

令和元年6月6日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2015～2018

課題番号：15KT0107

研究課題名(和文) マルチスケールモデルを用いた効果的な抗ウイルス治療戦略開発のための理論構築

研究課題名(英文) Theory for effective antiviral strategy based on multiscale mathematical modeling

研究代表者

岩見 真吾 (Iwami, Shingo)

九州大学・理学研究院・准教授

研究者番号：90518119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：数理モデルを用いる事でウイルス複製過程を統合的に理解できる様になり、薬効が相加・相乗・相反的に働く薬剤投与量範囲や理由を明らかにする事が可能になった。これらの点は、学術的に意義があるだけでなく、効率の良い新規抗ウイルス薬、または、最適な投薬戦略の開発に有用な知見を与え、基礎及び臨床医学において極めて重要な成果をもたらす。特に、副作用の強い、もしくは、高価な薬剤と併用する薬剤の組み合わせや投与量を最適化する事ができれば、同等の抗ウイルス効果を維持しつつも副作用・医療費の低減を実現する事が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、ウイルス感染症やがんなどの治療において、複数の薬剤を組み合わせる「多剤併用治療」が積極的に行われている。これは、治療効果の増幅に加えて、薬剤耐性の出現リスクや副作用、治療費の軽減を目的としている。しかし、これまでの薬剤組み合わせは、実験や治験の成果などを基に、経験的に行われてきた。本研究では、数理モデルを援用する事で、多剤併用治療の最適化を実現する理論を構築し、新しい薬学分野を開拓した。

研究成果の概要(英文)：In the current era of antiviral drug therapy, combining multiple drugs is a primary approach for improving antiviral effects, reducing the doses of individual drugs, relieving the side effects of strong antiviral drugs, and preventing the emergence of drug-resistant viruses. Mathematical models of viral infection dynamics provide an ideal tool for this purpose. By combining the mathematical modeling of virus dynamics with drug combination theories, we could show the principles by which drug combinations yield a synergistic effect.

研究分野：数理科学

キーワード：数理モデル型アプローチ 定量的データ解析 マルチスケールモデル

1. 研究開始当初の背景

HCV や HIV 等の治療において、副作用・治療費・耐性ウイルス出現リスクの軽減や治療効果の増大を目的とし、積極的に多剤併用療法が行われている。従って、開発された新規の抗ウイルス薬 A の薬効を評価する時、培養細胞を用いて既存の抗ウイルス薬 B と併用する事で、それらの抗ウイルス効果が相乗的、相加的、相反的のうちどのよう働くのかを調べる事が重要になっている。多剤併用療法は、単剤投与に比べて多くの要素の相互作用によりその抗ウイルス効果が規定される極めて複雑な治療法である。しかしながら、現在行われている併剤時の薬効評価法は、各薬剤 A・B の投与量組み合わせを多数用意し、実験で用いた薬剤投与量と測定した抗ウイルス効果を「薬効評価式」に代入する事で薬剤 A & B の組合せが相乗的、相加的、相反的であるかを判定する、という Black Box 的な方法である。この Black Box 的な方法では、薬効を網羅的に解析する必要があるため、労力・時間・資金がかかる上、薬剤 A & B が相乗的、相加的、相反的になるメカニズムを明らかにする事はできない。今、国内外を問わず殆ど行われていないが、数理科学的手法による薬効評価の定量的予測、理論的基盤に関する基礎研究が希求されている。申請者は、培養細胞や実験動物によるウイルス感染実験から得られる時系列データを用いて細胞“間”および“内”のウイルス感染動態を定量化するための数理科学的手法の開発に取り組み、徐々にその成果を上げていた。本課題ではこれまでの研究で培ったデータ解析手法とウイルス感染実験手法を基に“数理科学”と“ウイルス学・薬学”を連携させる事で可能となる新規薬効評価系を提案し、創薬産業への参入を見据えた新たな研究分野を切り開いてきた。基礎研究の段階では、抗ウイルス薬投与時(特に、併剤時)の薬効を理解する事が極めて重要である事より、まず、(I)併剤時の薬効を培養細胞実験レベルで予測する事を目標とした。そして、得られた理論を発展させる事で、(II)動物実験レベルにおける併剤時の薬効予測を実現する。本課題では、HCV を例に挙げて、それらの抗ウイルス薬を用いた薬効評価系の開発を念頭に研究を進めたが、提案するフレームワークは薬剤の種類を問わず、様々なウイルス疾患やがんの治療分野に応用可能であり、薬剤開発のプラットフォームになる事を注釈しておく。

2. 研究の目的

抗ウイルス薬の単剤・併剤使用時の薬効を解析・予測する事で、複数薬剤の効果的な投与方法が明らかにする。また、感染マウスを用いた薬剤投与実験から得られる投薬後の減衰する血中ウイルス量を解析する事で、抗ウイルス薬の併剤効果を定量する。そして予測された複数薬剤の薬効がどの程度優れているのかを評価する。特に、挑戦する数理科学的な課題は、階層をまたぐ現象を記述するためのマルチスケールモデルの開発、及び、マルチスケールモデルによるデータ解析のための理論構築である。生体内では、細胞“内”で複製された子孫ウイルスが新たに標的細胞に感染するという細胞“間”の感染が繰り返し起こる。この様に階層をまたぐ現象を記述するためには、本来、時間依存する変数(例：細胞数やウイルス量)に加えて細胞の内部変数(例：遺伝子やタンパク質の発現量)を反映させた数理モデリングを行う必要がある。国内外における多くの研究では、細胞の内部変数の時間スケールの違いに注目する事で、常微分方程式モデルにより近似的に現象を記述する事に止まっている。私は、特に、構造化個体群のアイデアを用いてより高度な数学的手法である偏微分方程式モデルによりウイルスと薬剤の相互作用を記述し、その複雑なシステムを解析した。

3. 研究の方法

ウイルス培養系を用いて測定した様々な作用機序を持つ薬剤の抗ウイルス効果を数理科学的に解析する事により、計算機内で抗ウイルス薬の薬効評価を定量的に検証・評価し、最適な投与戦略や効果的な抗ウイルス薬を開発するための理論を構築した。具体的には、

- (1) HCV の細胞内ウイルス複製動態を記述する数理モデルの開発
- (2) 数理モデルによる薬効評価実験データの再現
- (3) 2 種類の抗ウイルス薬併用時における薬効の評価及びそれらのメカニズム解明
- (4) 最適な抗ウイルス薬の投与戦略のデザインと新規抗ウイルス薬の提案
- (5) 細胞内と細胞間のウイルス感染動態をつなぐマルチスケールモデルの開発
- (6) マルチスケールモデルによる薬剤投与実験データの解析と併剤時の薬効の定量化

を相互発展的に実施してきた。特に、「解決すべき数理科学的課題」として、以下の2点について重点的に取り組んだ：

- 実験データの不確実性を取り扱うための最適化手法や高次元の力学系に対するパラメータの感受性解析法の発展あるいは開発
- 構造化個体群のアイデアによる偏微分方程式を用いたマルチスケールモデルやロバストなデータ解析を行うための統計的手法の開発

ウイルスを用いた培養実験および動物実験は、連携研究者である渡士幸一氏が主に国立感染症研究所のP2レベル施設で行った。渡士幸一氏と約10年にわたり実験科学と数理科学の学際的融合研究を行ってきた。これらの研究を通じて、実験と数理解析の相互フィードバック研究のノウハウは既に培われており、本研究におけるウイルス感染実験およびデータ解析も滞りなく進んだ。また、研究分担者（研究協力者）の中岡慎治氏とは、主に、マルチスケールモデルを用いたデータ解析手法を整備した。

4. 研究成果

数理モデルを用いる事でウイルス複製過程を統合的に理解できる様になり、薬効が相加・相乗・相反的に働く薬剤投与量範囲や理由を明らかにする事が可能になった。これらの点は、学術的に意義があるだけでなく、効率の良い新規抗ウイルス薬、または、最適な投薬戦略の開発に有用な知見を与え、基礎及び臨床医学において極めて重要な成果をもたらす。例えば、本アプローチにより、これまで全く解析されていなかった薬剤併用効果を詳細に評価する事が可能になれば、実際の臨床の場における多剤併用療法の効果をより良く理解し、再検討できるようになる。特に、副作用の強い、もしくは、高価な薬剤と併用する薬剤の組み合わせや投与量を最適化する事ができれば、同等の抗ウイルス効果を維持しつつも副作用・医療費の低減を実現する事が期待できる。さらに、数理モデルを用いて耐性ウイルスの出現リスクを最小限に留める薬剤の組合せを探索する事で、長期間な治療効果が望める投与戦略を提案する事も可能になる。具体的には、福岡徳洲会病院との共同研究を通じて、抗HCV治療症例のデータ解析を行った。将来的には、培養細胞を用いて行った各薬剤の単剤使用時における薬効評価実験データを数理科学的に解析した結果から、任意の薬剤組合せに対するヒト治療時の薬効を定量的に予測できるようになる事が期待できる。現在のところ、治療に用いられる薬剤組合せは臨床試験を通して決められているが、治療に用いられる（用いたい）特定の薬剤組合せの薬効を予測できる理論が確立すれば高効率に最適な治療戦略を提案する事が可能になる。

新しい数理科学の開発については、従来は、階層間の時間スケールの違いに注目して常微分方程式による近似的な数理モデルにより現象が記述されていたが、適切なマルチスケール数理モデルを構築することができた。この方法では抗ウイルス薬による細胞内のタンパク質合成阻害とそれに伴う新規細胞への感染阻害といった時間スケールに差がない現象を記述する事ができ、データを解析した時に重要な情報を抽出することが可能になった。今後は、欧州の研究者を中心に発展してきた構造化個体群のアイデアを基に、偏微分方程式により階層をまたぐ現象を統一的に記述する枠組みを開発して行く。本研究において開発が期待できる新しい数理科学の汎用性は極めて高く、その意義は大きい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 28 件：全て査読有)

1. K. Kitagawa, T. Kuniya, S. Nakaoka, Y. Asai, K. Watashi and S. Iwami. Mathematical analysis of a transformed ODE from a PDE multiscale model of hepatitis C virus infection, *Bulletin of Mathematical Biology*, 81:1427-1441 (2019).
2. K. Kitagawa, S. Nakaoka, Y. Asai, K. Watashi, and S. Iwami. A PDE multiscale model of hepatitis C virus infection can be transformed to a system of ODEs, *Journal of Theoretical Biology*. 448:80-85 (2018).
3. M. Mahgoub, J. Yasunaga, S. Iwami, S. Nakaoka, Y. Koizumi, K. Shimura, and M. Matsuoka. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(6):E1269-E1278 (2018).
4. H. Ohashi, Y. Koizumi, K. Fukano, T. Wakita, AS. Perelson, S. Iwami†, and K. Watashi†. Reply to Padmanabhan and Dixit: Hepatitis C virus entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114:E4527-E4529 (2017). (†Equal contribution)
5. Y. Koizumi, H. Ohashi, S. Nakajima, Y. Tanaka, T. Wakita, AS. Perelson, S. Iwami†, and K. Watashi†. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114:1922-1927 (2017). (†Equal contribution)

〔学会発表〕(計 30 件)

〔図書〕(計 1 件)

1. 岩見真吾、佐藤佳、竹内康博. シリーズ現象を解明する数学 「ウイルス感染と常微分方程式」、共立出版、2017年、182.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中岡 慎治

ローマ字氏名：NAKAOKA SHINJI

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院医学系研究科(医学部)

職名：助教

研究者番号(8桁): 30512040

2017年度以降、JST さきがけ研究者に採択され、エフォート管理の問題により研究協力者に変更

(2)研究協力者

研究協力者氏名：中岡 慎治

ローマ字氏名：NAKAOKA SHINJI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。