

令和元年6月10日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05265

研究課題名(和文) 階層フィードバックを考慮したマルチスケール数理モデルと疾患力学系の解析

研究課題名(英文) Analysis of multi-scale mathematical models with inter-hierarchical feedback effects and their applications for disease

研究代表者

中岡 慎治 (Nakaoka, Shinji)

北海道大学・先端生命科学研究院・特任講師

研究者番号：30512040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ガンや皮膚炎など疾患は、たんぱく質(分子)や細胞の異常が組織(皮膚など)に拡大波及したものである。疾患の中には、分子(速いダイナミクス)と組織(遅いダイナミクス)間に階層フィードバックが存在し、悪循環によって発症するものがある。

本研究では、階層フィードバックを考慮した疾患のマルチスケールダイナミクスを数理モデルによって研究する。疾患マルチスケールモデル研究の発展と同時に、医学の課題にも貢献し得る成果を発信するのが目的である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、分子(速いダイナミクス)と細胞・組織(遅いダイナミクス)レベルで見られるタイムスケールの違いを考慮した生命現象を取り扱う上で役立つ数理モデルを開発することができた。

開発した数理モデルをもとに、実データを解析して得られた結果を生物学・医学に基づいて解釈することで、様々な疾患に対する理解が得られるとともに、将来的に疾患を制御する上で重要な示唆を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Some common diseases such as cancer and dermatitis occur as a result of the progression of essential protein (molecule) and cell abnormalities. In some disorders, progress may be mediated by hierarchical feedback between molecules (fast dynamics) and tissues (slow dynamics).

In this study, we investigate multi-scale dynamics of disease progression by mathematical models with hierarchical feedback. One of the expected outcomes of this study is to contribute to understanding dynamical processes of disease progression by using mathematical modeling, analyses, and numerical simulations.

研究分野：システム数理生物学

キーワード：数理モデル 応用数学 生命医科学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ガンや皮膚炎など目に見える疾患は、たんぱく質 (分子) や細胞の異常が組織 (皮膚など) に拡大波及したものである。疾患の発症過程は、一般にミクロレベルの分子からマクロレベルの組織における時空間マルチスケール性を有したダイナミクスとして捉えなければならない。疾患の中には、分子 (速いダイナミクス) と組織 (遅いダイナミクス) 間に階層フィードバックが存在し、悪循環によって発症するものがある。

2. 研究の目的

本研究では、階層フィードバックを考慮した疾患のマルチスケールダイナミクスを数理モデルによって研究する。疾患マルチスケールモデル研究の発展と同時に、再生医療をはじめとする医学の課題にも貢献し得る成果を発信するのが目的である。

3. 研究の方法

数ある疾患の中には、分子 (速いダイナミクス) と組織 (遅いダイナミクス) 間に階層フィードバックが存在し、悪循環によって発症するものがある。本研究では、階層フィードバックを考慮した疾患のマルチスケールダイナミクスの研究を進めている。

4. 研究成果

階層フィードバックを考慮した疾患のマルチスケールダイナミクスを表現する数理モデル構築に向けて、複数の解析を実施した。

(1) ウイルス感染に起因する疾患を対象とし、エボラウイルス感染症のウイルス (速いダイナミクス) と組織 (免疫系や血管表皮細胞など、遅いダイナミクス) 動態に関するマルチスケール数理モデルを構築し、2000 年、2001 年にウガンダで起こったエボラ感染症の実データを用いて薬剤投与の効果をシミュレーションした。

(2) 皮膚炎を対象とし、皮膚表面に存在するバクテリアと免疫系・皮膚表皮細胞の動態に関する数理モデルを構築し、数理解析を行った。

(3) ウイルス感染に起因する疾患を対象とし、サル・ヒト免疫不全ウイルス (速いダイナミクス) と標的細胞 (遅いダイナミクス) 動態に関するマルチスケール数理モデルを構築し、感染成立に関わる要素 (ウイルスの増殖率や感染率など) のうち、どの要素がもっとも病原性の違いに関係するかを数理モデル・シミュレーションとデータ解析によって明らかにした。

(4) 癌に対する免疫応答 (速いダイナミクス) と癌の突然変異による適応的な免疫回避機構 (遅いダイナミクス) を記述した数理モデルを構築し、癌の適応的变化が免疫応答を逃れる上で癌の生存上有利になる理論条件を導出した。

(5) ヒト T リンパ球白血病ウイルス (HTLV-1) のタンパク質発現 (速いダイナミクス) と細胞増殖 (遅いダイナミクス) の双方を考慮したマルチスケール数理モデルを構築し、階層間フィードバックの影響がウイルス感染維持に必要であることをシミュレーションによって示した。

(6) 抗生物質投与によるバクテリア群集動態の変化を記述した数理モデルを構築し、詳細な数理解析を行った。

(7) C 型肝炎ウイルス感染を記述したマルチスケール数理モデルを構築し、データ解析でも利用しやすい形式へと変換が可能である数学的根拠を示した。

(8) 大腸菌とその捕食者である原生生物 (Tetrahymena) の被食者捕食者系に対して、時間的なマルチスケール性を時間遅れとして表現した際、時間遅れの影響によって複雑な挙動が出現し得る可能性を分岐解析や数値シミュレーションによって示した。

(9) 蚊などによって媒介されるマラリアなどの感染症伝播を記述したマルチスケール数理モデル (蚊のライフサイクル: 速いダイナミクス、ヒトのライフサイクル: 遅いダイナミクス) に対して、感染が起こってから最終的に観測される感染者数を見積もる最終規模方程式を導出し、その数学的性質を詳しく調べた。

(10) 蚊によって媒介されるデングウイルス感染症に対して、体内におけるウイルスや細胞増殖動態 (遅いダイナミクス) と免疫細胞が分泌する生理活性物質による感染細胞除去 (速いダイ

ナミクス) を考慮したマルチスケール数理モデルに対して、異なるデングウイルス株による二次感染に起因する重症化が生じるダイナミクスについて解析・数値シミュレーションを実施した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

- [1] Sourav Kumar Sasmal, Yasuhiro Takeuchi, Shinji Nakaoka, T-cell mediated adaptive immunity and antibody-dependent enhancement in secondary dengue infection, *Journal of Theoretical Biology*, 470(7), 50-63 (2019), doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.03.010. (査読あり)
- [2] Yu Tsubouchi, Yasuhiro Takeuchi, Shinji Nakaoka, Calculation of final size for vector-transmitted epidemic model, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 16(4) 2219-2232 (2019). doi: 10.3934/mbe.2019109. (査読あり)
- [3] Kosaku Kitagawa, Toshikazu Kuniya, Shinji Nakaoka, Yusuke Asai, Koichi Watashi, Shingo Iwami, Mathematical analysis of a transformed ODE from a PDE multiscale model of hepatitis C virus infection, *Bulletin of Mathematical Biology*, (2019) pp.1--15. doi.org/10.1007/s11538-018-00564-y. (査読あり)
- [4] Shinji Nakaoka, Data-driven mathematical modeling of microbial community dynamics, *Handbook of Statistics Vol.39 Part A*, pp.93—130 (2018). (査読あり)
- [5] Yueping Dong, Moitri Sen, Malay Banerjee, Yasuhiro Takeuchi and Shinji Nakaoka, Delayed feedback induced complex dynamics in an *Escherichia coli* and *Tetrahymena* system, *Nonlinear Dynamics*, 94(2), 1447-1466 (2018), 10.1007/s11071-018-4434-4. (査読あり)
- [6] Shinji Nakaoka, Mathematical description for invasibility threshold and persistence of pathogenic bacterial species, *NOLTA 2018* (conference paper) (印刷中). (査読あり)
- [7] Tomokazu Yamaguchi, Takashi Suzuki, Teruki Sato, Akinori Takahashi, Hiroyuki Watanabe, Ayumi Kadowaki, Miyuki Natsui, Hideaki Inagaki, Satoko Arakawa, Shinji Nakaoka, Yukio Koizumi, Shinsuke Seki, Shungo Adachi, Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara, Tohru Natsume, Akinori Kimura, Masaaki Komatsu, Shigeomi Shimizu, Hiroshi Ito, Yutaka Suzuki, Josef M. Penninger, Tadashi Yamamoto, Yumiko Imai and Keiji Kuba, The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function, *Science Signaling*, 11(516) (2018) ean3638. (doi.org/10.1126/scisignal.aan3638). (査読あり)
- [8] Naoki Nakada, Mizuho Nagata, Yueping Dong, Yasuhiro Takeuchi, and Shinji Nakaoka, Dynamics of tumor immune escape via adaptive change, *NOLTA*, Vol.E9-N, No.2, Apr. 2018. (査読あり)
- [9] Mohamed Mahgoub, Jun-ichirou Yasunaga, Shingo Iwami, Shinji Nakaoka, Yoshiki Koizumi, Kazuya Shimura, and Masao Matsuoka, Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells, *PNAS*, 2018 E1269-E1278 (doi:10.1073/pnas.1715724115). (査読あり)
- [10] Yueping Dong, Yasuhiro Takeuchi, Shinji Nakaoka, Multiple delayed feedback regulation system of the gut microbiota – antibiotics injection controlled by measured metagenomics data, *Nonlinear Analysis RWA.*, Volume 43, 1-17 (2018). (査読あり)

- [11] Kosaku Kitagawa, Shinji Nakaoka, Yusuke Asai, Koichi Watashi, Shingo Iwami, A multiscale model of hepatitis C virus infection described by PDE can be transformed to ODE, *Journal of Theoretical Biology*, Volume 448, 80-85 (2018). (査読あり)
- [12] Shinji Nakaoka, Detection of responding factors to external perturbation in a microbial community, *Proc. of International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, NOLTA, 2017*, 116-119 (conference paper). (査読あり)
- [13] Shoya Iwanami, Yusuke Kakizoe, Satoru Morita, Tomoyuki Miura, Shinji Nakaoka, Shingo Iwami, A highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus effectively produces infectious virions compared with a less pathogenic virus in cell culture, *Theor Biol Med Model.*, (2017) 14(1):9 (doi: 10.1186/s12976-017-0055-8). (査読あり)
- [14] Alexey Martyushev*, Shinji Nakaoka*, Kei Sato, Takeshi Noda, Shingo Iwami, Modelling Ebola Virus Dynamics: Implications for Therapy, *Antiviral Research* (2016) 135 62-73.
- [15] Shinji Nakaoka, Sota Kuwahara, Chang Hyeong Lee, Hyejin Jeon, Junho Lee, Yasuhiro Takeuchi, Yangjin Kim, Chronic inflammation in the epidermis: A mathematical model, *Applied Science*. (2016), 6(9), 252; doi: 10.3390/app6090252. (査読あり)

〔学会発表〕(計 12 件)

[P01] Shinji Nakaoka, Trajectory inference of HIV progression with microbiome data, SMB&JSMB2018(国際学会), 2018 年

[P02] Shinji Nakaoka, Development and applications of an optimization method to detect neighbor equilibria of a trajectory for Lotka-Volterra systems, 12TH AIMS INTERNATIONAL CONFERENCE(国際学会), 2018 年

[P03] Shinji Nakaoka, Invasibility threshold and persistence of bacterial species, Annual meeting of Korean Society for Industrial and Applied Mathematics(招待講演)(国際学会), 2018 年

[P04] Shinji Nakaoka, Trajectory inference of disease onset from non-time series microbiome datasets, South Lake Workshop in Bioinformatics and System Biology(招待講演)(国際学会), 2018 年

[P05] Shinji Nakaoka, Kei Sato, Compositional change of the gut microbiota in HIV infected humanized mice, Next Gen Immunology(国際学会), 2018 年

[P06] Shinji Nakaoka, Mathematical and informatics analysis of community composition change of the gut microbiota, 2018 INTERNATIONAL WORKSHOP ON MATHEMATICAL BIOLOGY(招待講演)(国際学会), 2018 年

[P07] Shinji Nakaoka, Kei Sato, Data mining of metabolic interactions in a gut microbial community induced by viral infection, SMB 2017 Annual Meeting(国際学会), 2017 年

[P08] Shinji Nakaoka, Detection of responding factors to external perturbation in a microbial community, International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications(招待講演)(国際学会), 2017 年

[P09] Shinji Nakaoka, Investigation for population kinetics of reservoir cells in HIV infection, A3 Workshop on Interdisciplinary Research Connecting Mathematics and Biology(招待講演)(国際学会), 2016 年 04 月 22 日~ 2016 年 04 月 24 日, 北京, 中国

[P10] Shinji Nakaoka, Exploration of combinatorial emergence in coupled boolean network systems, The 22nd International Conference on Difference Equations and Applications(国際学会), 2016 年 07 月 24 日~ 2016 年 07 月 29 日, 大阪, 日本

[P11] 中岡慎治, Development of a computational grammar for immune cell processes, 日本数理生物学会年会(国際学会), 2016年09月08日~2016年09月08日, 博多、日本

[P12] 中岡慎治, 佐藤佳, ウイルス感染時における常在細菌叢との宿主免疫応答系の代謝相互作用に関するデータマイニング, 第90回日本細菌学会総会(招待講演), 2017年03月21日~2017年03月21日, 仙台、日本

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 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：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(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。