

令和元年6月6日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13777

研究課題名(和文) 反応拡散系に基づいた時空間ウイルス学の理論構築とデータ解析

研究課題名(英文) Spatial-temporal virus dynamics based on reaction-diffusion model

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) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：主にODEを用いた研究において理論研究とデータ解析との融合が達成されつつある。現在、計測技術の発展により充実した時空間データを取得する事が可能になった反面、このような空間的な情報を含むデータに対してODEを基盤にした理論が適用できない。本研究課題では、現在まで応用数学分野で蓄積されてきた拡散反応方程式の数学理論と、ODEを用いて行われてきた時系列データを定量的に解析を相補的に融合させることで時空間データを解析するための理論を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

数理モデルおよびその理論を用いたウイルス感染の時空間データ解析への適用は極めて限定的であったが、世界初となるウイルス感染の時空間データの解析が可能になった(その他ウイルス感染への応用)。また、数理科学と他分野の連携研究を通じて、特に、新規抗ウイルス薬の開発に貢献する事ができる。主に培養細胞を用いたボルナウイルス感染実験から得られる時空間データを扱ったが、提案したアプローチは、様々なウイルスを用いた時空間データ解析に応用可能である。

研究成果の概要(英文)：Collaboration with theory and data analysis is establishing mainly in research using ODE. Currently, although development of measurement technology has made it possible to acquire rich spatio-temporal data, the theory based on ODE can not be applied to data including such spatial information. In this research project, we developed spatio-temporal data analysis approach using Borna virus infection experiments and numerical simulation.

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 時空間モデリング

1. 研究開始当初の背景

現在、ウイルス感染動態は、常微分方程式(ODE)による記述が主流となっている。これらの数理モデルは単純かつ汎用性に富んでいる事より、様々なウイルス感染症の理解を促進してきた。実際、従来の数理モデルは、対象とする実験データに空間的要素がない場合には十分であった。しかし、近年、2光子励起顕微鏡等を用いた計測技術の発達により感染のリアルタイムイメージングが可能になってきた。これらのデータを定量的に解析するためには、ウイルス感染の時空間動態を記述できる数理モデルの構築が希求されている。これまで日本の数学モデリングは、生物学などに使われている数理モデルを材料にして定性的に解析するという事を行ってきた。しかし数理モデルに表され・仮定されている量を測定して、数理モデルが実際の状況で記述力を持ち・予測力を持つ事を実証する事は、数理科学として極めて重要な研究であり、応用数学の未来を切り開くものである。私は、それが実行できる最も優れた系であるウイルス感染症を取り上げた。自然科学の多くの分野、特に、医学分野において、応用数学や数理科学的アプローチの有用性が確立する事が期待できる。

2. 研究の目的

近年、申請者はエイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス I 型 (HIV-1) の感染様式を定量化する事に成功した(Iwami et al., eLife 2015:様々なメディア媒体に向けてプレスリリースされた)。HIV-1 の感染には、細胞外に放出されたウイルス粒子が新たな標的細胞に感染する“cell-free 感染”と、感染細胞が大量のウイルス粒子を標的細胞に接触して直接受け渡す“cell-to-cell 感染”という2つの様式がある。開発した数理モデルとコンピュータシミュレーションを駆使して、cell-to-cell 感染と cell-free 感染が混在する通常の培養系(静置培養)から取得した時系列データと、cell-free 感染のみが存在する振とう培養系から取得した時系列データを解析する事で、cell-to-cell 感染は感染全体の約 60%を担っている事を明らかにした。これらの培養細胞実験では、HIV-1 の標的細胞として浮遊細胞を用いたため“完全混合状態”を仮定し、ODE による数理モデルを用いる事ができた。しかし、本課題で対象としたボルナウイルスの標的細胞は付着細胞であり、cell-to-cell 感染を介してのみ感染を広げる。即ち、これらの感染実験データを定量的に解析するためには、空間的な影響を考慮した数理モデルの構築が必要となった。

3. 研究の方法

これまで反応拡散方程式を扱った多くの研究では、数理モデルおよびその理論を用いたデータ解析への適用は極めて限定的であった。一方、2000 年を境に数理生物学やシステムズバイオロジーといった領域では、主に ODE を用いた研究において理論研究とデータ解析との融合が達成されつつある。現在、計測技術の発達により充実した時空間データを取得する事が可能になった反面、このような空間的な情報を含むデータに対して ODE を基盤にした理論が適用できない事より、新しい解析手法の確立が希求されている。本課題では、現在まで応用数学分野で蓄積されてきた拡散反応方程式の数学理論と、ODE を用いて盛んに行われてきた時系列データを定量的に解析するための統計的手法を相補的に融合させた。

培養細胞内でのウイルス感染動態は ODE を用いれば以下で記述される：

$$\begin{aligned} T' &= gT\{1-(T+I)/K\} - \beta TI, \\ I' &= gI\{1-(T+I)/K\} + \beta TI. \end{aligned}$$

ここで変数 T と I は、それぞれ標的細胞数と感染細胞数を表している。しかし ODE では、完全混合状態を仮定している事より空間的に離れた細胞同士が相互作用する事を許容している。このような数理モデルでは顕微鏡解析で観察されるような近傍の細胞同士に限定された cell-to-cell 感染の実態を捉える事ができない。そこで空間構造を考慮した反応拡散方程式を構築し、これらのウイルス感染を記述した。本数理モデルの妥当性は、様々な実験条件を変えた摂動実験により詳細に確認している。

非感染細胞である OL 細胞と持続感染細胞である OB 細胞を標的細胞として感染実験を行った結果、OL 細胞間においてボルナウイルスが効率的に感染を伝播する事が分かった(: フォーカス数)。さらに、その原因を調べるために各感染細胞内で複製されるゲノム数を解析すると、OL 細胞において効率的にウイルス複製が行われている事も明らかになった(: ミニゲノム)。ボルナウイルスは主に cell-to-cell で感染を広げる事実と合わせて考えると、感染細胞内のウイルスゲノム数に応じて感染力、あるいは、反応拡散係数が変化する事が予想された。

今後は、開発した反応拡散方程式とデータ解析理論より、標的細胞の違いに応じたパラメータ推定を行い、ボルナウイルスの感染機構を明らかにする(必要であれば細胞内のウイルス複製を考慮したマルチスケール反応拡散方程式を構築する)。ボルナウイルスがどのような理由で cell-to-cell を効率よく行っているのかを解明すれば、対応するプロセスを阻害する事で全く新しい機序を持つ抗ウイルス薬を開発できる可能性がある。この様に、実験データを数理

科学的に解析する学際的融合研究を実施する事で「実験科学の直感からは見出されない現象の定量化」が達成される。

4. 研究成果

「古典的で静的な統計解析」及び「動的ではあるが完全混合状態を仮定した ODE モデル」では、時空間的に拡大するウイルス感染の実験データを定量的に解析し、真に重要な情報を抽出する事は困難である。何故ならば、これらの感染伝播は本質的に空間的な制約を受けており、空間構造を無視した数理モデルを用いて解析する事は出来ないからである。本課題の特徴の1つは、様々に実験条件をコントロールできる環境を活用して(つまり、摂動実験により)、数理モデルの妥当性を確認しながら適切な空間を考慮した方程式を開発した点である。また、注力した点は、計算機シミュレーションによる拡散動態の視覚化と、統計的手法を駆使したパラメータ推定である。最先端の技術を総動員して行われている生命科学分野の研究において応用数学研究にしか果たす事のできない重要な貢献の1つは、複雑な時系列データを体系的に解析し定量的な見解を与える事である。チャレンジングではあるが、今後の応用数学研究の真価が問われる点でもある。ウイルス学と応用数学の融合研究を世界の第一線で展開してきた申請者だからこそ推進できる、萌芽的であるが極めて将来性があり、社会貢献のできる研究成果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 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. Y. Ito, A. Tauzin, A. Remion, K. Ejima, F. Mammano† and S. Iwami†. Dynamics of HIV-1 coinfection in different susceptible target cell populations during cell-free infection, *Journal of Theoretical Biology*. 455:39-46 (2018). (†Equal contribution)
5. S. Iwanami, Y. Kakizoe, S. Morita, T. Miura, S. Nakaoka and S. Iwami. A highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus effectively produces infectious virions compared with a less pathogenic virus in cell culture, *Theoretical Biology and Medical Modeling*, 14:9 (2017).
6. 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)
7. Martyushev, S. Nakanoka, K. Sato, T. Noda†, and S. Iwami†. Modelling Ebola virus dynamics: Implications for therapy, *Antiviral Research*, 135:62-73 (2016). (†Equal contribution)

〔学会発表〕(計 20 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：本田 知之
ローマ字氏名：HONDA TOMOYUKI
所属研究機関名：大阪大学
部局名：医学系研究科
職名：准教授
研究者番号（8桁）：80402676

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。