九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Quantifying the life cycle of viruses for in vitro cell culture infection models

柿添, 友輔

https://hdl.handle.net/2324/2236049

出版情報：Kyushu University, 2018, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

（様式３）

氏　　名　：柿添　友輔

論 文 名　：Quantifying the life cycle of viruses for *in vitro* cell culture infection models
（*in vitro* によるウイルス感染実験系を用いたウイルス生活環の定量的解析）
区　　分　：甲

論　文　内　容　の　要　旨

ウイルス感染動態は極めて動的に変化しており、ウイルス感染を規定するメカニズムやそのダイナミクスを予測・制御するためには数理モデルを用いることが必要不可欠である。これまで幾つかの数理モデルが開発されており、臨床データの解析に適用されることで薬剤効率の評価や最適治療戦略の提案などに役立てられてきた。ここでウイルスはその性質上、標的となる細胞なしでは増殖ができないため、ウイルス感染プロセスは宿主の細胞との相互作用に依存する。また、感染した細胞から放出されるウイルス産生量はウイルス複製過程に依存するため、細胞内・外でのウイルス感染動態、すなわちウイルスの生活環を定量的に理解することが、ウイルスの本質的理解や新規抗ウイルス薬の開発に重要になってくる。そこで本研究では、*in vitro* によるウイルス感染実験系とそれらを説明する数理モデルを融合させ、ウイルスの生活環を定量的に議論できるようなフレームワークの構築及びその定量的解析に関して取り組んだ。

具体的にはまず、細胞間ウイルス感染を記述した最も基本的な数理モデル（基本モデル）が保存量を持つことを数学的に示し、またサル/ヒト免疫不全ウイルス（SHIV）を用いたウイルス感染実験系で検証することで、実際のウイルス感染現象においても、基本モデルが保存量を成立させることを確かめた。本結果は、基本モデルの妥当性を示しただけでなく、ウイルス感染実験の正確さを定量的に測定できることを示唆した。

本研究ではさらにウイルス複製過程伴うウイルス侵入からウイルス産生までの待ち時間（暗黒期）を定量的に理解しようとした。具体的には、SHIV におけるウイルス複製過程がどの確率分布により規定されるかを、*in vitro* によるウイルス感染実験系を用いて調査・解析した。解析の結果、SHIV の暗黒期はガンマ分布によって説明できることを明らかにし、この様な暗黒期を考慮した数理モデルを遅延微分方程式により記述した。そして開発した数理モデルを用いてウイルス感染実験データを解析することで、暗黒期を考慮した数理モデルがウイルス感染動態を精度良く捉え、精確なパラメータ推定を可能にする事を確認した。

上記のようなウイルス複製過程を待ち時間として捉えることに加え、本研究では細胞内ウイルス複製過程を直接定量化する事を試みた。具体的には、B 型肝炎ウイルス（HBV）において慢性化の原因であり感染細胞内に長期間残存するウイルス DNA（cccDNA）、そして細胞内・外の HBV との相互作用を考慮した数理モデルを開発した。開発した数理モデルを用いてウイルス感染実験を解析する事で、開発した数理モデルがウイルス感染実験を精度良く捉える事を確認した。また、解析により推定されたパラメータを用いて HBV の生活環を定量的に解釈する事で cccDNA の安定化メカニズムは cccDNA それ自身が非常に長い半減期を持つ事によることを明らかにした。