

2種の確率過程を用いたがん再発の数理モデルの構築

Mathematical modeling for cancer recurrence based on two different stochastic processes

高木 舜晟¹⁾, 波江野 洋¹⁾

九州大学理学部生物学科¹⁾

Mitsuaki Takaki¹⁾, Hiroshi Haeno¹⁾

Department of biology, Faculty of science,

Kyushu University¹⁾

要旨

初発のがんを治療した後に残ってしまった前癌病変、すなわちがんの一手手前に当たる組織は、がん再発の原因となりうる。先行研究においても、がんの周辺に存在する前癌病変によって領域再発率が高まるというケースが示されている。しかし、前癌病変はがんのように識別することが容易ではないため、それを踏まえた治療方針を立てることは容易ではない。

そこで、この“まだがんではない細胞”がどれほど再発に影響を与えうるか、どのようながんにおいて再発を引き起こしやすいのかを調べるためのモデルを構築した。がん化に重要な変異を1つも持たない細胞と1つだけ持つ細胞は、正常組織として合計で一定の細胞数を保つが、変異を2つ得てがん化した細胞は、その制限を無視して増殖すると仮定し、モラン過程と分枝過程を組み合わせて、突然変異の蓄積動態を追った。結果として、前癌病変が初発のガンを治療してから再発するまでの時間に与える影響が大きくなる条件を示した。今後、実データとモデルを統合することにより、再発までの期間やリスクをより正確に考慮した治療選択を行うことができるようになることが期待される。

1. はじめに

がんの再発は、手術や投薬治療により完全に取り除くことができなかったがん細胞が、原発巣や転移した先の組織で増殖、成長することにより起こるものが一般的である。ただ、がん細胞を完全に取り除けば、再発の可能性はゼロになるというわけではない。そもそもがん細胞というのは、複数の変異が蓄積されることにより生まれるものである。仮に、細胞ががん化するために重要な変異が m 個あるとすれば、変異が m 個未満の細胞は、“がん細胞として完成はしていないが、通常の細胞よりはがん化しやすい状態”にあると言える。このような組織が前癌病変と呼ばれている。例えば頭頸部扁平上皮癌は非常に予後が悪いとされているが、その原因の1つとしてがん細胞周辺に存在するこの前癌病変があることが分子生物学的研究でも示されている。他のほとんどの上皮癌においても前癌病変の存在は報告されている[1]。しかしながらこの前癌病変は、がん特有の性質やマーカーを獲得していないことも多く、検査や肉眼で確認することが困難である。したがって、治療時にこのような再発を考慮するためには、数理モデルにより動態を理解することが重要であると考えられる。そこで本研究では、健康な組織、前癌病変、そしてがん組織の3つのタイプの組織の動態を表せる数理モデルを構築した。具体的には、健康な組織と前癌病変は正常組織として合計で一定の細胞数を保つが、変異を2つ得てがん化した細胞はその制限を無視して増殖すると仮定し、モラン過程と分枝過程を組み合わせる突然変異の蓄積動態を追った。また、この結果と確率シミュレーションを用いて、前癌病変が再発に与える影響が大きくなる条件を推定した。

2. 確率モデルの導入

以下、細胞ががん化するのに必要な変異は2つ ($m=2$) であると仮定する。変異が1つも入っていない健康な細胞をType0、変異が1つだけ入った細胞（前癌病変）をType1、変異が2つ入った細胞（がん細胞）をType2とする。上皮組織のように細胞数が一定である系を記述するにはモラン過程を用いることができるが[2]、再発を考える上で、がん細胞を考慮してもなお細胞数が一定であると仮定するのは不自然であると考えた。そこで今回は、がん細胞になる前の細胞（Type0とType1）の集団を正常組織と位置づけ、こちらにはモラン過程を用い、がん細胞（Type2）の集団には分枝過程を適用することでその問題を解消した。ここで、正常組織の細胞数は N 、Type1の細

胞数を i とおくと、Type0の細胞数は $(N - i)$ となる。また、Type2の細胞数は M とし、初めは $M = 0$ とする。以下、 r_0 、 r_1 、 r_2 はそれぞれType0、1、2の増殖率(適応度)、 μ_1 、 μ_2 はそれぞれ Type0→1、Type1→2の変異率を表している(図1)。

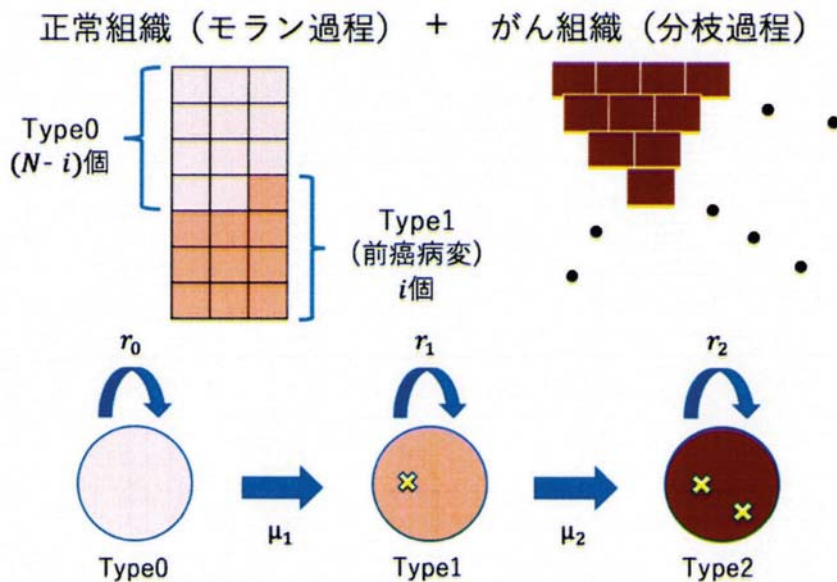


図1：モラン過程と分枝過程を組み合わせたモデルの模式図

2.1. 正常組織の動態：モラン過程

正常組織では、モラン過程の定義に従い1ステップの間に、 N 個のうちの1個が死亡する細胞に選ばれ、1個が分裂する細胞に選ばれる。その間に見られる細胞数の変化パターンには、次の3つがある。i) Type1が1個増加しType0が1個減少する。ii) Type0が増加しType1が減少する。iii) いずれも変化しない。

- i) Type0が死亡してType1が増加するパターン。Type1の増え方としては、Type1が分裂時にType2に変異しない、Type0が分裂時にType1に変異、Type1が分裂時にType2に変異したあとに組織の細胞数を一定に保つための細胞としてType1が選ばれる、という3つがある。これらを考慮して、このパターンが起こる確率は以下のように計算できる。

$$\frac{r_0(N-(i-1))\mu_1+r_1(i-1)((1-\mu_2)+\mu_2c)}{r_0(N-(i-1))+r_1(i-1)} \cdot \frac{N-(i-1)}{N} \quad (1)$$

ここで、

$$c = \frac{r_1 i}{r_0(N-i)+r_1(i-1)}$$

でType1が組織の恒常性を保つために選ばれる確率としている。

- ii) Type1が死亡してType0が増加するパターン。Type0の増え方としては、Type0が分裂時にType1に変異しない、Type1が分裂時に Type2に変異したあとに組織の細胞数を一定に保つための細胞としてType0が選ばれる、という 2 つがある。これらを考慮して、この パターンが起こる確率は以下のように計算できる。

$$\frac{r_0(N-(i+1))(1-\mu_1)+r_1(i+1)\mu_2+\mu_2c)}{r_0(N-(i-1))+r_1(i-1)} \cdot \frac{N-(i-1)}{N} \quad (2)$$

- iii) i) ii) 以外の全事象

2.2. がん組織の動態：分枝過程

まず、がん組織はType1が変異して1個目が発生しなければ増殖できない。Type1に変異が入りType2が生まれる確率は、

$$\frac{r_1 i \mu_2}{r_0(N-i)+r_1 i} \quad (3)$$

となり、ある時刻*t*において、*i*は 0 から*N*を取りうるので、単位時間あたりの変異による増加数は

$$\sum_{i=0}^N P_i(t) \frac{r_1 i \mu_2}{r_0(N-i)+r_1 i} \quad (4)$$

となる。また、がん細胞は分枝過程に従うので、分裂による増加数は $(r_2 - d_2)(d_2$ は正常細胞に対するがん細胞の相対死亡率) ... (※) で表せる。ただ、正常組織では 1 ステップで必ず*N*個のうちの 1 つの細胞が死ぬのに対し、(※) 式では、*M*個のうちの 1 個が死ぬ。正常組織とがん組織を同じタイムスケールで計算する上で、*N*と*M*の大きさの比によって細胞の寿命に差が出るのを防ぐため、*M/N*をかけて調整する必要がある。

3. 微分方程式の導出

ある時刻 t において、Type1が i 個ある確率を $P_i(t)$ とすると、正常組織内のType1の細胞数の変化を (1)、(2) 式を用いて以下のような漸化式で表すことができる。

$$\begin{aligned}
 P_i(t + \Delta t) = & \frac{r_0(N - (i - 1))\mu_1 + r_1(i - 1)((1 - \mu_2) + \mu_2 c)}{r_0(N - (i - 1)) + r_1(i - 1)} \cdot \frac{N - (i - 1)}{N} \cdot P_{i-1}(t)\Delta t \\
 & + \frac{r_0(N - (i + 1))(1 - \mu_1) + r_1(i + 1)\mu_2 + \mu_2 c)}{r_0(N - (i - 1)) + r_1(i - 1)} \cdot \frac{N - (i - 1)}{N} \cdot P_{i+1}(t)\Delta t \\
 & + (1 - [\text{sum of all the transition probabilities}])P_i(t)
 \end{aligned}$$

右辺は項ごとに Δt の間の各状態の変化を表している。さらに、 $\Delta t \rightarrow 0$ の極限を考えると、以下のような微分方程式を導出することができる。⁽⁵⁾

$$\begin{aligned}
 \frac{dP_i(t)}{dt} = & \frac{r_0(N - (i - 1))\mu_1 + r_1(i - 1)((1 - \mu_2) + \mu_2 c)}{r_0(N - (i - 1)) + r_1(i - 1)} \cdot \frac{N - (i - 1)}{N} (P_{i-1}(t) - P_i(t)) \\
 & + \frac{r_0(N - (i + 1))(1 - \mu_1) + r_1(i + 1)\mu_2 + \mu_2 c)}{r_0(N - (i - 1)) + r_1(i - 1)} \cdot \frac{N - (i - 1)}{N} (P_{i+1}(t) \\
 & - P_i(t)) + (1 - [\text{sum of all the transition probabilities}])P_i(t)
 \end{aligned}$$

また、ある時刻 t におけるType2の個数を $M(t)$ とすると、(3)、(4)式からがん細胞の増加数に関する次の微分方程式が得られる。⁽⁶⁾

$$\frac{dP_i(t)}{dt} = \sum_{i=0}^N P_i(t) \frac{r_1 i \mu_2}{r_0(N - i) + r_1 i} + (r_2 - d_2) \frac{M(t)}{N} \quad (7)$$

4. 数値解析および確率シミュレーションの結果・考察

図2および図3は、ある程度時間を経過させた後の正常組織を占めるType1の個数の確率分布の示すグラフになっている。横軸はType1の細胞数、縦軸はその細胞数になる確率を表している。このグラフは、それぞれ別のパラメータセットを与え、(6) 式から導出した数値解と2. で示したモデルに沿った確率シミュレーションによる値を比較し

たものである。どちらのグラフにおいても、両者のグラフはしっかりと重なっており、(6) 式は今回意図しているモデルを記述することができていると言える。また同時に、がん細胞 (Type2) の個数についても、それぞれのパラメータセットにおいて両条件で同じ水準に達していることが確認された (図 2: 数値解85.41、確率シミュレーション85.40 / 図 3: 数値解108.39、確率シミュレーション109.01)。よって、(7) 式に関しても今回意図しているモデルを記述することができていると言える。図 2、3 から、Type1がほとんど広がっていない時でもがん細胞は十分に成長してしまうことがあるということがわかる。このことから、パラメータによっては、前癌病変ががんの形成および再発に与える影響がない場合もあるということが推測される。

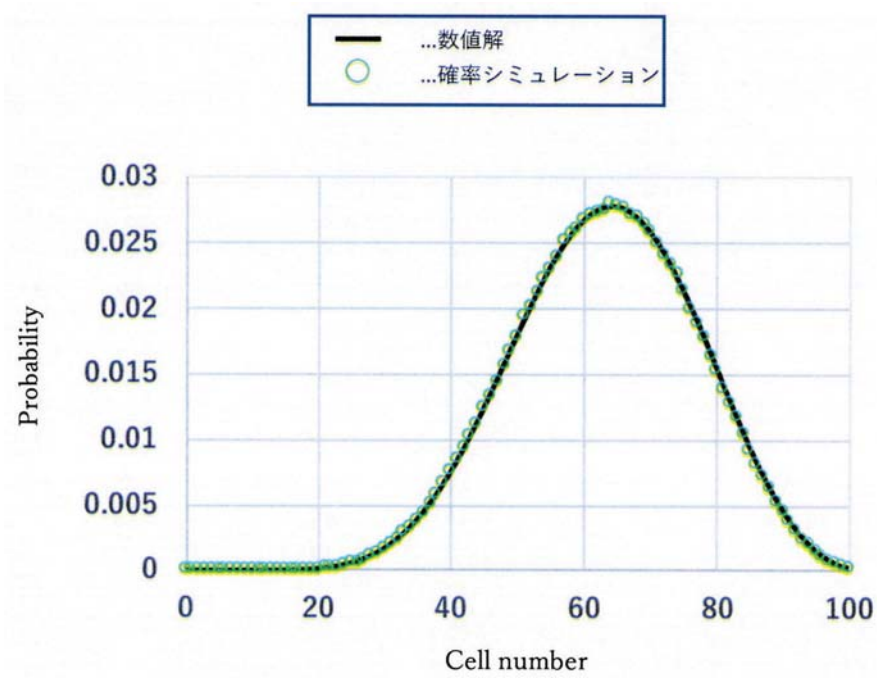


図 2 : 数値解と確率シミュレーションの比較 (1)
[条件] $N = 100, t = 1000, r_1 = 1.0, r_2 = 1.2, \mu_1 = 0.1, \mu_2 = 0.1$

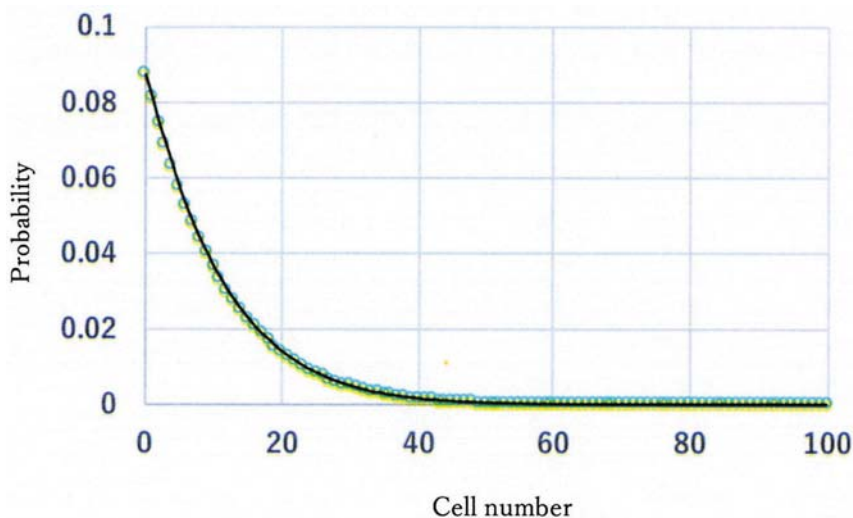
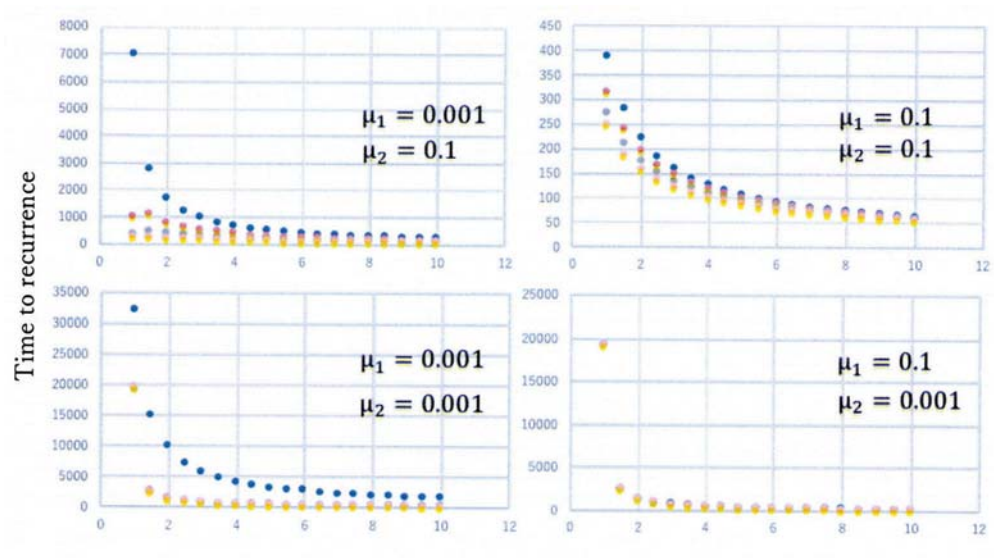


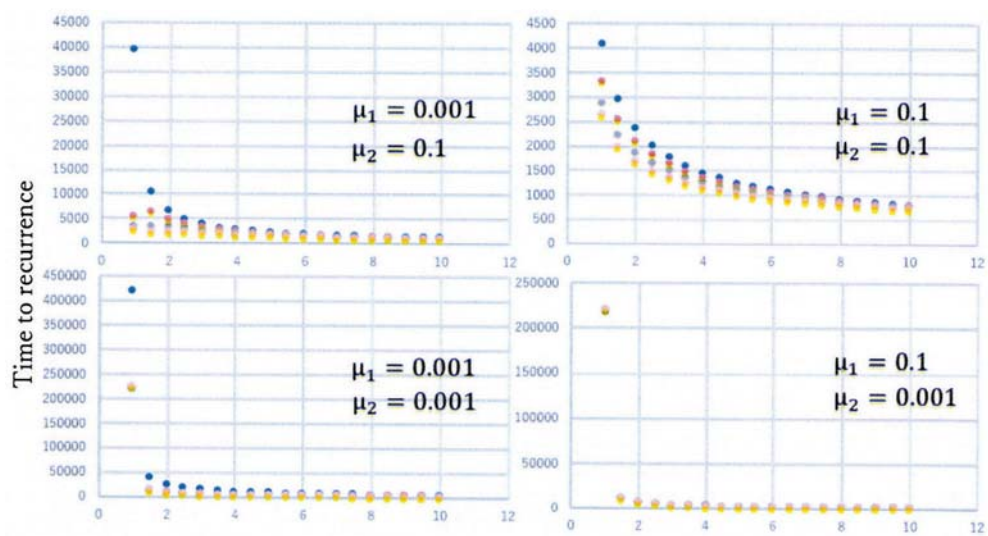
図3：数値解と確率シミュレーションの比較（2）

[条件] $N = 100$, $t = 1000$, $r_1 = 1.0$, $r_2 = 1.6$, $\mu_1 = 0.01$, $\mu_2 = 0.1$

そこで今度は、どのようなパラメータ下でがん再発に与える前癌病変の影響が大きくなるかを調べるために、確率シミュレーションを用いて初発のがんを治療してから再発するまでの時間を求め、パラメータの変化による推移を示したものが図4と図5（正常組織のサイズ N の値が異なる）である。縦軸が初発のがんを治療してから再発までの時間、横軸がType2の増殖率（ r_2 ）。 μ_1 と μ_2 がそれぞれ相対的に低い場合と高い場合について4つのグラフを示している。各グラフでは、 r_1 の値によって4色の曲線に分かれている（あるいは重なっている）。このグラフから、 μ_1 が低い時、 r_1 が1.0、つまりType0に対して中立であるか、1.2以上であるかでグラフの挙動が大きく変わることがわかる。これは、簡単に変異が入らない条件下では、Type1、つまり前癌病変の広がりやすさが再発までの時間に大きな影響を与えることを表している。また、 r_2 が比較的大きいと、前癌病変の増殖率 r_1 の影響が小さくなることがわかる。この原因としては、がんの増殖率がある程度高いとがんが成長し発見されるのに時間を要さなくなり、その結果前癌病変が広がる時間が十分でなく、前癌病変が再発に相対的に影響を与えにくいためであると考えることができる。



r_2 : Growth rate (Type2)
図 4：再発までの時間の推移 ($N=100$)



r_2 : Growth rate (Type2)
図 5：再発までの時間の推移 ($N=1000$)

これを検証するために、最初にがんが発見されるまでの時間も考慮し、患者ごとの初発のがんを発見されるまでの時間とそれを治療してから再度発見されるまでの時間の関係を表した分布図を作成した(図5)。横軸が初発までに時間、縦軸が再発までの時間である。極端な例にはなるが、初発までに非常に多くの時間を要してかつ再発ま

での時間が非常に短かったグループと、逆に再発までに非常に多くの時間を要してかつ初発までの時間が非常に短かったグループという結果が得られた。これは、初発までにかかる時間が、前癌病変の広がりやすさに対応しており、十分に広がってしまっていたり、逆にほとんど広がっていなかったりすると、これが直接再発までの時間に影響を与えてしまうということを示していると考えられる。

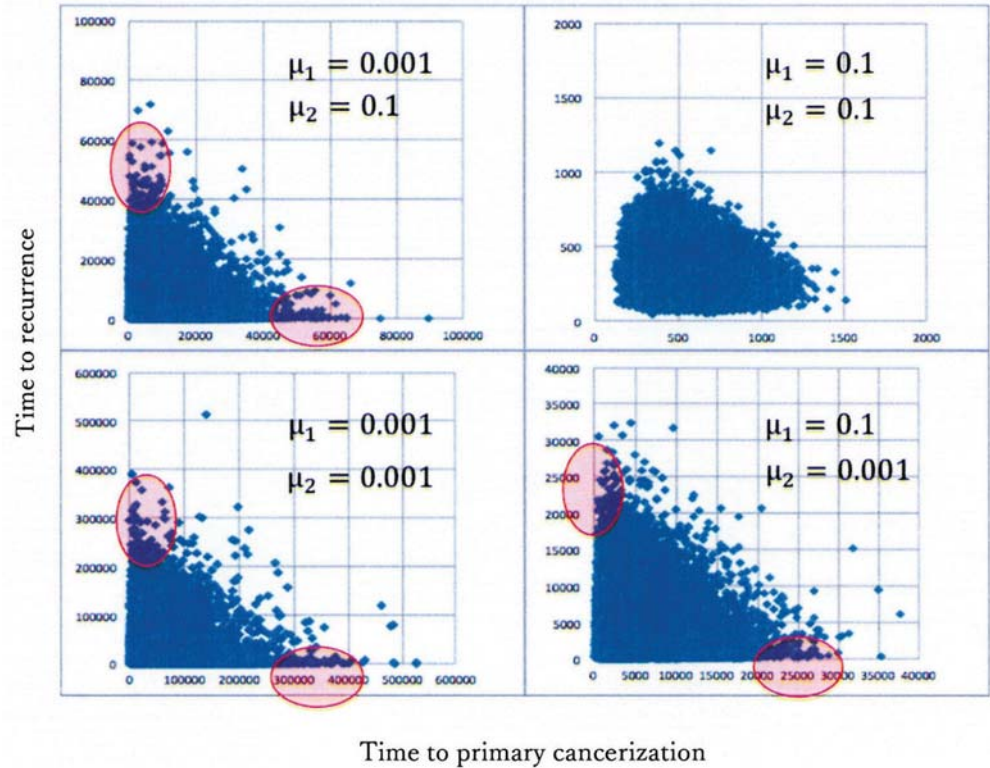


図 6：初発・再発時間の分布 ($N=100$, $r_1=1.0$, $r_2=1.5$)

5. まとめと展望

本研究では前癌病変の分布を表す理論式を導出した。また、数値解析および確率シミュレーションを用いて、がんの増殖率が大きい場合、再発までの時間が短くなり前癌病変ががん再発に与える影響は小さい、ということと、原発腫瘍が治療されるまでに十分に時間がかかると、前癌病変が広がりやすく再発に与える影響が大きくなる、ということを示した。ただ、本研究にはまだ拡張の余地がある。まず、図6では極端なグループについて議論しているが、実際には注目していないグループの密度が非常に高いため、この部分を可視化し、議論する必要がある。

ある。また、今回パラメータは一つのシミュレーション内で一定にしているが、実際のがんに関わる変異には、細胞の増殖率をあげる変異、次の変異を入りやすくする変異など、それにより細胞のパラメータを変化させるような変異が存在する。このように、変異の持つ効果、種類まで考慮したモデルにしていくことが必要であると考えている。さらに、今回は計算上で前癌病変の分布や再発までの時間の推移の傾向を示したが、確率シミュレーションの平均をとるという形で時間を計算しているため、現実では見られない極端に長い時間や極端に短い時間も結果に含まれており、このまま絶対的な時間を議論するのは難しい。また、現実の生体内に対応した具体的なパラメータの設定、実データによる検証には至っておらず、タイムスケールも現実の時間と統一されていない。これについては、例えば摘出したがんの組織片の解析データを得ることにより、増殖率や変異率といったパラメータを設定することが可能になり、より現実に近い結果を得ることができると考えている。この研究を進めることにより、再発までの期間やリスクをより正確に考慮した治療を行うことができるようになることを目指している。

6. 参考文献

- [1] Ryser, M. D., W. T. Lee, N. E. Ready, K. Z. Leder, and J. Foo. "Quantifying the Dynamics of Field Cancerization in Tobacco-Related Head and Neck Cancer: A Multiscale Modeling Approach." *Cancer Res* 76, no. 24 (Dec 15 2016): 7078-88.
- [2] Haeno, H., Y. E. Maruvka, Y. Iwasa, and F. Michor. "Stochastic Tunneling of Two Mutations in a Population of Cancer Cells." *PLoS One* 8, no. 6 (2013): e65724.