

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
終了報告書(探索研究期間)

令和3年度
研究開発終了報告書

平成 30 年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：岩見 真吾]

[名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻・教授]

[研究開発課題名：
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]

実施期間：平成 30 年 11 月 15 日～令和 4 年 3 月 31 日

§ 1. 研究実施体制

(1)「数理科学」グループ(名古屋大学)

① 研究開発代表者:岩見真吾 (名古屋大学大学院理学研究科、教授)

② 研究項目

- ・研究開発の総括
- ・個体群動態のモデル開発
- ・マルチスケールモデルの開発
- ・次世代配列データの解析

(2)「進化/集団遺伝学」グループ(東京都立大学)

① 主たる共同研究者:立木佑弥 (東京都立大学、理学研究科、助教)

② 研究項目

- ・配列の進化理論の構築
- ・配列の進化シミュレータの開発
- ・中立多型モデルの開発

(3)「臨床医学」グループ(北海道大学)

① 主たる共同研究者:福原崇介 (北海道大学医学研究科、教授)

② 研究項目

- ・肝移植後の HCV の再感染に関する臨床データの取得
- ・成人 T 細胞白血病の発症に関する臨床データの取得

§ 2. 研究実施の概要

細胞内ウイルス複製と細胞間ウイルス感染を統一的に記述する多階層数理モデルを開発した。特に、細胞内ウイルス複製の動態が線形微分方程式で記述できる場合、非線形偏微分方程式で記述された多階層数理モデルは非線形常微分方程式に完全縮約できることを発見した。常微分方程式の計算は、線の方法による偏微分方程式の計算時間よりも十分早く、パラメータ推定などのデータ解析といったプラクティカルな面でも優れていることが分かった。さらに、非線形偏微分方程式に対する安定性解析においては数学的にはチャレンジングな課題も内包していたが、完全縮約な常微分方程式が導出できたことより、様々な力学系に関する数学理論が適応可能になった。例えば、リアプノフ関数を構築することが可能となり、多階層数理モデルの大域的漸近安定性が証明された。このように数学的に良い性質を持っていることに加え、最大のブレークスルーは、階層の異なるデータに対して多階層数理モデルを用いた定量的データ解析が可能になった点である。そして、世界で初めて確立した定量的データ解析アプローチを適用することで、C型肝炎ウイルス(HCV)が持つ繁栄戦略の一端を解き明かすことに成功した。

また、次世代配列解析から得られるビックデータを用いた ATL 発症予測システムの開発を目指して詳細な多型進化動態を追跡する数理科学理論を構築した。HTLV-1 は宿主遺伝子にプロウイルスとして組み込まれることより、組込部位 ID から時系列で感染クローン集団の多様性を評価することが目的である。高感度な発症予測を実現するために、1940年代の Kendall model や 1990年代の Hubbel model およびその派生の群衆生態学モデルと古典理論を拡張し、ビックデータ時代の中立多型モデルと中立性

検定法を見出した。そして、個体ベースシミュレーションによる生成データを用いて、Watson U square 検定や Kolmogorov-Smirnov 検定により中立性の破れが判定できることを示した。今後は、牛白血病ウイルスを用いた動物実験データや ATL 発症まで追跡できた同一症例の実データを最大限利用して予測精度を精査していく。

最後に、異分野融合型（生物、数学、公衆衛生学）の研究体制の利点を生かして、研究期間中に発生した新型コロナウイルス感染症によりもたらされた社会が抱えている喫緊の問題に対して即座に対応する社会還元型・実装型研究を実施した。特に、新興感染症発生時に即時対応可能な感染動態定量アプローチを駆使した汎用的な治療薬探索プラットフォームを構築した。新型コロナウイルス感染実験、薬剤既知情報、さらに数理解析を融合することで、実験あるいは数理解析単独では達成されない知見の創出により、喫緊に求められている COVID-19 治療を提案した点は前例がなく、特筆すべきである。

1. S. Iwanami†, K. Ejima†*, K.S. Kim, K. Noshita, Y. Fujita, T. Miyazaki, S. Kohno, Y. Miyazaki, S. Morimoto, S. Nakaoka, Y. Koizumi, Y. Asai, K. Aihara, K. Watashi, R. N. Thompson, K. Shibuya, K. Fujiu, A.S. Perelson‡, S. Iwami‡*, T. Wakita. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: a modeling study combined with clinical data, *PLOS Medicine*, 18(7):e1003660 (2021). (†,‡Equal contribution)
2. KS Kim†, K Ejima†, S Iwanami, Y Fujita, H Ohashi, Y Koizumi, Y Asai, S Nakaoka, K Watashi, K Aihara, RN. Thompson, R Ke, AS Perelson‡ and S. Iwami‡. A quantitative model used to compare within-host SARS-CoV-2, MERS-CoV and SARS-CoV dynamics provides insights into the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2, *PLOS Biology*, 19(3):e3001128. (2021). (†,‡Equal contribution).
3. S. Iwanami, K. Kitagawa, H. Ohashi, Y. Asai, K. Shionoya, W. Saso, K. Nishioka, H. Inaba, S. Nakaoka, T. Wakita, O. Diekmann, *S. Iwami†, *K. Watashi†. Should a viral genome stay in the host cell or leave? A quantitative dynamics study of how hepatitis C virus deals with this dilemma, *PLOS Biology*, 18:e3000562 (2020). (†Equal contribution/Corresponding author).