

# 数理科学手法による加齢特異的な血球産生の理解

岩波 翔也\*

## Understanding Aging-specific Blood Cell Production Using Mathematical Science Approach

Shoya IWANAMI\*

Hematopoietic stem cells (HSCs) maintain blood homeostasis through self-renewal and multi-lineage differentiation. However, aging leads to functional changes such as myeloid skewing and the emergence of “latent-HSCs,” which exhibit multipotency only upon secondary transplantation. This study aims to quantify these age-specific dynamics using mathematical modeling. Our previous work demonstrated that a “myeloid bypass pathway” — direct differentiation from long-term HSCs (LT-HSCs) to megakaryocyte progenitors — is crucial for long-term reconstitution. Specifically, the platelet-to-erythrocyte chimerism ratio at 8 weeks post-transplantation serves as a predictive indicator of HSC potential. Building on these findings, we apply stochastic simulations using the Gillespie algorithm to elucidate the mechanisms of latent-HSC activation and their role in maintaining hematopoiesis under physiological stress. This integrative approach bridging mathematical science and stem cell biology provides quantitative insights into HSC aging and potential therapeutic targets for age-related hematological disorders.

### 1. 研究背景・目的

生体内における造血組織は、自己複製能と多分化能を兼ね備えた造血幹細胞 (HSC) によって維持されている。しかし、加齢に伴いリンパ球産生が減少し骨髄球系へ偏る「骨髄球系シフト」が生じることが知られており、そのメカニズムの解明が急務となっている。近年の1細胞移植実験により、1次移植では分化能が限定的であるにもかかわらず、2次移植において多能性を発揮する「潜在性造血幹細胞 (latent-HSC)」の存在が明らかになった。また、従来の階層モデルとは異なり、LT-HSCから直接的に骨髄球系前駆細胞へ分化する「血小板バイパス経路」の重要性も示唆されている。本研究の目的は、これらの加齢特異的なHSCの挙動を数理モデルによって定量化し、潜在性HSCの出現機序や血小板バイパス経路の依存度と長期再構築能の相関を明らかにすることである。さらに、外的摂動下における潜在性HSCの役割をシミュレーションにより検証し、造血恒常性の維持機構を理論的に解明することを目指す。

### 2. 方法

本研究では、1細胞移植実験および骨髄細胞移植から得られた時系列データに対し、数理モデルを用いた解析を行った。まず、LT-HSC、ST-HSC、および各系統の前駆細胞と成熟細胞の動態を記述する常微分方程式 (ODE) モデルを構築した (図1)。具体的には、LT-HSCの自己複製をロジスティック増殖で定義し、ここから直接前駆細胞へ分化するバイパス経路のパラメータを導入した。個体間の不均一性を考慮するため、非線形混合効果モデルを用いてパラメータ推定を行った。また、HSCの少数性に起因する確率的な挙動を再現するため、ギレスピーアルゴリズムを用いた確率シミュレーションを実施した。これにより、2次移植時における低頻度クローンの出現や、潜在性HSCが多能性を獲得するプロセスの再現を試みた。

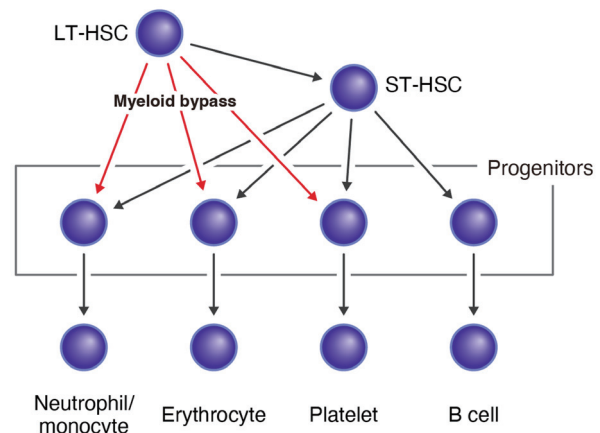


図1 HSC分化の数理モデル。

### 3. 結果・考察

解析の結果、血小板バイパス経路への依存度がHSCの長期的な再構築能と密接に関連していることが判明した。特に、LT-HSCの多くは移植期間を通じてバイパス経路を安定して利用する「Stable-High」クラスに分類されることが示された。重要な知見として、移植後8週間時点での「血小板と赤血球のキメラ率の比」が、その後の長期的な造血能を予測する極めて精度の高い指標となることが明らかになった。加齢の影響については、骨髄球系の産生量は維持される一方で、B細胞（リンパ球系）の産生能力が有意に低下していることが定量的に確認され、これが骨髄球系シフトの実態であることが裏付けられた<sup>1)</sup>。

次に、1細胞移植実験の2次移植における加齢特異的なlatent-HSCの血球産生を理解するための数値シミュレーションを実装した。血小板産生のみを行う幹細胞集団の多分化能の獲得を分化モデルに組み込み、1次移植後の骨髄採取に伴う細胞数の減少と幹細胞数の分布の変化、および、確率的な細胞分化により、2次移植における多系統への血球産生の出現を再現することに成功した（図3）。

さらに、1細胞移植実験のデータ解析から推定された、多様な増殖・分化能を持つHSC集団による血球産生動態を再現する確率シミュレーションを実装した。個々のHSCの能力は、非線形混合効果モデルで推定された分布からランダムに取得することにより、仮想的なHSC集団の生成を行った。若齢および加齢マウスにおけるHSCの能力分布を用いることで、加齢特異的な血球産生の時間変化を示した（図3）。この枠組みは、多様なHSCが末梢血のクローンを維持する機序にアプローチ可能である。また、血球産生のクローン間の偏りから生じる悪性腫瘍のリスク評価への応用も見込まれる。

### 4. 展望

構築した個体ベースの確率シミュレーション枠組みを大規模ゲノムデータと統合することで、加齢に伴う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予測する数理ツールの開発を行う。これらの取り組みにより、個人の造血動態に基づいた疾患リスク推定や予防的介入の設計、さらには安全な骨髄移植や安定した血液製剤の製造に向けた理論的基盤の確立が期待される。潜在性HSCの確率的な活性化メカニズムについて、さらなる詳細なシミュレーション解析を行う準備が整っている。次のステップとして、特定の外的摂動（急性出血や炎症など）を加えた際の潜在性HSCの貢献度を数値的に評価するタスクを提案したい。

### REFERENCE

1) Iwanami, et al., *iScience*, **28** (2025) 112547.

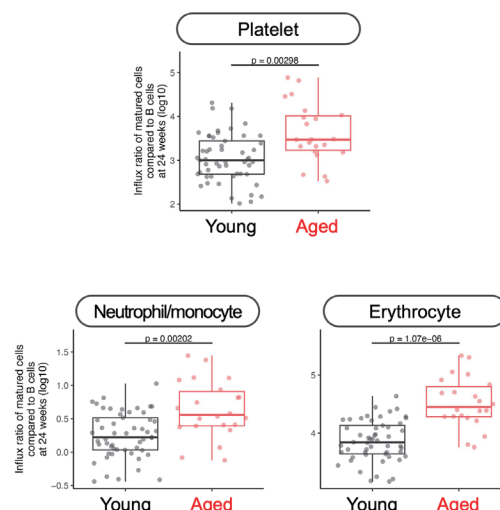


図2 移植条件下において推定された骨髄球系シフト。

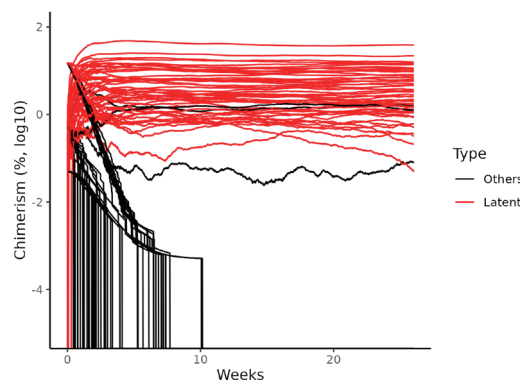


図3 Latent-HSCを再現するシミュレーション。

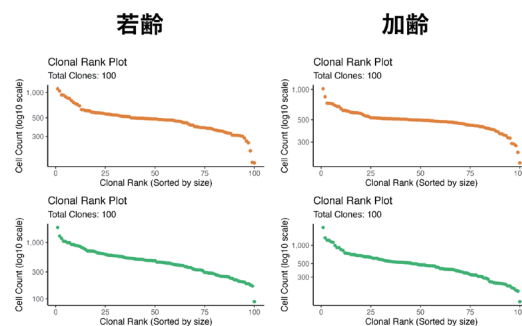


図4 確率シミュレーションでの末梢血におけるクローン分布。