研究開発項目

1. ウイルス感染ネットワークの解析

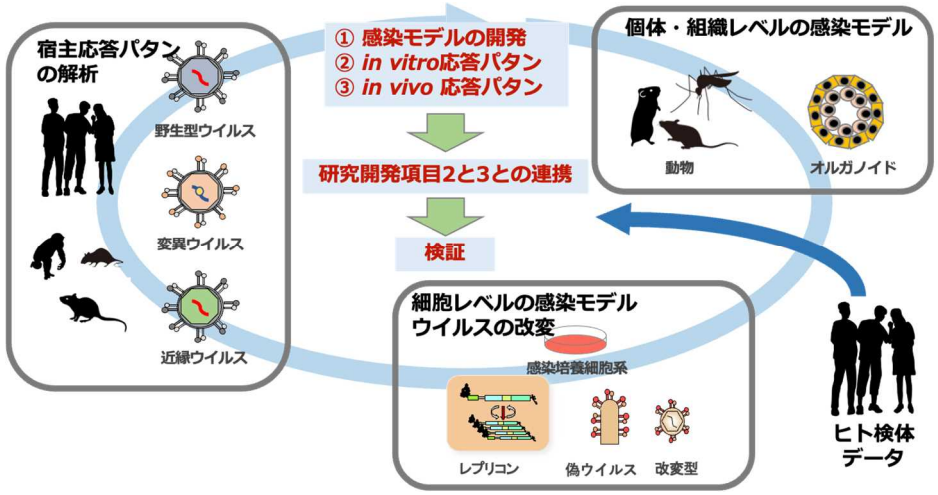
2023 年度までの進捗状況

1. 概要

各種ウイルス感染症について in vitro および in vivo のモデルを確立し、ウイルス感染後の宿主応答ネットワークを各種オミクス解析でデータベース化し、免疫学や数理科学の研究者と連携しながら宿主応答パタンを抽出します。そして、重篤な病態変化を超早期に予測できるバイオマーカーと、治療介入を可能にする標的分子の同定を目指します。さらに、ヒト臨床データとの相互フィードバック解析により、動物モデルを用いて得られた成績をヒト臨床データで、また、ヒト臨床データを動物モデルで科学的に検証します。

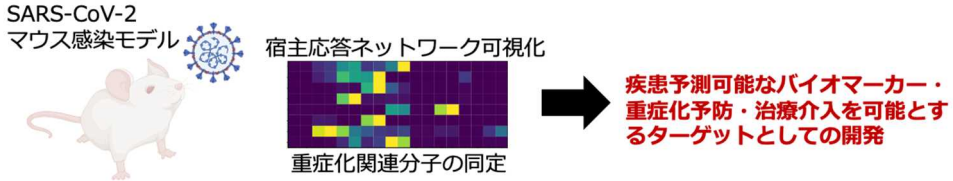
目標

- 細胞レベルおよび個体レベルの実験系を用いて、ウイルスの感染増殖機構を解析し、ヒト疾患に近い動物モデルやヒトオルガノイドを用いた感染モデルの確立を目標達成とする。
- 確立した感染モデルを免疫、イメージング、数理のPI(研究開発項目2と3)と連携し、実験データと臨床データを検証することで感染モデルを評価する。
- 未病を捕らえて、発病への過程に関わる機序や現象を明らかにする。



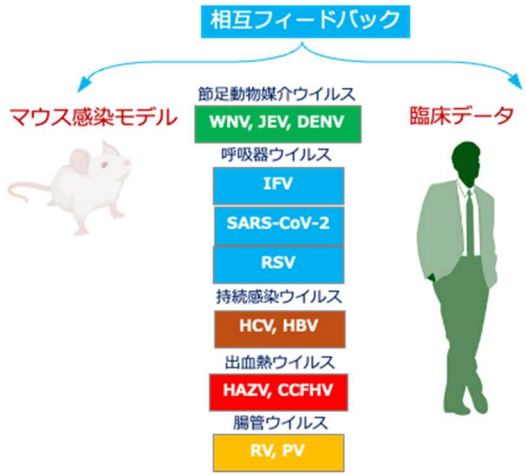
2. これまでの主な成果

ウイルス感染症の中で最もパンデミックを引き起こす可能性の高いのは、IFV やコロナウイルスなどの呼吸器疾患です。本プロジェクトでは特に SARS-CoV-2 感染モデルについて、研究開発項目 3 の研究者らと協働し、重症化のキーとなる分子を同定すべく解析を進めました。その結果、重症化に深く関与する分子を複数同定し、これら分子に対応する阻害剤を用いて in vivo 感染マウスモデルにて実証を行ったところ、いくつかの阻害剤処理によって重症モデルマウスの病態改善が認められました。
また、RS ウイルス、日本脳炎ウイルス、ロタウイルス、出血熱ウイルス、C 型肝炎ウイルスについてマウス感染モデルの作出を完了し、研究開発項目 3 の研究者らと協働し、RNA-seq 解析、空間トランスクリプトーム解析等の各種オミクス解析のデータを基に宿主応答ネットワークの抽出を進めました。



3. 今後の展開

2023 年までに作出した各種ウイルスのマウス感染モデルについて、網羅的オミクス解析によってウイルス感染後の宿主応答ネットワークの解析を進め、重篤な病態変化のおきる前の超早期に予防・治療介入を可能とするバイオマーカーや治療標的分子を同定します。さらに、各ウイルス感染モデルの横串的な解析も進め、新たなウイルス分類を定義し、各分類に応じた予防・治療法の開発にむけて研究を展開します。また、動物モデルで得られたデータはヒトデータと相互にフィードバックしながら解析を進め、得られた研究成果のヒトへの実装に向けた検証を進めます。



国立研究開発法人 科学技術振興機構 Japan Science and Technology Agency

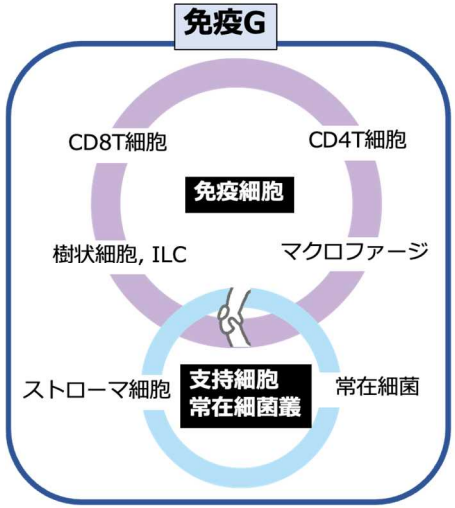
研究開発項目

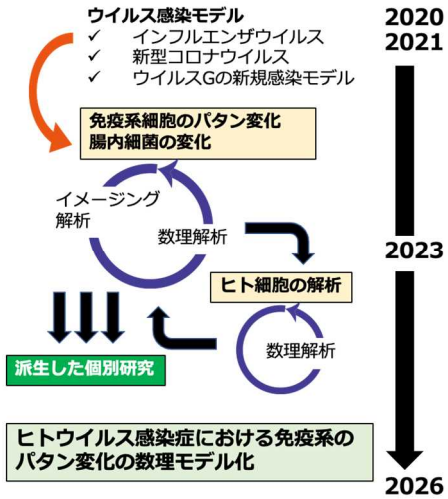
2. 宿主応答ネットワークの解析

2023 年度までの進捗状況

1. 概要

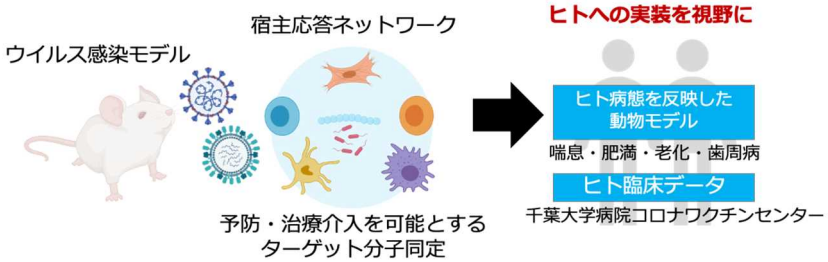
各種ウイルスの感染マウスモデルを用いて、急性期および慢性期のエフェクターおよび記憶T 細胞、マクロファージ、樹状細胞、自然リンパ球等の自然免疫細胞の遺伝子発現を単一細胞レベルで解析し、分子イメージングの研究者と連携して遺伝子発現様式を可視化します。本研究により、ウイルス感染によるに免疫細胞の応答パタンの分類に必須な情報を取得し、数理研究者と連携して免疫応答パタンの数理モデルを作成し、データベースを構築します。また、各ウイルス感染に対する免疫細胞の鍵となる分子とネットワークを同定し、リンパ節や骨髄等に存在する免疫支持細胞、および気道や血管に存在する細胞の遺伝子発現パタンとウイルス感染応答における役割を解析します。さらに、ウイルス感染応答における腸管、気道等のマイクロバイオームの変動とその役割について検討します。数理およびイメージング研究者との連携により、免疫細胞、免疫支持細胞およびマイクロバイオームのネットワークについて検討し、各群間のネットワークを制御する分子機序を解明します。マイクロバイオームに関しては、ウイルス感染に対して免疫細胞と免疫支持細胞の応答のキーとなる細菌群の同定を目指します。





2. これまでの主な成果

インフルエンザウイルスと SARS-CoV-2 の感染モデルについて、特に免疫細胞に注目して網羅的遺伝子発現解析を実施し、研究開発項目 3 の研究者らとの協働により、重症化に関与する分子を同定しました。さらに、同定された分子に対する阻害剤をウイルス感染マウスに投与し、早期診断や治療介入を可能とするバイオマーカーおよび治療標的分子としての妥当性を検討しました。また、研究成果のヒトへの実装を視野に、肥満・老化・アレルギーをはじめとするヒト病態に着目し、ウイルス感染との相関について解析しました。さらに、千葉大学コロナワクチンセンター教職員コホートをはじめとする臨床データを取得し、未病状態の維持に関わる免疫学的特徴を解析しました。



3. 今後の展開

本プロジェクトで作出したマウス感染モデルから抽出された宿主応答パタンから、重篤な病態変化が生じる前の超早期の診断と治療介入を可能にするバイオマーカーと治療標的を同定し、ヒトへの実装にむけて科学的な検証を進めます。また、得られた宿主応答パタンに基づいて新たにウイルスを分類し、感染後の生体応答パタンに応じた予防・治療法の開発を進め、パンデミックを未然に防ぐことのできる社会の実現を目指します。

国立研究開発法人 科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency

研究開発項目

3. 包括的理解のための技術開発と数理解析、AI・情報解析基盤

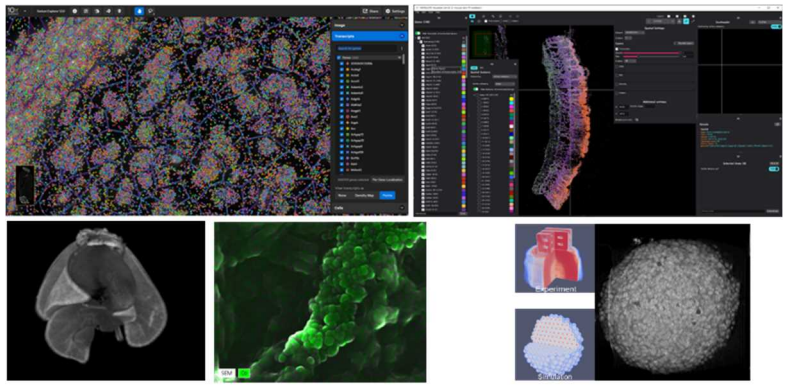
2023 年度までの進捗状況

1. 概要

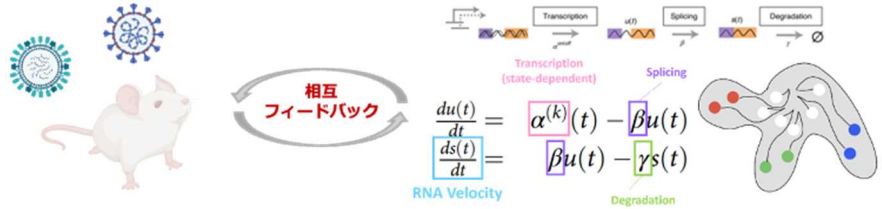
イメージング技術を高度化し、オミクス技術と組み合わせることで、網羅的かつ経時的な次世代計測技術の開発を進めます。また、イメージング技術が持つ並列性に着目して計測の高度マルチプレクス化により、高いスケーラビリティーの実現を目指します。得られる大規模高次元データの解析手法としては、テンソル解析を用いて網羅的時系列データからダイナミックに時間変化する細胞間相互作用ネットワークを推定します。さらに、細胞間相互作用ネットワークに対して、ネットワークモチーフ解析とネットワークトポロジー解析を適用し、ネットワーク全体の動態を反映するモジュールに分解します。モジュール化された細胞間相互作用ネットワークに基づいて多階層数理モデルを構築し、シミュレーションと感度解析を行います。多階層数理モデルと敵対的生成ネットワーク（GAN）を始めとする生成モデルを組み合わせ、実験データに基づいた架空の時系列データを生成し、免疫応答パタンの層別化に活用します。

2. これまでの主な成果

イメージンググループでは、研究開発項目 1 と研究開発項目 2 の研究者と連携し、インフルエンザウイルスと SARS-CoV-2 の感染モデルを用いた測定技術の開発とイメージング解析を行いました。具体的には、空間トランスクリプトーム解析（図上）、感染後の肺のまるごと三次元観察（図左下）、電子顕微鏡イメージングによる臨床検体からのウイルス検出（図下中央）、イメージング技術開発開発（図右下）等を実施し、ウイルス感染後の宿主応答を多様な切り口から可視化しました。また、開発中の顕微鏡技術においては、商品化に向けた構想と装置使用案の検討に着手しました。

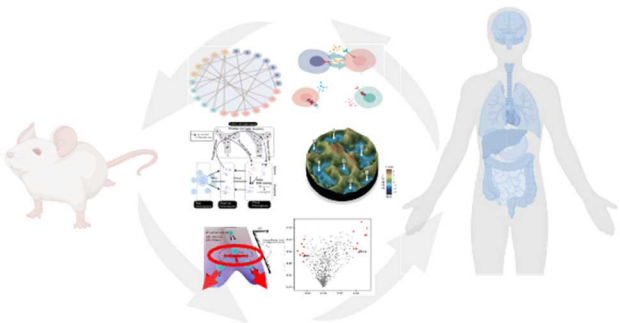


数理グループでは、ウイルス感染マウスモデルから得られた、時系列オミクスデータに基づくモジュールを抽出しました。また、前年度に開発した深層生成モデルによる細胞間相互作用ネットワークの推定手法を発展させ、bulkRNA-seq データと scRNA-seq データを統合することで、より汎用性の高いデータから細胞間相互作用ネットワークを抽出可能な技術を開発しました。その結果、重症化に関与する因子の特定に成功し、これらの知見を研究開発項目1および2の実験的検証にフィードバックし、マウスモデルで検証しました。
また、SARS-CoV-2 およびインフルエンザウイルス感染マウスから得られた時系列データを、様々な免疫細胞の影響を考慮した多階層数理モデルで再現しました。
特に、深層生成モデルを活用した細胞共局在ネットワーク解析ツール「DeepCOLOR」を開発し、国際学術誌 Cell Systems に発表しました。



3. 今後の展開

イメージンググループでは、これまでに開発した測定技術を活用し、本プロジェクトで確立したウイルス感染マウスモデルを用いて、研究開発項目1および 2 の研究者らと協働し、宿主応答ネットワークの可視化を進めるとともに、測定技術を改良して得られたデータをもとに、ウイルス感染後の宿主応答を包括的に解析します。
数理グループでは、開発した解析技術を用いて宿主応答ネットワークの抽出をさらに推進し、未病状態の予測を可能にする標的候補分子の同定を進めます。さらに、ヒト臨床データを取得して解析を進め、動物モデルで得られたデータとのフィードバック解析を実施し、本プロジェクトで得られた研究成果のヒトへの実装に向けた研究を展開します。



国立研究開発法人 科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency