

## 形と皮膚疾患をつなぐ数理皮膚医学

李 聖林<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>京都大学高等研究院, <sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科

e-mail: lee.seirin.2c@kyoto-u.ac.jp

一般に皮膚疾患は皮疹という体全体に「目に見える情報」を表しながら、その現象をもたらす生体内での過程は主に皮膚生検によるある一時点における断片的情報しか得られない。また、蕁麻疹のようにヒト特有に発症する疾患は動物モデルによる解析ができず、in vitroでの実験と限られた臨床データに基づいて病態を推測する必要がある。本講演では、「皮膚に現れる皮疹の形」と全く見えない世界である「生体内の分子・細胞レベルの動態」を数学でつなぎ、これまでの限界を克服する数理科学と臨床皮膚医学の融合による新しいアプローチを提案する[1, 2, 3]。また、数理皮膚医学の創出に向けた挑戦について、応用数学会の若手研究者らと共有できると嬉しい。

### 参考文献

- [1] S. Seirin-Lee\*, Y. Yanase, S. Takahagi, M. Hide\*, Multifarious Eruptions of Urticaria Solved by A Simple Mathematical Equation. PLOS Computational Biology (2020)16(1): e1007590
- [2] S. Seirin-Lee\*, D. Matsubara, Y. Yanase, T. Kunieda, S. Takahagi\*, M. Hide, athematical-based morphological classification of skin eruptions corresponding to the pathophysiological state of chronic spontaneous urticaria (2023) Communications Medicine, 3,171, <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00404-8>
- [3] S. Seirin-Lee\*, S. Takahagi, M. Hide , Pathophysiological Mechanisms of the Onset, Development, and Disappearance Phases of Skin Eruptions in Chronic Spontaneous Urticaria,(2023) MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2023.11.11.23298424>

# データ科学・数理科学を活用する機能性分子の設計 再生医療への応用

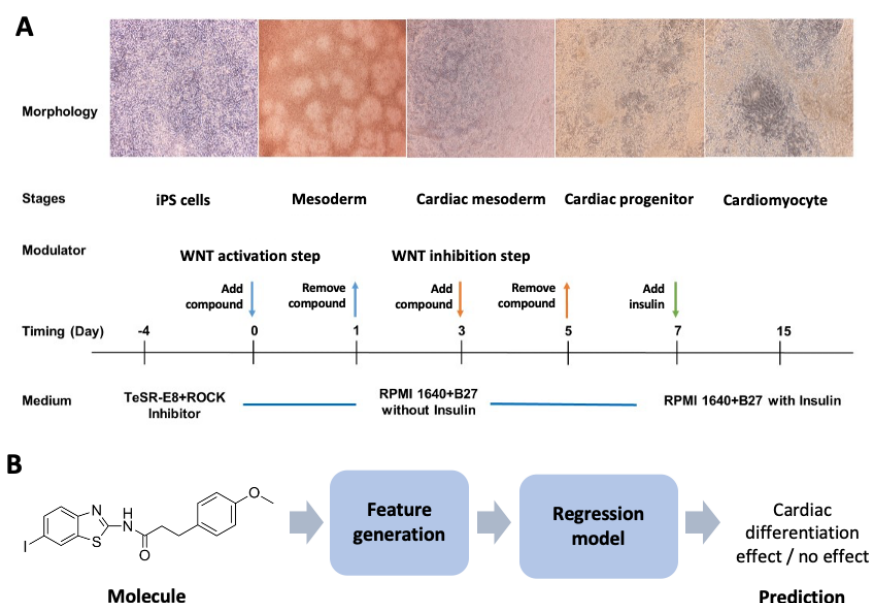
Packwood Danel<sup>1</sup><sup>1</sup> 京都大学 高等研究院・物質—細胞統合システム拠点 (iCeMS)

e-mail: dpackwood@icems.kyoto-u.ac.jp

## 1 概要

多能性幹細胞は、特定の分化誘導プロセスの下であらゆる組織に分化する可能性がある。2006 年に誘導多能性幹 (iPS) 細胞が発見されて以来、多くの分化誘導プロセスが開発され、多くの細胞タイプが生成できるようになった。デジタル化が進む時代において、データ科学と数理科学がさらなる発展を促進できるかが課題になる。

図 1 では、心筋細胞への分化誘導プロセスを示す。この分化誘導プロセスでは、iPS 細胞が中胚葉、心臓中胚葉、心臓前駆細胞へと段階的に分化し、最終的に心筋細胞が得られる。WNT 活性化ステップと WNT 阻害ステップは特に重要であり、特定の有機化学化合物によって WNT シグナル伝達経路を調節することが含まれる。WNT シグナル伝達経路は、細胞表面の受容体タンパク質を通じて細胞外の情報を細胞内に伝達する。しかし、WNT シグナル伝達経路を調節できる化合物をどうやって設定するかは不明である。



**図 1** (A) 心臓分化への誘導プロセスの代表的例。上段は組織の光学顕微鏡画像である。3 段目は iPS 培養に添加された化学物質を示しており、矢印の下に化合物の添加・除去のタイミングを示す。下段は細胞成長培地の組成を示す。(B) WNT 阻害ステップで使用される化合物の心臓分化効果を予測するためのスキーム。

幹細胞分野においてデータ科学・数理科学の事例が少ない。光学顕微鏡画像による細胞の状態を認識するための機械学習モデルのいくつかが発表された。心筋細胞の場合、カルシウム

ム過渡信号・組織収縮プロファイル・顕微鏡画像を使用して細胞の成熟度を分類するためのモデルもある。回帰モデルを用いて分化誘導プロセスに利用できる化合物を発見する研究事例はない。

本研究では、小規模の化合物スクリーニングデータによる回帰モデルを開発し、WNT 阻害ステップで利用できる有機化合物を設定することに成功した。この回帰モデルでは、化合物の分子形状・親水性の情報に基づく新しい記述子を利用し、少ない学習データ点に関わらず高い予測力を達成する（図 2）。過学習を検証するために新しい感度分析を開発・利用した。回帰モデルで得られた有機化合物を最終的に合成して、iPS 細胞実験で WNT 阻害ステップで利用できると確認した。

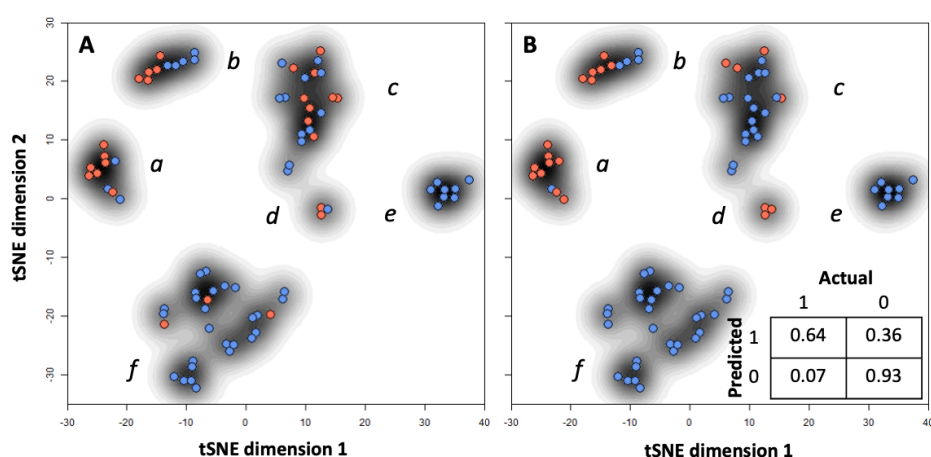


図 2 (A) tSNE 法を用いた学習データのプロット。点は化合物に対応する。青（赤）の点は WNT 阻害ステップで効果ある（ない）ことを示す。黒いところはカーネル密度推定で得られるデータ分布を示す。クラスターは a-f で指定される。(B) A と同様で、点の色は回帰モデルの予測に対応する。混同行列が下右に示される。

謝辞 JSPS 科研費国際共同研究加速基金（国際共同研究教科（B））20KK0160

# 放射線と抗がん剤併用医療の多細胞応答数理シミュレーション

梅垣 俊仁<sup>1</sup>, 宮島 拓也<sup>1</sup>, 森泉 寿士<sup>2</sup>, 武川 睦寛<sup>2</sup>, 鈴木 貴<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 大阪大学数理データ科学教育研究センター, <sup>2</sup> 東京大学医科学研究所

e-mail: umegaki@sigmath.es.osaka-u.ac.jp

## 1 概要

がん細胞は、正常細胞では増殖停止する高密度条件下でも増殖を続けられることが実験で知られている。そこで、細胞密度に依存し応答特性が変化する JNK 経路モデルと、分裂・成長する細胞の接着・反発・摩擦を分子動力学 (MD) 法で再現した多細胞モデルとを連成させ、生命動態を反映したモデルを構築した。正常細胞とがん細胞の細胞密度依存的数理モデルを構築し、がん細胞がストレス耐性を得ることを定量的に示した。このモデルは放射線照射等のストレス刺激や、投薬タイミングを併用したがん治療の設計を目指すものである。

## 2 序論

最近、癌や神経変性疾患におけるキナーゼ活性の調節メカニズムを明らかにするために、三大 MAPK カスケード (ERK、p38、JNK) と AKT シグナルのフィードバックおよびクロストークの動的モデルが開発された [1]。紫外線 (UV) ストレスが不均一な細胞に加えられると、生存率が向上することが実験的に報告されており、JNK と p38 間のクロストークが炎症およびストレス応答における重要な調節メカニズムとして注目されている [2]。Hippo 経路は細胞接触や機械的刺激を感知し、臓器サイズの制御や細胞分化に関与し、強力な腫瘍抑制遺伝子としても知られている [3]。最近では、Hippo 経路が抗癌薬や再生医療の分子標的としても注目されてる [3]。腫瘍の進化初期段階に焦点を当てた細胞動態の原理を解明するため、細胞の弾性や接着性、細胞の誕生や休眠を考慮した三次元の腫瘍浸潤シミュレーションが行われた [4]。本研究では、細胞のストレス応答メカニズムと多細胞相互作用 [5] を明らかにし制御するために、Hippo-JNK 経路の反応方程式と細胞分裂・成長を説明する分子動力学 (MD)[6] を結びつけた多細胞シミュレーションを報告する。正常細胞と癌細胞のストレス応答の違いによって、異種組織レベルでの生存と休眠の時空間パターンが形成される。これにより、薬物投与や放射線照射などの物理的治療による制御手段を数理的に探求する。

## 3 Hippo-JNK 経路および接着、反発、摩擦を考慮した多細胞 MD モデル

多細胞 MD を用いた細胞間相互作用モデルについて説明する。細胞の運動を記述するために、接着、反発、摩擦といった外的要因を運動方程式に追加した。また、細胞密度に基づく Hippo 経路の活性化/非活性化をモデルに組み込んだ。MD と反応方程式を結びつけて多細胞の時間発展を計算し、細胞成長や分裂の要因を組み込んだモデルを構築した。初期の分子濃度を設定し、薬物投与や放射線療法を想定した様々なリン酸化速度やストレス刺激に対する時間発展を計算した。

## 4 数値評価

### 4.1 細胞の生存または休眠の閾値

細胞が生存しているか休眠しているかを、リン酸化 JNK や核内 YAP/TAZ と閾値を比較することで判別する。

## 4.2 癌細胞と正常細胞のモデル

正常細胞と癌細胞で異なる閾値や、リン酸化の反応速度を用いることで、物理的治療の効果を評価する。

## 4.3 刺激強度やリン酸化速度を変化させた多細胞の時間発展

ストレス刺激やリン酸化速度を変化させ、正常細胞と癌細胞の増殖と休眠の時間発展を計算し癌細胞の死亡率が正常細胞よりも高くなる時間発展パターンを探索した。

## 5 結論

本研究では、Hippo-JNK 経路と細胞動態を統合した多細胞シミュレーションモデルを用いて、細胞のストレス応答メカニズムとその調整方法を探求した。モデルの構築により、正常細胞と癌細胞の応答の違いや細胞成長と分裂のダイナミクスを明らかにし、ストレス刺激に対する細胞の挙動を詳細に解析した。具体的には、正常細胞と癌細胞で異なる応答パターンが観察され、ストレス刺激が細胞の生存率や休眠に与える影響が示された。将来的には、薬物投与や放射線療法のタイミングを予測し、副作用の少ない癌治療方法を実現するための基盤として、より現実的なモデルを構築することが期待される。

## 参考文献

- [1] D. Fey, D. Croucher, W. Kolch and B. Kholodenko, Crosstalk and signaling switches in mitogen-activated protein kinase cascades, *Frontiers in Physiology* 3, 355, 2012.
- [2] H. Miura, Y. Kondo, M. Matsuda, K. Aoki, Cell-to-Cell Heterogeneity in p38-Mediated Cross-Inhibition of JNK Causes Stochastic Cell Death, *CELL REPORT* 24, 2658-2668, 2018.
- [3] 西尾美希, Hippo 経路とその破綻疾患, *ファルマシア* 52, 10, 2016.
- [4] A. Malmi-Kakkada, X. Li, H. Samanta, S. Sinha, and D. Thirumalai, Cell Growth Rate Dictates the Onset of Glass to Fluidlike Transition and Long Time Superdiffusion in an Evolving Cell Colony, *Physical Review X* 8, 021025, 2018.
- [5] C. Furse, D. Chsdtensen, and C. Durney, *Basic introduction to Bioelectromagnetics*, 2nd Edition, CRC Press, 2009.
- [6] 計算物理学入門, ハーベイ・ゴールド, ジャン・トボチニク 著, 鈴木増雄 監訳, 溜渕継博 監訳, 石川正勝, 宮島佐介 訳, ピアソン・エデュケーション, 2000.12.

# シングルセルRNA-Seq解析による家族性大腸腺腫症治療薬の探索

野島 陽水<sup>1</sup>, 八尾 良司<sup>2</sup>, 鈴木 貴<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪大学 数理・データ科学教育研究センター, <sup>2</sup>公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞生物部

e-mail: nojima.yosui.mmds@osaka-u.ac.jp

## 1 概要

家族性大腸腺腫症 (FAP) は、大腸の多発性腺腫を主徴とする遺伝性の疾患である。腺腫には比較的良性なものが存在するが、その一部は悪性腺腫となり癌化し、癌化した細胞の一部は既存の抗がん剤に対して抵抗性を示す。我々は、良性腺腫と悪性腺腫および正常組織由来のオルガノイドを用いて single-cell RNA Sequencing (scRNA-Seq) 解析を行い、機械学習を用いて悪性腺腫オルガノイド中の薬剤抵抗性細胞集団を特定した。更に、公共データを用いて抵抗性細胞に有効な薬剤を探索し、実験によりその有効性を検証した。

## 2 序論

大腸がん (Colorectal Cancer; CRC) の発症には、APC 遺伝子の不活化が初期イベントとして重要である。家族性大腸腺腫症 (Familial Adenomatous Polyposis; FAP) は、大腸に多数の腺腫が発生し、高い CRC リスクを伴う遺伝性症候群で、APC 遺伝子の常染色体優性遺伝による変異が原因であり、FAP の発がん発症メカニズムは、散发性 CRC のメカニズムと一致している。

我々はこれまで FAP 患者から樹立した良性腫瘍、悪性腫瘍由来のオルガノイド培養システムを用いて、抗がん剤の薬効を評価した[1]。その結果、悪性腫瘍由来のオルガノイドは MEK 阻害剤である trametinib に対して耐性があることがわかった。がん組織には、薬剤耐性細胞である drug-tolerant persister (DTP) cells が存在することが知られている[2]。本研究では、悪性腫瘍由来オルガノイド中に存在する trametinib に対する DTP cells に有効な薬剤を探索した。

## 3 結果

良性腫瘍、悪性腫瘍由来のオルガノイドに加えて散发性 CRC 患者由来の正常組織由来オルガノイドの計 3 つのサンプルにおいて、scRNA-Seq を行い、それぞれのマーカー遺伝子の発現に基づいて 9 種類の cell type をアノテーションした。このうち、腫瘍組織由来オルガノイドにユニークな 2 つの細胞クラスターが存在し、それぞれ TC1・TC2 と定義した。中でも TC1 は悪性腫瘍オルガノイドで細胞数が多く、cancer stem cell マーカー遺伝子を発現していた。続いて、公共データベースから DTP cells と non-DTP cells において scRNA-Seq を実施したデータを取得し、分類モデルを構築した。その結果、分類モデルは TC1 の約 35% を DTP cells と判定し、その他の cell type では 10% 未満であった。続いて、公共の細胞株遺伝子発現データを分類モデルに入力し、遺伝子発現パターンに基づいて細胞株を DTP cells と non-DTP cells に分類した。DTP cells と分類された細胞株に有効な薬剤を公共データベースから取得し、悪性腫瘍オルガノイドを用いて検証実験を行った。その結果、trametinib との相乗効果

が確認された。

#### 4 結論

本研究では、FAP オルガノイドに対して scRNA-Seq を実施し、公的データを用いてオルガノイド内の MEK 阻害剤(trametinib)に抵抗性を示す DTP 細胞を同定するための機械学習モデルを構築した。さらに、公的な薬剤感受性データを用いて、FAP オルガノイドの内 DTP 細胞に有効な薬剤を同定した。本研究のアプローチは、DTP 細胞を同定しそれらの細胞に有効な薬剤を提案するための新しい戦略である。

#### 参考文献

- [1] Sakahara M, Okamoto T, Oyanagi J, *et al* (2019) IFN/STAT signaling controls tumorigenesis and the drug response in colorectal cancer. *Cancer Science* 110:1293-1305
- [2] Dhanyamraju PK, Schell TD, Amin S, Robertson GP (2022) Drug-Tolerant Persister Cells in Cancer Therapy Resistance. *Cancer Research* 82:2503-2514