

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00389

研究課題名(和文) 致命的突然変異生成による新規エイズ治療法の実用化へ向けた基礎理論研究

研究課題名(英文) A basic and theoretical research for practical application of new AIDS treatment method by lethal mutagenesis

研究代表者

原田 耕治 (Harada, Koji)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40390504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：現在、変異原による変異誘導によりHIV-1遺伝子を破壊する新規エイズ治療法(致命的突然変異生成法)の開発が欧米を中心に進められている。本研究では、同治療法の早期実用化を目指し、数理的アプローチから主に二つの結果を得た。一つは、変異原と既存の抗HIV-1薬(逆転写酵素阻害剤)の併用治療の有効性をシミュレーション実験により確認した。もう一つは、同治療によるHIV-1潜伏感染細胞の除去メカニズムを明らかにした。具体的には、変異原による治療下では、潜伏感染細胞が緩やかに減少することを示し、その減少速度を決定しているパラメータを同定することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

・致命的突然変異生成法に基づく新規エイズ治療法を確立するための有用な知見や、臨床実験を成功させるための具体的指針(実施条件等)を得るための理論を構築することができる。
・多剤耐性HIV株の出現により既存薬による治療が困難なエイズ患者は今後益々増えてくると考えられる。そのような事態になる前に、新規のエイズ治療法を確立しておくことは大変重要であり、本研究で得られた知見を通して新規エイズ治療法研究の進捗を加速化できる。

研究成果の概要(英文)：Currently, the development of a new AIDS treatment method called "lethal mutagenesis method" in which the HIV-1 gene is destroyed by mutagenesis by a mutagen is being promoted mainly in Europe and the United States. In this study, mainly two results were obtained from a mathematical approach, aiming at early practical application of the treatment method. First, the effectiveness of combined treatment of mutagens and existing anti-HIV-1 drugs (reverse transcriptase inhibitors) was confirmed by simulation experiments. The other revealed the mechanism of elimination of HIV-1 latently infected cells by this treatment. Specifically, we showed that latently infected cells gradually decreased under treatment with mutagens, and we succeeded in identifying the parameters that determine the rate of decrease.

研究分野：理論生物学

キーワード：HIV-1 エイズ 代替療法 数理モデル コンピュータシミュレーション

1. 研究開始当初の背景

UNAIDS 発表の統計データ(2014 年度)によると、世界全体ではエイズ患者数は減少する傾向にあるが、日本を含む東アジア地域では増加の一途をたどっており HIV 感染のリスクはいまだ高い。その一方で、既存の抗 HIV 薬に対してはすべて薬剤耐性株が発見されており、この先も多剤併用療法が有効であり続ける保証は無い。そのため、現在、多剤併用療法に替わる新規治療法の確立が強く望まれている。開発途上にある代替療法の中で、最も有望と考えられている治療法の一つに「致命的突然変異生成によるエイズ治療法」(又は「致命的突然変異生成法」)がある。この治療法では、HIV-1 ゲノムの合成過程において、核酸の類似物である「変異原」を HIV-1 の遺伝子に挿入し、遺伝子を破壊することでウイルスの感染能力を奪い、体内のウイルスを機能不全にする。同治療法が HIV-1 に対し有効であることは、培養細胞を利用したウイルス継代実験で繰返し確認されており[文献 1]、2010 年には米 Koronis 社がプロドラッグ KP1461 を使用したエイズ患者 120 名に対する治験を実施している[文献 2]。しかしながら、その治療効果は予想に反してネガティブであり、現在その原因メカニズムの詳細な分析が待たれている。

2. 研究の目的

現在、既存の抗 HIV-1 薬に対して薬剤耐性株が確認されており、近い将来、現状唯一のエイズ治療法である多剤併用療法が効力を失う危険がある。そのような中、変異誘導により HIV-1 遺伝子を破壊する新規エイズ治療法(致命的突然変異生成法)の開発が欧米を中心に進められている。2010 年には米 Koronis 社が同治療法による治験を実施したが、結果は予測に反しネガティブであった。この治験が失敗した原因は今も未解明のままであり、このことが同治療法の研究開発の停滞を招いている。本研究では、同治療法の早期実用化を目指し、まず数理的アプローチからこの原因メカニズムの解明に挑む。次に同治療法の未だ知られていない治療効果を発見するために、既存薬との併用やエイズの根治可能性に関して数理的に検討する。

3. 研究の方法

【研究課題 1】「変異原を含む多剤併用療法の併用効果に関する数理的検討」

一般に、薬の効用を高める技術として多剤併用がある。Clouser らは、培養細胞を利用した実験で変異作用を持つ Decitabine と Gemcitabine の併用が HIV-1 の致死を促進することを確認している[文献 3]。一方、エイズ患者に対しては、変異原と既存の抗 HIV-1 薬の併用効果を確認するための治験は実施されていない。生体内における変異原と既存薬との併用効果に関する知見を得ることは、致命的突然変異に基づくエイズ治療法の潜在的・応用的治療効果を知る上で重要な課題であるが、いままも未検討のままである。本研究課題では、数理的アプローチからこの課題に取り組み、既存の抗 HIV-1 薬の中で変異原の効用を増強する有効な組み合わせは何か、併用効果はどの程度か、また有効であるとしたらその効果は相加的あるいは相乗的か、投与は同時が良いのか、順々が良いのか等、コンピュータシミュレーション実験および数理解析を駆使し検討する。

【研究課題 2】「致命的突然変異法によるエイズ根治可能性に関する数理的検討」

既存の抗 HIV-1 薬を使用した多剤併用療法によるエイズの根治が困難であることは良く知られており、その理由の一つとして、寿命の長い「HIV-1 潜伏感染細胞」(半減期は約 44 ヶ月)の存在が指摘されている。このため、新規エイズ治療法として期待される致命的突然変異生成法が、潜伏感染細胞の致死を加速化できるか否かを解明することは、エイズ根治へつながる大変重要かつ興味深い課題である。この課題では、潜伏感染細胞を数理モデル化し、新規治療法が潜伏感染細胞の動態、特にその寿命に与える影響について、数理的な見地から検討する。

4. 研究成果

【研究課題 1 に対する成果】

研究課題 1 では、まず、致命的突然変異生成法による HIV-1 の産生抑制効果に関して数理的に検討した。具体的には、変異原存在下における HIV-1 の感染・複製過程を図 1 のように連立非線形常微分方程式として数理モデル化し、完治状態(体内の HIV-1 が消失した状態)が漸近安定となる条件を解析的に導出した。そして、変異原の効用がある閾値以上であるとき HIV 感染が完治することを示した。この結果から、プロドラッグ(シチジン類似物)の治験 [文献.2] において、ウイルス抑制効果が得られなかった理由の一つとして、使用したプロドラッグの効用が閾値以下であった可能性が考えられた。そこで次に、変異原の効用の閾値を低減することを目指し、変異原と既存の抗 HIV-1 薬(逆転写酵素阻害剤)の併用効果について解析的に検討した。解析の結果、既存薬との併用により変異原の効用の閾値を低減可能であることを明らかにした。

この結果は、変異原または抗 HIV-1 薬単独ではウイルス抑制効果が十分ではないが、併用することでウイルス抑制が可能となることを示したウイルス継代実験の結果[文献.4]を説明する。

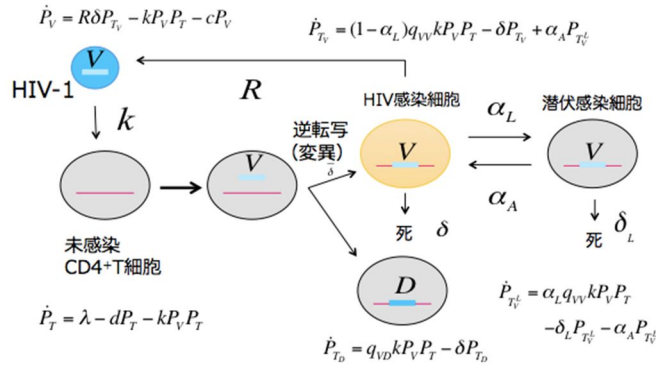


図 1: HIV 感染数理モデル

【研究課題 2 に対する成果】

HIV-1 感染症/エイズの根治を困難にさせている要因として寿命の長い HIV-1 潜伏感染細胞(半減期が約 44 か月)の存在が指摘されており、既存の治療法ではこれらの細胞を体内から排除できないことが問題となっている。そこで課題 2 では、致命的突然変異生成により潜伏感染細胞を体内から根絶する可能性について数理的に検討した。具体的には潜伏感染細胞のダイナミクスを考慮した HIV 感染数理モデルを構築し、計算機シミュレーション実験により変異原投与後の HIV-1 感染細胞数の増減の時間変化を調べた。その結果、HIV-1 感染細胞数は変異原投与後、二段階の緩和(短期間の急激な減少とその後のゆっくりとした減少)を経て減少することが明らかとなった(図 2)。この二段階緩和の仕組みを詳しく調べたところ、急激な緩和は HIV-1 感染細胞の減少過程と一致し、他方、ゆっくりとした緩和は潜伏感染細胞の減少過程と一致することが明らかとなった。また後者の緩和の傾きは、潜伏感染細胞の死亡率と再活性化率の和で決まることも明らかとなった。この知見を元に、潜伏感染細胞存在下での治療戦略として変異原とウイルス再活性化薬の併用が有効であることを指摘した[文献.5]。

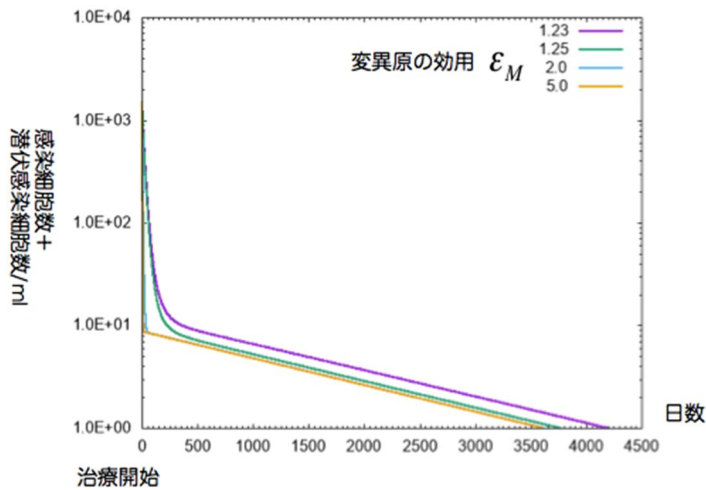


図 2: 感染細胞数の減少過程

<引用文献>

1. Kevin S. Harris et al., Antiviral Research 67 1-9 (2005).
2. James I. Mullins et al., PLoS One. 2011 Jan 14;6(1):e15135.
3. Christine L. Clouser et al., PLoS One. 2011 Jan 14;6(1):e15840.
4. Tapia N. et al., Virology 338 (2005) 1-8.
5. Kouji Harada, Artificial Life and Robotics. 25 273-277 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kouji Harada	4. 巻 25
2. 論文標題 A mathematical study for the development of anti-HIV-1 therapies based on the lethal mutagenesis method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 273-277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1007/s10015-019-00578-2	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 -

1. 著者名 Kouji Harada , Tomonari Sumi	4. 巻 -
2. 論文標題 A mathematical study on combination effects of an immune checkpoint inhibitor and a mutagen for anti-HIV-1 therapies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PROCEEDINGS OF THE TWENTY FIFTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ARTIFICIAL LIFE AND ROBOTICS (AROB 25TH '20)	6. 最初と最後の頁 125-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Kouji Harada	4. 巻 -
2. 論文標題 A mathematical study for the development of anti-HIV-1 therapies based on the lethal mutagenesis method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PROCEEDINGS OF THE TWENTY FIFTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ARTIFICIAL LIFE AND ROBOTICS (AROB 24TH '19)	6. 最初と最後の頁 431-434
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kouji Harada , Tomonari Sumi
2. 発表標題 A mathematical study on combination effects of an immune checkpoint inhibitor and a mutagen for anti-HIV-1 therapies
3. 学会等名 THE TWENTY FIFTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ARTIFICIAL LIFE AND ROBOTICS (AROB 25TH '20)（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kouji Harada
2. 発表標題 A mathematical study for the development of anti-HIV-1 therapies based on the lethal mutagenesis method
3. 学会等名 THE TWENTY FOURTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ARTIFICIAL LIFE AND ROBOTICS (AROB 24TH '19) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田耕治
2. 発表標題 致死的突然変異生成法によるエイズ治療の理論的考察
3. 学会等名 日本物理学会2018秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田耕治
2. 発表標題 致死的突然変異生成法によるHIV-1増殖抑制に関する検討
3. 学会等名 日本物理学会第73回年次大会
4. 発表年 2018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
---------	---------------------------	-----------------------	----