

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 4 月 4 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19829

研究課題名（和文）新興感染症発生時における創薬加速のための数理情報基盤技術の確立

研究課題名（英文）Establishment of Data Science Platform for Accelerating Drug Discovery in Emerging Infectious Disease Pandemic

研究代表者

岩見 真吾（Iwami, Shingo）

名古屋大学・理学研究科・教授

研究者番号：90518119

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：新興感染症流行時に訪れる医療崩壊を回避するために必須となる標準治療の確立を強力に支援するドラッグリポジショニングがある。しかし、承認薬の新興感染症に対する効果は、本来の適用疾患とは異なる薬効や標的分子へ作用するため、これら疾患への投与法をそのまま流用することは不可能であり、これらを打開するための数理情報基盤技術が希求されている。そこで、本研究では短期間のうちに感染症に対する治療薬を探索できる可能性があるドラッグリポジショニングに焦点を当てた異分野融合研究を実施し、COVID-19の標準治療の確立を爆発的に加速させる数理情報基盤技術を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、本国と他国との大きな違い・原因の1つに、感染症制御に対する異分野融合研究の経験値の差がある。本研究を実施する過程で、核となる複数大学と研究機関および関係省庁のネットワークが構築され、そして、新興感染症発生時には即座に疫学データ、ゲノムデータ、臨床データが収集・共有・解析され、流行対策や医療体制の構築にフィードバックされる仕組みが準備はじめた。

研究成果の概要（英文）：To avoid healthcare collapse during emerging infectious disease outbreaks, establishing standard treatments is crucial. Drug repositioning strongly supports this by identifying existing drugs for new uses. However, the efficacy of approved drugs for emerging infectious diseases may differ due to their mechanism of action and target molecules, making it impossible to directly apply existing administration methods. Thus, there is a need for mathematical information infrastructure to overcome these challenges. This study focuses on interdisciplinary fusion research, emphasizing drug repositioning, which holds the potential to rapidly explore therapeutic options for infectious diseases. We have developed mathematical information infrastructure technology to explosively accelerate the establishment of standard treatments for COVID-19.

研究分野：数理生物学

キーワード：数理モデル

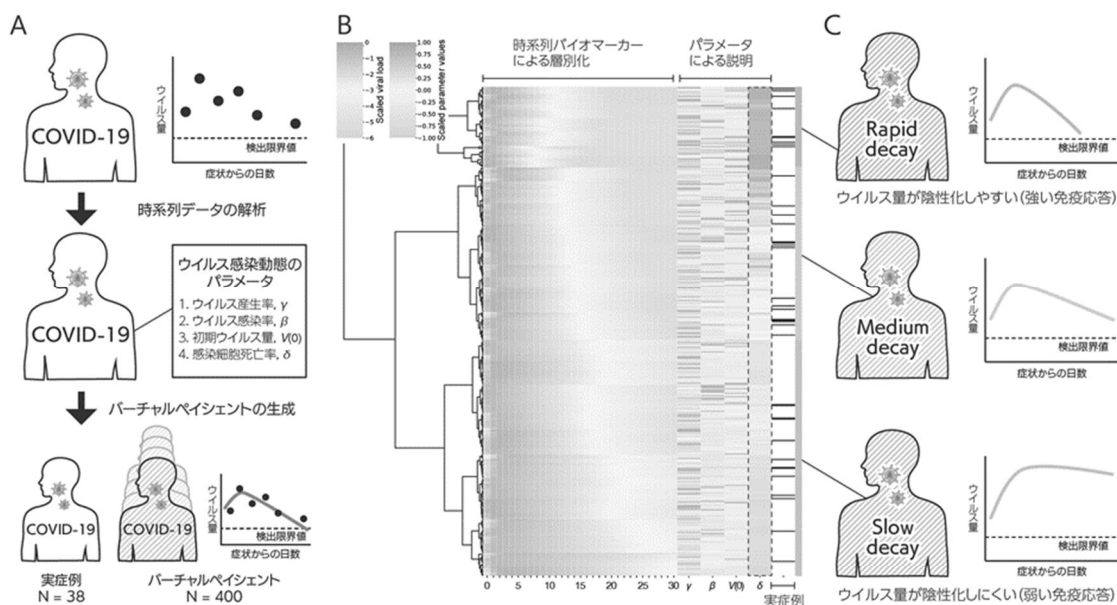
1. 研究開始当初の背景

2003年のSARSや2012年のMERSの流行時、渦中にあったアジア諸国では、当時の経験が後の感染症対策に生かされ、2019年のCOVID-19対策において早い段階で動きだし感染者数の急上昇を抑えることに成功した。しかしこれを経験しなかった日本では、今回のパンデミック発生時、感染症に対する社会の危機管理体制の脆弱性が露呈し、感染症対策に対する様々な問題点を表面化させることになった。特段に指摘された点の1つに、新興感染症の発生時、初期段階での流行制御あるいは迅速な医療体制構築を実現するために必須である異分野融合チームによる対応が不十分であった点が挙げられている。これらの教訓を無駄にしないためにも、今後も発生すると考えられる"パンデミック感染症"への対策基盤を構築する必要がある。これまでにない新しい研究の枠組みおよびその体制が求められるため、国内で初めてとなる申請者が主催する異分野融合生物学研究室が中心になり、本挑戦的研究(萌芽)をパイロットとして国内感染症研究者に対して経験やノウハウを蓄積する機会を提供する。そして、まだ見えないパンデミック感染症に対して異分野の英知を結集して闘うための異分野融合研究を根付かせる。なお、申請者は、数理科学・ウイルス学・臨床医学の異分野融合研究に基づいたドラッグリポジショニング法により、4か月という極めて短期間でCOVID-19に強い抗ウイルス効果を持つ既存薬剤を特定し、医師主導試験(JRCT2071200023)に進めた実績を持つ。

2. 研究の目的

新興感染症流行時に訪れる医療崩壊を回避するために必須となる標準治療の確立を強力に支援するドラッグリポジショニング(既存のある疾患に有効な治療薬から、別の疾患に有効な薬効を見つけ出すアプローチ)がある。しかし、承認薬の新興感染症に対する効果は、本来の適用疾患とは異なる薬効や標的分子へ作用するため、これら疾患への投与方法(タイミング、投与量など)をそのまま流用することは不可能であり、これらを打開するための数理情報基盤技術が希求されている。そこで、本研究では短期間のうちに感染症に対する治療薬を探索できる可能性があるドラッグリポジショニングに焦点を当てた異分野融合研究を実施し、COVID-19の標準治療の確立を爆発的に加速させる数理情報基盤技術を開発する。さらに、現在実施されている臨床試験のデータをリアルタイムに取り込むことで、COVID-19のウイルス感染動態や治療効果を詳細に分析し、次の臨床試験に即座にフィードバックしていく。最終的には、本技術をまだ見ぬパンデミック感染症に適用できるように汎用化していく。

3. 研究の方法



PLOS Medicine Iwanami S et al. 2021

図1: 時系列データからViral Dynamics Phenotypingを実現する数理情報基盤の開発

- 数理モデルを用いた解析により、ウイルス量の時系列データからウイルス感染動態のパラメータ推定が実施できる。さらに、推定したパラメータ分布を用いた網羅的シミュレーションによりバーチャルペイシェントが生成される。
- 実症例のみでは統計的に有意な階層的クラスタリングが困難な場合は、バーチャルペイシェントと合わせたデータに対してクラスタリング手法を適用することで患者異質性を高効率に探索することが可能になる。
- 出版済み臨床データを用いた場合、ウイルス排出パターンが短期(発症7日程度)、中期(発症14日程度)、長期(発症28日程度)の3グループに層別化できる。

ウイルス感染症では、根本的な原因であるウイルス量の減少、排出期間の短縮が臨床医学上、また、公衆衛生上、極めて重要な役割を果たす。しかし、COVID-19 にみられるように、ウイルス排出量・期間は症例毎に大きく異なる(図1)。本研究では、定量的なウイルス感染動態の理解に基づいて、以下3つの課題に取り組んだ：

課題(1) ウイルス感染動態の定量化と排出期間に基づいた患者層別化技術の確立

課題(2) 薬物動態/薬力学/ウイルス動態モデルを実装したシミュレータの開発

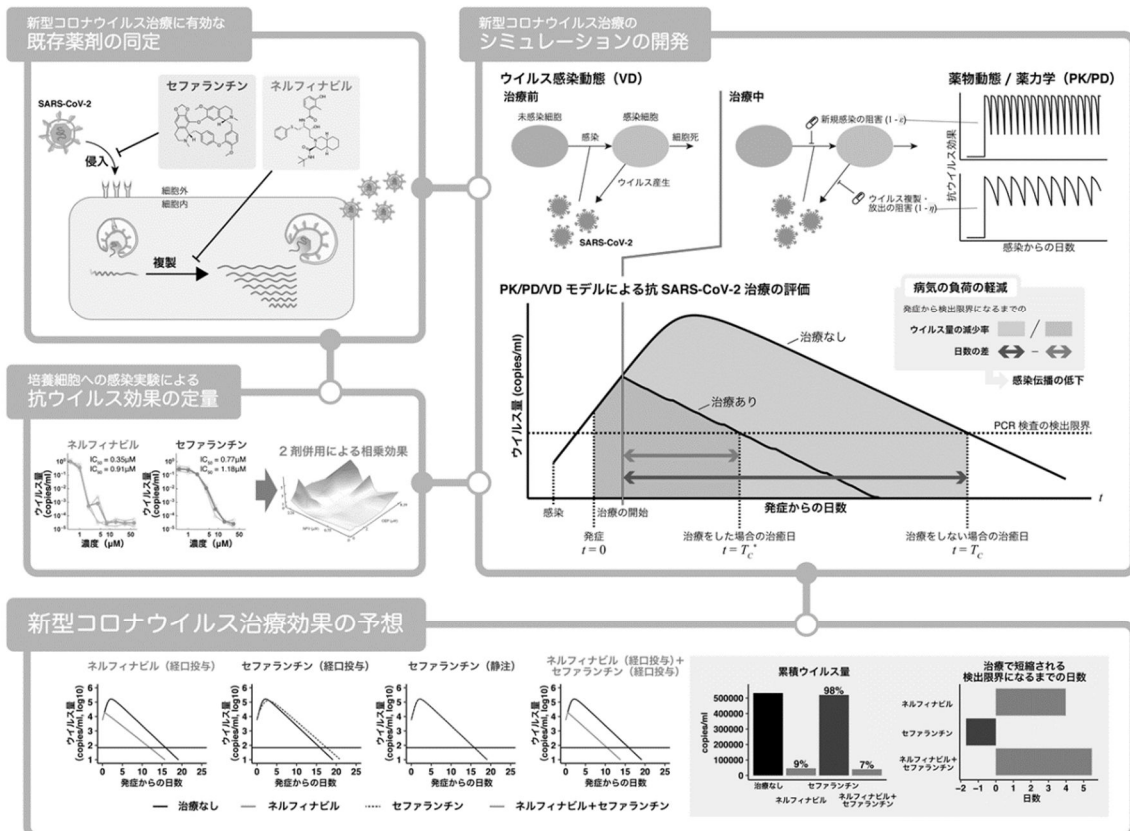
課題(3) 抗ウイルス治療効果や排出期間を予測するバイオマーカーの探索技術の確立

4. 研究成果

本研究では実施中のNFV 治験と並行する薬機法に基づかない「医学系指針」準拠の観察研究として位置付け、ウイルス排出期間や抗ウイルス治療効果を予測するバイオマーカー探索と併せてドラッグリポジショニングを加速させるため多角的な数理情報基盤技術を開発した。なお、使用する2020年6月~2021年9月で収集された合計120以上の症例には、アルファ/ベータ/デルタ株を含む様々な変異ウイルス感染者が登録されており、症例毎に28日間におよぶ日々のウイルス量を計測しているなど、世界で最も詳細な時系列データである。

まず、本治験のプラセボ投与群の症例データを用いて、ウイルス量の時系列データを数理モデルと非線形混合効果モデルを融合させることで解析し、各症例のウイルス感染動態(VD)を特徴づけるパラメータ推定を行った。そして、数理モデルにより再構築した時系列データに対して、バーチャルペイシエントを生成し、階層的クラスタリングを含む様々な人工知能技術を適用し、患者層別化を新たに分析した。さらに、VD パラメータを用いて層別化グループを特徴づけて、各症例がどの層別化グループに属するか、また、治療群では治療効果も併せてタグ付けした。

次に、症例毎のVD 情報と既存薬の薬物動態/薬力学情報を併せて、薬物動態/薬力学/ウイルス動態(PK/PD/VD)モデルを開発した。また、治療効果を最適化するために、薬候補別にあらゆるレジメン(投与量や投与スケジュール等)に対応可能なPK/PD/VD モデルを実装したシミュレータを構築し、臨床試験における抗ウイルス効果の推定・予測を実現した(図2)。



PLOS Med (2021) Iwanami S et al., PLOS Biol (2021) Kim K et al., iScience (2021) Ohashi H et al., Frontiers in Microbiology (2021) Shionoya K et al.,

図2:ドラッグリポジショニングを加速する数理情報基盤の開発

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kumata Ryuichi, Iwanami Shoya, Mar Katrina B., Kakizoe Yusuke, Misawa Naoko, Nakaoka Shinji, Koyanagi Yoshio, Perelson Alan S., Schoggins John W., Iwami Shingo, Sato Kei	4. 巻 18
2. 論文標題 Antithetic effect of interferon- on cell-free and cell-to-cell HIV-1 infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1010053
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pcbi.1010053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nishiyama Takara, Takada Toru, Takeuchi Hiroaki, Iwami Shingo	4. 巻 545
2. 論文標題 Maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK) optimally regulates the HIV-1 uncoating process	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 111152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2022.111152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ejima Keisuke, Kim Kwang Su, Bento Ana I., Iwanami Shoya, Fujita Yasuhisa, Aihara Kazuyuki, Shibuya Kenji, Iwami Shingo	4. 巻 22
2. 論文標題 Estimation of timing of infection from longitudinal SARS-CoV-2 viral load data: mathematical modelling study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 656
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12879-022-07646-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Jeong Yong Dam, Ejima Keisuke, Kim Kwang Su, Joohyeon Woo, Iwanami Shoya, Fujita Yasuhisa, Jung Il Hyo, Aihara Kazuyuki, Shibuya Kenji, Iwami Shingo, Bento Ana I., Ajelli Marco	4. 巻 13
2. 論文標題 Designing isolation guidelines for COVID-19 patients with rapid antigen tests	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4910
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-32663-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tatematsu Daiki、Akao Marwa、Park Hyeongki、Iwami Shingo、Ejima Keisuke、Iwanami Shoya	4. 巻 561
2. 論文標題 Relationship between the inclusion/exclusion criteria and sample size in randomized controlled trials for SARS-CoV-2 entry inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 111403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2022.111403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Torii Shiho、Kim Kwang Su、Koseki Jun、Suzuki Rigel、Iwanami Shoya、Fujita Yasuhisa、Jeong Yong Dam、Ito Jumpei、Asakura Hiroyuki、Nagashima Mami、Sadamasu Kenji、Yoshimura Kazuhisa、Sato Kei、Matsuura Yoshiharu、Shimamura Teppei、Iwami Shingo、Fukuhara Takasuke、The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium	4. 巻 19
2. 論文標題 Increased flexibility of the SARS-CoV-2 RNA-binding site causes resistance to remdesivir	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1011231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1011231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩見真吾
2. 発表標題 デジタルツイン時代の感染症創薬研究
3. 学会等名 第63回 日本臨床ウイルス学会 シンポジウム4 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩見真吾
2. 発表標題 デジタルツイン時代の医薬品の橋渡し研究
3. 学会等名 創薬薬理フォーラム第30回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩見真吾
2. 発表標題 数理モデル駆動型の未病研究 -不均一性と層別化-
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関