

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25330336

研究課題名(和文) HIV-1擬種集団に対する自壊誘導によるエイズ代替療法の基礎研究

研究課題名(英文) Basic research on alternative HIV therapy by inducing self-destruction of HIV-1 quasi-population

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、計算機シミュレーション及び数理解析により多剤併用療法に代わる致死変異生成法に基づいた新規エイズ治療法を確立するための基礎的研究を実施した。この治療法では、変異原によるウイルス遺伝子変異によりウイルスから感染能力を奪うことでウイルス感染者からウイルスを排除する。結果としては、この代替療法により体内のHIVを排除するには少なくとも次の二つの条件を満たす必要があることが明らかになった。それらは、1) 変異原の効用はある閾値を超えていること、2) 野生型HIVのウイルス産生率はある閾値以下であること、である。特に1)は変異原KP-1461の第二相試験が失敗した原因と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this research project, a basic study by computer simulation and mathematical analysis was conducted to establish a novel HIV-1 therapy based on the concept of the lethal mutagenesis replacing multiple drug combination therapy. In the alternative therapy, viruses are eliminated from virus-infected individuals by depriving the infectious ability from the virus by inducing mutations in viral genes by a chemical mutagen. As a result, it clarified that at least the following two conditions must be satisfied in order to eliminate HIV from HIV-1 infected individual by the alternative therapy. Specifically, 1) the efficacy of a mutagen exceeds a certain threshold value. 2) the virus production rate of wild-type HIV is below a certain threshold. In particular, 1) is considered to be the cause of failure of Phase II clinical trial for the mutagen KP-1461.

研究分野：数理生物学

キーワード：HIV-1 エイズ 数理モデル 代替療法 致死変異生成

1. 研究開始当初の背景

多剤併用療法(cART)は、現在最も成功しているエイズ治療法である。しかしながら、既に抗 HIV 薬に対する薬剤耐性変異を抱えている患者、または薬剤に対して強い副作用を呈する患者には、cART はもはや有用な治療法ではなく、cART に代わる治療法が確立されていないことがエイズ治療の新たな課題となっている。代替療法の中で有望なものの一つに致死変異生成という考えに基づいた抗 HIV-1 療法の開発が進められている。この療法では、変異原を薬剤として利用することで、変異原の作用によりウイルスゲノムに変異を誘導し、ウイルス遺伝子を破壊することでウイルスから感染能力を奪うことを可能とする。In vitro における変異原存在下での HIV-1 継代実験では HIV-1 の感染能力の喪失が観測されているが、in vivo における変異原 KP-1461 の治験では、統計的に有意な HIV-1 の減少は観測されなかった。しかしながら現在もその原因は明らかになっていない。

2. 研究の目的

致死変異生成の考えに基づく HIV-1 治療法を実用化するための基礎的研究を実施する。

3. 研究の方法

変異原による HIV-1 治療プロセスをシミュレートするため、HIV-1 の感染・複製過程を数理モデル化する。HIV-1 のモデル化では HIV-1 プロテアーゼの酵素活性および HIV-1 Tat の転写活性を考慮する。また変異原の作用により HIV-1 Tat の転写活性が低下することでウイルス産生率が減少し、一方、HIV-1 プロテアーゼの触媒活性が低下することでウイルス感染能力が喪失するとした。この設定のもと、HIV-1 の表現型としてはウイルス産生率が高いものと低いもの、感染能力のあるものとないものの4つの表現型を考慮した。ここでウイルス産生率が高く感染能力のある HIV を野生型 HIV-1 とした。感染能力のある HIV は CD4+T 細胞に感染し、逆転写過程を経て4つのタイプのウイルス DNA を生み出し、それらを組み込んだ感染細胞はそれぞれのタイプのウイルスを産生する。ウイルス粒子数、未感染細胞数、感染細胞数の時間発展は、常微分方程式で記述されている。

(1) 変異原による単剤治療数理モデル：変異原の効用 ε_M は、効用の増強に比例して逆転写過程の転写エラー率が上昇するとして定義した。

(2) 変異原と逆転写酵素阻害剤による HIV-1 併用治療モデル：変異原の効用 ε_M と同時に逆転写酵素阻害剤の効用 ε_{RTI} を考慮している。逆転写酵素阻害剤の効用 ε_{RTI} は、逆転写過程

を阻害する割合として定義した。

(3) ウイルスリザバを考慮した変異原による単剤治療数理モデル：エイズの根治を困難にしている要因としてウイルスリザバの存在が注目されている。ウイルスリザバは HIV-1 に感染された記憶 CD4+T 細胞（潜伏型 HIV-1 感染細胞）によって担われており、それが長期生存することがエイズの根治を難しくしていると考えられている。(1)の変異原による単剤治療モデルに潜伏型 HIV-1 感染細胞のダイナミクスを考慮した数理モデルを構築した。

4. 研究成果

(1) 研究の方法(1)を解析することにより、変異原による単剤治療で治療可能な HIV-1 野生型のウイルス産生率 R に上限 R_M^H があることを示した。またこの上限 R_M^H を改善するために、研究の方法(2)で述べた変異原と逆転写酵素阻害剤の併用治療の数理モデルを解析した。その結果、併用時に治療可能な R の上限 R_{M+RTI}^H は単剤治療時の上限 R_M^H 以上となることを明らかにした。

(2) 研究の方法(1)で述べたモデルを解析することにより、変異原による単剤治療を可能とするには変異原の効用 ε_M が閾値 ε_M^c 以上でなければならないことを明らかにした。この結果をもとに変異原 KP-1461 に対する治験が失敗した理由として、KP-1461 の効用がモデルで予測される閾値以下である可能性を指摘した。

(3) 研究の方法(1)で述べたモデルを解析することにより、治療期間が変異原の効用 ε_M とその閾値 ε_M^c の差 δ_M のベキ乗則に従うことを明らかにした。またスケール指数は -1 であった。従って変異原の効用をその閾値から高めていき、 δ を 10 倍にすることができれば治療期間を $1/10$ にすることができる。KP-1461 の第二相試験では、投与期間が 124 日であったが、このベキ乗則から最適な投与期間を推定できる。

(4) 研究の方法(2)で述べたモデルを解析することにより、変異原の効用の閾値 ε_M^c を逆転写酵素阻害剤との併用により低減できないか検討した。解析の結果、逆転写酵素阻害剤の効用を高めることにより、変異原の効用の閾値 ε_M^c が単調減少することを明らかにした。この結果により、現在利用可能な変異原の効用 ε_M^0 が閾値 ε_M^c 以下であるとき、逆転写酵素阻害剤と併用することで、閾値 ε_M^c を ε_M^0 以下に下げることができれば、変異原による HIV-1 治療が可能となる。

(5) 研究の方法(3)で示した数理モデルを解析することにより、変異原の効用 ε_M の増強が潜伏型 HIV-1 感染細胞の寿命を縮める効果をもつことが明らかになった。ただし、その縮小効果には限界があることも明らかになった。

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 7 件)

- ① Kouji Harada, “A mathematical study of combined use of anti-HIV drugs and a mutagen,” *Procedia Computer Science*, 35, pp.1407-1415, 2014, (DOI:10.1016/j.procs.2014.08.195), (査読有).
- ② Kouji Harada and Yoshiteru Ishida, “Introduction to the Special Issue on ‘State-of-the-Art Sensor Technology in Japan 2012’,” *Journal of Sensors*, 14(6), pp.11045-11048, 2014, (DOI:10.3390/s140611045), (査読有).
- ③ Kouji Harada and Yoshiteru Ishida, “Complex Spatial-Temporal Patterns Developed from an Interaction of Functions and Data,” *International journal of innovative computing, information & control: IJICIC* 10(1):405 · February 2014, (査読有).
- ④ 原田 耕治, “変異原と抗 HIV 薬の併用によるエイズ治療効果に関する数理的考察.” ML レクチャーノート 60, 2014, 40-49, (査読無).
- ⑤ 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, No.1853, pp.43-48, 2013, (査読無)
- ⑥ Kouji Harada, “Self-destruction dynamics of HIV-1 quasi-species population in the presence of mutagenic activities,” *Procedia computer science*, 22, pp.1259-1265, 2013, (DOI:10.1016/j.procs.2013.09.213), (査読有)
- ⑦ 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, No.70, pp.14-17, May 2013, (査読無).

[学会発表] (計 6 件)

- ① 原田 耕治, “致死的突然変異生成法によるエイズ治療効果を増幅する補助的手法に関する数理的考察,” 日本物理学会第 71 回年次大会, 東北学院大学, 仙台市, Mar. 2016.
- ② 原田 耕治, “変異原と抗 HIV 薬の併用による HIV-1 致死的突然変異生成に関する数理的研究,” RIMS 研究集会 第 12 回生物数学の理論とその応用, 京都大学, 京都市, Nov. 2015.
- ③ Kouji Harada, “A theoretical study on the lethal mutagenesis of HIV-1,” 2015 Joint Meeting of JSMB and CJK Colloquium on Mathematical Biology, Doshisha University, Kyoto, Japan, Aug. 2015.
- ④ 原田 耕治, “変異原と抗 HIV 薬の併用によるエイズ治療効果に関する数理的考察,” 感染症数理モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開, マス・フォア・インダストリ研究所、福岡、2014.
- ⑤ Kouji Harada, “A mathematical study of combined use of anti-HIV drugs and a mutagen,” KES2014, Gdynia, Poland.
- ⑥ 原田 耕治, “変異原と抗 HIV 薬の併用による HIV 排除効果の数理モデル解析,” 日本物理学会第 69 回年次大会, 東海大学湘南キャンパス, 平塚市, Mar. 2014.

[図書] (計 1 件)

- ① Kouji Harada, “A Theoretical Basis for an Acquired Immunodeficiency Syndrome Treatment by a Mutagenesis Approach,” *Knowledge-based Information Systems in Practice*, Springer, 30, pp.217-231, 2015, (DOI:10.1007/978-3-319-13545-8).

[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, Kouji)
豊橋技術科学大学・工学系研究科・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：

(4) 研究協力者

()