

Quantitative and predictive study of virus dynamics for understanding disease mechanisms

岩波, 翔也

<https://hdl.handle.net/2324/4110437>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 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)

氏 名	岩波 翔也
論 文 名	Quantitative and predictive study of virus dynamics for understanding disease mechanisms 疾患メカニズム解明のためのウイルス感染動態の定量的・予測的研究
論文調査委員	主 査 九州大学 准教授 岩見 真吾 副 査 九州大学 教授 佐竹 暁子 副 査 国立感染症研究所 主任研究官 渡士 幸一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ウイルスには多様性があり、ヒトへの感染を引き起こす同じウイルスでも数種類が存在することがある。ウイルス学の実験においては、性質の異なるウイルス株として保持され、感染実験等に用いられる。これらウイルス株の違いを理解することは、ウイルス感染の特徴の理解や制御のための一つの知見となると考えられる。本研究では、同じウイルスの異なる株の病原性やウイルス粒子産生動態の違いに着目し、感染動態を定量的に比較するとともに、生活環の中でウイルスがとりうる感染戦略について議論できるようなフレームワークの構築に取り組んだ。

まず、株間で病原性の異なるサル/ヒト免疫不全ウイルス (SHIV) の **KS661** 株と **#64** 株について、培養細胞中での感染実験における感染動態をそれぞれ定量化した。2株間の比較から、高病原性の **SHIV-KS661** 株が、低病原性の **SHIV-#64** 株よりも、効率的に感染性のあるウイルスを産生し、感染実験の期間を通して、全ウイルス量にしめる感染性のあるウイルスの割合を 10 倍近く高い値に維持していることを示した。本結果は、ウイルス株の病原性の違いをウイルス産生という感染プロセスの違いとして定量的に説明できることを示唆しており、ウイルス学と数理科学の手法の融合によって初めて得ることのできる重要な知見であることから、高く評価できる。

次に、株間で粒子会合における振る舞いと、感染実験でのウイルス粒子の産生動態に違いがある、**C** 型肝炎ウイルス (HCV) の **JFH-1** 株と **Jc1-n** 株について、感染実験での感染動態の定量化を行った。2株間の比較によって、**JFH-1** 株では細胞内ウイルスゲノムの蓄積速度が早く、**Jc1-n** 株では細胞への感染効率とウイルスの放出率が高いことを示した。さらに、細胞内で複製されるウイルスゲノムが、さらなる複製によって細胞内でウイルスゲノムを蓄積するために使われるか、子孫ウイルス粒子として細胞外へ放出され新規感染のために使われるかという、ウイルス一般に考えられる、複製と放出のトレードオフに着目し、**HCV JFH-1** 株と **Jc1-n** 株の比較を行った。解析の結果、**JFH-1** 株は粒子産生に使うウイルスゲノムの割合が少なく、細胞にとどまる傾向にあり、反対に、**Jc1-n** 株は比較的多くの割合のウイルスゲノムを粒子産生に使っていることを示した。このウイルスゲノムの使われ方の違いによって、**JFH-1** 株ではウイルスの適応度を最適化しており、**Jc1-n** 株ではウイルスの伝播能力を最適化していることを見出した。本研究で用いられた、細胞内ウイルスゲノムの動態を評価し、感染戦略についての議論を可能にしたフレームワークは、他のウイルス感染への応用やウイルスの多様性の理解、ウイルス感染の制御などへの波及が見込まれ、極めて重要な成果である。

以上の本研究は、数理生物学に加え、特にウイルス学や基礎医学分野において重要な貢献であることから、本論文は博士 (理学) の学位論文に値するものと認める。