

Quantitative and theoretical study on HIV-1 co-infection during cell free infection under heterogeneity of target cell population

伊藤, 悠介

<https://hdl.handle.net/2324/4474957>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名：伊藤 悠介

論文名：Quantitative and theoretical study on HIV-1 co-infection during cell free infection under heterogeneity of target cell population
(標的細胞の感受性の不均一性を考慮した cell free 感染における HIV-1 同時感染に関する定量的理論的研究)

区分：甲

論文内容の要旨

ウイルス感染は依然解決すべき重要な研究課題である。これまで多くの研究で数理モデルが活用され、ウイルス感染を定量的・理論的に理解することが可能となってきた。ここでヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)感染症でも数理モデルが応用され、薬剤治療のエビデンスとして貢献してきた。その HIV-1 では薬剤治療が多くの場合失敗するが、その1つの原因がウイルス多様性にある。この多様性を促進する重要なウイルスメカニズムとして、同時感染(co-infection)がある。同時感染とは、複数のウイルスが同時に1つの細胞に感染するウイルス現象である。近年、HIV-1 同時感染はランダムに生じるよりも高頻度に生じるウイルス現象(非ランダムウイルス感染)が注目されてきた。細胞の感受性の不均一性が重要な要因であるという仮説が提唱されている。しかしながら、細胞の感受性の不均一性を考慮した理論は少ない。加えて、実験解析だけでは非ランダムウイルス感染における感染数と感染動態を明らかにすることができない。そこで本研究では、HIV-1 coinfection を対象に、数理モデルと実験データを活用した研究を実施した。

第一章では、まず細胞の感受性の不均一性という宿主要因を考慮した数理モデルを構築した。具体的には、(1)細胞集団の感受性は連続的に変化すると仮定して γ 分布に従う、(2)ウイルス感染はポアソン分布に従うとした。これにより、細胞内ウイルス数が負の二項分布に従う事を導出した。さらに今回構築した理論によって、先行研究における実験結果を定量的に再現することに成功した。また共同研究者のフランス国立保健医学研究所(INSERM)の Fabrizio Mammano 教授から提供された HIV-1 同時感染実験データを解析した結果、数理モデルにより非ランダム感染を説明できた。なお第一章の研究成果は Scientific Reports より出版され、九州大学理学部ニュースにも掲載され一般に公表された。

第二章では、第一章で時間変化する感染動態を解明できなかったため、細胞の不均一な感受性を考慮した同時感染の力学系モデルを新たに構築した。そして INSERM の Mammano 教授から提供を受けた実験データを用いて数理モデルのパラメータを推定した。また赤池情報基準(e.g., AIC)に基づき、高感受性と低感受性の2つの細胞集団を考えれば非ランダム感染を定量的に再現できることも明らかにした。さらに、同時感染の98%以上が高感受性細胞集団によって維持されていることも推定した。ここで HIV-1 感染における細胞の感受性の不均一性を決定する要因は具体的に特定されていない。よって本研究成果は今後、細胞の感受性の不均一性に関する実験的検証に役立つと期待できる。なお第二章の研究成果は Journal of Theoretical Biology より出版された。

以上より、申請者は細胞の感受性の不均一性を考慮した数理モデルの構築とデータ解析を通じて、定量的・理論的に HIV-1 同時感染研究を展開してきた。ここで同時感染現象は、組換えを通じて多様性を助長するウイルスメカニズムである。よって本研究の第一・二章の成果は今後、同時感染と組換え現象をつなぐ定量的・理論的研究に貢献すると期待される。さらに本研究での理論構築と解析手法は、HIV-1 だけでなく他のウイルス感染現象の理解にも応用することが可能である。従って、本研究で実施されたフレームワークは、他のウイルス感染における細胞の感受性の不均一性や感染動態の解明などに寄与すると予期される。