

癌因子制御の数理解モデル：力学系の視点から

Mathematical Modeling for the Prevention and Control of Cancer: A Dynamical System Approach

福井義高^{*}, 小嶋雄太^{**}, 波江野洋^{***}, 成尾佳美^{****}

^{*}青山学院大学大学院国際マネジメント研究科, ^{**}横浜国立大学大学院環境情報学府
^{***}九州大学理学研究院理学府, ^{****}東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部

Yoshitaka Fukui^{*}, Yuta Kojima^{**}, Hiroshi Haeno^{***} and Yoshimi Naruo^{****}

^{*}Graduate School of International Management, Aoyama Gakuin University
Tokyo 150-8366, JAPAN

^{**}Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University
Yokohama 240-8501, JAPAN

^{***}Department of Biology, Kyushu University
Fukuoka 812-8581, JAPAN

^{****}Biomedical Science Ph. D. Program, Tokyo Medical and Dental University
Tokyo 113-8510, JAPAN

Recent evidence suggests that β -catenin, a member of proteins, plays an important role in pathogenesis of cancer, and accordingly is considered crucial for the prevention and control of cancer. Although quite a few mathematical models have been proposed to uncover its interacting mechanism with other proteins, all of them have too many parameters to infer a robust conclusion. In this paper, using a simple dynamical system model instead of large-scale simulations, we examine a qualitative nature of the interaction between β -catenin and other proteins.

1. 背景

細胞内には癌抑制的に働くタンパク質と癌促進的に働くタンパク質が存在する。この両方の機能を持つタンパク質として挙げられるのが β -catenin である。 β -catenin は体の形態形成や癌に関わる Wnt シグナル伝達系において最も中心的な役割を果たしている重要なタンパク質である[1]。

β -catenin のひとつめの役割は、癌遺伝子の転写を活性化することである[2]。癌遺伝子の転写が促進されると細胞増殖等につながるため、この働きは癌促進的と捉えることができる。しかし、Wnt シグナル伝達系の引き金となるシグナル分子が細胞に作用していない状態では、 β -catenin は数種類のタンパク質と複合体を形成し分解されるため、寿命が短く発現量は低く保たれている[1, 3, 4]。また、 β -catenin が転写を活性化したタンパク質がネガティブ・フィードバックとして働き、 β -catenin の働きを抑制するという知見も報告されている[5, 6, 7]。こうした過程においては、 β -catenin の発現量が適度に調節されていると考えることができる。しかし、 β -catenin の分解に関わるタンパク質に変異が起きて分解が効率良く起こらなくなったり、 β -catenin そのものに変異が起きて分解されにくくなったりすると癌が引き起こされてしまう [8, 9]。

ふたつめの役割は、 α -catenin や E-cadherin といった他のタンパク質と結合して細胞間の接着を制御する接着結合である。転移性の癌細胞では、 β -catenin を含めたこれらの細胞間接着に関わるタンパク質の発現量が低くなっていることが報告されている[10, 11]。したがって、この働きは癌抑制的と捉えることができる。このように β -catenin は癌促進的及び癌抑制的機能をもつため、細胞内でこれらの機能のバランスを保つことが重要となる[12, 13]。 β -catenin や β -catenin の量に影響を与えるタンパク質は創薬ターゲットとしても期待されて

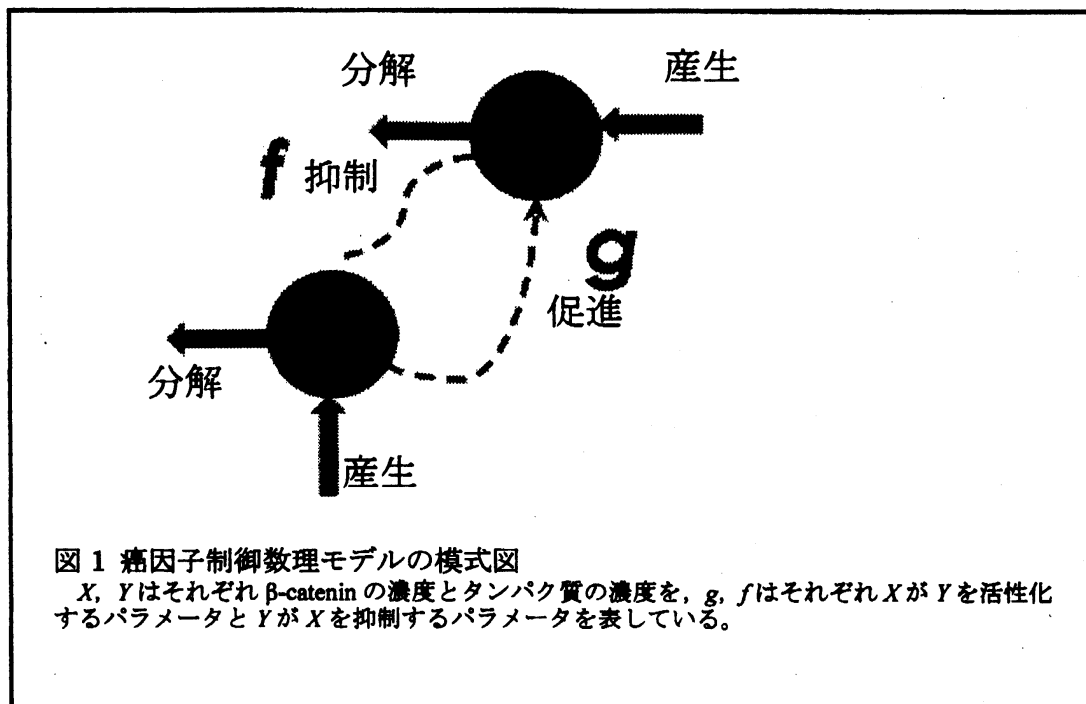
いるため[14, 15, 16, 17], β -catenin に影響を与える構造を理解し, β -catenin の量を適度に保つ条件を知ることことは, 優れた癌の治療薬提供につながる。

現在までに β -catenin と癌との関係を表す大規模な数理モデルの研究は行われているけれども, 複雑な現象を忠実に記述しようとしすぎるあまり, 極めて複雑な数理モデルとなってしまう[18, 19, 20]。このような数理モデルを用いてシミュレーションするためには, 数十から数百にも及ぶパラメータの推定を行わなければならない。実験により測定可能なパラメータも一部存在するものの, 測定された値は細胞ごとに異なるため, その値をシミュレーションに用いることは信頼性に欠けるうえに, 大量の実験を必要とするため現実的ではない。また, 実際の現象を表現するパラメータの組合せは多数存在する (一意性がない) ため, パラメータ推定に依存することは極力避けるのが望ましい。

そこで, 我々は, 最小限のモデルを解析的に解くことで, モデルの本質的特性に迫ることとした。

2. 数理モデル

上述のように, これまで β -catenin と癌の関係を表す数々の数理モデルが提唱され, そのモデルのほとんどが多くの変数を含んだ複雑なものであった。しかしながら, 変数が多いと解析的に解くことができない上, 数値計算を行うにしても, 当然ながら多くのパラメータの推定を必要とするため, 推定誤差を考慮すると, 得られた結果の頑強性には疑問が残る。そこで本研究では, β -catenin に関わる構造の本質的理解に迫るために, β -catenin と他のタンパク質に着目した二つの変数からなる単純な数理モデルを構築し, 解析的にアプローチすることとした。



我々が解析に用いたモデルを図式化したのが図 1 である。ここで, 状態変数 X, Y は, それぞれ β -catenin とタンパク質の濃度を表している。具体的なモデルとしては, 両変数からなる連立微分方程式

$$\begin{aligned} \dot{X} &= \lambda - \mu X - f(X)Y \\ \dot{Y} &= \phi - \omega Y + g(Y)X \end{aligned} \quad (1)$$

を想定した。ただし、パラメータ及び関数については、

$$\lambda > 0, \mu > 0, \phi > 0, \omega > 0$$

$$f > 0 (X \neq 0), f(X=0)=0, f_X > 0$$

$$g > 0, g_Y < 0$$

$$\lim_{X \rightarrow 0} f(X)Y < \lambda$$

の仮定を置いた。なお、

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt}, \dot{Y} = \frac{dY}{dt}, f_X = \frac{\partial f(X)}{\partial X}, g_X = \frac{\partial g(Y)}{\partial Y}$$

である。

式の解釈は以下の通りである。まず、変数に依存しない時間当たり一定量 λ で β -catenin の濃度 (X) が増加し、濃度が増すに従い一定の割合 μ で減少する。同様に、一定量 ϕ でタンパク質の濃度 (Y) が増加し、割合 ω で減少する。さらに、 β -catenin 以外のタンパク質 (Y) は β -catenin (X) を抑制するという実証結果に基づき、 X のダイナミクスに Y の濃度が増すに従い割合 $f(X)$ で X が減少する効果を加えた。同様に、 β -catenin は細胞内にある他のタンパク質を活性化するという実証結果に基づき、 Y のダイナミクスに X の濃度が増すに従い割合 $g(Y)$ で Y が増加する効果を加えた。ここで、 $f(X)$ は X の増加関数、 $g(Y)$ は Y の減少関数であることのみを仮定し、関数形は特定しない。

なお、 X がゼロに近づくと

$$\lambda - f(X)Y > 0$$

となるとする仮定は、 X がゼロに近づいても、この仮定の下では、 X の微係数が負とならないすなわち X が正に留まるための便宜的仮定である。一方、 Y の場合は、こうした追加的仮定がなくても負とはならない。合わせて、我々のモデルにおいては、変数は正の値をとる。したがって、平衡点が存在すれば必ず正である。

もうひとつの便宜的仮定

$$\frac{d[g(X)X]}{dX} > 0$$

は解の一意性に用いる。

こうして係数や関数を特定せず可能な限り一般的な形で定式化した(1)について、安定性解析及びアイソクライン法を用いて、平衡点の安定性とその解軌道について得た結果は下記の通りである。

3. 解析結果

(1) の平衡点は、平衡点での条件

$$\begin{aligned} \lambda - \mu X - f(X)Y &= 0 \\ \phi - \omega Y + g(Y)X &= 0 \end{aligned} \quad (2)$$

より、 X および Y について解けば、平衡点 (X^*, Y^*)

$$\begin{aligned} X^* &= \frac{\omega\lambda - f(X^*)\phi}{\mu\omega + f(X^*)g(Y^*)} \\ Y^* &= \frac{g(Y^*)\lambda + \mu\phi}{\mu\omega + f(X^*)g(Y^*)} \end{aligned} \quad (3)$$

を得る。変数は仮定により正値を取るので平衡点も正である。

次に、得られた平衡点のまわりで線形近似することによって得られるヤコビ行列 M は

$$M = \begin{pmatrix} -\mu - f_X Y & -f - f_Y Y \\ g + g_X X & -\omega + g_Y X \end{pmatrix}$$

となる。 M の行列式 ($\det M$) と対角要素 ($\text{trace} M$) はそれぞれ

$$\det M = -(\mu + f_X Y)(-\omega + g_Y X) + (f + f_Y Y)(g + g_X X)$$

$$\text{trace} M = -\mu - \omega - f_X Y + g_Y X$$

なので, $f_X > 0$, $g_Y < 0$ の仮定から, 変数の値にかかわらず,

$$\det J = -(\mu + f_X Y)(-\omega + g_Y X) + fg > 0$$

$$\text{trace} J = -\mu - \omega - f_X Y + g_Y X < 0$$

と符号が確定し, 平衡点は正かつ局所安定であることがわかる。

さらに, 平衡点での条件(2)を書き換えると

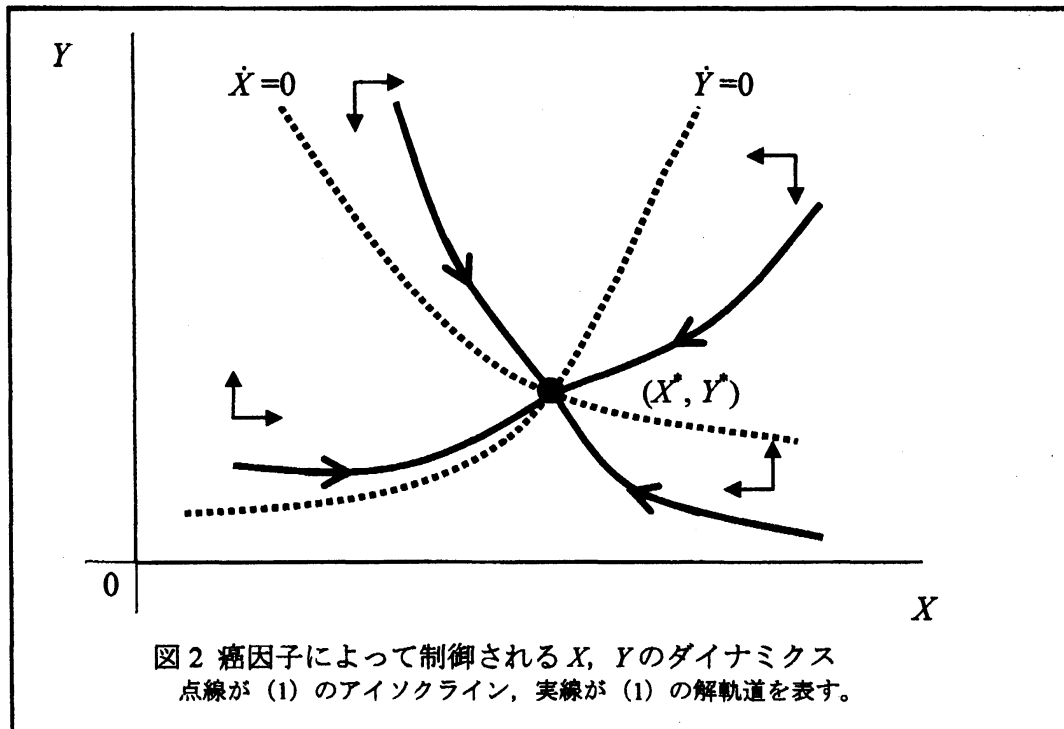
$$Y = \frac{\lambda}{f(X)} - \frac{\mu}{f(X)} X \quad (2'A)$$

$$Y = \frac{\phi}{\omega} + \frac{g(Y)}{\omega} X \quad (2'B)$$

となり, $f_X > 0$ 及び $\frac{d[g(X)X]}{dX} > 0$ の仮定から, (2'A)は単調減少, (2'B)は単調増加関数な

ので, 平衡点は唯一解となる。

こうして, 平衡点が唯一解で局所安定であることがわかった。では大域的振舞いはどうなるのであろうか。(1)より, X, Y が十分大きくなると, $\dot{X}, \dot{Y}$ が負になるので, $0 < X, Y < \infty$ が成り立つ。したがって, 解軌道は有限の領域に存在し, 平衡点はひとつしかない, つまり唯一の安定平衡点が存在する。すなわち, 我々が解析に用いた数理モデル(1)の平衡点は大域的に安定であることがわかった。



解軌道の振舞いをアイソクライン法で示したのが図 2 である。これは癌因子によって制御される X , Y のダイナミクスを示している。点線で図示したアイソクラインである単調増加関数 $\dot{Y} = 0$ と単調減少関数 $\dot{X} = 0$ の交点が唯一の安定平衡点であり、解軌道は第 I 象限を四つに区分した領域のいずれかにある。それぞれの代表的経路を図示したのが実線である。全ての解軌道が唯一の平衡点に近づくことが図からもわかる。

4. 考察

我々は β -catenin と他のタンパク質の二つに着目した単純な数理モデルを用いて安定性を調べた。その結果、 β -catenin 以外のタンパク質 (Y) は β -catenin (X) を抑制するという効果と、 β -catenin は細胞内にある他のタンパク質を活性化するという効果を仮定すると、 β -catenin と他のタンパク質の平衡状態における濃度は大域的に安定であるという結果を得た。このことは、 β -catenin の濃度が通常安定に保たれていることを示唆する。また、癌になった際に β -catenin の濃度が高くなり、転移の状態になると β -catenin の濃度が低くなるという臨床における問題は、代謝異常による反応係数の変化で、平衡状態における濃度が変化することによって起こると解釈し得ることが明らかになった。

ここまで、 β -catenin と β -catenin 以外のタンパク質について、単純な形成過程を仮定した数理モデルを構築した。 β -catenin は複合体を形成することが知られているので[1, 3, 4]、さらに二変数モデル(1)を拡張し、複合体形成過程を導入した数理モデルを構築する (図 3)。

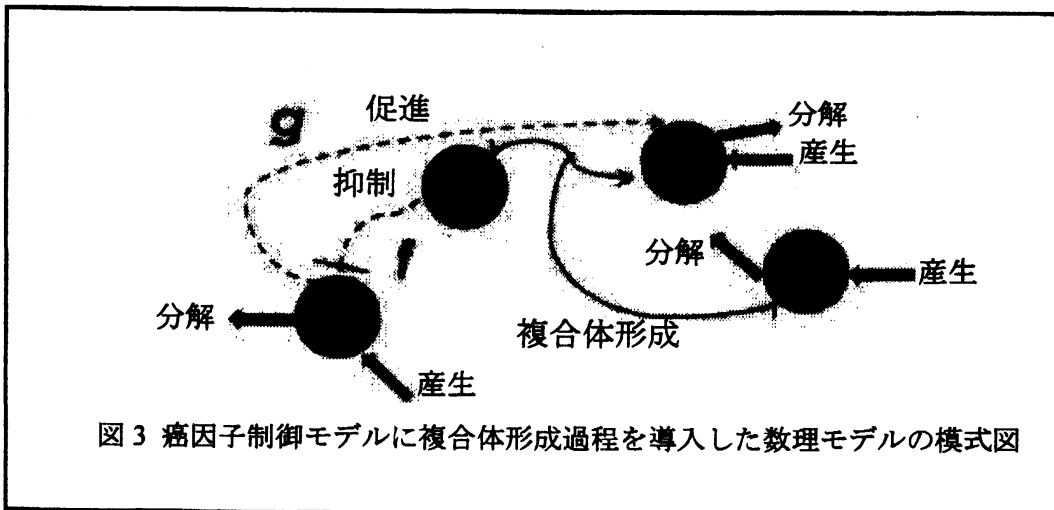


図 3 癌因子制御モデルに複合体形成過程を導入した数理モデルの模式図

複合体形成過程を導入すると、変数のダイナミクスは 4 次元の非線形常微分方程式

$$\begin{aligned}\dot{X} &= \lambda - \mu X - f(X)W \\ \dot{Y} &= \phi - \omega Y + g(Y)X - kYZ + \beta W \\ \dot{Z} &= \eta - \delta Z - kYZ + \beta W \\ \dot{W} &= kYZ - \beta W\end{aligned}\tag{4}$$

となる。ただし、(1)の場合と同様、

$$\begin{aligned}\lambda &> 0, \mu > 0, \phi > 0, \omega > 0, \eta > 0, \delta > 0 \\ f &> 0 \ (X \neq 0), f(X=0)=0, f_X > 0 \\ g &> 0, g_Y < 0\end{aligned}$$

とする。

ここで、 W , Z 及び Y は、 β -catenin 以外のそれぞれ異なったタンパク質の濃度を表す。

まず、(4)の平衡点を考える。 $\dot{Z}=0, \dot{W}=0$ より、平衡点では、(4)は結局

$$\begin{aligned} \lambda - \mu X - \frac{k\eta}{\beta\delta} f(X)Y &= 0 \\ \phi - \omega Y + g(Y)X &= 0 \end{aligned} \quad (5)$$

に帰着する。ここで、 $\frac{k\eta}{\beta\delta}$ は定数であるので、(5)は二変数モデル(1)と定性的に同じである

ことが分かる。以上より、 β -catenin と癌の関係に複合体形成過程を導入したモデルは、平衡点近傍では、単純二分子モデルに帰着できることがわかった。したがって、 X を促進する複合体形成パスウェイは何段階か連なったとしても、それらを追加したモデルは二分子モデルに帰着することができる可能性がある。ただし、大域的安定性は未解決の問題である。

β -catenin は複合体形成以外に、癌抑制的に働いたり癌促進的に働いたりするという状態変化が知られている。この状態変化を含めた最小限のモデルを構築し、動態の振舞いを調べ、 β -catenin が癌の病態全体に与える影響を明らかにしていくことが今後の課題である。

参考文献

- [1] Clevers, H. 2006. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*. 127 (3): 469-80.
- [2] Tetsu, O., McCormick, F. 1999. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 398: 422-6.
- [3] Moon, R.T., Bowerman, B., Boutros, M., and Perrimon, N. 2002. The promise and perils of Wnt signaling through β -catenin. *Science* 296: 1644-6.
- [4] Peifer, M. and Polakis, P. 2000. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis: A look outside the nucleus. *Science* 287: 1606-9.
- [5] Leung, J.Y., Kolligs, F.T., Wu, R., Zhai, Y., Kuick, R., Hanash, S., Cho, K.R., Fearon, E. R. 2002. Activation of AXIN2 expression by beta-catenin-T cell factor. A feedback repressor pathway regulating Wnt signaling. *J. Biol. Chem.* 277 (24): 21657-65.
- [6] Lustig, B., Jerchow, B., Sachs, M., Weiler, S., Pietsch, T., Karsten, U., van de Wetering, M., Clevers, H., Schlag, P.M., Birchmeier, W., Behrens, J. 2002. Negative feedback loop of Wnt signaling through upregulation of conductin/axin2 in colorectal and liver tumors. *Mol Cell Biol.* 22 (4): 1184-93.
- [7] Jho, E.H., Zhang, T., Domon, C., Joo, C.K., Freund, J.N., Costantini, F. 2002. Wnt/beta-catenin/Tcf signaling induces the transcription of Axin2, a negative regulator of the signaling pathway. *Mol. Cell. Biol.* 22 (4): 1172-83.
- [8] Segditsas, S., Tomlinson, I. 2006. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene*. 25 (57): 7531-7.
- [9] Katoh, M., Katoh, M. 2007. WNT signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin. Cancer Res.* 13 (14): 4042-5.
- [10] Fujimoto, J., Ichigo, S., Hirose, R., Sakaguchi, H., Tamaya, T. 1997. Suppression of E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNA expression in the metastatic lesions of gynecological cancers. *Eur. J Gynaecol Oncol.* 18 (6): 484-7.
- [11] Buhmeida, A., Elzagheid, A., Algars, A., Collan, Y., Syrjänen, K., Pyrhönen, S. 2008. Expression of the cell-cell adhesion molecule beta-catenin in colorectal carcinomas and their metastases. *APMIS*. 116 (1): 1-9.
- [12] Harris, T.J., Peifer, M. 2005. Decisions, decisions: beta-catenin chooses between adhesion and transcription. *Trends Cell Biol.* 15(5): 234-7.
- [13] Brembeck, F.H., Rosário, M., Birchmeier, W. 2005. Balancing cell adhesion and Wnt signaling, the key role of beta-catenin. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 16 (1): 51-9.
- [14] Luu, H.H., Zhang, R., Haydon, R.C., Rayburn, E., Kang, Q., Si, W., Park, J.K., Wang, H., Peng, Y., Jiang, W., He, T.C. 2004. Wnt/beta-catenin signaling pathway as a novel cancer drug target. *Curr. Cancer Drug Targets*. 4 (8): 653-71.
- [15] Takahashi-Yanaga, F., Sasaguri, T. 2007. Wnt/beta-catenin signaling pathway as a target in drug discovery. *J. Pharmacol. Sci.* 104 (4): 293-302.
- [16] Herbst, A., Kolligs, F.T. 2007. Wnt signaling as a therapeutic target for cancer. *Methods Mol. Biol.* 361: 63-91.
- [17] Sukhdeo, K., Mani, M., Zhang, Y., Dutta, J., Yasui, H., Rooney, M.D., Carrasco, D.E., Zheng, M., He, H., Tai, Y.T., Mitsiades, C., Anderson, K.C., Carrasco, D.R. 2007. Targeting the beta-catenin/TCF transcriptional complex in the treatment of multiple myeloma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104 (18): 7516-21.
- [18] Lee, E., Salic, A., Kruger, R., Heinrich, R., Kirschner, M.W. 2003. The roles of APC and Axin derived from experimental and theoretical analysis of the Wnt pathway. *PLoS. Biol.* 2: E89.
- [19] Cho, K.H., Baek, S., Sung, M.H. 2006. Wnt pathway mutations selected by optimal β -catenin signaling for tumorigenesis. *FEBS Lett.* 580: 3665-3670.
- [20] van Leeuwen, I.M., Byrne, H.M., Jensen, O.E., King, J.R. 2007. Elucidating the interactions between the adhesive and transcriptional functions of beta-catenin in normal and cancerous cells. *J. Theor. Biol.* 247 (1): 77-102.