

数理科学とウイルス学の融合研究の展開

岩見真吾 九州大学大学院理学研究院生物科学部門・数理生物学研究室

前世紀からの連綿として続く生命科学分野における研究手法の発達に伴い、ウイルス学的・免疫学的・病態生理学的・生化学的ならびに分子生物学的アプローチが確立され、我が国においても様々なウイルス疾患の分子病態解明に関する重要な研究成果が挙げられてきた。しかし、生体内におけるウイルス感染とは、ウイルスと標的細胞と免疫系とが複雑に相互作用し合うシステムティックかつダイナミックな生命現象である。私達は、このような還元主義に基づく生命科学の現状にブレークスルーをもたらすために、従来のウイルス学研究に数理科学的な手法を導入し、これまでとは全く異なるアプローチにより感染現象を説明する医学と数学の融合分野を展開してきた。

ウイルスの増殖は宿主の細胞内で行われ、その子孫ウイルスは細胞外に放出される。そして、感染性のあるウイルス粒子が、新たな標的細胞に感染し、さらなる子孫ウイルスを複製させることで感染を広げていく。この様な、ウイルスの感染ダイナミクスを記述するときに用いられてきた、もっとも基本的な数理モデルを以下に紹介する[1]：

$$\begin{aligned}\frac{dT(t)}{dt} &= \lambda - dT(t) - \beta T(t)V(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta T(t)V(t) - \delta I(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= pI(t) - cV(t).\end{aligned}$$

ここで、数理モデルの変数である $T(t)$ 、 $I(t)$ 、 $V(t)$ を、それぞれ任意の時刻 t における標的細胞数、感染細胞数、ウイルス粒子数と定義する。標的細胞は、供給源より単位時間当たり λ だけ補充されていると仮定し、死亡率は d であるとする。ウイルス粒子は、標的細胞との遭遇・付着・侵入等の効率に依存して、 β という割合で標的細胞に感染すると考える。質量作用の法則を仮定すれば、単位時間当たりに新たに感染する標的細胞数（新たに生産される感染細胞数）は、 $\beta T(t)V(t)$ で表される。次に、感染細胞は、単位時間当たり p だけウイルス粒子を生産できるとし、活性化細胞死やウイルス複製による細胞変性、免疫応答による細胞傷害性等の結果、 δ という割合で死亡すると考える。すなわち、単位時間当たりに新たに生産されるウイルス粒子数は、 $pI(t)$ である。また、生産されたこれらのウイルス粒子は、生体の持つ生理的作用や抗体による中和反応によって c という割合で除去されると仮定する。

ウイルスの標的細胞内での複製ダイナミクスや標的細胞間での感染ダイナミクス、免疫細胞との攻防ダイナミクス、さらに、それらに起因する病態メカニズムは非常に複雑に絡み合っている。“Virus Dynamics：ウイルスダイナミ

クス”と呼ばれる研究分野では、数理モデルを駆使して、経時的な臨床・実験データを定量的に理解しようとする試みが行われている[1-3]。ウイルス、標的細胞、免疫細胞の動的な相互作用を表す数理モデルのパラメータ値を、コンピュータシミュレーションを駆使した最適化手法によりデータから推定するのである。この様にして推定されたパラメータには、データから抽出したウイルス感染に関連する様々な情報がリロードされている。すなわち、パラメータ推定値および数理モデルから導出できる要約統計量を考察することで、時に既存研究にブレイクスルーをもたらしてきた。

もちろん、ウイルスダイナミクス研究で必要不可欠な数理モデルは、上記常微分方程式に限らず、時間遅れを持つ微分方程式、偏微分方程式、確率過程、個体ベースシミュレーションとデータ解析の目的に応じて、様々な数学的定式化がされている。本講演では、本研究分野を簡単にレビューした後、最新の研究成果を交えてウイルス感染を定量的に理解することの重要性を説明していく。そして、私達の研究グループが現在開発している“多階層数理モデル”の定式化とその数学解析、そして、データ解析への展開について議論していく。これらの研究は、科学技術振興機構 未来社会創造事業 探索加速型「共通基盤」領域の課題「多階層数理モデルに基づく経時的ゲノム進化動態の定量的解析基盤の構築」にサポートされている。

参 考 文 献

1. 岩見真吾、佐藤佳、竹内康博. シリーズ現象を解明する数学 「ウイルス感染と常微分方程式」、**共立出版**、2017年4月.
2. S. Iwami†, JS Takeuchi†, S Nakaoka, F Mammano, F Clavel, H Inaba, T Kobayashi, N Misawa, K Aihara, Y Koyanagi, K Sato. Cell-to-cell infection by HIV contributes over half of virus infection, **Elife**, 4, (2015). (†Equal contribution)
3. M. Mahgoub, J. Yasunaga, S. Iwami, S. Nakaoka, Y. Koizumi, K. Shimura, and M. Matsuoka. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 115(6):E1269-E1278 (2018).
4. H. Ohashi, Y. Koizumi, K. Fukano, T. Wakita, AS. Perelson, * **S. Iwami**†, and *K. Watashi†. Reply to Padmanabhan and Dixit: Hepatitis C virus entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 114: E4527-E4529 (2017). (†Equal contribution/Corresponding author)
5. Y. Koizumi, H. Ohashi, S. Nakajima, Y. Tanaka, T. Wakita, AS. Perelson, * **S. Iwami**†, and *K. Watashi†. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 114: 1922-1927 (2017). (†Equal contribution/Corresponding author)