1} \times \textcircled{2} \times \textcircled{3} + \textcircled{1} \times \textcircled{4} = 1,148,672 \text{ 試行}$$

のモンテカルロシミュレーションを行う。

各試行の平均的な実行時間は約 4 時間である。

実際には、前年度、一般利用において結果は得られているので、今年度は論文投稿後の査読者からのコメントに対応する際に用いることを想定している。

3. 結果

112 種類の環境条件を作り（図 3）、それぞれの中で一定のサイズのクローンをいろいろな場所で多数分化させるシミュレーションを行い、どのようなクローンタイプが現われるかを比較した。その結果、17 個の環境条件において、現実のデータと良く似たヒストグラムパターンがみられた（図 4 は結果の抜粋）。特にそのうちの一つは、臨床データと非常に良く似たヒストグラムパターンとなった。

すなわち、臨床の症例から得られた一見不可解なデータは、系列決定環境の微小なモザイク性を反映していると解釈することが可能であることが示された。

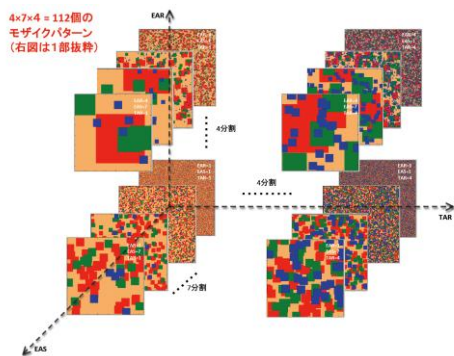


図 3 112 種類の環境条件

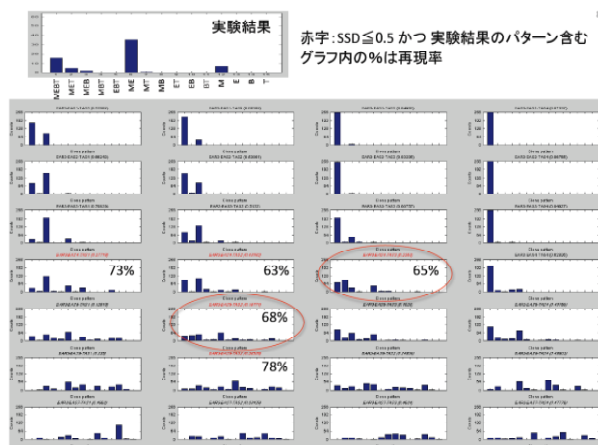


図 4 網羅的なシミュレーション結果（抜粋）

4. 今後の計画・展望

今回のモデルでは、造血動態の一部を反映させたにすぎない。造血幹細胞自身の自己複製によるクローンの拡大、移住による造血巣の拡大などは加味されていない。従って、本課題で構築したモンテカルロシミュレータに仕様を追加することで、それらの評価も可能となる。

5. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況（どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか）や、継続して利用する際に行う具体的な内容

Stem Cell に採択された（2013 年 1 月公開）。これまでの、査読対応しかできなかったが、次年度から、上記 4 で示した展開を行う予定である。

平成 24 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

Katagiri T*, Kawamoto H*, Nakakuki T*, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S, "Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages", *Stem Cells*, 31(3), 536-546, 2013

*contributed equally to this article