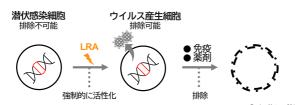
## 研究内容1: HIV-Tockyシステムを用いた 潜伏感染再活性化剤(LRA)の定量解析

## 研究背景・目的

### ■HIV潜伏感染細胞に対応した治療アプローチ



HIVの完全な治療のため、潜伏状態の細胞に薬剤で刺激を与え、排除できる状態にする Shock&Kill療法の開発が求められている

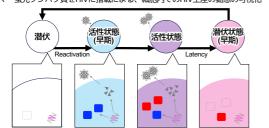
### 目的

HIV感染細胞のダイナミクスについて、 特ににShock薬剤の効果についてを定量する数理モデルを開発すること

## 実験データ

### ■HIV-Tockyによる細胞状態の可視化

タイマー蛍光タンパク質という時間経過によってその蛍光を変化させるタンパク質を使用タイマー蛍光タンパク質をHIVに搭載による、細胞内でのHIV生産の動態の可視化



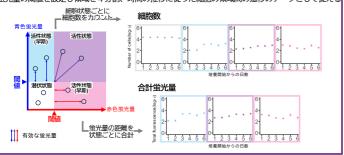
Reda et al., Communications Biology, 2024

### ■感染細胞を培養し蛍光データを測定

- Negative control, JQ1, Drug Aの三つの条件で実験を行う感染細胞を7日間培養し、1日ごとに各細胞の蛍光データを計測
- 取得できるデータは各計測時点、各細胞における青、赤の蛍光量のデータ(FACSデータ)
- 同じ実験を3回行っているため、3セットのデータを使用可能

### ■データの取り扱い

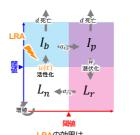
当光量の閾値を設定し領域を4分割、時間の推移に従った細胞の領域間の遷移のデータとして捉える



## 方法

### 数理モデルによる分析

実験の中で起こる現象の特徴やメカニズムを捉え数理モデルを作成



編翰数  $\frac{dt}{dt} L_n(t) = a_{rn} L_r(t) - u(t) L_n(t) + g L_n(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)$   $\frac{d}{dt} I_b(t) = u(t) L_n(t) - a_{bp} I_b(t) - dI_b(t)$   $\frac{d}{dt} I_p(t) = a_{bp} I_b(t) - w I_p(t) - dI_p(t)$   $\frac{d}{dt} L_r(t) = w I_p(t) - a_{rn} L_r(t)$ 

は LRAの効果は 活性化パラメータu(t)に現れる

合計蛍光量 活性化パラメータ  $F_b(t) = f_b I_b(t) \qquad \qquad \underbrace{u_1 \quad u_2}_{u_1 \quad u_2}$ 

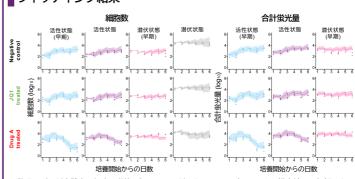
 $F_p(t) = f_p I_p(t)$  $F_r(t) = f_r L_r(t)$ Start Day1

作成した数理モデルを実験データに適用する

⇒ 細胞の動態/LRAの活性化効果をパラメータの推定結果から捉える

## 結果

### ■フィッティング結果



数理モデルが実験内の細胞の動態を捉えることができている = パラメータの推定結果を信頼できる

### ■推定した活性化パラメータ



Drug Aを投与した実験群では他の実験条件のグループと比較して活発に活性化が起こっている 

⇒ 今回の実験でDrug Aが効果的に細胞の活性化を誘導している(特にDay2~3において)

## まとめ・展望

### ■実験データから適切な数理モデルを開発

- ✓ 得られたデータを適切に説明することができる数理モデルを開発した
- ✓ 今回の実験条件においてDrug Aが効果的に細胞の活性化を誘導することを確認した

### 今後の展望

- □作成した数理モデルを実際にShock&Kill療法の薬剤の効果の評価に使用する
- □別のHIVの治療に用いられる潜伏促進剤(LPA)の定量評価にも用いることができるよう モデルを拡張する

## 研究内容2:

# 精神疾患分類のための機械学習アプローチ

0.1

## 研究背景・目的

#### 現在の精神疾患の診断における課題

精神疾患の診断は症状をベースにした<mark>主観的</mark>評価に依存している

- ✓ 医師毎の診断のブレ
- ✓ 適切な治療を選択できないリスク

目的



臨床的情報をベースとした精神疾患の定量的な分類診断手法の確立

## 方法

### 解析対象:MRI数値データ



目的変数:疾患ラベル

健常者、疾患A、疾患B...など精神疾患の診断結果

説明変数: MRI数値

MRI画像を数値化したデータ(150特徴量)

まず、脳構造から見分けやすいと言われている。疾患Aと、健康について解析する

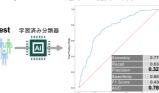
Zhang et al. (2

### 疾患Aと健常者に注目した教師あり分類

① Trainデータから分類器を作成

② Testデータに適用して精度を確認





AUC: 0.769 と高精度の分類器は作成できなかった...

原因:疾患群のスペクトラルな性質により予測が難しい ⇒同一ラベル内にも他クラスに近い**潜在的サブクラス**が存在する可能性

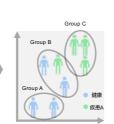
#### 学習済み分類機を用いた教師あり層別化

① 学習済みの分類機から患者間の距離行列を算出 ② UMAPによる次元削減 + クラスタリング

学習済分類器 (Random Forest)

| 特別量日本日本 | 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 10% |
| 1



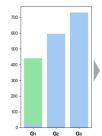


分類器を活用し患者をクラスタリング ⇔ **潜在的な患者集団**を同定

### 結果

### Trainデータにおける教師あり機械学習による層別化





健康,疾患Aの分布

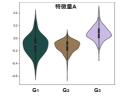
各グループの疾患割合から

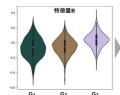
ほぼ疾患Aから構成される

ほぼ健常者から構成される

と言うことがわかる

### 分類器作成時に寄与が大きかった特徴量の分布

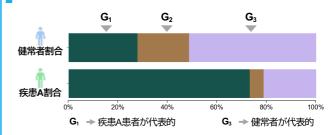




いくつかの特徴量において G₁の値 ≤ G₂の値 ≤ G₃の値 の順に値が大きくなる傾向

⇒ 特徴量の傾向としてG2はG1 (ほぼ疾患A) とG3 (ほぼ健康) の中間的な性質を持つ

### Testデータへ層別化の適用



TestデータにおいてもTrainデータ適用時と同じ傾向を確認できた

## まとめ・展望

### まとめ

- ✓ 疾患A、健常者は約77%の精度で分類できる
- ✓ 教師あり機械学習を用いた患者層別化により3つの患者集団を同定

### 今後の展望

- □ 同定した3つの集団それぞれの特徴について更なる解析を行うこと
- □ 疾患A、健康以外のラベルを活用した解析を行うこと

## 学会発表履歴

### 口頭発表

○水野杜彦, 北川耕咲, 佐藤賢文, 岩見真吾:

○水野杜彦,吉村雷輝,小池進介,岩見真吾: 「精神疾患分類のための機械学習アプローチ」

〇水野紅彦、北川神水、江原泉ス、ロルタロ・「HIV-Tockyシステムを用いた潜伏感染再活性化剤(LRA)の定量解析」自主ミーティング、2025.5.17(宮崎)日本数理生物学会、2024.9.11(札幌)

OMorihiko Mizuno, Yorifumi Sato, Kosaku Kitagawa, Shingo Iwami

「Quantitative analysis of effectiveness of latency reversing agent (LRA) with HIV-Tocky system」 ACMB-JSMB2025, 2025.7.11(Kyoto)

### ポスター発表

○水野杜彦,北川耕咲,佐藤賢文,岩見真吾:

「HIV-Tockyシステムを用いた潜伏感染再活性化剤(LRA)の定量解析」 Interdisciplinary Student Workshop 2024 (isWS2024), 2024.3.12 (名古屋)