

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25871132

研究課題名(和文)皮膚炎を標的とした免疫応答ダイナミクスのマルチスケールモデリング

研究課題名(英文) Multiscale modeling and simulation study for immune inflammatory response at the skin tissue

研究代表者

中岡 慎治 (Nakaoka, Shinji)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30512040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：マルチスケール数理モデルの構築を目標として掲げ、疾患動態を記述した数理モデルの作成に取り組んできた。本研究では、常微分方程式を用いて、変数間の相互作用を記述した数理モデルを構築し、数値計算によってシミュレーションを実施する手法を中心に進めた。表皮の大多数を占める細胞であるケラチノサイトを標的として、炎症反応が表皮組織レベルでどう拡大し、維持されるかに関する数理モデルを構築して解析した。プロテアーゼ活性と免疫応答の相互作用によって、また、持続的な炎症反応が表皮組織レベルで維持される仕組みをまとめ、ただいま論文として投稿中である。どのような数値計算スキームが適しているか検証した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present research project is to construct multi-scale mathematical models representing disease progression. A particular focus of this study is to describe the progression of atopic dermatitis as a representative skin inflammatory disease. One of mathematical analyses conducted in this research project includes propagation of the inflammatory response at the epidermis tissue. Moreover, interactions amount protease activity and immune response was incorporated to investigate how chronic inflammation is maintained. The later of the project has been in preparation to submit a peer review journal. This work is done by an international collaboration. In addition, study on determining an appropriate numerical computation scheme was examined to develop an efficient and useful computation scheme to implement numerical simulations for multi-scale models. These achievements will be further improved to obtain clear understanding on multi-scale dynamics in disease progression.

研究分野：Mathematical Systems Biology

キーワード：マルチスケール数理モデル 確率シミュレーション 免疫系 アトピー性皮膚炎

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎を対象として (i)[マクロスケールモデル]皮膚のバリアー機能障害過程ならびに免疫細胞の誘導過程 (ii) [ミクロスケールモデル] 細胞内でのプロテアーゼ過剰活性や酸化ストレス障害に關与するシグナル伝達過程 (iii) 細胞内変化(たとえば酸化ストレス上昇)が細胞レベルで壊死など傷害を引き起こし、それがメソスケールの細胞集団で維持している機能(バリアー)をどの程度減弱させるかを表現したインターフェースとなる過程 [メソスケールモデル]を記述した数理モデルを構築し、それらを組み合わせることで、アトピー性皮膚炎の発症と進行を表現可能なマルチスケール数理モデルを構築する。マルチスケール数理モデルの解析・シミュレーションを実施して、アトピー性皮膚炎発症メカニズムの理解、薬剤などミクロにおける介入の影響予測を行うことを目的として、本研究を開始した。

2. 研究の目的

皮膚炎発症を中心に疾患進行のダイナミクスを記述した、マルチスケール数理モデルの構築を大目標として掲げ、三年計画でミクロ・メゾ・マクロスケール各階層における動態を記述した数理モデルの作成に取り組んできた。(1) 一年目はメソスコピック系(表皮細胞間のオートクライン型サイトカイン分泌による細胞間相互作用を記述した確率モデル)の研究を進めた。(2) 2年目では、マクロスケールを記述した数理モデル構築と確率シミュレーション研究に専念して研究を進めた。(3) 3年目では、ミクロレベルでの皮膚炎関連シグナル伝達ネットワーク数理モデル構築に向けて、ただいま取得可能な遺伝子発現データと、注目すべきシグナル伝達系の選定を行った。

3. 研究の方法

本研究では、常微分方程式を用いて、変数間の相互作用を記述した数理モデルを構築し、数値計算によってシミュレーションを実施する手法を中心に進めた。なお、確率シミュレーションについては、Poisson 過程をコンピュータで実装する Gillespie アルゴリズムを用いた。業績 [2] にまとめを載せたが、代表研究者自らが開発した「個体ベースの Gillespie アルゴリズム」を利用して、シミュレーションを行った。実験データを用いたパラメータ推定については、実験データの誤差が定数の分散を持つ正規分布に従うと仮定した上で、最尤推定法が最小二乗法に一致する結果を用いて、最適化法を適用して最適なパラメータを求めた。多くの場合、最適化法として Nelder-Mead 法を用いることで、比較的局所ではない最適解も探すようにした。Nelder-Mead 法は、常微分方程式のシミュレーションで得られた値と実験計測値の誤差を計算する際でも、数値微分を計

算する必要が無いため、非常に柔軟にモデリングを組み込むことができる。なお、実験誤差が定数分散の正規分布に従うと仮定することの妥当性を得ることが難しい状況も想定し、正規分布の分散がガンマ分布に従うと仮定した上で、ベイズ推定法の枠組みでマルコフ連鎖モンテカルロ法を計算して、事後分布を推定する手法を活用した。場合によっては、常微分方程式ではなく、偏微分方程式を用いた数理モデルも活用した。偏微分方程式による表現により、たとえば年齢構造を考慮すべき生命現象に対しても、適切に各個体の加齢を組み込んでダイナミクスを表現することができる。本研究では、大規模微分方程式においても活用可能な数値計算手法の検討も行った。

4. 研究成果

(1) 表皮の大多数を占める細胞であるケラチノサイトを標的として、炎症反応が表皮組織レベルでどう拡大し、維持されるかに関する数理モデルを構築して解析した。黄色ブドウ球菌など、アトピー性皮膚炎発症時には個体数増大が観察される皮膚常在菌による抗原刺激を想定し、表皮におけるプロテアーゼ活性と細菌に対する免疫応答も組み込んだ数理モデルを構築・解析した。(2) プロテアーゼ活性と免疫応答の相互作用によって、持続的な炎症反応が表皮組織レベルで維持される仕組みをまとめ、ただいま論文として投稿中である。(3) ミクロレベルのシグナル伝達ネットワーク数理モデルでは、ネットワーク上の常微分方程式を考えることになるが、変数が多くなると数値計算上の工夫が必要である。先立って、どのような数値計算スキームが適しているかを別の方程式系で検証が終わった段階(システム制御情報学会の特集号へ和文として受理済み)である。とりわけ、セリンプロテアーゼの相互作用ネットワークに着目した数理モデルを今現在解析中であり、まとめ次第論文として投稿する。

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 12 件)

- [1] Hiroshi Nishiura, Keisuke Ejima, Kenji Mizumoto, Shinji Nakaoka, Hisashi Inaba, Seiya Imoto, Rui Yamaguchi, Masaya Saito. Cost-effective length and timing of school closure during an influenza pandemic depend on the severity, *Theor Biol Med Model.* **11**(1) (2014) 5.

DOI: 10.1186/1742-4682-11-5

- [2] Shinji Nakaoka, “Multi-scale mathematical modeling and simulation of cellular dynamical process”, *Chapter 21 in “Epidermal cells” Volume III, Methods and Protocols*, (2014) 269--283.
DOI: 10.1007/7651_2014_78
- [3] Shinji Nakaoka, Mathematical analysis and classification of tumor immune dynamics in T cell transfer treatment, *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE*. 6(1) (2015) 54--70.
DOI: doi.org/10.1587/nolta.6.54
- [4] Hiroki Ikeda, Shinji Nakaoka, Naoko Misawa, Kei Sato, Yoshio Koyanagi and Shingo Iwami, Effect of eclipse phase on quantifying viral dynamics of acute HIV-1 infection in humanized mouse model, *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE*. 6(1) (2015) 47--53.
DOI: doi.org/10.1587/nolta.6.47
- [5] Yusuke Kakizoe, Satoru Morita, Shinji Nakaoka, Yasuhiro Takeuchi, Kei Sato, Tomoyuki Miura, Catherine AA Beauchemin, Shingo Iwami, A conservation law for virus infection kinetics in vitro, *Journal of Theoretical Biology*, **376**(7) (2015) 39—47.
DOI: doi:10.1016/j.jtbi.2015.03.034
- [6] Yusuke Kakizoe, Shinji Nakaoka*, Catherine A.A. Beauchemin*, Satoru Morita, Hiromi Mori, Tatsuhiko Igarashi, Kazuyuki Aihara, Tomoyuki Miura and Shingo Iwami, A method to determine the duration of the eclipse phase for in vitro infection with a highly pathogenic SHIV strain, *Scientific reports* **5** (2015) 10371. [* equally contributed]
DOI: doi:10.1038/srep10371
- [7] Kanako Tago, Yoshitomo Kikuchi, Shinji Nakaoka, Chie Katsuyama and Masahito Hayatsu, Insecticide applications to soil contribute to development of Burkholderia mediating insecticide resistance in stinkbugs, *Molecular Ecology* **24**(14) (2015) 3766—3778.
- [8] Shingo Iwami, Junko S. Takeuch, Shinji Nakaoka, Fabrizio Mammano, François Clavel, Hisashi Inaba, Tomoko Kobayashi, Naoko Misawa, Kazuyuki Aihara, Yoshio Koyanagi, and Kei Sato, Cell-to-cell infection by HIV contributes over half of virus infection, *eLIFE* **4** (2015) e08150.
DOI: doi.org/10.7554/eLife.08150
- [9] Mizuho Nagata, Yutaro Furuta, Yasuhiro Takeuchi, and Shinji Nakaoka, Dynamical behavior of combinational immune boost against tumor, *Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics* **32** (2015) 759–770.
DOI: 10.1007/s13160-015-0193-5
- [10] Shinji Nakaoka, Mathematical modeling and simulation for a

coupled communication system of immune cells, *IFAC-PapersOnLine* Volume 48, Issue 18, 2015, Pages 41–46.

DOI:

doi:10.1016/j.ifacol.2015.11.008

- [11] Shinji Nakaoka, Shingo Iwami, and Kei Sato, Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network, *Journal of Mathematical Biology*, 72:909–938 (2016)
DOI:10.1007/s00285-015-0940-x.

- [12] Hiroshi Nishiura, Akira Endo, Masaya Saitoh, Ryo Kinoshita, Ryo Ueno, Shinji Nakaoka, Yuichiro Miyamatsu, Yueping Dong, Gerardo Chowell, Kenji Mizumoto, Identifying determinants of heterogeneous transmission dynamics of the Middle East respiratory syndrome (MERS) outbreak in the Republic of Korea, 2015: A retrospective epidemiological analysis, *BMJ Open*, 6 (2016) e009936.
DOI:
doi:10.1136/bmjopen-2015-009936

〔学会発表〕(計9件)うち5件掲載

[1] Shinji Nakaoka, Shingo Iwami, Kei Sato, Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network, 2nd Virus Dynamics Workshop, 2015 7/17 (Fri.), Fields Institute, Toronto, Canada, 国際学会、口頭発表

[2] Shinji Nakaoka, Shingo Iwami, Kei Sato, Mathematical modeling and simulation of HIV infection in a lymph node network, 10th Colloquium on the Qualitative Theory of Differential Equations, 2015 7/3 (Fri.), Bolyai Institute, Szeged, Hungary, 国際学会、招待講演、口頭発表

[3] Shinji Nakaoka, Shingo Iwami, Kei Sato, HIV infection in lymphoid tissue-blood stream network, IMAID 2015 (Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data), 2015 10/30 (Tue.), Hokkaido University, 国際学会、口頭発表

[4] Shinji Nakaoka, Mathematical modeling and simulation for a coupled communication system of immune cells, 4th IFAC Conference on Analysis and Control of Chaotic Systems, 2015 8/26 (Fri.), Tokyo Metropolitan University, 国際学会、招待講演、口頭発表

[5] Shinji Nakaoka, Shingo Iwami, Kei Sato, Ordinary differential equations for HIV infection in lymphoid tissue network, RIMS 研究集会「実領域における常微分方程式の定性的研究」, 2015 11/10 (Tue.), 京都大学数理解析研究所, 招待講演、口頭発表

〔図書〕(計1件)

[1] 応用数理ハンドブック (感染症と免疫系の数理、うち免疫系の数理を担当) 朝倉書店 2013 704 ページ

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中岡 慎治 (NAKAOKA, Shinji)

東京大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30512040