

# 造血器腫瘍とゲノム異常を関連づける数理解析手法の開発

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学

講師 岩波 翔也

## はじめに

造血組織は、造血幹細胞により恒常的に新しい血球が産生されることで生体の血液系や免疫系を維持している。造血幹細胞は自己複製能と多分化能を有し、赤血球系・白血球系・血小板系など複数の系統に分化していく過程を通じて、末梢血の恒常性を支えている。近年、造血系において増殖に有利なドライバー変異を獲得した細胞集団がクローンとして拡大し、造血の大部分を占めることで造血器腫瘍となることが知られている。これらのクローン拡大は、必ずしも悪性腫瘍発症に直結するものではないが、特定の変異の蓄積が、後の造血器腫瘍の発症リスクを有意に高めることが報告されている。国内外においてバイオバンクが整備され、原因遺伝子が大規模集団データに基づき網羅的に同定・解析されるようになった。健康者集団のエクソーム解析からクローン性造血に関与する遺伝子変異の頻度や年齢依存性が明らかにされている。特に、造血幹細胞の競合的な増殖を考えることで、細胞増殖の数理解析モデルによって、バイオバンクにおけるクローン性造血保持者の分布の年齢推移が説明された<sup>(1)</sup>。このモデルでは、単一のドライバー変異を有するクローンの成長が相対的な増殖能に基づいた選択によって決定されると仮定し、年齢に伴うクローンサイズ分布の変化を理論的に再現している。正常な場合には、末梢血は多数の造血幹細胞から分化した細胞によって構成され、複数のクローンが造血系の維持に寄与する。しかし、クローン性造血や造血器腫瘍の状態では、ドライバー変異を獲得した造血幹細胞のクローンが増殖優位性を示し、末梢血における主要な構成割合を占めるようになる。したがって、造血幹細胞集団がどのように構成され、どのような性質をもつ増殖クローンが出現し、どのような過程で末梢血の血液細胞へと分化したかを理解することは、造血器腫瘍の動的機構を解明する上で極めて重要である。本研究では、造血系における多系統分化過程とゲノム異常の獲得過程を統合的に理解することを目的とし、数理モデルおよびシミュレーション手法の開発を行った。従来の研究は、限られたゲノム情報に基づき疾患と特定の変異との関連を明らかにするものであったが、本研究では一塩基変異、コピー数変動、染色体外DNAの出現といった多様なゲノム異常を包含し、その発生と継承の動態を造血細胞の分化過程において定量的に捉えることを目指した。まず造血系の多系統分化を記述する数理モデルを構築し、次にゲノム異常の獲得と履歴追跡を可能にするシミュレーション手法の開発を進めた。

## 結 果

まず遺伝子変異を伴わない通常の造血細胞分化過程を確率的枠組みで表現するため、有限個の造血幹細胞集団を仮定し、常微分方程式系を基盤とする確率モデルを開発した。これまでの研究で進めてきた、造血幹細胞の競合的な増殖による多系統の血球産生の数理モデル<sup>(2)</sup>をベースとして、ギレスピーアルゴリズムを導入することで、増殖能と分化能のばらつきをもつ幹細胞群による血球産生の時間発展を再現した(図1)。集団中の異なる造血幹細胞集団による複数系統の血球産生の時間変化を比較することにより、個々の幹細胞が示す分化経路の偏りや、系統特異的な寄与の時間スケールが明らかとなり、造血系の多様性と安定性がどのように両立しているかを定量的に評価できる枠組みを構築した。

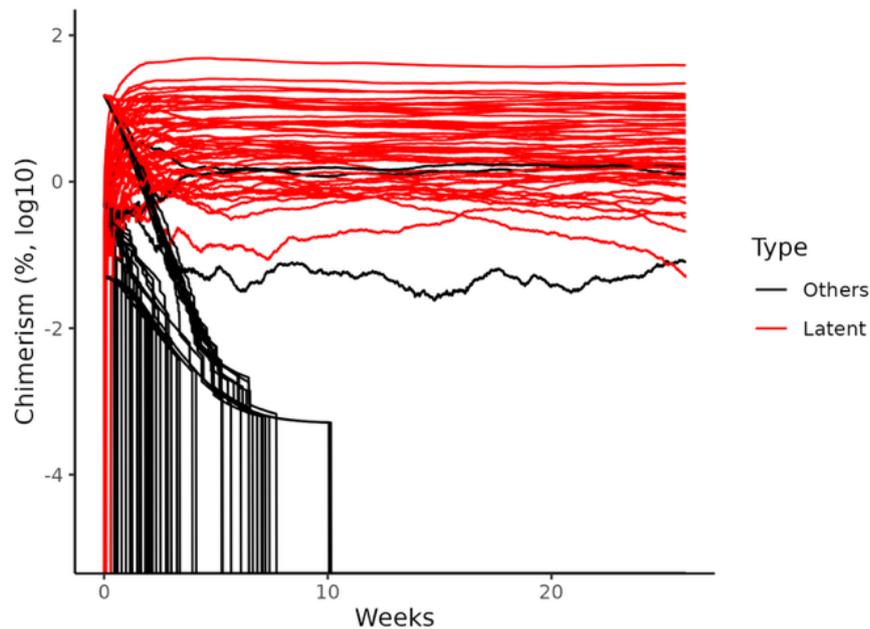


図1 性質の異なる造血幹細胞の競合的な増殖の確率シミュレーション

次に、ゲノム異常と増殖能の変化を加味しつつ、細胞分化履歴が追跡可能な個体ベースシミュレータの開発に取り組んだ。ここでは、個体ベースシミュレーションの計算負荷を軽減しつつ、ゲノム異常の履歴追跡を維持する計算手法を開発した。細胞分裂の時間発展について、親細胞の情報とゲノム異常に対応する増殖能の履歴を保持しつつ、分裂待ち時間の生成に確率性を組み込むことで、大規模な細胞集団を扱う際の演算効率を改善した。1細胞からの細胞分化の履歴を網羅的に取得し、系統解析等の種々の手法に適用可能なシミュレーションの枠組みを構築した(図2)。

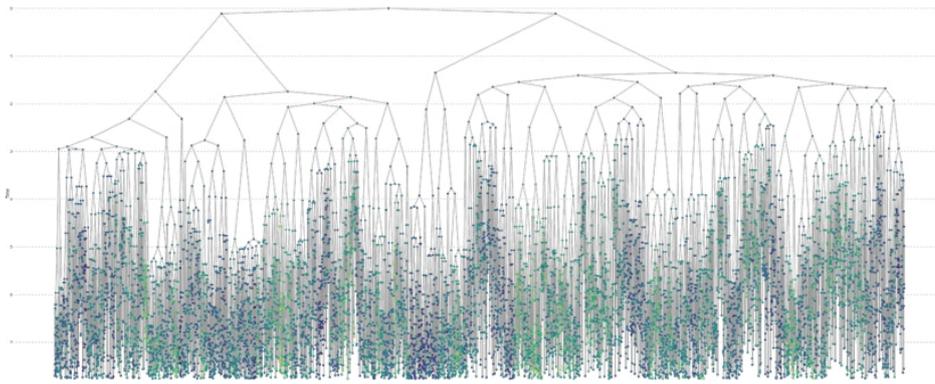


図2 細胞系統と保持するゲノムの情報の遷移を追跡可能な確率シミュレーション

## 考 察

本研究では、造血幹細胞の多系統分化過程とゲノム異常の獲得過程を統合的に理解することを目的とし、まず遺伝子変異を伴わない通常の造血を確率的枠組みで定式化した。有限個の幹細胞集団を想定した確率モデルの構築により、個々の幹細胞が有する増殖能および分化能のばらつきが、集団全体の血球産生動態にどのように寄与するかを定量的に示すことができた。特に、ギレスピーアルゴリズムを導入したことにより、連続モデルでは捉えにくい細胞数のゆらぎや確率的分化イベントの影響を精密に再現することが可能となった。この枠組みにより、複数系統の血球産生における造血幹細胞集団の多様性と恒常性維持の両立を理論的に説明し、正常造血の安定性が細胞レベルの確率的挙動に基づく統計的性質として実現されていることを示唆した。

さらに、ゲノム異常の導入を考慮した個体ベースの確率シミュレーションを開発し、造血幹細胞クローンの出現から拡大、淘汰に至るまでの過程を系譜的に追跡可能とした。本手法では、分裂時におけるゲノム異常の獲得確率を明示的に設定し、その影響が増殖能や分化バイアスに及ぼす変化をモデル内で再現できるようにした。計算効率を保ちながら、各細胞の由来や分化経路、保持する異常情報を履歴として保存できるアルゴリズムを構築したことにより、従来困難であった大規模細胞集団におけるクローン進化の動的再現が可能となった。これにより、単一のドライバー変異によるクローン拡大の速度や、複数クローン間の競合動態、さらには異常獲得時期の違いによる末梢血構成の変化を時間的に解析する基盤が確立された。

これらの成果は、造血幹細胞における確率的分化過程とクローン進化の関係を、共通の数理基盤上で記述する初の試みであり、正常造血からクローン性造血、さらには腫瘍性造血へと至る連続的な過程を理論的に理解するための道筋を示したものである。今後は、得られたシミュレーション枠組みを多系統分化モデルと統合し、赤血球系・白血球系・血小板系を含む造血系全体を同時に再現可能なモデルへと拡張する予定である。さらに、バイオバンク由来の大規模ゲノムデータと照合することで、年齢依存的なクローンサイズ分布や変異頻度の

再現・予測を行い、クローン性造血の発生リスクや造血器腫瘍への進展確率を数理的に評価することを旨とする。このようなモデル統合とデータ連携の実現により、ゲノム異常の出現順序や選択的優位性の解明に加え、個人の造血動態に基づく疾患リスク推定や予防的介入設計への応用が期待される。

## **要 約**

本研究では、造血幹細胞の多系統分化とゲノム異常の獲得過程を統合的に理解するため、数理モデルとシミュレーション手法を開発した。まず、遺伝子変異を伴わない通常の造血過程を有限個の幹細胞集団による確率モデルとして定式化し、ギレスピーアルゴリズムにより増殖能・分化能のばらつきを再現した。これにより、造血系の多様性と恒常性維持の両立を理論的に示した。さらに、ゲノム異常の導入を考慮した個体ベースモデルを構築し、クローンの出現から拡大・淘汰までを系譜的に追跡可能とした。大規模細胞集団におけるクローン進化を再現する枠組みを確立し、正常造血からクローン性造血・腫瘍性造血への連続的過程を理解する基盤を築いた。

## **文 献**

1. Heyde et al. Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. *Cell*. 184: 1348-1361.e22. 2021
2. Iwanami et al. Stable platelet production via the bypass pathway explains long-term hematopoietic stem cell reconstitution. *iScience*. Volume 28, Issue 9, 113232. 2025