

## 教育研究活性化経費 成果報告書

系・センター等名 知識情報工学系  
氏 名 石田好輝

経 費 名 (該当に○を付すこと)	平成 19年度 研究プロジェクト経費 ( A ・ <input checked="" type="radio"/> B )	配 分 額	千円 1,000
研 究 題 目 (プロジェクト名)	免疫系格子モデルと確率シミュレーションによる投薬戦略支援システム		
研 究 目 的	<p>免疫系は上述のオーダーメイド医療には欠かせない要素であるにも関わらず、それを目的とした免疫系の情報科学的研究は、各国ではじまったばかりである。しかし、免疫系のダイナミックスの研究やそのシミュレーションは古くから行われ、大規模なシミュレーションプロジェクトも多く見られる（例えばヨーロッパではImmunoGrid）。このような中、本提案課題では、現在まで研究してきた免疫系のモデルおよび同モデルの確率的シミュレータにより、オーダーメイド医療のための免疫系シミュレーションを研究する。</p>		
研 究 内 容	<p>免疫系のモデル化およびシミュレーションは、主に細胞個体数や化学物質の濃度の時間的変化を微分方程式で記述した「定量的」なモデルと、挙動の質的な変化をセルオートマトンで記述した「定性的」なものがある。またこれらは細胞相互作用より上の階層でのマクロモデルといえるものであるが、最近では細胞内の代謝、パスウェイ、遺伝子ネットワークに着目したマイクロモデルというものについても開発されている。本研究では、個人の遺伝的特性、特に免疫特性を考慮したオーダーメイド医療への応用を念頭におくため、予測、推定のための定量的なモデルのみならず、HIV感染がAIDSに進行するか否かなどの定性的な予測、推論も必要になる。そこで定量的なダイナミックスのみならず、定性的な挙動も観測できる格子モデルを用いる。さらに、上記マイクロ、マクロモデルを結びつけるため細胞や病原体、抗体に対応するプログラム単位としてエージェントを用いたモデルも同時に用いる。これにより、病原体、薬剤などの違いのみならず、個人によって異なる免疫系の特性をも取り入れ、様々な状況、イベント下での免疫応答のシミュレーションを可能とすることにより、投薬戦略や治療戦略を個人ベースで示唆することを目指す。また開発した格子モデル確率シミュレータにより、HIVなど免疫系のモニタが必要なくつかの標的病原体について、免疫系を考慮した投薬戦略モデルを開発する。</p>		
研 究 組 織	<b>研究分担者：</b> 原田耕治 知識情報工学系 助教 HIVと免疫系相互作用に基づく投薬戦略モデルの開発		

研究 成 果	<p>次の事項を記載した内容で簡明にまとめて下さい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究の独創性</li> <li>・実用化への可能性</li> <li>・当初研究計画の達成度</li> <li>・学問的発展への貢献度</li> <li>・高専連携度（高専連携で実施した場合は記載してください。）</li> </ul>
	<p>・<b>研究の独創性</b></p> <p>HIV などのレトロウイルスでは、野生型から突然変異した変異種に毒性の強いものや薬剤耐性をもったものが現れる。また薬剤や免疫系との相互作用が、そのような変異種の選択・淘汰に関わっている。これらの相互作用との関係で、変異種をモニターしていくためには、個体数の量的変化のみを追ったポピュレーションダイナミクスシステムに加えて、変異種の多様性や突然変異の距離などを空間的・視覚的に表現する枠組みが必要となる。そのため従来より理論的に研究を行ってきた確率モデルの格子表現を、実際にシミュレータとして実装することは本分野では重要である。また非線形微分方程式を数値的に解いてシミュレーションしていたものを、すべて確率遷移ルールに置き換えたマルコフ過程に変換し、モンテカルロ法でシミュレーションする枠組みも、突然変異など確率モデルによりなじむ現象では、妥当であったと考える。</p> <p>・<b>実用化への可能性</b></p> <p>本研究を医療関係の研究者や、生物関係の研究者と議論し意見交換を行った。その結果、突然変異を含む当分野のシミュレーションに、今回開発した確率シミュレータとその格子表現が貢献するという感触が得られた。同時に、医療分野の現場などでよく用いられる表現手法や検査データを取り入れやすい形式を用いる事が、実用化に向けて不可欠であるとの認識に至った。例えば、格子空間と同時に変異種を系統的に表現する系統樹や、変異種の類似性を表現する相互情報量指標なども導入し、確率モデルと関係づける必要がある。</p> <p>・<b>当初研究計画の達成度</b></p> <p>ポピュレーションダイナミクスを確率遷移ルールからなるマルコフ過程に変換し、モンテカルロ法によりシミュレーションを行うシミュレータを構築した。それを従来の決定論的モデルの結果と比較し、多様性閾値以上での発散や閾値以下での抑制など、従来結果と整合することが確認できた。図1では、HIV の抑制の場合の決定論的モデル(4 次のルンゲ・クッタ法(RK4))との比較結果を示す。ここで、縦軸は HIV と T 細胞それぞれのポピュレーション、横軸は時間である。さらに従来の決定論的モデルでは困難であった突然変異が発生する場合のシミュレーション(図2)も可能となった。</p> <p>これらの変異種が格子空間でどのように拡散していくかを表現し、視覚化することにも成功した。しかし薬剤と HIV や免疫系との相互作用など、ダイナミクスが明確でなく、十分には取り入れられなかった部分も多い。</p> <p>・<b>学問的発展への貢献度</b></p> <p>HIV感染がHIVの多様性とT細胞による特異的抑制により、AIDS発症に繋がるための条件を、ポピュレーションダイナミクスを表現する微分方程式のシステム解析により論じた研究が多くある。このような理論的研究がある一方、実際に感染者のHIV変異や多様性をモニターし、AIDS発症へつながる条件を調べた実証的研究も多く存在する。本研究は、これら両極端の研究を繋ぐための第一歩を踏み出すことを試みたものである。しかし擬種を表現する際の表現不変性による対称性の認識[6]、HIVの致死性も考慮した新たな確率モデル[3]やその格子モデルへの展開[8]、時間依存する動的な閾値条件[1]など計画当初には予期していなかった新たな知見やモデルも得られた。またHIVの遺伝子ネットワークを表現したときのハブに着目した創薬や投薬戦略[2]も新たな可能性をもった方向として期待できる。</p>
研究 成 果 リ ス ト	<p>本プロジェクト期間内に発表した成果（論文（投稿中を含む）、知的財産（申請中を含む）、講演発表（予定を含む））を記載して下さい。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kouji Harada, Yoshiteru Ishida (2009) A time-dependent threshold condition to determine an onset of AIDS In: International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB' 09)</li> <li>2. Kouji Harada, Yoshiteru Ishida (2009) A hub gene in a HIV-1 gene regulatory network is a promising target for anti-HIV-1 drugs In:International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB' 09)</li> <li>3. Kouji Harada, Yoshiteru Ishida (2008) Fatal Mutations in HIV Population as an Influential Factor for an Onset of AIDS In: Lecture Notes in Computer Science 5179 432-439</li> <li>4. Masayuki Fujisawa, Yoshiteru Ishida (2008) A probabilistic simulator for population dynamics of quasispecies Artificial Life and Robotics 13: 1. 167-171 12</li> <li>5. 青木 祐太, 石田好輝, HIVとT細胞相互作用の格子モデルと確率的シミュレーション, 高専シンポジウム, 久留米, 2008.</li> <li>6. Yoshiteru Ishida (2007) A Note on Symmetries on Equations of Population Dynamics and Stability Conditions In:Lecture Notes in Computer Science 4694 796-803</li> <li>7. Yoshiteru Ishida (2007) Symmetries on Asymmetric Wars : Generalists (HIVs) Versus Specialists (T-cells) In: Lecture Notes in Computer Science 4694 854-861r</li> <li>8. Kouji Harada, Yoshiteru Ishida (2007) Mutation Probability Threshold of HIV for AIDS In: Lecture Notes in Computer Science 4694 823 830</li> </ol>

HIV 抑制(D<1)	
格子空間	4×4
初期 T 細胞数 x	0
変異種ごとの初期 HIV 数 v	10
突然変異率	0

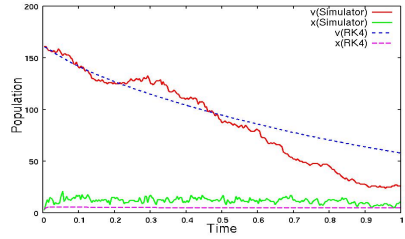


図 1. HIV 抑制

突然変異発生	
格子空間	4×5
初期 T 細胞数 x	0
変異種ごとの初期 HIV 数 v	10
突然変異率	0.5

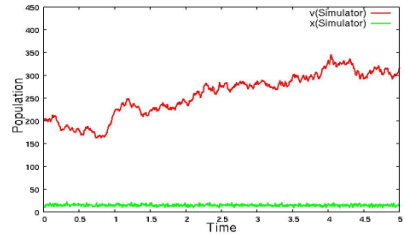


図 2. 突然変異する場合

