

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22500273

研究課題名（和文） HIV-1 逆転写酵素の転写エラー率制御によるエイズ治療法の基礎的研究

研究課題名（英文） A fundamental research on a new AIDS treatment based on an error rate control of HIV-1 reverse transcriptase

研究代表者

原田 耕治 (HARADA KOJI)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：40390504

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、多剤併用療法に代わる新たなエイズ治療法の基礎となる知見を得るため、数理的アプローチから研究を実施した。検討した代替療法は、HIV 逆転写酵素が、デオキシリボヌクレオチド類似物である「変異原」を HIV ゲノム内に取り込むことで、ミスペアリングによる突然変異を HIV ゲノムに誘導し、ゲノム情報を無意味化することで、HIV 擬種集団を自壊に導き、エイズを治療する。In vivo において、変異原投与による突然変異率上昇により、HIV 擬種集団が自壊する可能性を確かめるため、変異原の作用を考慮した HIV 感染数理モデルを構築し、自壊状態の漸近安定性解析から、現実的なパラメータ値で自壊が起きることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The present project aims to establish theoretical bases on an alternative AIDS treatment for ART, which simultaneously administers multiple anti-HIV drugs to an AIDS patient. It is well known that HIV-1 is frequently-mutated. The alternative AIDS treatment is by inducing excess mutations to HIV-1 RNA(+) genome, to drive HIV-1 quasi-species population to self-destruction. Namely it uses the HIV-1 error-prone character as an underhanded way. This project proposes a novel HIV-1 mathematical model considered viral kinetic processes such as mutation, replication, infection and mutagenic activities to control HIV-1 mutation rate. Numerical simulations of the model show that enhancement of a HIV-1 mutation rate causes an “error catastrophe” to HIV-1 quasi-species population. Furthermore, analyses of local asymptotic stability of the self-destruction state reveal that the alternative AIDS treatment has effectiveness under certain specific viral conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：HIV, HIV 逆転写酵素, 変異原, ポピュレーションダイナミクス, 擬種

1. 研究開始当初の背景

Crotty らは、抗ウイルス剤であるリバビリンを投与することで HIV と同じ RNA ウイルスであるポリオウイルスに過剰な変異を誘導し、ポリオウイルスを自壊させることでポリオの発症を抑制することに成功した。本研究課題は、Crotty らのアプローチによるエイズ治療法、つまり HIV-1 に過剰な変異を誘導し、HIV-1 を自壊させることでエイズを抑制・治療するための方法を確立する。

2. 研究の目的

本研究課題では、HIV-1 の本質的特徴である「易変異性」を逆手にとり、HIV-1 遺伝子に転写エラーによる「過剰な変異」を起こして HIV-1 擬種集団を自壊させる方法を確立することを目指し、その基礎となる知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) HIV-1 が宿主細胞である CD4+T 細胞に感染し、複製される過程を記述する数理モデルをロールモデル (Perelson 1996) を参考に構築する。モデル化においては、HIV 逆転写酵素の転写エラー率を高めるため、「変異原」の作用を考慮する。変異原とは、デオキシリボヌクレオチド類似物であり、逆転写酵素に対してミスペアリングによる変異を起こさせる。
- (2) 構築した数理モデルにおいて、HIV 擬種集団が自壊する状態 P_0 を定義する。
- (3) 構築した数理モデルに対して、数値シミュレーション実験を行い、変異原により転写エラー率を高めることにより、HIV-1 擬種集団が自壊する可能性があるか検討する。
- (4) 自壊状態 P_0 に対する漸近安定性解析を行い、変異原の作用を高めることによる HIV 擬種集団が自壊を起こす条件を明らかにする。
- (5) モデルパラメータに臨床実験により得られたパラメータ値を使い、in vivo において、提案したアプローチによるエイズ治療が有効であるか検証する。

4. 研究成果

HIV-1 の変異率を高めることで HIV-1 擬種集団を自壊に導く新規エイズ治療法の実現可能性について数理的視点から検討するため、定量的予測を可能とする数理モデルを構築した。さらに、その漸近安定性解析から、新規エイズ治療法を確立するための重要ないくつかの知見を得ることに成功した。今後は、この研究をさらに推し進めることにより、現在の ART 治療では大変困難な体内からのウイルス排除を可能とする治療法が実現すると考えられる。以下、具体的成果を (1) から (5) で述べる。

- (1) 変異原による HIV-1 の突然変異率制御を

考慮した新たな HIV-1 数理モデルを構築した。図 1 はモデルの概略図である。

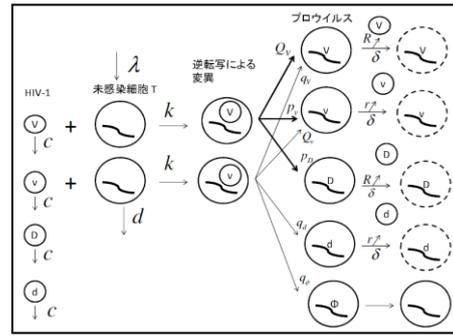


図 1. HIV-1 の感染、複製、変異過程の概略図

- (2) HIV-1 自壊状態 P_0 を定義し、変異原の作用を強め、逆転写酵素の転写エラー率を高めることで、HIV-1 が自壊することを数値シミュレーション実験により確認した。その結果が図 2 である。図 2 は、ウイルス量の時系列を表しており、図 2a は、自然な変異率の場合、一方、図 2b は、変異率を高めた場合である。変異率を高めることで、HIV-1 が自壊することが分かる。

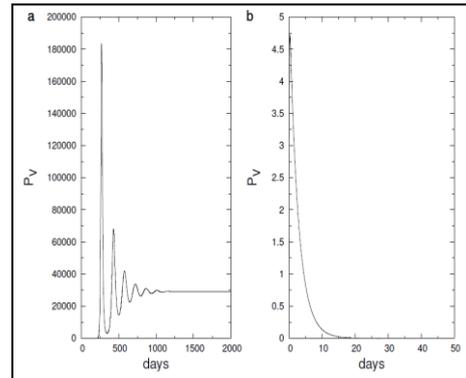


図 2. HIV-1 擬種集団の自壊現象: a. 自然な変異率の場合, b. 変異率を高めた場合

- (3) 自壊状態 P_0 に対する漸近安定性解析を行い、変異原の作用を強めることによる HIV 擬種集団が自壊を起こす条件を次のように求めた。

$$h(\varepsilon) < g \quad (\text{式 1})$$

ここで、 $h(\varepsilon)$ は、変異原の作用の強さ ε の単調増加関数であり、 g はモデルパラメータで決まる一定値である。

- (4) 式 1 より、ウイルス産生率が、ある閾値を超えると、自壊誘導によるエイズ治療が効果的でないことを明らかにした。
- (5) 臨床実験により得られたパラメータ値

を使い、in vivo において、提案したアプローチによるエイズ治療が有効であるか検証した。その結果、HIV-1 擬種集団は、変異原非存在下では自壊しないが、変異原存在下でその作用を約0.5以上とすることで自壊する予測が得られた。

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 9 件)

- ① 原田耕治、突然変異率操作による HIV-1 擬種集団の自壊誘導、日本数理生物学会ニュースレター、査読無、No.70、2013、pp.14-17
- ② 原田耕治、突然変異原作用下における HIV-1 擬種集団の自壊ダイナミクスの解析、京都大学数理解析研究所講究録、査読無、2013
- ③ Kouji Harada、Yoshiteru Ishida、Complex Spatial-Temporal Patterns Developed from an Interaction of Functions and Data、International Journal of innovative Computing Information and Control、査読有、2013 (accepted)
- ④ Kouji Harada、Yoshiteru Ishida、Emergence of observable rules in a spatial game system、Artificial Life and Robotics、Vol.14、No.4、2012、pp.559—562
- ⑤ Kouji Harada、Yoshiteru Ishida、Toward development of a strategy to drive HIV-1 into self-extinction through the error catastrophe、Proc. of Artificial Life and Robotics(AROB) 17th、査読有、2012、pp.317-320
- ⑥ Kouji Harada、Yoshiteru Ishida、A pattern formation mechanism of a cellular automaton evolving on a mutual determination rule of variables and a dynamics、Proc. of AROB 17th、査読有、2012、pp. 321-324
- ⑦ Kouji Harada、Yoshiteru Ishida、Toward elucidation of longevity of immunological memory、Lecture Notes in Computer Science、Springer-Verlag、査読有、Vol.6884、2011、pp.308-317
- ⑧ Kouji Harada、Yoshiteru Ishida、Emergence of observable rules in a spatial game system、Proc. of AROB 16th、査読有、2011、pp.459-462
- ⑨ Kouji Harada、Yoshiteru Ishida、A note on dynamical behaviors of a spatial

game operated on intercrossed rules、Lecture Notes in Computer Science、Springer-Verlag、Vol. 6278、2010、pp.637-644

[学会発表] (計 8 件)

- ① 原田耕治、誘発突然変異による HIV-1 擬種集団の自壊現象解析、日本物理学会年会、広島大、2013.3、東広島市
- ② 原田耕治、突然変異原作用下における HIV-1 擬種集団の自壊ダイナミクスの解析、第 9 回生物数学の理論とその応用研究集会、京都大、2012.11、京都市
- ③ Kouji Harada、A study on a Self-Destruction Process of a HIV-1 Quasispecies Population through the Error Catastrophe (エラーカタストロフィーによる HIV-1 擬種集団の自壊過程に関する研究)、日本生物物理学会年会、名古屋大、2012.9、名古屋市
- ④ Kouji Harada and Yoshiteru Ishida、Toward Development of a Strategy to Drive HIV-1 into Self-Extinction through the Error Catastrophe、*AROB 17th*、2012, Jan., Beppu ; Japan
- ⑤ Kouji Harada and Yoshiteru Ishida、A Pattern Formation Mechanism of a Cellular Automaton Evolving on a Mutual Determination Rule of Variables and a Dynamics、*AROB 17th*、2012, Jan., Beppu ; Japan
- ⑥ Kouji Harada and Yoshiteru Ishida、Toward Elucidation of Longevity of Immunological Memory、KES'11, 2011, Sept., Kaiserslautern ; Germany
- ⑦ Kouji Harada and Yoshiteru Ishida、Emergence of Observable Rules in a Spatial Game System、*AROB 16th*、2011, Jan., Beppu ; Japan
- ⑧ Kouji Harada and Yoshiteru Ishida、A Note on Dynamical Behaviors of a Spatial Game Operated on Intercrossed Rules、KES'10, 2010, Sept., Cardiff ; UK

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田耕治（HARADA KOJI）
豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：40390504

(2) 研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：