

数理モデルによる抗ウイルス薬の薬効評価系の確立

小泉, 吉輝
金沢大学医薬保健学域・医学類

岩見, 真吾
九州大学大学院理学研究院生物科学部門

<https://hdl.handle.net/2324/1520929>

出版情報 : MI lecture note series. 60, pp.6-10, 2014-11-28. 九州大学マス・フォア・インダストリ
研究所
バージョン :
権利関係 :

数理モデルによる抗ウイルス薬の薬効評価系の確立

Mathematical modeling of combination drug effects

金沢大学医薬保健学域・医学類 小泉吉輝 (Yoshiki Koizumi)
九州大学大学院理学研究院生物科学部門 岩見真吾 (Shingo Iwami)

概要

HCV に対するさまざまな治療薬が臨床開発されているが、多くの場合単剤では長期的なウイルス排除は望めないため、多剤併用療法が求められる。今後さまざまな系統の抗 HCV 剤が利用可能になると期待されることから、最適な多剤併用設計の理論基盤の構築が重要となる。本研究の目的は、数理モデルを基軸とした数理生物学的手法を駆使して、抗ウイルス薬の薬効を定量的に検証・評価し、同時に、最適な投薬戦略をデザインするための理論を構築する事である。

Summary

The combination of drugs is a common practice for enhancing the efficiency of drug treatment and reducing the risk of emergence of drug resistance. However, selection of the optimal combination and the optimal doses remain poorly understood. Here we tried to find an optimal drug combination among four kinds of anti-HCV drugs (IFN- α , telaprevir, cyclosporine, and halopemide) based on mathematical model which describes HCV replication in Huh-7 cells.

1. 序論

C型肝炎ウイルス (HCV) やヒト免疫不全ウイルス (HIV) 等の治療において、副作用・治療費・耐性ウイルス出現リスクの軽減や治療効果の増大を目的とし、積極的に多剤併用療法が行われている。従って、開発された新規の抗ウイルス薬 A の薬効を評価する時、培養細胞を用いて既存の抗ウイルス薬 B と併用する事で、それらの抗ウイルス効果が相乗的、相加的、相反的のうちどのよう働くのかを調べる事が重要になっている。

多剤併用療法は、単剤投与に比べて多くの要素の相互作用によりその抗ウイルス効果が規定される極めて複雑な治療法である。しかしながら、現在行われている併剤時の薬効評価法は、各薬剤 A・B の投与量組み合わせを多数用意し、実験で用いた薬剤投与量と測定した抗ウイルス効果を「薬効評価式」に代入する事で薬剤 A & B の組合せが相乗的、相加的、相反的であるかを判定

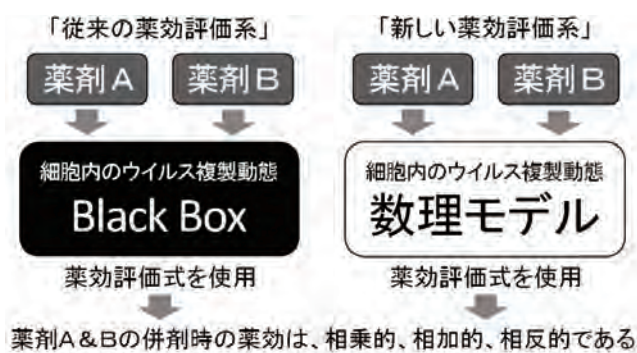


図1. 従来 (Traditional) の薬効評価系と新しい (New) 薬効評価系の違い

する、という Black Box 的な方法である (図1:左)。この Black Box 的な方法では、薬効を網羅的に解析する必要があるため、労力・時間・資金がかかる上、薬剤A&Bが相乗的、相加的、相反的になるメカニズムを明らかにすることはできない。今、国内外を問わず殆ど行われていないが、数理工学的手法による薬効評価の定量的予測、理論的基盤に関する基礎研究が希求されている。

本研究では、2つの薬剤を用いた実験結果を再現する「細胞“内”のウイルス複製動態を記述した数理モデル」を開発する。次に、開発した数理モデルの力学的構造を調べる事で2つの薬剤が併剤時に示す薬効のメカニズムを明らかにする (図1:右)。このような“数理工学”と“ウイルス学・薬学”の融合研究により新規薬効評価系が提案され、最適な投与戦略や効果的な治療薬の開発が理論研究に基づいて行われるようになれば、創薬産業への参入を見据えた新たな研究分野の開拓が期待できる。

2. 本論

(1) HCV の細胞内複製動態を記述する数理モデルの開発

HCV の細胞内複製動態を正確に再現し、計算機内で抗ウイルス薬の薬効評価を定量的に実施できる数理モデルを開発する。HCV 感染細胞では、まず、リボソーム: R_{ibo} と +鎖 RNA: $R_+(t)$ が形成する翻訳複合体: $T(t)$ からポリタンパク質: $P(t)$ が翻訳される。ここで、ポリタンパク質はプロテアーゼによる切断を受け、非構造タンパク質: $N(t)$ と構造タンパク質: $S(t)$ を産生する。その後、非構造タンパク質が +鎖 RNA と -鎖 RNA: $R_-(t)$ と反応する事で ±鎖 RNA の複製が進む。そして、構造タンパク質と +鎖 RNA が集合する事でウイルス粒子を形成し、細胞外に感染性ウイルス: $V(t)$ が放出される (図2)。反応速度論を用いてこれらのウイルス複製動態を記述すれば、以下のような数理モデルが得られる。

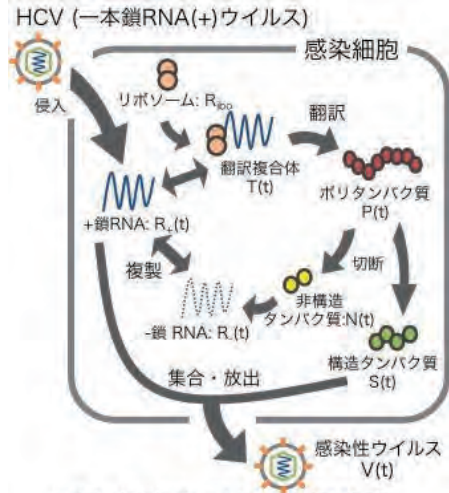


図2.細胞内のHCV複製動態

$$\frac{dR_+(t)}{dt} = \alpha_{R_+} N(t) R_-(t) + \alpha_P T(t) - \alpha_T R_{ibo} R_+(t) - \alpha_V S(t) R_+(t) - \delta_{R_+} R_+(t),$$

$$\frac{dR_-(t)}{dt} = \alpha_{R_-} N(t) R_+(t) - \delta_{R_-} R_-(t),$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \alpha_T R_{ibo} R_+(t) - \alpha_B T(t) - \delta_T T(t),$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = \alpha_P T(t) - \alpha_S P(t) - \delta_P P(t),$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = \alpha_S P(t) - \alpha_V S(t) R_+(t) - \delta_S S(t),$$

(1)

$$\frac{dN(t)}{dt} = \alpha_N P(t) - (\alpha_{R_+} R_-(t) + \alpha_{R_-} R_+(t)) N(t) - \delta_N N(t),$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \alpha_v S(t) R_+(t).$$

また、数理モデル(1)を用いて、感染実験により測定される感染性ウイルスの感染力価 $I(t)$ は、以下の式であらわされる。

$$I(t) = \int_0^t \frac{dV(s)}{ds} \exp(-\delta_V(t-s)) ds. \quad (2)$$

(2) 抗ウイルス薬剤を用いた HCV 感染実験

HCV 感染培養系を用いて、各薬剤の抗 HCV 効果を調べた。具体的には RNA 分解を促進する peg-IFNa の他に、プロセッシングを阻害するプロテアーゼ阻害剤 telaprevir、RNA 複製を阻害するシクロフィリン阻害剤 cyclosporin A、粒子放出を阻害する halopemide を用い、これらの 2 剤併用時及びそれぞれ単剤使用時の抗 HCV 効果を測定した。

(3) 数理モデルによる薬効評価実験データの再現

抗 HCV 薬の IFNa と halopemide による薬効評価実験のデータを数理モデル(1)により再現できるか確認する。ここで、数理モデル(1)及び式(2)で使われているパラメータの値は、先行研究[1]で提案されている値を使用する。IFNa は RNA 分解を促進する事より、投与量依存的な薬効がヒル式に従うと仮定すれば、薬効 ε_{IFN} は、次のように表される；

$$\varepsilon_{IFN}(c) = \frac{E_{IFN}^{max} c^{h_{IFN}}}{c^{h_{IFN}} + a_{IFN}^{h_{IFN}}}. \quad (3)$$

ここで、 E_{IFN}^{max} は薬効最大値、 a_{IFN} は 50%の薬効最大値を実現するための投与量、 h_{IFN} はヒル係数、 c は薬剤投与量を表している。IFNa 単剤使用時の実験データより、これらの薬効パラメータは $E_{IFN}^{max} = 18000$ 、 $a_{IFN} = 10$ 、 $h_{IFN} = 1.8$ であると推定されている。また、halopemide はビリオン粒子放出を阻害する事が知られている事より、同様に投与量依存的な薬効がヒル式に従うと仮定すれば、薬効 ε_{halo} は、次のように表される；

$$\varepsilon_{halo}(c) = \frac{E_{halo}^{max} c^{h_{halo}}}{c^{h_{halo}} + a_{halo}^{h_{halo}}}. \quad (4)$$

E_{halo}^{max} は薬効最大値、 a_{halo} は 50%の薬効最大値を実現するための投与量、 h_{halo} はヒル係数を表している。halopemide 単剤使用時の実験データより、これらの薬効パラメータは $E_{halo}^{max} = 1$ 、

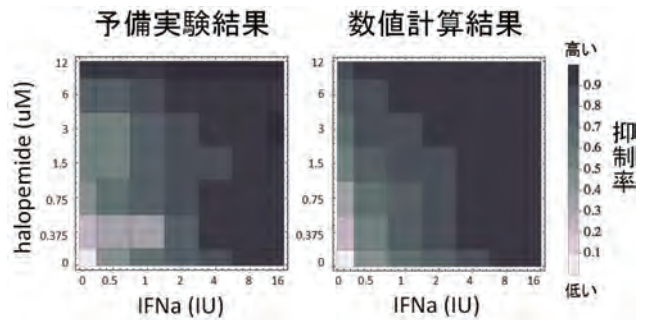


図3. 数理モデルによる2剤併用時の薬効評価実験の再現

$\alpha_{halo}=1.34$ 、 $h_{halo}=0.89$ であると推定されている。

数理モデル(1)と式(3)(4)を用いて IFNa と halopemide の抗ウイルス効果を記述する数理モデルは以下で与えられる；

$$\begin{aligned}\frac{dR_+(t)}{dt} &= \alpha_{R_+}N(t)R_-(t) + \alpha_P T(t) - \alpha_T R_{ibo}R_+(t) - \alpha_v S(t)R_+(t) - \delta_{R_+}(1 + \varepsilon_{IFN})R_+(t), \\ \frac{dR_-(t)}{dt} &= \alpha_{R_-}N(t)R_+(t) - (1 + \varepsilon_{IFN})\delta_{R_-}R_-(t), \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \alpha_T R_{ibo}R_+(t) - \alpha_B T(t) - \delta_T T(t), \\ \frac{dP(t)}{dt} &= \alpha_P T(t) - \alpha_S P(t) - \delta_P P(t), \\ \frac{dS(t)}{dt} &= \alpha_S P(t) - \alpha_v S(t)R_+(t) - \delta_S S(t), \\ \frac{dN(t)}{dt} &= \alpha_N P(t) - (\alpha_{R_+}R_-(t) + \alpha_{R_-}R_+(t))N(t) - \delta_N N(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= \alpha_v(1 - \varepsilon_{halo})S(t)R_+(t).\end{aligned}\tag{5}$$

式(2)で表された感染力価と同様に、IFNa と halopemide 使用時の数理モデル(5)における感染力価を $I_{com}(t)$ と定義すれば、感染実験から測定される IFNa と halopemide の抗 HCV 効果は

$$D_{com}(t) = \frac{I(t) - I_{com}(t)}{I(t)}\tag{6}$$

となる。図3は、 $t = 72$ 時間後に測定された薬効評価実験の結果と式(6)による数値計算結果である。開発した数理モデルは、薬効評価実験を良く再現できている事が分かる ($R^2 = 0.80$)。

(4) 今後の展望

今後は、数理モデルから得られる数値計算予測と実験から得られる実際のデータを統計的に比較検討する事で数理モデルの妥当性を評価し、数理モデルを軸に抗ウイルス薬の開発を加速させるような理論体系を構築して行く。実験にかかる労力・時間・資金の削減のため単剤時の薬効評価実験のデータのみから併剤時の薬効評価実験の結果を予測できるのであれば、極めて興味深い。また、数理モデルの数値計算結果と薬効評価式[2]による計算結果を比較する事で、薬効が相乗・相加・相反的に働く組合せや投与量範囲を特定する事も可能になると考えられる。

3. 結論

本稿では、ウイルス培養系を用いて測定した様々な作用機序を持つ薬剤の抗ウイルス効果を数理工学的に解析する事により、計算機内で抗ウイルス薬の薬効評価を定量的に検証・評価するための融合研究を紹介した。これらの新規薬効評価法と、薬剤副作用、耐性ウイルス出現リスクや薬剤コスト削減のための使用量制限などに関する最適化問題を結びつけば、最小限の投与量で

最大限の抗ウイルス効果を得るための投与戦略や耐性ウイルスの出現頻度を著しく低下させる投与戦略の開発も可能になっていく。我々が提案する「新しい薬効評価系」は、新たな薬剤開発のプラットフォームの基盤となっていく。

4. 参考文献

1. Dahari H, Ribeiro RM, Rice CM, Perelson AS (2007) Mathematical modeling of subgenomic hepatitis C virus replication in Huh-7 cells. *J Virol* 81: 750-760.
2. Fitzgerald JB, Schoeberl B, Nielsen UB, Sorger PK (2006) Systems biology and combination therapy in the quest for clinical efficacy. *Nat Chem Biol* 2: 458-466.