

京都大学	博士（薬学）	氏名	太田 亮作
論文題目	ヒト免疫不全ウイルスに対する抗ウイルス薬の選択に関する in silico 研究		

(論文内容の要旨)

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)によるエイズの発症は臨床上大きな問題である。抗ウイルス治療では、十分な治療効果がない場合もあり、エイズ発症のリスクを高めることに加え、不十分な治療効果は薬剤耐性ウイルスの発生確率を高めるといった報告もある。抜本的な解決には新規薬剤の開発が望まれるが、薬剤耐性を獲得できるというHIVの特徴からも開発頻度を高く設定する必要があるとあり、社会に対する多大な経済的な負担が課題となる。こういった背景から、既存の薬剤の効率的利用により治療効果を社会レベルで最大化するためには、感染者の大多数に適用されることとなる第一選択レジメンを最適化しておくことおよび少数の薬剤耐性ウイルス感染者への治療戦略の確立というマクロ・ミクロの両面からの研究が重要であると考えた。前者においては、従来不可能であった質的に異なるデータを統合し、定量的な解釈を可能とするモデルベースメタ解析法を導入し、レジメンを大規模データに基づいて多角的に評価した。後者においては、ウイルスの薬剤耐性に基づく個別的治療に向けて、感染したウイルスの耐性を高い精度で予測できることが期待し、生理学的・物理化学的情報を組み込んだ機械学習モデルの構築を試みた。以下、これらの成果について二章にわたって論述する。

第一章 モデルベースメタ解析法による初回療法での最も有効なレジメンの選択

HIV に対する抗ウイルス治療では、初回療法の結果が予後に大きく影響する。そのため、初回療法の最適化が治療全体の中で極めて重要な課題とされている。現在は、2013年に上市されたドルテグラビルをベースとしたレジメンへエファビレンツベースのレジメンから移行されつつある。しかしながら、ドルテグラビルベースの優越性の根拠は、僅か2例の臨床試験の結果に過ぎない。両者のレジメンに対する小規模な比較臨床試験が多数存在するが、試験設定の違いが従来のメタ解析の適用を阻んできた。本研究では、モデルベースメタ解析法を導入することで、従来の方法では不可能であったタイムコースの異なる臨床試験データの統合解析を可能にし、両レジメンの比較を大規模に行った。治療効果を速度論パラメータからなる数理モデルで記述した本手法の適用により、エファビレンツベースのレジメンと比較して、ドルテグラビルベースのレジメンでは、治療効果の約4倍発現が早く、治療効果が約2倍持続しやすいことが明らかとなった。さらに、本手法では、こうした速度過程ごとでの定量的な比較評価に加え、各速度論パラメータに影響する共変量の解析も可能である。その結

果、レジメンに依らず、治療開始前のウイルス量が多いあるいは CD4 のカウントが少ない感染者つまり重症者ほど予後が悪い傾向があるという知見を見出した。

第二章 HIV の薬剤耐性に関する予測モデル構築法の提案と検証

薬剤耐性 HIV に対する治療では、その耐性に基づいて有効な薬剤を取捨選択することが重要である。コンピュータ上での薬剤耐性のバーチャルチェックは、臨床現場での負担を軽減させる特に有益な手段と期待される。そのため、薬剤耐性予測モデルの構築が進められているが、これまでのモデル開発プロセスには問題点がある。そこで、本研究では、アミノ酸配列が短いため計算コストが比較的小さくて済む HIV プロテアーゼを解析対象に取り上げ、その阻害剤に対する薬剤耐性予測のための新しいモデル構築法の提案と検証を行った。従来手法では、プロテアーゼ変異体のアミノ酸配列が不確定の場合、候補となるアミノ酸からすべての組み合わせを数え上げ、配列の確定した変異体サンプルの 100 倍以上に膨れ上がったデータセットで解析するといった不合理なことが行われている。さらに、薬剤耐性予測のための最終モデルは、単にタンパク質の一次配列に基づくだけで、タンパク質機能に関する 3 次元構造特徴を全く考慮していないという欠点もある。そこで、まず、相互情報量とベイズ確率を組み合わせ、配列未確定データに対して適切な重みづけを行ったデータセットを構築した。次に、ホモロジーモデリング法および分子力場マッピングを応用して、プロテアーゼのアミノ酸配列からタンパク質の三次元構造を反映した物理化学的な特徴量を生成した。こうして得られたプロテアーゼ変異体の構造情報と薬剤耐性に関するデータセットに対して機械学習法を利用したモデリングを行った結果、回帰の決定係数は 0.51～0.86 程度、分類問題に投射した際の正解率は 90%程度となり、外部検証データで十分な予測精度を持つモデルを構築することができた。さらに、予測子となる特徴量の重要度を分子力場上に空間マッピングしたところ、重要度の高い特徴量が薬剤耐性に寄与するとされるアミノ酸残基の近くに認められ、本解析方法がウイルス薬剤耐性の予測モデル開発に有効であることが確認できた。

以上、申請者は、HIV の抗ウイルス治療を対象として、初回療法での第一選択レジメンの有効性の比較・評価および HIV 薬剤耐性の予測という階層の異なる 2 つの課題に対して、それぞれの局面に応じた新しいモデル解析法を提示し、課題解決に取り組んだ。得られた知見は、HIV 治療の最適化に有益な情報を提示するとともに、今後のレジメン評価・予測モデル開発の指針を示すものとする。

(論文審査の結果の要旨)

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対する抗ウイルス治療において、不適切な薬物治療が薬剤耐性ウイルスの発生確率を高めるという問題点がある。新規薬剤の開発は不可欠の課題であるものの、薬剤耐性への対応から開発頻度を高くする必要があり、社会に対する多大な経済的な負担が問題とされる。申請者は、こういった現状認識の下、既存の薬剤を効率的に利用した治療戦略の確立に向け、第一章では、モデルベースメタ解析法により臨床試験データを統合して定量的な解析を行い、有効な初回療法のレジメンを見出すとともに、第二章では、ウイルス変異と薬剤耐性との関係を物理化学的情報に基づいて予測する機械学習モデルを構築した。

第一章 モデルベースメタ解析法による初回療法での最も有効なレジメンの選択

HIV に対する抗ウイルス治療において、初回療法の最適化が治療全体の中で極めて重要な課題とされている。ドルテグラビルをベースとしたレジメンへエファビレンツベースのレジメンから移行されつつあったが、試験設定の違いにより臨床試験の横断的解析が困難であったため、その優越性の根拠は不十分であった。そこで、申請者は、モデルベースメタ解析法を導入することで、従来の方法では不可能であったタイムコースの異なる臨床試験データの統合解析を可能にし、両レジメンの比較を大規模に行った。その結果、速度論パラメータに基づく定量的な解析の結果、エファビレンツベースのレジメンと比較して、ドルテグラビルベースのレジメンでは、治療効果の約 4 倍発現が早く、治療効果が約 2 倍持続しやすいことを明らかにした。さらに、レジメンに依らず、治療開始前のウイルス量が多いあるいは CD4 のカウントが少ない感染者ほど予後が悪い傾向があるという知見も見出した。

第二章 HIV の薬剤耐性に関する予測モデル構築法の提案と検証

薬剤耐性 HIV に対する治療では、その耐性に基づいて有効な薬剤を取捨選択することが重要とされている。申請者は、HIV プロテアーゼを解析対象に取り上げ、その阻害剤に対する薬剤耐性予測のための新しいモデル構築法の提案と検証を行った。従来の解析では、プロテアーゼ変異体のアミノ酸配列が不確定の場合のデータ処理に問題があった。申請者は、従来と同様、候補となるアミノ酸からすべての組み合わせを数え上げるものの、相互情報量とベイズ確率を組み合わせ、配列未確定データに対して適切な重みづけを行ったデータセットを構築した。さらに、過去に開発された薬剤耐性予測モデルは、タンパク質機能に関係する 3 次元構造特徴を全く考慮していないという問題点を指摘した。そこで、申請者は、ホモロジーモデリング法と分子力場マッピングを応用して、プロテアーゼのアミノ酸配列からタンパク質の三次元構造を反映した物理化学的な特徴量を生成することを提案した。得られたプロテアーゼ変異体の構造情報と薬剤耐性に関するデータセットに対して機械学習法を利用したモデリングを行った結果、回帰の決定係数は 0.51~0.86 程度、分類問題に投射した際の正解率は 90% 程度となり、外部検証データで十分な予測精度を持つモデルを構築することに成功した。さらに、予測子となる特徴量の重要度を分子力場上に空間マッピングして解析を行い、重要度の高い特徴量が薬剤耐性に寄与するとされるアミノ酸残基の近くに認められ、

本解析方法がウイルス薬剤耐性の予測モデル開発に有効であることを見出した。

以上、得られた知見は、HIV 治療の最適化に有益な情報を提示するとともに、今後のレジメン評価・予測モデル開発の指針を示すものと考えられる。よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和 3 年 2 月 9 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降