

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25800092

研究課題名(和文) ウイルス感染動態中のタンパク質発現時間分布モデリングとデータ解析理論の構築

研究課題名(英文) Development of mathematical model for virus infection and its application to data analysis

研究代表者

岩見 真吾 (iwami, shingo)

九州大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90518119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：偏微分方程式を用いて細胞内、及び、細胞間のウイルス感染動態を記述する数理モデルを開発した。また、開発した数理モデルの数理解析より、“ウイルス感染を特徴づける動的指標”の定式化を行い、数理モデルの力学系的構造・安定性を調べた。次に、培養細胞を用いたHIV-1感染実験から得られた、感染細胞内のタンパク質発現時間の累積分布データより、発現時間分布(すなわち、偏微分方程式に用いられている確率密度関数)を推定した。

研究成果の概要(英文)：The time elapsed between successful cell infection and the start of virus production is called the eclipse phase. Its duration is specific to each virus strain and, along with an effective virus production rate, plays a key role in infection kinetics. Most mathematical models either neglect this phase or assume it is exponentially distributed, such that at least some if not all cells can produce virus immediately upon infection. Biologically, this is unrealistic (one must allow for the translation, transcription, export, etc. to take place), but could be appropriate if the duration of the eclipse phase is negligible on the time-scale of the infection. Here, we introduced a new approach, consisting in a carefully designed experiment and simple analytical expressions, to determine the duration and distribution of the eclipse phase in vitro. We found that the eclipse phase of SHIV-KS661 lasts on average one day and is consistent with an Erlang distribution.

研究分野：数理科学・数理生物学

キーワード：数理モデル データ解析 偏微分方程式 ウイルス感染実験 パラメータ推定

1. 研究開始当初の背景

これまで日本の数学モデリングは、生物学などに使われている数理モデルを材料にして定性的に解析するという事を行ってきた。しかし数理モデルに表され・仮定されている量を測定して、数理モデルが実際の状況で記述力を持ち・予測力を持つ事を実証する事は、数理科学として極めて重要な研究であり、応用数学の未来を切り開くものである。本研究では、それが実行できる最も優れた系であるウイルス感染症を取り上げた(私は、実験ウイルス学者と共同研究する事で、日本発となる“培養細胞を用いたウイルス感染動態の定量化系”を確立していた)。この研究が達成されると、自然科学の多くの分野、特に、医学分野において、応用数学や数理科学的アプローチの有用性が確立する事が期待できる。本研究では、以下の計画で研究を進める予定であった:

平成25年度: 感染細胞内において(感染前期、及び、後期に)発現するウイルスタンパク質の“発現時間分布”を考慮した偏微分方程式による数理モデルの開発・数理解析

平成26年度: 開発した数理モデルによる標的細胞、感染細胞、ウイルス量の時系列データ、及び、感染細胞内のタンパク質発現時間の累積分布データの解析・感染動態の定量化

2. 研究の目的

現在、ウイルス感染動態は、常微分方程式による記述が主流となっている。これらの数理モデルは、シンプルかつ汎用性に富んでいる事より、様々なウイルス感染症の理解を促進してきた。実際、従来の数理モデルは、対象とする実験データに量的制限がある場合には十分であった。しかし、近年、数種類の時系列データに加え、ある種“分布するデータ”の計測が可能になりつつある。「古典的で静的な統計解析」及び「動的ではあるが従来の集中定数システムモデル」では、細胞内タンパク質の発現時間分布データと細胞数・ウイルス量の時系列データから真に重要な情報を抽出する事は、困難である。何故ならば、これらのデータは互いに関連し合っている事より、それぞれを独立に解析する事は出来ないからである。本課題では、感染細胞の年齢構造を考慮した偏微分方程式を用いた数理モデリングにより、感染後タンパク質を発現するまでの時間という“細胞内ウイルス感染動態”を“細胞間ウイルス感染動態”に組み込んでいる。すなわち、偏微分方程式を用いる事で世界初となる階層的ウイルス感染動態の定量化の可能性に挑戦した。この様に、より詳細なデータをより詳細な数理モデルで解析する事で、従来の古典的ウイルス学では到達できなかった知見を得る事が出

来るようになる。さらに、細胞内の感染動態を考慮した本数理モデルを用いて従来の実験データ解析を再考する事でより精密な定量化が可能になる。

本研究課題の目的は、培養細胞を用いて HIV-1 感染実験から得られる豊富なデータを十分に扱える分布定数システム(PDE)モデルの数学的枠組み、及び、それらを用いたデータ解析理論を構築する事であった。

3. 研究の方法

(1)感染細胞内において感染前期・後期に発現するウイルスタンパク質の“発現時間分布”の推定法を開発した。次に、(2)偏微分方程式を用いてこれらの分布を考慮したウイルス感染動態を記述する数理モデルを開発した。また、(3)開発した数理モデルを解析する事で、力学系的構造・安定性を明らかにした。そして、ウイルス感染を特徴づける動的指標の定式化を行った。そして、(4)累積分布データより感染細胞内のタンパク質発現時間分布を推定した。次に、(5)時系列データから偏微分方程式の各パラメータを推定し、各動的指標を計算した。

4. 研究成果

偏微分方程式を用いて細胞内、及び、細胞間のウイルス感染動態を記述する数理モデルを開発した。また、開発した数理モデルの数理解析より、“ウイルス感染を特徴づける動的指標”の定式化を行い、数理モデルの力学系的構造・安定性を調べた。次に、培養細胞を用いた HIV-1 感染実験から得られた、感染細胞内のタンパク質発現時間の累積分布データより、発現時間分布(すなわち、偏微分方程式に用いられている確率密度関数)を推定した。また、標的細胞数・感染細胞数・ウイルス量の時系列データから偏微分方程式の各パラメータ、及び、動的指標を推定した。ここで、タンパク質発現時間分布を考慮しない数理モデル(常微分方程式)を用いて同じ時系列データを解析した結果と比較した。タンパク質発現時間の平均が比較的短い場合(実験に用いた SHIV では約 24 時間)には、ウイルス学的な知見と合わせる事で、分布定数システムモデルが集中定数システムと同様の結果を導く事が分かった。この事は、現在まで用いられてきた ODE モデルの汎用性をサポートする事になった。

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2件)

1. A conservation law for virus infection kinetics in vitro. Kakizoe Y, Morita S, Nakaoka S, Takeuchi Y, Sato K, Miura

- T, Beauchemin CA, Iwami S. *J Theor Biol.* 2015 Jul 7;376:39-47. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.03.034. Epub 2015 Apr 14.
2. A method to determine the duration of the eclipse phase for in vitro infection with a highly pathogenic SHIV strain. Kakizoe Y, Nakaoka S, Beauchemin CA, Morita S, Mori H, Igarashi T, Aihara K, Miura T, and Iwami S. *Scientific Reports.* Accepted.
 3. APOBEC3D and APOBEC3F potently promote HIV-1 diversification and evolution in humanized mouse model. Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y. *PLoS Pathog.* 2014 Oct 16;10(10):e1004453. doi: 10.1371/journal.ppat.1004453. eCollection 2014 Oct.
 4. Mathematical modeling of multi-drugs therapy: a challenge for determining the optimal combinations of antiviral drugs. Koizumi Y, Iwami S. *Theor Biol Med Model.* 2014 Sep 25;11:41. doi: 10.1186/1742-4682-11-41.
 5. Improving the estimation of the death rate of infected cells from time course data during the acute phase of virus infections: application to acute HIV-1 infection in a humanized mouse model. Ikeda H, de Boer RJ, Sato K, Morita S, Misawa N, Koyanagi Y, Aihara K, Iwami S. *Theor Biol Med Model.* 2014 May 21;11:22. doi: 10.1186/1742-4682-11-22.
 6. Quantification of deaminase activity-dependent and -independent restriction of HIV-1 replication mediated by APOBEC3F and APOBEC3G through experimental-mathematical investigation. Kobayashi T, Koizumi Y, Takeuchi JS, Misawa N, Kimura Y, Morita S, Aihara K, Koyanagi Y, Iwami S, Sato K. *J Virol.* 2014 May;88(10):5881-7. doi: 10.1128/JVI.00062-14. Epub 2014 Mar 12.
 7. HIV-1 Vpr accelerates viral replication during acute infection by exploitation of proliferating CD4+ T cells in vivo. Sato K, Misawa N, Iwami S, Satou Y, Matsuoka M, Ishizaka Y, Ito M, Aihara K, An DS, Koyanagi Y. *PLoS Pathog.* 2013;9(12):e1003812. doi: 10.1371/journal.ppat.1003812. Epub 2013 Dec 5.
 8. Quantification of viral infection dynamics in animal experiments. Iwami S, Koizumi Y, Ikeda H, Kakizoe Y. *Front Microbiol.* 2013 Sep 10;4:264. doi: 10.3389/fmicb.2013.00264. Review.
- 〔学会発表〕(計2件)
1. ウイルス感染実験における保存量の存在. 岩見真吾. 日本数学会秋季総合分科会 2013. 愛媛大学. 2013年9月26日.
 2. タイムラグを持つ微分方程式によるウイルス感染動態の定量的解析. 岩見真吾. 日本数学会秋季総合分科会 2014. 広島大学. 2014年9月27日.
- 〔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:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/>
6. 研究組織
(1)研究代表者
- 岩見真吾(准教授)九州大学大学院理学研究
院生物科学部門
- 研究者番号: 90518119
- (2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：