



# 理生物学的的手法による抗ウイルス薬の 薬効評価系確立に向けた理論構築

研究代表者 岩見 真吾 (理学研究院 准教授)

## ■研究の目的

開発された新規の抗ウイルス薬の薬効を評価する時、培養細胞を用いて様々な既存の抗ウイルス薬と併用する事で、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に働くのかを調べる必要がある。理想的には、各薬剤の濃度の組み合わせを多数用意し、薬効を網羅的に解析する事が望ましい。しかし、この方法では、労力・時間・資金がかかる上に、薬効が相乗的、相加的、相反的になるメカニズムを明らかにする事はできない。そこで、数理生物学的手法を援用する事でこれらのメカニズムを解明する事ができれば、1) 最も副作用を軽減しかつ最大限の薬効を引き出せる薬剤濃度の決定； 2) 目的の抗ウイルス薬と最も相性の良い抗ウイルス薬の選択； 3) 新規の抗ウイルス薬開発のための標的箇所を提案する事が可能になる。図1は、C型肝炎ウイルス (HCV) の細胞内複製の数理モデルと抗HCV薬剤の作用機序を示している。

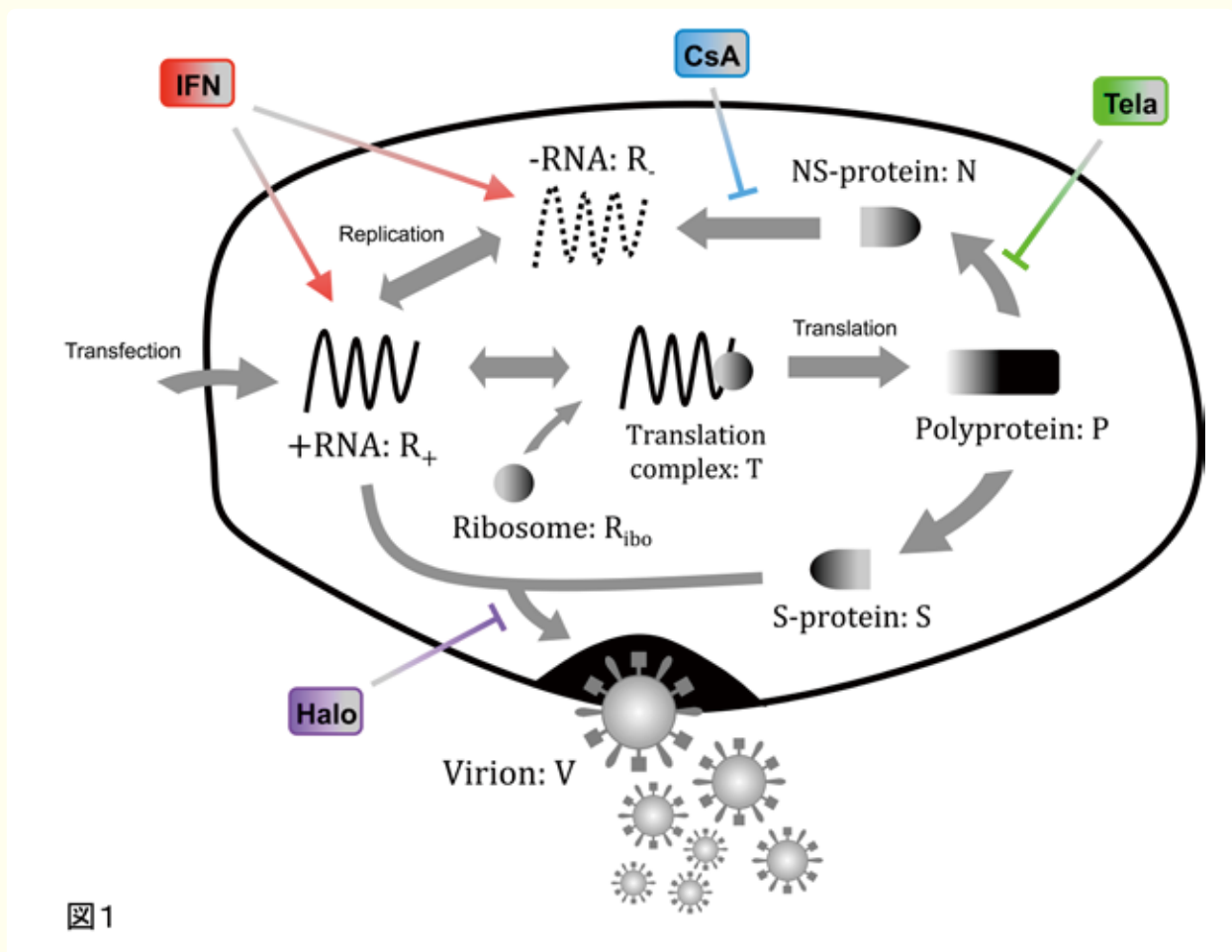


図1

## ■研究の内容

本研究では、特に、抗 HCV 薬剤を例に挙げ、数理生物学的手法による抗ウイルス薬の薬効評価系確立に向けた理論構築を行った。対象とした薬剤は、RNA 分解を促進する IFN、プロセッシングを阻害するプロテアーゼ阻害薬 telaprevir、RNA 複製を阻害するシクロフィリン阻害薬 CsA、ウイルス粒子放出を阻害する halopemide である。HCV 感染細胞では、まず、リボゾーム：Ribo と + 鎖 RNA：R<sub>+</sub>(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<sub>-</sub>(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 1)。反応速度論を用いてこれらのウイルス複製動態及び抗ウイルス薬剤の作用機序を記述すれば、以下のような数理モデルが得られる。

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

数理モデルを用いる事でウイルス複製過程を統合的に理解できる様になり、薬効評価実験を再現する事に成功した。図 2 の左図は、halopemide および IFN を併用した時の抗ウイルス効果を測定した実験データである。また、右図数理モデルによる抗ウイルス効果の予測である。

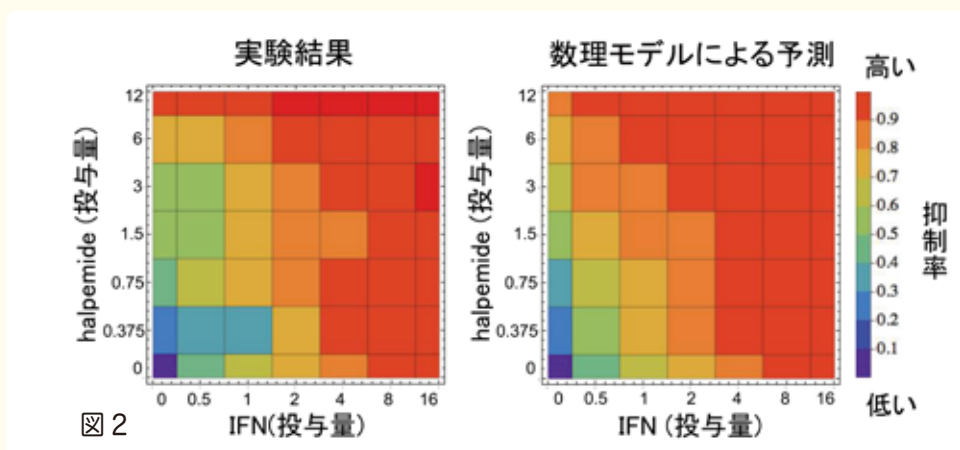
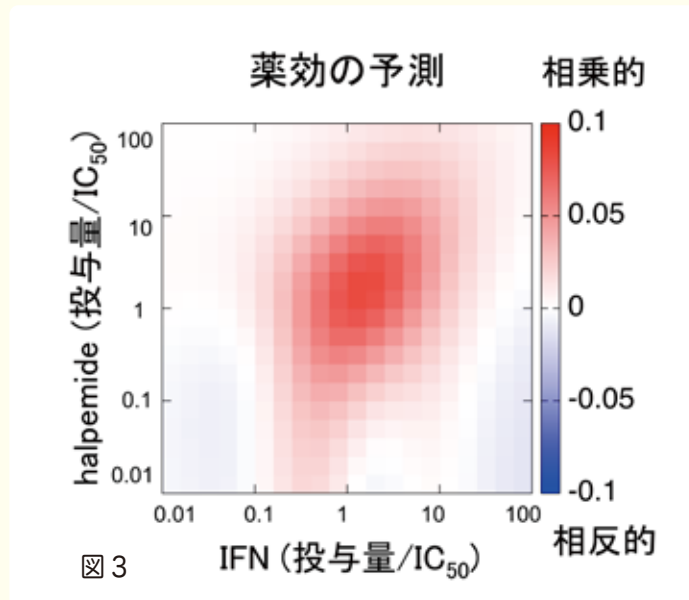


図 2

さらに、開発した数理モデルの数値計算結果と薬効評価式を用いて、全ての薬剤組み合わせに対して薬効が相乗・相加・相反的に働く投与量範囲を特定する事ができた。図3は、halopemide と IFN を併用した時の数理モデルによる薬効予測である。最も効率の良い投与量の組み合わせでは、約 10% も薬効が高くなる事が予測される。また、数理モデルを詳細に解析する事で、薬効が相加・相乗・相反的に働く薬剤濃度範囲や理由を明らかにする事ができた。



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科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展開した。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れば、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。

## ■研究の展望

本研究で開発したフレームワークは、薬剤の種類を問わず、様々なウイルス疾患やがんの治療分野に応用可能であり、薬剤開発のプラットフォームになる事が期待できる。



# Mathematical modeling of multi-drugs therapy:

a challenge for determining the optimal combinations of antiviral drugs

Project manager: Shingo Iwami  
(Faculty of Sciences, Associate Professor)

In the current era of antiviral drug therapy, combining multiple drugs is a primary approach for improving antiviral effects, reducing the doses of individual drugs, relieving the side effects of strong antiviral drugs, and preventing the emergence of drug-resistant viruses. Although a variety of new drugs has been developed for HIV, HCV and influenza virus, the optimal combinations of multiple drugs are incompletely understood. To optimize the benefits of multi-drugs combinations, we must investigate the interactions between the combined drugs and their target viruses. Mathematical models of viral infection dynamics provide an ideal tool for this purpose. Additionally, whether drug combinations computed by these models are synergistic can be assessed by two prominent drug combination theories, Loewe additivity and Bliss independence. By combining the mathematical modeling of virus dynamics with drug combination theories, we could show the principles by which drug combinations yield a synergistic effect.

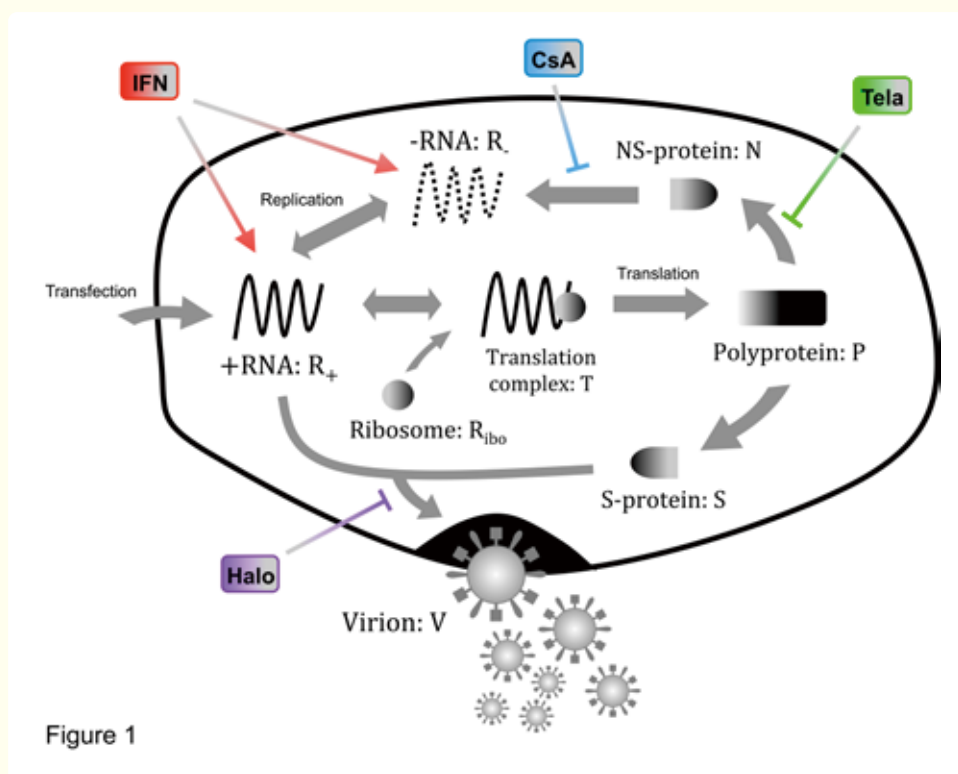


Figure 1

研究課題: 数理生物学的手法による抗ウイルス薬の薬効評価系確立に向けた理論構築

研究組織: 理 審査部門: 学際・複合・新領域

採択年度: H25

整理番号: 25349

種目: D-2 タイプ(若手スタートアップ)

代表者: 岩見 真吾(理学研究院 准教授)