

The Mathematical Modeling and Simulation of GADD45 β -MTK1

Nuha Loling Othman¹, Hisashi Moriizumi^{2,3}

¹The University of Osaka, ²The University of Tokyo, ³Cambridge University
e-mail : othman.nuha.es@osaka-u.ac.jp

1 Introduction

A mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways is activated by a specific MAPK kinase (MAPKK) through phosphorylation of conserved threonine or serine residues in MAPK. While MAPKK is activated and phosphorylated by MAPK kinase kinase MAPKKK[1]. The extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK) are a family belongs to mitogen-activated protein kinase (MAPK) family. The role of ERK signaling plays a crucial role in cancer development including tumor invasion, metastasis and, tumor cell migration where ERK are frequently observed in various cancers. The activation of ERK promotes malignant transformation and tumorigenesis in most immortalized and cancer cells. Currently, we are investigating the physiological significance of the multi-step activation mechanism of MTK1 which is a stress- responsive of MAPKKK. MTK1 activated and binds to GADD45 β serves as a key mediator of p38/JNK activation induced by oncogenic ERK signaling[4]. Based on these ERK signaling pathways, we build our mathematical model and simulation.

2 Formulation

We built the model by considering the proteins of MTK1, GADD45 β , ERK, and EGR1. Then we consider four conditions to see the relation between GADD45 β and active MTK1, GADD45 β and reaction between GADD45 β -MTK1, active MTK1, and reaction between GADD45 β -MTK1:

$$\begin{aligned}
 \frac{dX_1}{dt} &= -b_0X_1 \\
 \frac{dX_2}{dt} &= a_4X_6 - b_1X_2 - a_2X_2X_3 + b_2X_4 \\
 \frac{dX_3}{dt} &= -a_2X_2X_3 + b_2X_4 \\
 \frac{dX_4}{dt} &= a_2X_2X_3 - b_2X_4 - a_3X_4^2 + 2b_3X_5 \\
 \frac{dX_5}{dt} &= \frac{1}{2}a_3X_4^2 - b_3X_5 \\
 \frac{dX_6}{dt} &= a_1X_1 - b_4X_6
 \end{aligned} \tag{1}$$

3 Results

As a result, it is suggested that the multi-step activation of MTK1 not only introduces a time delay but also acts as a selective filter. It triggers cell death only in response to sustain the ERK signaling such as in cancer cells, while preventing unnecessary activation of normal cell with ERK transient signaling.

References

- [1] Takekawa, Mutsuhiro, and Haruo Saito. "A family of stress-inducible GADD45-like proteins mediate activation of the stress-responsive MTK1/MEKK4 MAPKKK." *Cell* 95.4 (1998): 521-530.
- [2] Miyake, Zenshi, et al. "Activation of MTK1/MEKK4 by GADD45 through induced NC dissociation and dimerization-mediated trans autophosphorylation of the MTK1 kinase domain." *Molecular and cellular biology* 27.7 (2007): 2765-2776.
- [3] Salvador, Jesús M., Joshua D. Brown-Clay, and Albert J. Fornace Jr. "Gadd45 in stress signaling, cell cycle control, and apoptosis." *Gadd45 stress sensor genes* (2013): 1-19.
- [4] Kawataki, Saeko, et al. "GADD45 β - MTK1 signaling axis mediates oncogenic stress - induced activation of the p38 and JNK pathways." *Cancer Science* 116.1 (2025): 128-142.

血流分布の自動調節を可能にするマルチスケール血液循環モデル

A multi-scale blood circulation model with autoregulation of flow distribution

Jiawei Liu¹, Hiroshi Suito¹

¹ Advanced Institute for Materials Research, Tohoku University, Sendai, Japan
e-mail: liu.jiawei.e2@tohoku.ac.jp

1 Introduction

The cerebral vasculature constitutes a complex hierarchical network, spanning from large blood vessels connected to the heart (on the order of centimeters) to microvasculature with diameters in the micrometer range, such as arterioles and venules. Blood flow in these vessels are typically simulated using one-dimensional (1D) and zero-dimensional (0D) models, respectively. Although such models can efficiently capture flow and pressure variations, they neglect the effects of physiological autoregulation mechanism on the flow redistribution and directionality across the vessel network. In this study, we developed a multi-scale cardio-cerebrovascular model coupled with autoregulation mechanisms to investigate the effects of different cardiac output from the heart–pulmonary circulation and vascular network structures on the blood circulation, such as cerebral hypoperfusion after the bypass surgeries.

2 Mathematical Models

First, the cerebral autoregulation mechanism considered in this study is based on a 0D network representation of the arterial system, in which each blood vessel is characterized by viscous resistance. To account for flow autoregulation under systemic blood pressure fluctuations, Poiseuille's law is applied to relate the flow rate Q through a vessel segment to the pressure drop ΔP across it[1, 2]:

$$\frac{\Delta P_{ij}}{Q_{ij}} = R_{ij} = \frac{8\mu l_{ij}}{\pi r_{ij}^4}. \quad (1)$$

Here, μ denotes the blood viscosity, and l_{ij} , r_{ij} , and R_{ij} respectively represent the length, radius, and resistance of the vessel segment connecting the nodes i and j . Under the assumptions of fully developed laminar flow and the mass conservation at each junction node, the steady-state pressure and flow distribution across the entire vascular network can be formulated as a system of linear equations:

$$\begin{bmatrix} \sum_n R_{11}^{-1} & -R_{12}^{-1} & \cdots & -R_{1n}^{-1} \\ -R_{21}^{-1} & \sum_n R_{22}^{-1} & \cdots & -R_{2n}^{-1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -R_{(n-1)1}^{-1} & \cdots & \cdots & -R_{(n-1)n}^{-1} \\ -R_{n1}^{-1} & \cdots & \cdots & \sum_n R_{nn}^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} P_{inlet} \\ P_2 \\ \vdots \\ P_{n-1} \\ \frac{P_{outlet}}{Q_{inlet}} \\ Q_{outlet} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q_{inlet} \\ Q_2 \\ \vdots \\ Q_{n-1} \\ \frac{Q_{outlet}}{P_{inlet}} \\ P_{outlet} \end{bmatrix}. \quad (2)$$

This system is solved iteratively based on the boundary conditions specified at the inlet and outlet. The inlet flow rate and pressure (Q_{inlet} , P_{inlet}) are provided by a time-dependent heart–pulmonary model[1]:

$$\frac{dQ_{inlet}}{dt} = \frac{P_{lv} - P_{inlet} - R_{av}Q_{av} - B_{av}Q_{av}|Q_{av}|}{L_{av}} \times D_{av}(P_{lv}, P_{inlet}) \quad \text{with} \quad D_{av}(P_{lv}, P_{inlet}) = \begin{cases} 1 & P_{lv} > P_{inlet} \\ 0 & P_{lv} \leq P_{inlet} \end{cases}.$$

Here, L_{av} , R_{av} , and B_{av} signify the coefficients for inertial terms, viscous losses, and Bernoulli resistance, respectively. The subscript lv refers to the left ventricle, and *inlet* corresponds to the aorta in this model.

Moreover, the outlet values (Q_{outlet} , P_{outlet}) are iteratively adjusted by Eq.(1) and local autoregulation mechanisms. At each iteration k , the terminal pressure P_{outlet} is updated as follows[2]:

$$\left[\frac{P_{outlet,k} - P_v - Q_{outlet,k} R_v}{Q_{outlet,k}} \right] \cdot \left[C_{a,k} (P_{outlet,k} - 2P_{ic} + P_v + Q_{outlet,k} R_v) - C_{a,0} (2P_{outlet,k} - 2P_{ic} - Q_{outlet,0} R_{sa}) \right]^2 + 2V_{sa}^2 - 4R_{sa,0} V_{sa}^2 = 0.$$

Here, the subscripts v , ic , and sa denote the venous, intracranial, and small artery terms, respectively. $C_{a,k}$ is the arteriolar compliance, and iteration $k = 0$ indicates the values under baseline conditions.

Next, each vessel is modeled as a 1D compliant tube, and the temporal evolutions of flow rate and pressure are resolved along its length. The global steady-state solution from the 0D resistance-based vascular network (Eq.(2)) provides the directional flow at each segment as boundary condition for the 1D model. The well-established equations of conservation of mass and momentum are represented as[1]:

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + f = 0 \quad \text{with} \quad P(x,t) = P_e + P_0 + K \left(\sqrt{\frac{A(x,t)}{A(x,0)}} - 1 \right), \quad (3)$$

where t denotes the time and x the axial coordinate along the vessel. The variables $A(x, t)$, $Q(x, t)$, and $P(x, t)$ respectively represent the cross-sectional area, the flow rate, and the average pressure over a cross-section. The term f is the friction force per unit length, ρ is the blood density, and K is the stiffness coefficient of the vessel wall. P_e and P_0 respectively stand for the external and reference pressures.

Finally, based on the cerebrovasculature model proposed in [3], which reconstructs coarse- and fine-scale vasculatures from CT images and forms complex pathways over the cerebral surface, the network simulation based on the 1D formulation can be applied to a realistic vascular network structure.

3 Summary

The proposed multi-scale model coupling autoregulation mechanisms captures both steady-state flow redistribution and pressure-flow propagation throughout the arterial network, offering a comprehensive description of cerebral hemodynamics. In this talk, we'll present a more detailed theoretical framework, and demonstrate several comparative results through a series of animated visualizations.

Acknowledgements This work is supported by JST [Moonshot R&D] [Grant No.JPMJMS2023].

References

- [1] L. Formaggia, A. Quarteroni, and A. Veneziani, Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system[M], Springer Science & Business Media, 2010.
- [2] F. K. McConnell and S. Payne, The Dual Role of Cerebral Autoregulation and Collateral Flow in the Circle of Willis After Major Vessel Occlusion, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 64, No. 8, pp. 1790–1800, 2017.
- [3] S. Ii, H. Kitade, S. Ishida, Y. Imai, Y. Watanabe, and S. Wada, Multiscale Modeling of Human Cerebrovasculature: A Hybrid Approach Using Image-Based Geometry and a Mathematical Algorithm, PLOS Computational Biology, Vol. 16, No. 6, e1007943, 2020.

腫瘍関連自己抗体を用いた食道がん診断モデルの開発

Development of diagnostic models for esophageal cancer through the integration of machine learning and tumor-associated autoantibodies

野島 陽水 (Yosui Nojima)¹, 白鳥 史明 (Fumiaki Shiratori)², 島田 英昭 (Hideaki Shimada)²

¹大阪大学 数理・データ科学教育研究センター (The University of Osaka), ²東邦大学大学院 消化器外科学講座 (Department of Surgery, Toho University)

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

1 概要

腫瘍関連抗体 (Tumor-Associated Antibodies; TAAs) は、がんに対する液性免疫反応により産生される自己抗体である。本研究では、食道がん患者 339 名と健常者 152 名において血清中の TAAs を測定し、これを用いて食道がんを分類するモデルを構築した。その結果、特異度 95%以上を条件に設定した場合、感度は 42%であった。これは、これまでの TAAs による診断精度よりも高い精度であり、今後の症例拡充により更なる精度向上が期待される。

【背景・目的】

腫瘍関連抗体 (Tumor-Associated Antibodies; TAAs) は、がんに対する液性免疫反応により産生される自己抗体である。TAAs の中でも p53 抗体は、食道癌・大腸癌・乳癌の体外診断薬として保険収載されているが、食道癌において p53 抗体単独の感度は 25%であり、いまだ多くの癌患者を見逃している (1)。しかし、この精度を上回る TAAs はなく、また複数の TAAs を組み合わせ、カットオフ値による古典的手法で診断した場合も劇的な精度向上には至っていない (2)。一方、近年医学・生命科学研究分野で注目されている機械学習 (Machine learning; ML) は、膨大で複雑なデータから効率よくパターンを認識するために開発されてきた背景があり、TAAs による食道がんの診断には ML によるアプローチが有効と思われる。

【材料と方法】

先行研究において、10 コホートから様々なステージの食道がん患者 339 症例と 2 コホートから健常者 152 症例の血清を収集し、6 種類の TAAs (p53 抗体, c-Myc 抗体, NY-ESO-1 抗体, p62 抗体, Ra1A 抗体, Sui1 抗体) 量を ELISA 法で測定した。本研究では、これらのデータを活用して ML モデルを構築した。具体的には、10 コホートのうち、食道がん 2 コホート (176 症例) と健常者 1 コホート (74 症例) を訓練データとし、残りをテストデータとした。ただし、訓練データは不均衡データであるため、Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE) を用いて均衡データとし、続いて、TAAs ごとに平均値と標本標準偏差を算出し、標準化を行った。モデル構築では、R パッケージの caret (version 6.0-90) を用いて、svmLinear、svmRadial、rf、xgbTree、nnet を採用し、がんと健常者を判別する分類モデルを構築した。交差検証は、5-fold cross validation で行った。分類モデルから出力される確率について、特異度が 95%以上となるよう閾値を設定した。テストデータは、訓練データの平均値と標本標

標準偏差を用いて TAAs ごとに標準化した後に同じ閾値を用いて、感度・特異度を算出した。

【結果】

テストデータにおける各モデルの感度・特異度は、svmLinear：感度 42%，特異度 95%、svmRadial：感度 32%，特異度 99%、rf：感度 100%，特異度 0%、xgbTree：感度 95%，特異度 10%、nnet：感度 50%，特異度 92%であった。また、テストコホートのうち 20 症例以上あるコホートの標準偏差はいずれも 10%未満であった。また、テストコホートについて、ステージⅠの感度は約 30%であり、その後ステージが進むにつれて上昇し、ステージⅣでは約 60%であった。

【考察】

svmLinear で構築した分類モデルは、特異度 95%を維持しつつ先行研究で報告した各 TAAs 単独の感度よりも高い精度であった。また、コホート間の感度のばらつきも小さかった。今後、更に症例を増やし、訓練データを拡充することで一層の精度向上が期待される。

【文献】

- (1).T. Suzuki, *et al.*, Clinical impact of preoperative serum p53 antibody titers in 1487 patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma: a multi-institutional study, 18(1):65-71, *Esophagus*, 2021
- (2).F. Shiratori, *et al.*, Prognostic significance of six autoantibodies in esophageal squamous cell carcinoma: A prospective multi-institutional study, doi:10.1002/ags3.12910, *Annals of Gastroenterological Surgery*, 2025

炎症性腸疾患に対する最適な生物学的製剤選択モデル

Selection of optimal biological agent treatment for inflammatory bowel disease

朝倉 暢彦 (Nobuhiko Asakura)¹, 良原 丈夫 (Takeo Yoshihara)², 左近 太佑 (Daisuke Sakon)³, 三善 英知 (Eiji Miyoshi)³

¹ 大阪大学数理・データ科学教育研究センター, ² 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

³ 大阪大学大学院医学系研究科生体病態情報科学講座

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

1 概要

近年、潰瘍性大腸炎（UC）やクローン病（CD）に代表される炎症性腸疾患（IBD）の先進治療として、様々な作用機序をもつ生物学的製剤および低分子 JAK 阻害剤が利用されるようになってきている。しかし、どの患者にどの薬剤を用いるのが最適な治療効果をもたらすかという知見は確立されていない。本研究では IBD の血清バイオマーカーであるロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン（LRG）[1] とフコシル化プロハプトグロビン（Fuc-proHp）[2] の分泌量から治療に最適な生物学的製剤を選択する数理モデルを構築し、その有効性について検討した。

2 血清バイオマーカーの特性

UC・CD 患者の保存血清を用いて CRP, LRG, Fuc-proHp を測定し、主成分分析を実施したところ、バイプロット上で CRP・LRG と Fuc-proHp は直交し両者の分泌の機序が異なることが示唆された（図 1）。さらに LRG と Fuc-proHp の分泌に関して、IBD の組織 RNA-seq の公共データ（GSE193677）を用いて関係する遺伝子（LRG1 と HP）の発現量を検討した。その結果、LRG1 は健常者コントロールに比べて非炎症組織および炎症組織で発現量が有意に高いが、非炎症組織および炎症組織の間では有意な差はなかった。一方、HP では健常者コントロールと非炎症組織に比べて炎症組織で発現量が有意に高いが、コントロールと非炎症組織の間では有意な差はなかった。以上より、LRG1 は IBD の病態、HP は炎症状態を反映していることが示唆された。

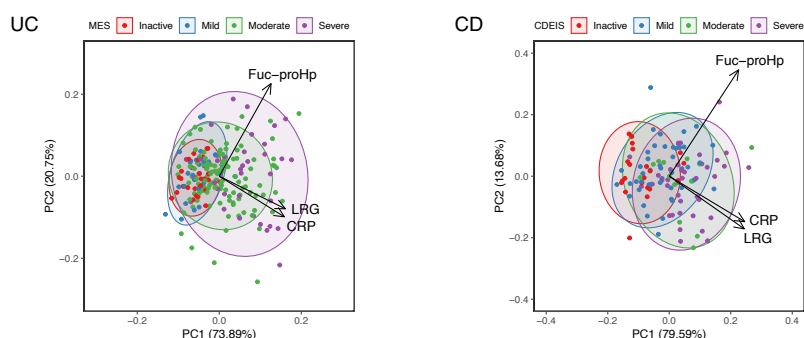


図 1. 血清バイオマーカーの主成分分析。内視鏡重症度毎に誤差楕円を描画。

3 血清バイオマーカーによる生物学的製剤の最適選択

血清バイオマーカー分泌量（LRG, Fuc-proHp）と治療に用いた阻害剤（Inhibitor: Anti-TNF（TNF- α 阻害剤）, Anti-IL12/23（IL-12/23p40 阻害剤）, JAKi（JAK 阻害剤）, Anti-integrin（イ

ンテグリン阻害剤). Anti-integrin をベースラインとしたダミー変数) に加え, バイオマーカー分泌量と阻害剤の交互作用を説明変数として取り入れ, 阻害剤投与の 8 週間後の寛解の有無 (Outcome: Failure: 非奏功, Success: 奏功) を予測する以下のロジスティック回帰モデルを構築した.

$$\ln \frac{\lambda}{1-\lambda} = \beta_0 + \beta_1 \text{LRG} + \beta_2 \text{Fuc-proHp} + \beta_3 \text{Inhibitor} \\ + \beta_4 \text{LRG} \times \text{Inhibitor} + \beta_5 \text{Fuc-proHp} \times \text{Inhibitor}$$

ここで λ は奏功確率である. さらに, このモデルから, 阻害剤毎に LRG と proHp の分泌量から奏功確率を予測する周辺モデルを 4 つ構成し, 特定の LRG と proHp の分泌量に対して最大の奏功確率を与える周辺モデルの阻害剤を最適な生物学的製剤とする選択モデルを構築した (図 2a).

この最適選択モデルを用いて, leave-one-out 法で実際に投与した阻害剤とモデルから選択される阻害剤が一致していた患者 (Matched) と不一致の患者 (Unmatched) に分類し, それぞれの奏効率を比較すると Matched の患者の方が有意に高い結果となった. さらに, LRG と Fuc-proHp の分泌が双方ともに平均値以下のグループを Mild (軽症), それ以外を Severe (重症) と分類して Matched と Unmatched の患者の奏効率を比較したところ, Severe の場合はさらに奏効率に有意な差があり, オッズ比にして UC で 6.63 倍, CD で 4.08 倍奏効率が高くなる結果となった (図 2b). 以上より, 本研究で構築した血清バイオマーカーの LRG と Fuc-proHp を用いた生物学的製剤選択モデルは IBD の個別化治療の確立に寄与するものと考えられる.

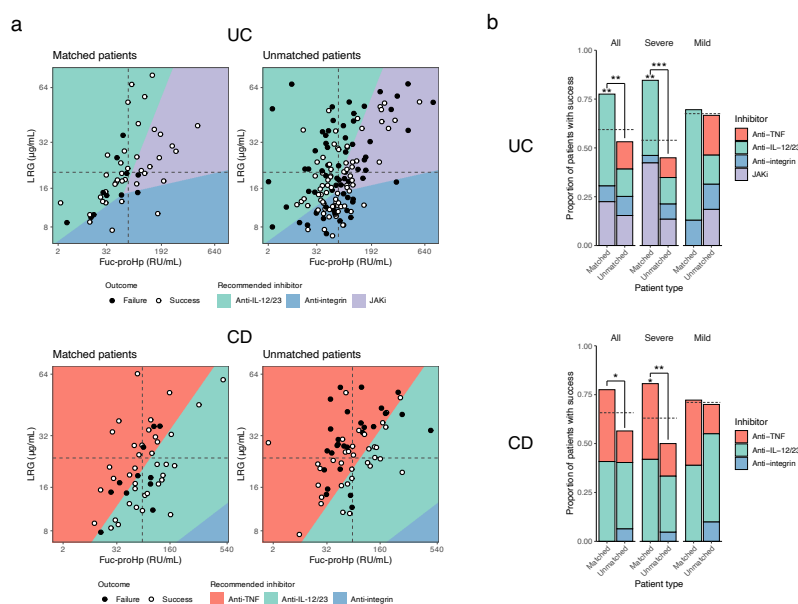


図 2. a. 最適阻害剤による LRG と Fuc-proHp 分泌量の領域の分割と寛解の有無. b. 重症度毎の奏効率

参考文献

- [1] Shinzaki et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis.11 (2017), 84–91.
- [2] Motooka et al. Detection of fucosylated haptoglobin using the 10-7G antibody as a biomarker for evaluating endoscopic remission in ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 27 (2021), 162–175.