

研究開発テーマ名

# 研究開発項目 1: ウイルス感染ネットワークの解析

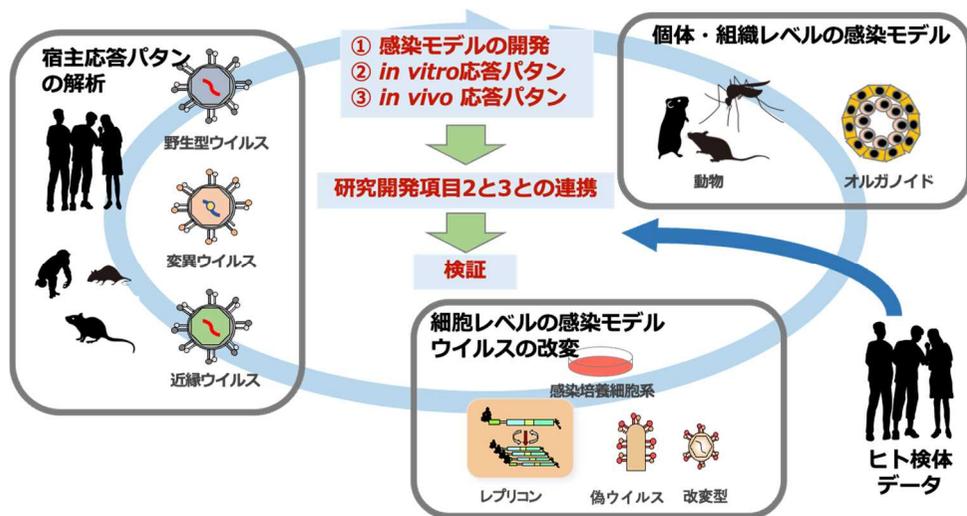
## 2022年度までの進捗状況

### 1. 概要

各種ウイルス感染症について *in vitro* または *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ーンを抽出します。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。

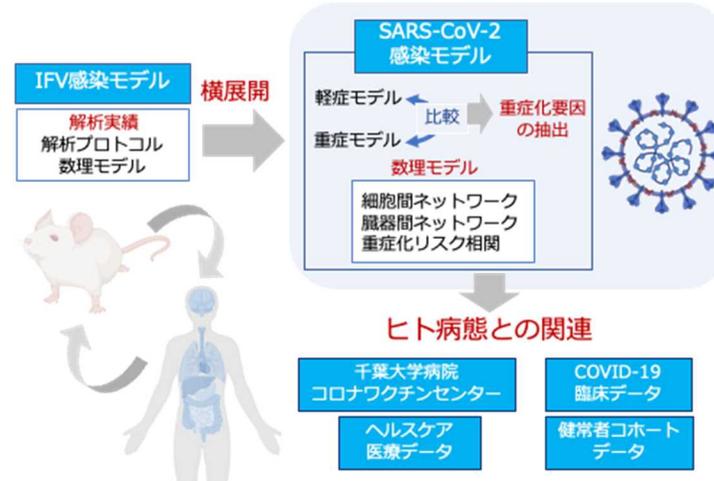


### 2. 2022年度までの成果

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、喫緊の課題である SARS-CoV-2 の解析を最優先に実施しました。研究開発項目 2 の研究者らを中心にすでに動物モデルが確立されているインフルエンザモデルで先行した解析をすすめ、その解析手法・実績を新たに確立した SARS-CoV-2 感染モデルに横展開することで効率よく研究をすすめました。SARS-CoV-2 感染モデルについては、重症化モデル、軽症モデル双方を確立、比較することで重症化要因の抽出が可能な実験系を確立しました。現在までに、重症化を規定する候補因子が複数同定されており、COVID-19 における未病の定義に向けて引き続き研究を展開しています。また、インフルエンザモデル・SARS-CoV-2 に共通して特徴的な動態を示す細胞群・分子群を見出し、呼吸器感染症において超早期の検知と治療介入を可能とするターゲット分子・バイオマーカー候補を同定しました。

### 3. 今後の展開

SARS-CoV-2 については、研究開発項目 2,3 の研究者らがヒト臨床データを取得し、動物モデルのデータとヒト臨床データの相互フィードバック解析により、研究成果のヒトへの実装を目指します。また、これらの解析実績を、呼吸器感染症の RS ウイルスの感染モデルに横展開し、急性呼吸器感染症に共通する宿主応答パターンの抽出を目指します。さらに、出血熱、腸管感染症、節足動物媒介性感染症、慢性感染症のウイルス感染症についても順調に感染動物モデルの作成が進行しており、宿主応答パターンに基づいて新しくウイルスを分類します。



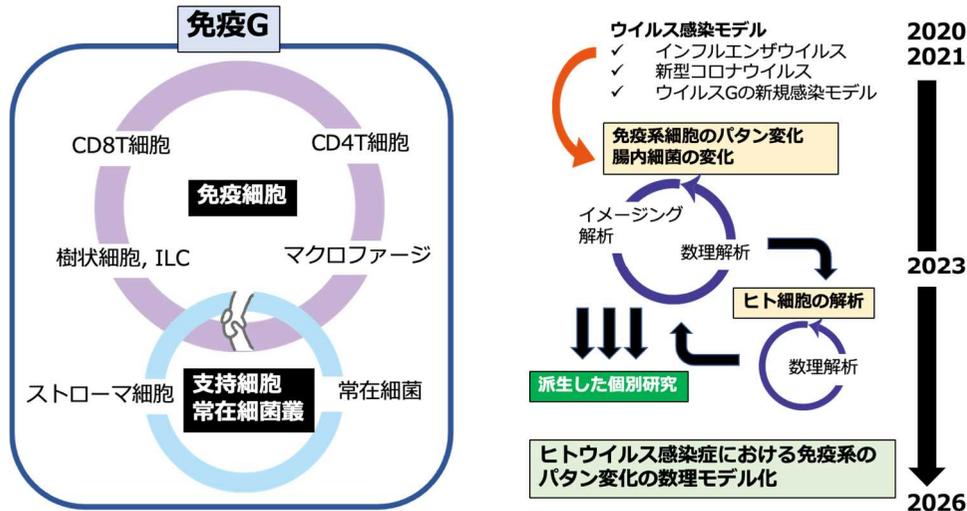
研究開発テーマ名

# 研究開発項目 2: 宿主応答ネットワークの解析

## 2022年度までの進捗状況

### 1. 概要

各種ウイルスの感染動物モデルを用いて、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免疫細胞の応答パタン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。



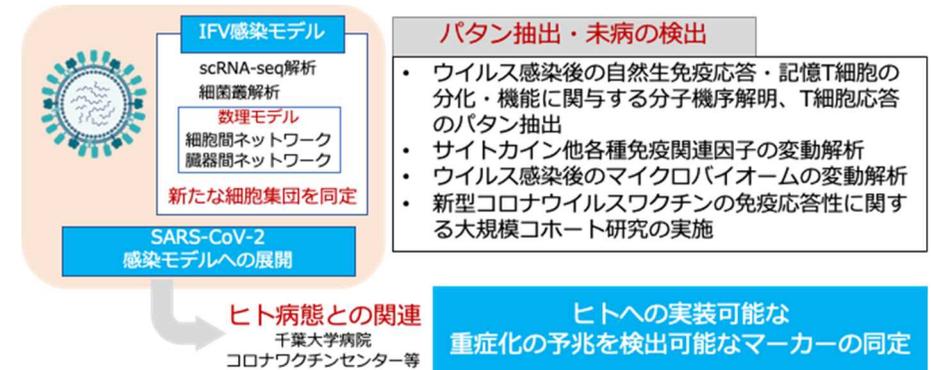
### 2. 2022年度までの成果

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系のウイルスです。本プロジェクトでは、ウイルスモデルが既に確立されている IFV の感染モデルを用いた解析を進め、その解析手法や実績を、新たに確立した SARS-CoV-2 の感染モデルに横展開することで効率よく研究を進めました。IFV モデル解析では、樹状細胞、自然リンパ球、マクロファージを中心に、一細胞遺伝子発現解析で遺伝子発現パターンを抽出、数理科学の研究者と連携して新たなモデルを確立しウイルス感染によって発現が誘導される細胞群、遺伝子群を見出しました。これらの遺伝子群から、感染超早期の診断を可能とする細胞群、およびターゲット分子候補を同定しました。この解析手法、解析モデルを SARS-CoV-2 感染モデルに横展開し、IFV と SARS-CoV-2 の感染に共通するウイルス感染後の未病状態を定義する特徴的な動態を示す細胞群や分子群を見出し、宿主応答に基づいたウイルス分類を行うべく研究を展開しています。

特に、SARS-CoV-2 感染モデルについては、ヒト臨床データの解析を動物モデルと並行して実施できる体制を整備、ヒトへの実装を視野に入れた研究開発を進めています。

### 3. 今後の展開

研究開発項目 1 で作出されるウイルス感染の *in vivo*, *in vitro* モデルについて、研究開発項目 3 の研究者と協働してウイルス感染の宿主応答を網羅的に解析し、宿主応答パタンの抽出を進めます。新たな測定技術と数理解析技術の開発により、自然免疫細胞、獲得免疫細胞、免疫支持細胞、そして、体内細菌叢を含む宿主応答の網羅的で包括的な解析により、超早期の介入を可能にするターゲットを同定し、診断治療法の開発を目指します。また、ヒト臨床データの取得により、ウイルス感染モデルデータとヒト病態データとの関連を解析、ヒトへの実装を目指した研究を展開します。



研究開発テーマ名

# 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

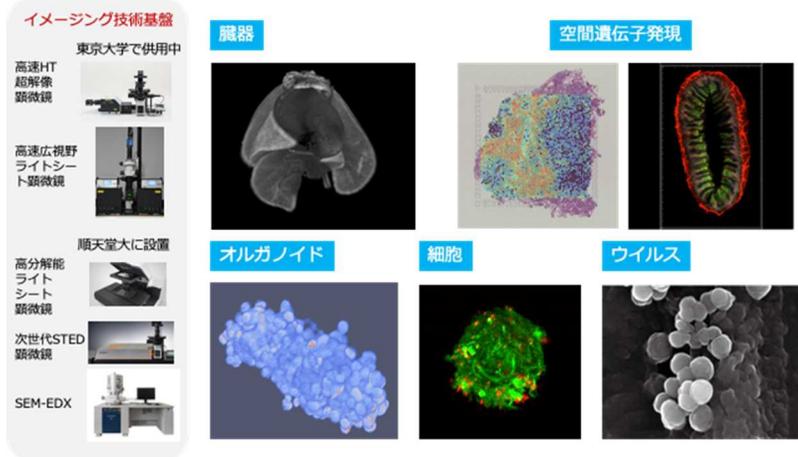
## 2022年度までの進捗状況

### 1. 概要

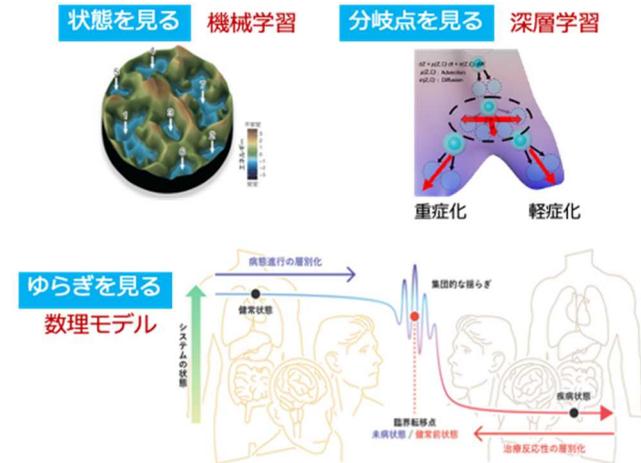
イメージング技術を高度化し、オミクス技術と組み合わせることで網羅的かつ経時的な次世代計測技術の開発を進めます。また、イメージング技術が持つ並列性に着目した、計測の高度マルチプレクス化により、高いスケラビリティの実現を目指します。得られる大規模高次元データの解析手法としては、テンソル解析を用いて、網羅的時系列データからダイナミックに時間変化する細胞間相互作用ネットワークを推定します。さらに、細胞間相互作用ネットワークに対して、ネットワークモチーフ解析とネットワークトポロジー解析を適用し、ネットワーク全体の動態を反映するモジュールに分解します。モジュール化された細胞間相互作用ネットワークに基づいて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、免疫応答パタンを層別化に活用します。

### 2. 2022年度までの成果

イメージンググループでは、ウイルス感染後の宿主の応答、特に免疫細胞の応答を計測するため、ウイルス、細胞、臓器、オルガノイド各種レベルでのタンパク質局在や遺伝子発現動態を三次元で空間的に把握できる技術を開発しました。また、これらの技術を他のムーンショットプロジェクトに技術提供、解析支援を行いました。



数理グループでは、ウイルス感染後の宿主応答ネットワークパタン抽出のための解析手法の開発を進め、ウイルス感染の重篤な変化の予兆を捉えるべく研究開発項目 1,2 の研究者らと研究を展開しました。また、実験科学と数理科学の融合研究を加速すべく、合原 PJ との共同研究や研究者交流を積極的に実施しました。



### 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、研究開発項目1で確立した感染動物モデルを用いて、宿主応答ネットワークの網羅的で包括的な理解のための生体データの測定と可視化を進めます。数理グループでは全研究開発項目において得られたウイルス感染後宿主応答の網羅的で包括的なデータを基に、モデルの開発とパタン抽出を進めます。さらに、当初の計画を前倒して、臨床データに基づく感染症の未病状態の同定と予防検知に取り組めます。

#### 感染症での未病とは？

