

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18700293

研究課題名（和文）

逆転写酵素阻害剤による HIV1 薬剤耐性化機序の解明と投薬計画シミュレータの開発

研究課題名（英文）Understanding a mechanism of HIV-1 drug resistance development under the RTI pressure and the development of a medication scheduling system

研究代表者

原田 耕治（氏名英字）KOJI HARADA

豊橋技術科学大学・工学部・助教

研究者番号：40390504

研究成果の概要：エイズ医療に関する二つの課題に取り組んだ。最初の課題は、エイズ発症機序を数理モデル解析により明らかにすることである。提案モデルの特徴は、HIV 逆転写酵素の動的な転写エラー率変化、HIV のもろ刃の剣的状況を考慮した点にある。モデル解析により、転写エラー率に関して、エイズの発症を決定する閾値が存在することを明らかにした。第二の課題は、HIV 薬剤耐性化を起こさない薬剤ターゲットの特徴を同定することである。ここでは、ドラッグディスカバリーの分野で注目されているネットワークアプローチによる研究手法を採用した。成果として、複数の宿主因子と相互作用をもつ「ハブ」HIV タンパク質が、薬剤耐性化を起こしにくいということを確率モデルで証明した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	600,000	0	600,000
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	90,000	2,690,000

研究分野：生体情報科学

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：HIV, エイズ, 薬剤耐性, 逆転写酵素, ドラッグディスカバリー

## 1. 研究開始当初の背景

エイズ医療において取り組むべき課題は大きく分けて三つある。第一の課題は、エイズの発症機序を解明することである。この解明のために、HIV-1 分子と宿主因子との相互作用レベルでの解析、マクロには数理モデルを利用した感染ダイナミクスの解析が実施されている。第二の課題は、薬剤耐性化を起こさない新規薬剤ターゲットを発見することである。2008 年 11 月時点において、日本

で認可されている抗 HIV 薬は 22 種類ある。ところが、すべての抗 HIV 薬は薬剤耐性化の問題を抱えているため、HIV 患者のアドヒアランスを低下させることになる多剤併用療法(HAART)が推奨されている。患者のアドヒアランスを改善するためにも、単剤で薬剤耐性を起こしにくい抗 HIV 薬が求められている。第三の課題は、患者のアドヒアランスを改善することである。現在、エイズは、多剤併用療法により慢性疾患となりつつある一方、患者は薬の長期服用を強いられている。

いかにして服用を長期継続するかが問題となっている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、背景に示した三つの課題、つまり、1.エイズ発症機序の解明、2.薬剤耐性化を起こさない新規薬剤ターゲットの発見、3.患者のアドヒアランスの改善、に対して独自の視点から取組み、新たな解決の糸口を探ることである。

## 3. 研究の方法

課題1へのアプローチ：HIVのGP120抗原は、免疫の標的分子であると同時に、宿主細胞への感染に不可欠な分子である(GP120分子が、宿主細胞のCD4に結合できたとき、HIV感染がおきる)。GP120抗原が持つこの二重の役割が、HIVを諸刃の剣的状况に置くことになる(図1)。なぜなら、GP120抗原に起こる変異は、GP120の抗原性を変化させるため、免疫からの攻撃回避に役立つ一方、宿主細胞への感染能力を奪う可能性があるからである。つまり、GP120抗原の変異は、HIVの生存にとって有利に働く場合もあれば、不利に働く場合もある。本課題では、HIVの諸刃の剣的状况を考慮したHIV感染数理モデルを提案し、この数理モデルを解析することでHIVの諸刃の剣的状况がエイズの発症機序にどのように関わるのか検討する。

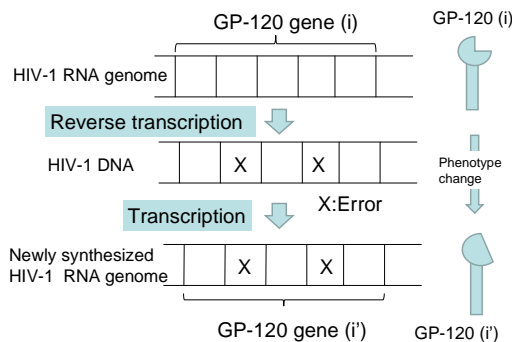


図1: 諸刃の剣

本課題で参考にしたHIV感染数理モデルは、NowakとMayにより提案されたものである。このモデルでは、HIVの増殖過程と免疫による抑制過程が常微分方程式で記述されている。本課題が提案する数理モデルを図2に示す。

## Mathematical model

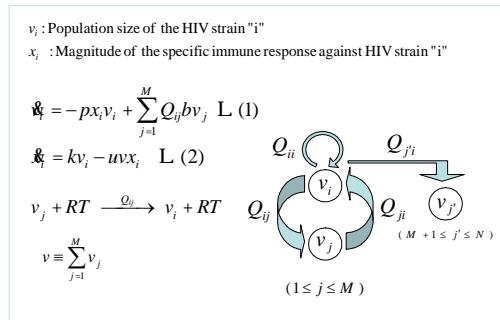


図2: HIV-1感染数理モデル

課題2へのアプローチ：ここで採用したアプローチは、ネットワークアプローチである。近年、ネットワークアプローチの考えは、ドラッグディスカバリー分野で重要視されてきている。ネットワークアプローチでは、分子間の相互作用関係に注目する。本課題では、多数の分子と相互作用関係をもつ「ハブ」分子が、薬剤耐性化に抵抗性を持つのではないかと考え、「ハブ」薬剤標的分子をモデル化し、薬剤耐性化を起こす確率を算出した。ハブ分子の例を図3に示す。

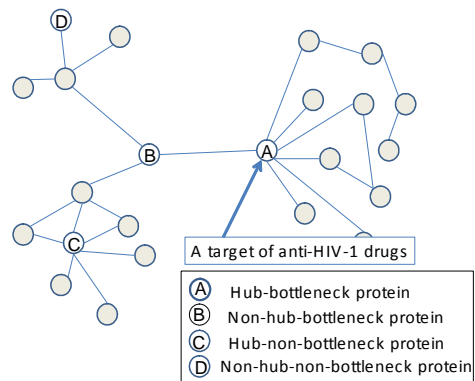


図3: 宿主タンパク質 - HIVタンパク質相互作用ネットワーク

課題3へのアプローチ：患者の疫学的データ、治療履歴、副作用情報等からルールベース推論により患者のアドヒアランスを改善するための治療方針作成シミュレータを構築する。

## 4. 研究成果

課題1の成果：逆転写酵素転写エラー率を含

む形でのエイズ発症条件を定式化することに成功した。また、エイズ発症を決定付ける転写エラー率の閾値が存在することを証明した(図4)。今後の課題は、得られた発症条件の臨床における検証である。

## A condition to develop AIDS

### 1. Development of AIDS

$$\lim_{T \rightarrow +\infty} v(T) \rightarrow +\infty \text{ when } D(\bar{v}_1^+) > \frac{1}{H(\bar{v}_1^+)} \leftarrow \text{threshold}$$

### 2. Depression of AIDS

$$\lim_{T \rightarrow +\infty} v(T) \rightarrow 0 \text{ when } D(\bar{v}_1^+) < \frac{1}{H(\bar{v}_1^+)}$$

$$\ln \frac{v(T)}{v(T_0)} = \Phi \int_{T_0}^T G(\bar{v}_i) dt \approx \Phi G(\bar{v}_i) (T - T_0)$$

$$G(\bar{v}_i) = H(\bar{v}_i) - \frac{1}{D(\bar{v}_i)}$$

$D(\bar{v}_i)$ : Diversity of HIV strains ( $1 \leq D(\bar{v}_i) \leq 2$ )

図4: エイズ発症条件

課題2の成果: 「ハブ」薬剤標的分子をモデル化し、薬剤耐性化を起こす確率を定式化した(図5)。

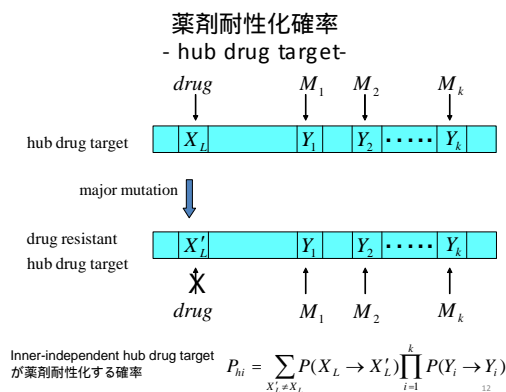


図5: 薬剤耐性化確率

その結果、薬剤耐性化確率が、ハブ標的分子と相互作用している分子の数(ハブの次数)のべき乗で減少することを証明した。すなわち、ハブの次数が高い分子を薬剤の標的としたとき、薬剤耐性化が起こるリスクを軽減できることを明らかにした。この成果は、薬剤耐性化に抵抗性のある薬剤標的分子を探索する際の重要な知見となると考える。

課題3の成果: 目下検討中であり、治療方針作成シミュレータの開発は今後の課題である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7件)

Kouji Harada and Yoshiteru Ishida. A hub gene in a HIV-1 gene regulatory network is a promising target for anti-HIV-1 drugs. Proc.of AROB 14<sup>th</sup> 09, 522-525 (2009) 査読有

Kouji Harada and Yoshiteru Ishida. A time-dependent threshold condition to determine an onset of AIDS. Proc.of AROB 14<sup>th</sup> 09, 534-537 (2009) 査読有

Kouji Harada and Yoshiteru Ishida. Antibody-Based Computing. Artificial Life and Robotics, 12 180-183 (2008) 査読有

Kouji Harada and Yoshiteru Ishida. Antibody-Based Computing, Proc.of AROB 13<sup>th</sup> 08, 465-468 (2008) 査読有

Kouji Harada and Yoshiteru Ishida. Fatal Mutations in HIV Population as an Influential Factor for an Onset of AIDS. Lecture Note in n Computer Science (LNCS/LNAI 5179), 432-439 (2008) 査読有

Kouji Harada and Yoshiteru Ishida, Mutation Probability Threshold of HIV for AIDS, Lecture Notes in Computer Science (LNCS/LNAI 4696), 838-845 (2007) 査読有

Kouji Harada, Tolerance Dependent on Timing/Amount of Antigen-Dose in an Asymmetric Idiotypic Network, Lecture Notes in Computer Science (LNCS/LNAI 4252), 115-122 (2006) 査読有

[学会発表](計 6件)

Kouji Harada, A hub gene in a HIV-1 gene regulatory network is a promising target for anti-HIV-1 drugs, AROB 14<sup>th</sup> 09, January 2009, Beppu, Japan.

Kouji Harada, A time-dependent threshold condition to determine an onset of AIDS, AROB 14<sup>th</sup> 09, February 2009, Beppu, Japan.

Kouji Harada, Antibody-Based Computing AROB 14<sup>th</sup> 08, February 2008, Beppu, Japan

Kouji Harada, Fatal Mutations in HIV Population as an Influential Factor for an Onset of AIDS, KES 08, September 2008, Zagreb, Croatia.

Kouji Harada, Mutation Probability Threshold of HIV for AIDS, KES 07, September 2007, Vietri sul Mare, Italy.

Kouji Harada, Tolerance Dependent on Timing/Amount of Antigen-Dose in an Asymmetric Idiotypic Network, October, 2006, Bournemouth, UK

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

原田 耕治 (HARADA KOUJI)

豊橋技術科学大学・工学部・助教

研究者番号: 40390504

### (2)研究分担者

### (3)連携研究者