

本日の流れ

1. 研究紹介(30分くらい)
2. 研究にちょっと絡んだ演習
(確率シミュレーション)

く る す たつや

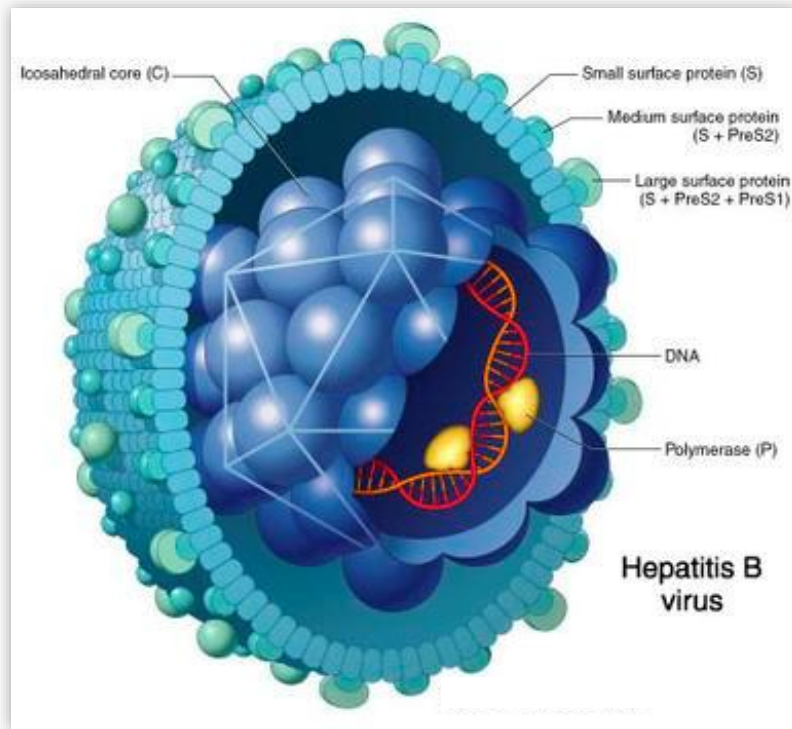
久留主 達也

数理生物学研究室 修士2年

詳しい自己紹介や雑談は明後日します...

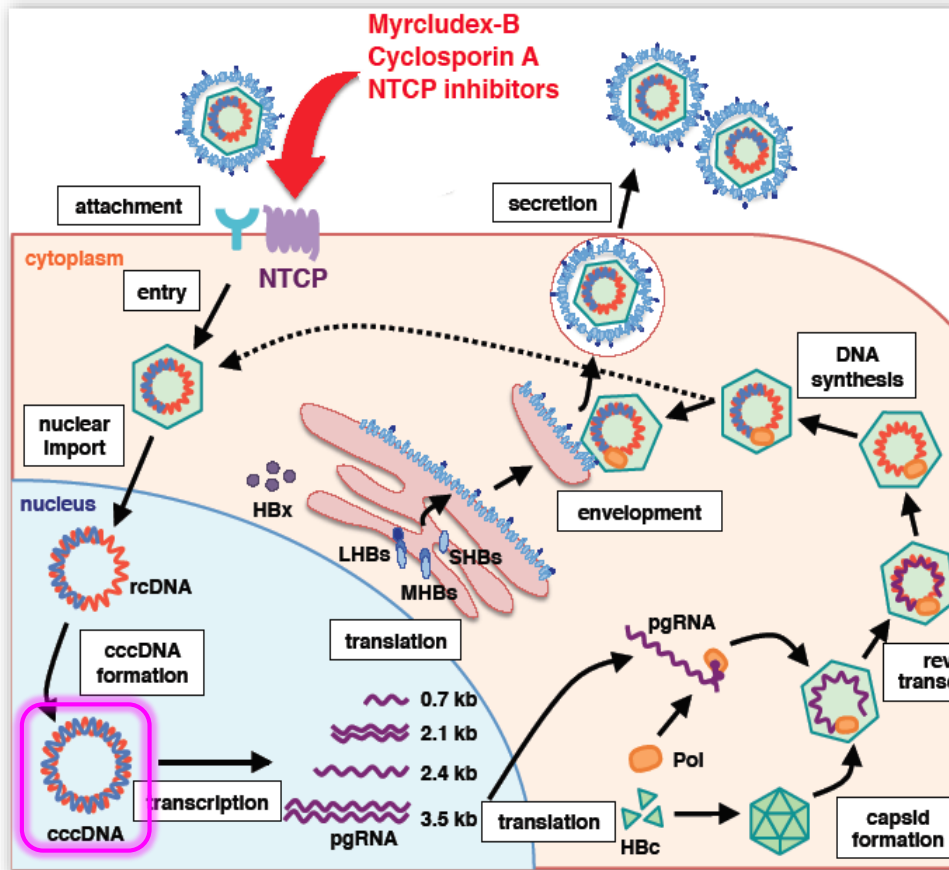
研究紹介

題材: HBV(B型肝炎ウイルス)



- ヘパドナウイルス科に属するDNAウイルス
- 不完全二重鎖の環状DNA
- HBVキャリアの10~15%が慢性肝炎に
- 乳児期のワクチンで90%防ぐことが可能
- 現在感染後の有効な治療薬は少ない

cccDNAの性質と侵入阻害の必要性



- 細胞のバーストは起こらない
- cccDNA は核内に長期間留まる
- INFでのHBV除去率は~40%
- 逆転写阻害剤は複製を有効に阻害するが耐性ウイルスが出現する
- cccDNAを直接排除するのは困難

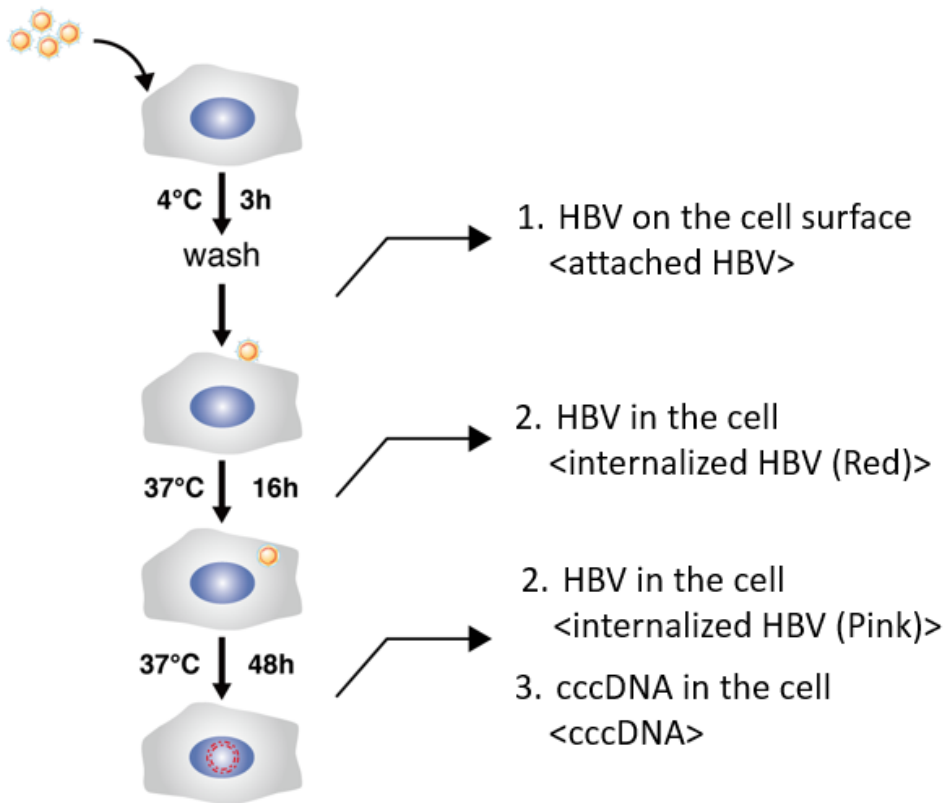


細胞内に侵入させないことが重要

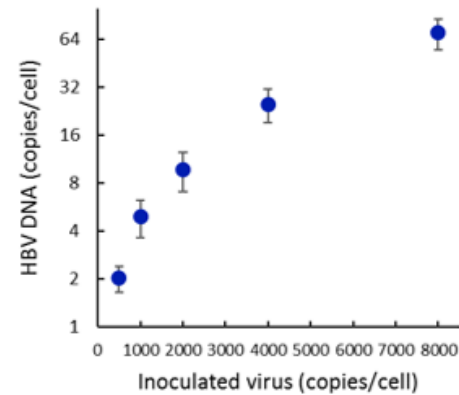
本研究の目的

- 侵入からcccDNA形成までの数理モデル構築
⇒培養細胞系における実験データの解析
- 感染阻害に必要な侵入阻害効果の推定
⇒確率モデルを用いたシミュレーション

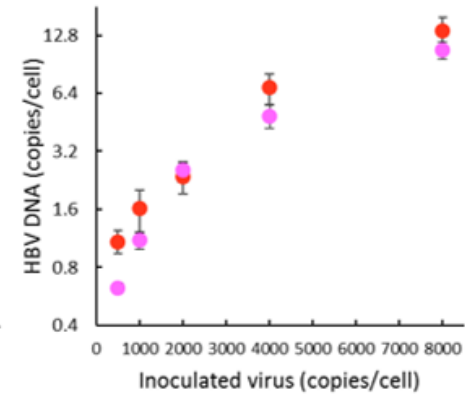
実験内容とデータ



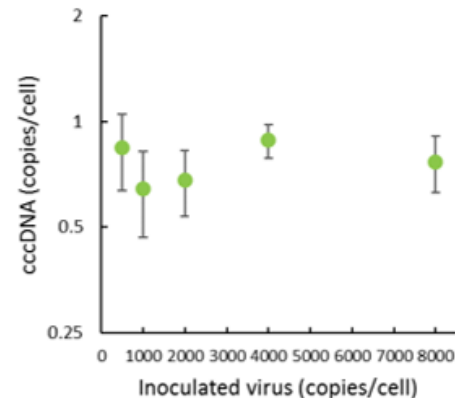
1. attached HBV



2. internalized HBV

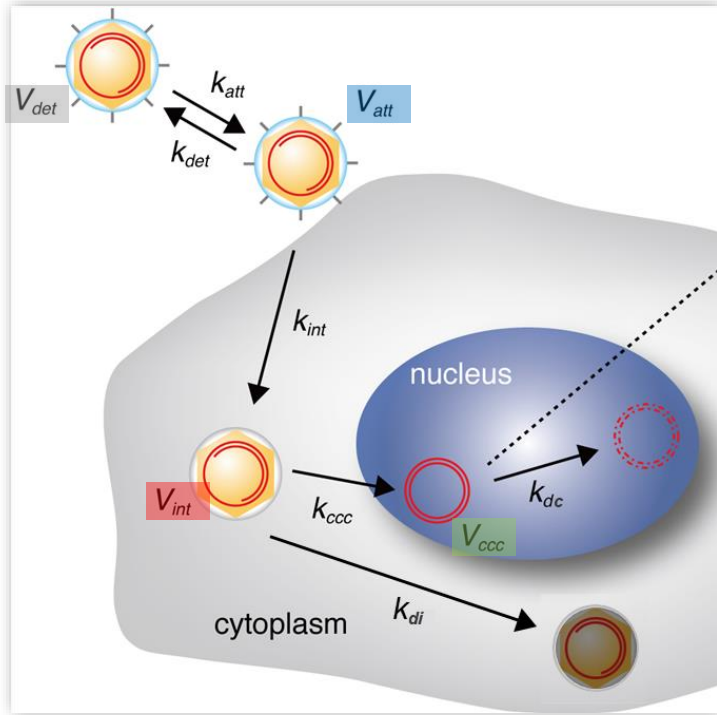


3. cccDNA



inoculated virus :
500, 1000, 2000,
4000, 8000 copies/cell

cccDNA生成までの流れを表す数理モデル



$$\frac{dV_{det}}{dt} = k_{det}V_{att} - k_{att}V_{det}$$

$$\frac{dV_{att}}{dt} = k_{att}V_{det} - k_{det}V_{att} - k_{int}V_{att}$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = k_{int}V_{att} - k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{di}V_{int}$$

$$\frac{dV_{ccc}}{dt} = k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{dc}V_{ccc}$$

・変数

V_{det} : 解離しているHBV

V_{att} : 吸着しているHBV

V_{int} : 内在化したHBV

V_{ccc} : 核内のcccDNA

・パラメーター

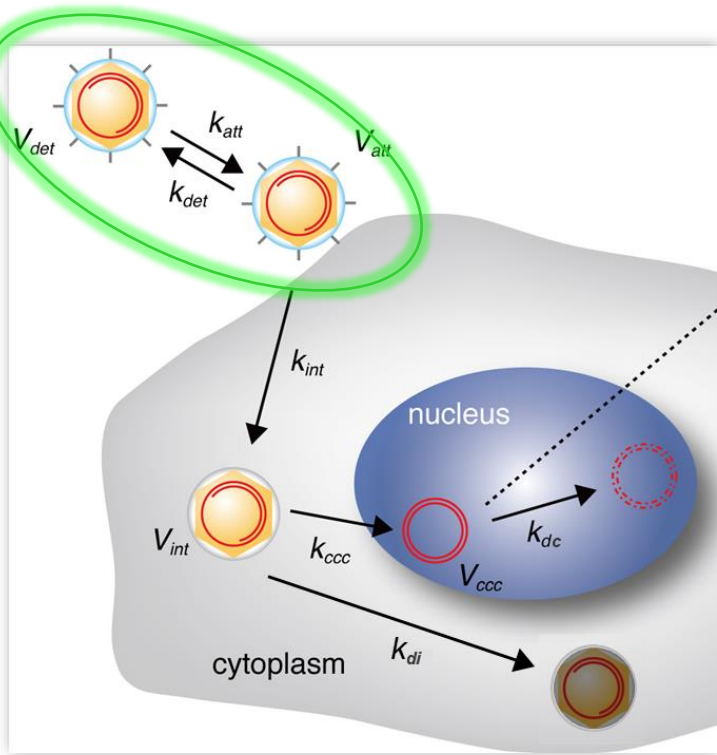
k_{det} : 解離速度 k_{ccc} : cccDNA生成速度

k_{att} : 吸着速度 k_{di} : 内在化HBV減少速度

k_{int} : 内在化速度 k_{dc} : cccDNA減少速度

K : cccDNA量の上限

細胞表面への吸着と解離



$$\frac{dV_{det}}{dt} = k_{det}V_{att} - k_{att}V_{det}$$

$$\frac{dV_{att}}{dt} = k_{att}V_{det} - k_{det}V_{att} - k_{int}V_{att}$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = k_{int}V_{att} - k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{di}V_{int}$$

$$\frac{dV_{ccc}}{dt} = k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{dc}V_{ccc}$$

・変数

V_{det} : 解離しているHBV

V_{att} : 吸着しているHBV

V_{int} : 内在化したHBV

V_{ccc} : 核内のcccDNA

・パラメーター

k_{det} : 解離速度

k_{att} : 吸着速度

k_{int} : 内在化速度

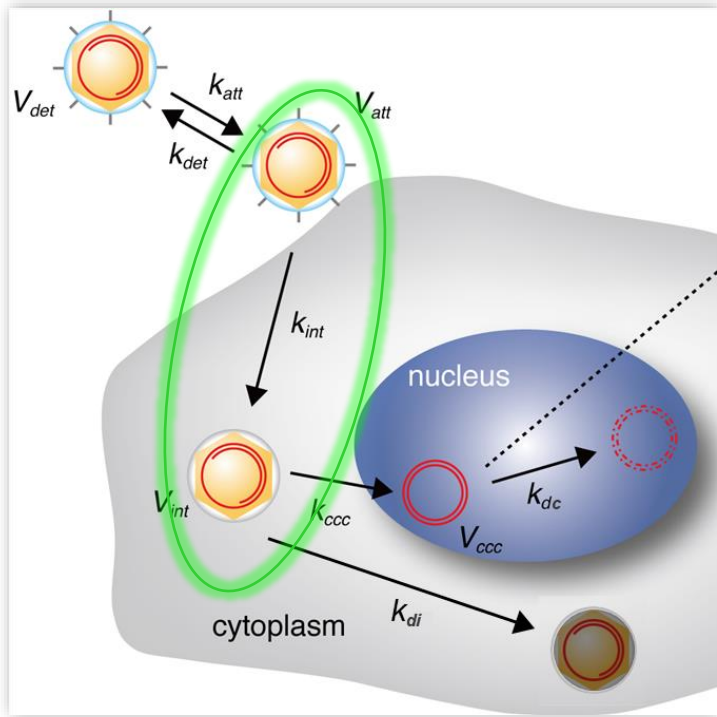
K : cccDNA量の上限

k_{ccc} : cccDNA生成速度

k_{di} : 内在化HBV減少速度

k_{dc} : cccDNA減少速度

細胞質中に内在化



$$\frac{dV_{det}}{dt} = k_{det}V_{att} - k_{att}V_{det}$$

$$\frac{dV_{att}}{dt} = k_{att}V_{det} - k_{det}V_{att} - k_{int}V_{att}$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = k_{int}V_{att} - k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{di}V_{int}$$

$$\frac{dV_{ccc}}{dt} = k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{dc}V_{ccc}$$

・変数

V_{det} : 解離しているHBV

V_{att} : 吸着しているHBV

V_{int} : 内在化したHBV

V_{ccc} : 核内のcccDNA

・パラメーター

k_{det} : 解離速度

k_{att} : 吸着速度

k_{int} : 内在化速度

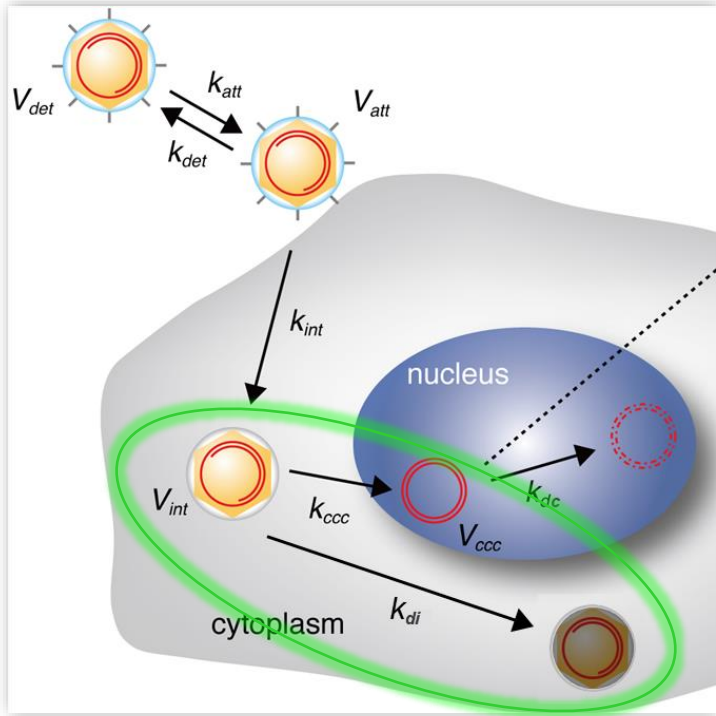
K : cccDNA量の上限

k_{ccc} : cccDNA生成速度

k_{di} : 内在化HBV減少速度

k_{dc} : cccDNA減少速度

cccDNA生成



$$\frac{dV_{det}}{dt} = k_{det}V_{att} - k_{att}V_{det}$$

$$\frac{dV_{att}}{dt} = k_{att}V_{det} - k_{det}V_{att} - k_{int}V_{att}$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = k_{int}V_{att} - k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{di}V_{int}$$

$$\frac{dV_{ccc}}{dt} = k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{dc}V_{ccc}$$

・変数

V_{det} : 解離しているHBV

V_{att} : 吸着しているHBV

V_{int} : 内在化したHBV

V_{ccc} : 核内のcccDNA

・パラメーター

k_{det} : 解離速度

k_{att} : 吸着速度

k_{int} : 内在化速度

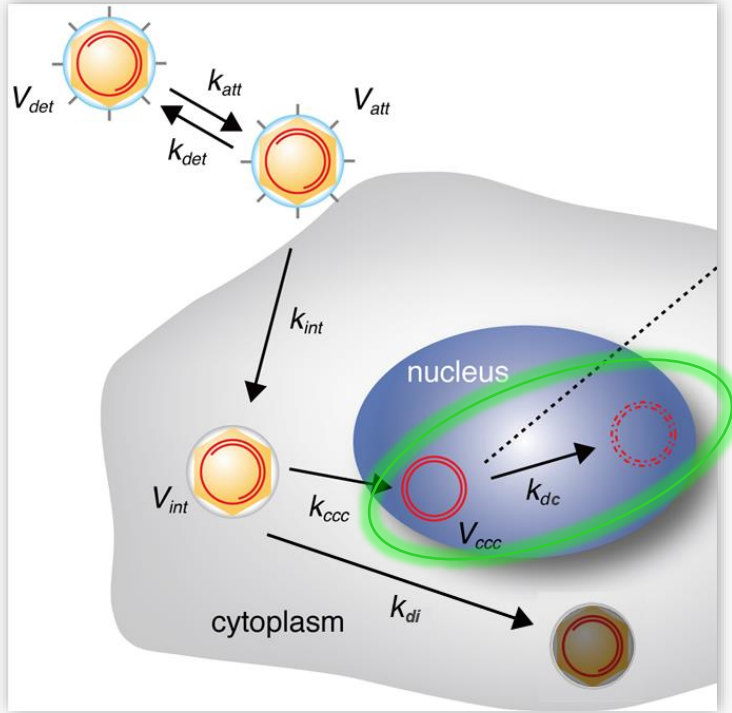
K : cccDNA量の上限

k_{ccc} : cccDNA生成速度

k_{di} : 内在化HBV減少速度

k_{dc} : cccDNA減少速度

cccDNAの減少



$$\frac{dV_{det}}{dt} = k_{det}V_{att} - k_{att}V_{det}$$

$$\frac{dV_{att}}{dt} = k_{att}V_{det} - k_{det}V_{att} - k_{int}V_{att}$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = k_{int}V_{att} - k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{di}V_{int}$$

$$\frac{dV_{ccc}}{dt} = k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{dc}V_{ccc}$$

・変数

V_{det} : 解離しているHBV

V_{att} : 吸着しているHBV

V_{int} : 内在化したHBV

V_{ccc} : 核内のcccDNA

・パラメーター

k_{det} : 解離速度

k_{att} : 吸着速度

k_{int} : 内在化速度

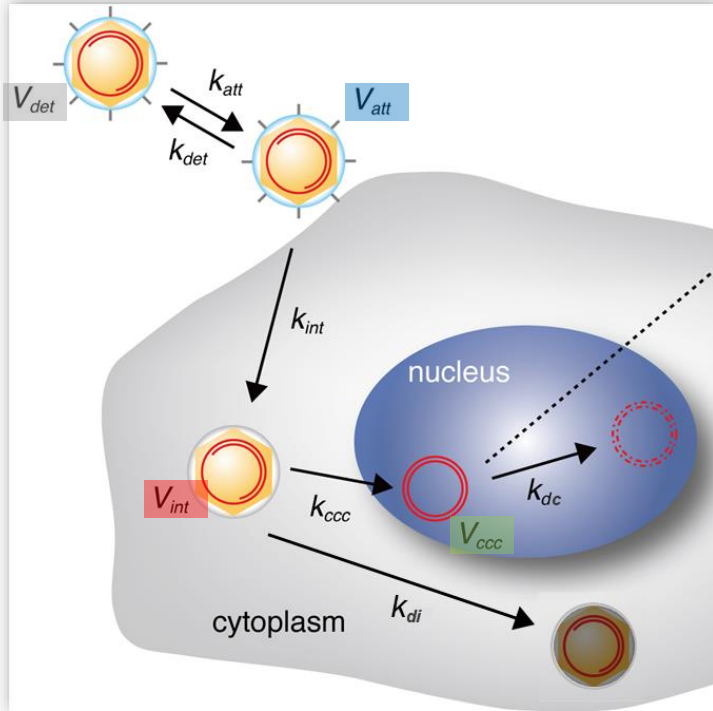
K : cccDNA量の上限

k_{ccc} : cccDNA生成速度

k_{di} : 内在化HBV減少速度

k_{dc} : cccDNA減少速度

cccDNA生成までの流れを表す数理モデル



$$\frac{dV_{det}}{dt} = k_{det}V_{att} - k_{att}V_{det}$$

$$\frac{dV_{att}}{dt} = k_{att}V_{det} - k_{det}V_{att} - k_{int}V_{att}$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = k_{int}V_{att} - k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{di}V_{int}$$

$$\frac{dV_{ccc}}{dt} = k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{dc}V_{ccc}$$

・変数

V_{det} : 解離しているHBV

V_{att} : 吸着しているHBV

V_{int} : 内在化したHBV

V_{ccc} : 核内のcccDNA

・パラメーター

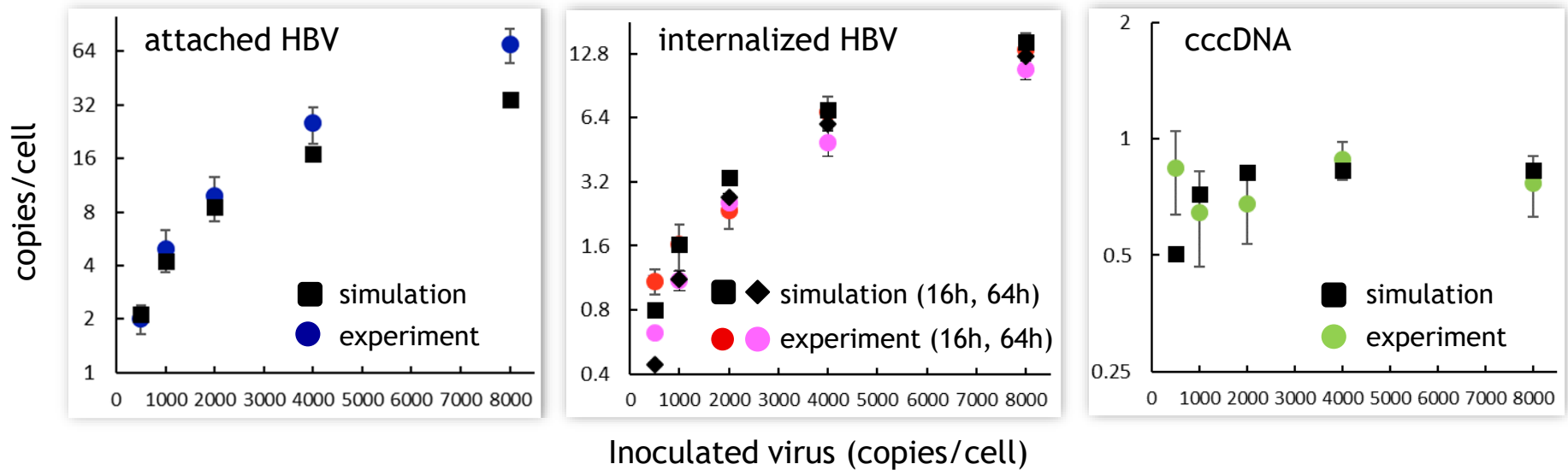
k_{det} : 解離速度 k_{ccc} : cccDNA生成速度

k_{att} : 吸着速度 k_{di} : 内在化HBV減少速度

k_{int} : 内在化速度 k_{dc} : cccDNA減少速度

K : cccDNA量の上限

パラメーター推定結果



$$k_{det} = 1.1 \text{ day}^{-1}$$

$$k_{att} = 3.65 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$$

$$k_{int} = 1.56 \text{ day}^{-1}$$

$$k_{di} = 0.203 \text{ day}^{-1}$$

$$k_{ccc} = 0.472 \text{ day}^{-1}$$

$$k_{dc} = 2.65 \times 10^{-10} \text{ day}^{-1}$$

$$K = 0.829$$

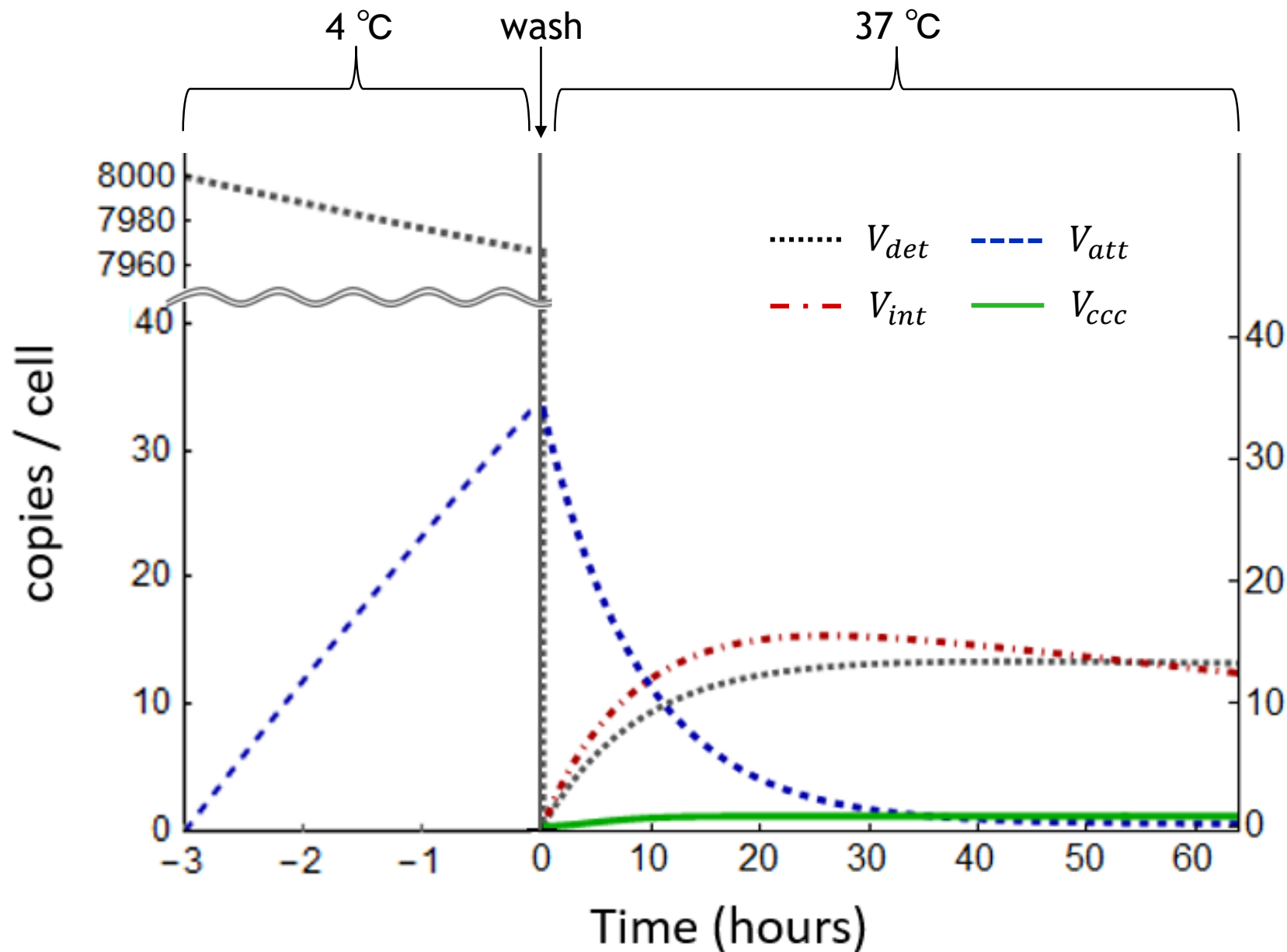
$$\frac{dV_{det}}{dt} = k_{det}V_{att} - k_{att}V_{det}$$

$$\frac{dV_{att}}{dt} = k_{att}V_{det} - k_{det}V_{att} - k_{int}V_{att}$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = k_{int}V_{att} - k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{di}V_{int}$$

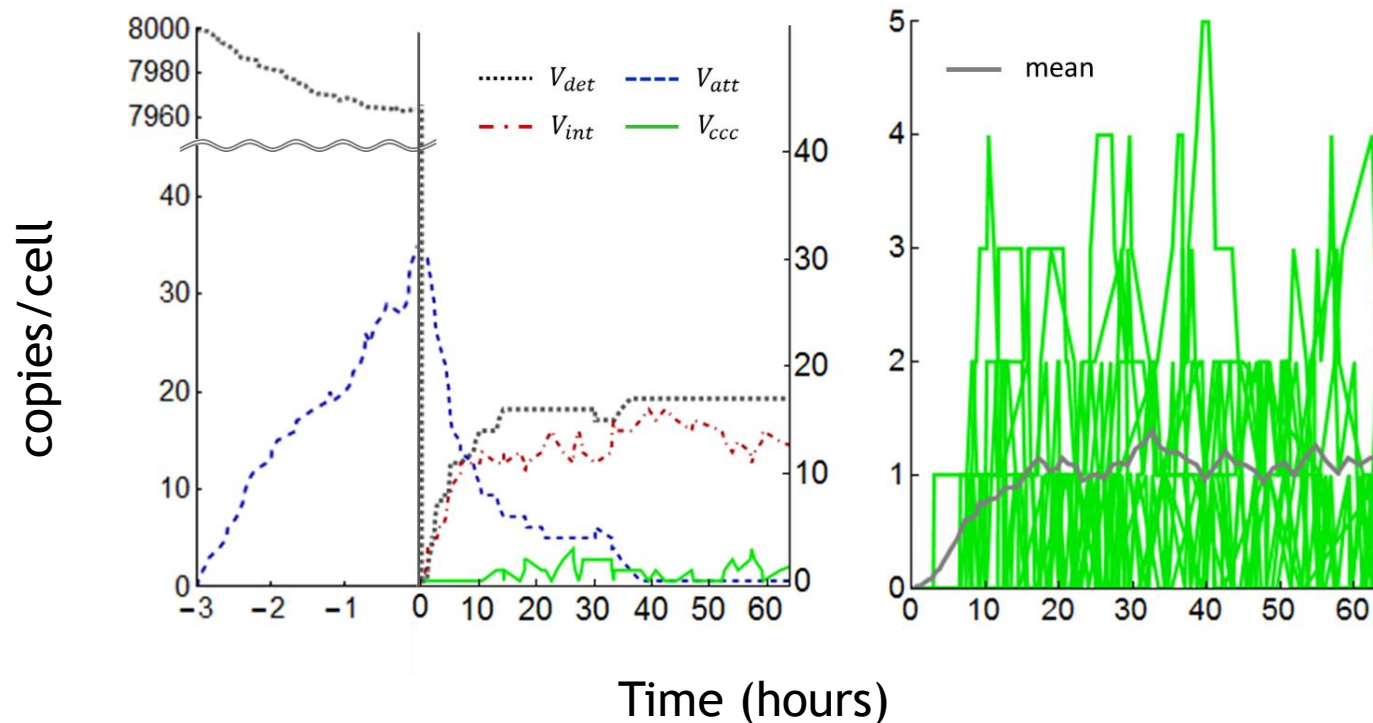
$$\frac{dV_{ccc}}{dt} = k_{ccc}\left(1 - \frac{V_{ccc}}{K}\right)V_{int} - k_{dc}V_{ccc}$$

HBV侵入動態



確率要素を加えたシミュレーション

ギレスピーのアルゴリズム：出目の確率がそれぞれ異なるサイコロを振るイメージ

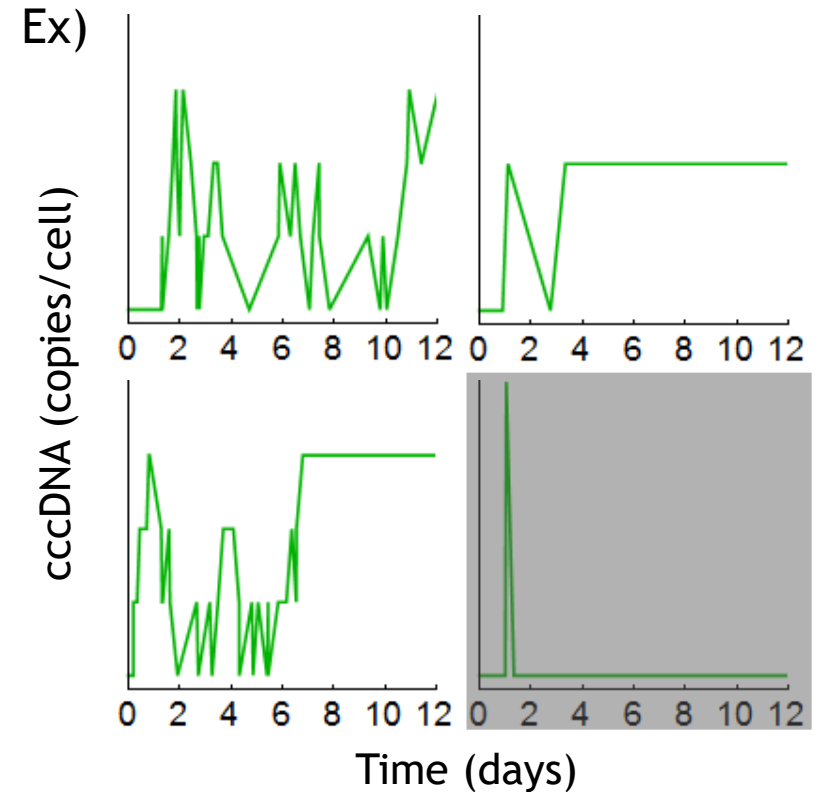
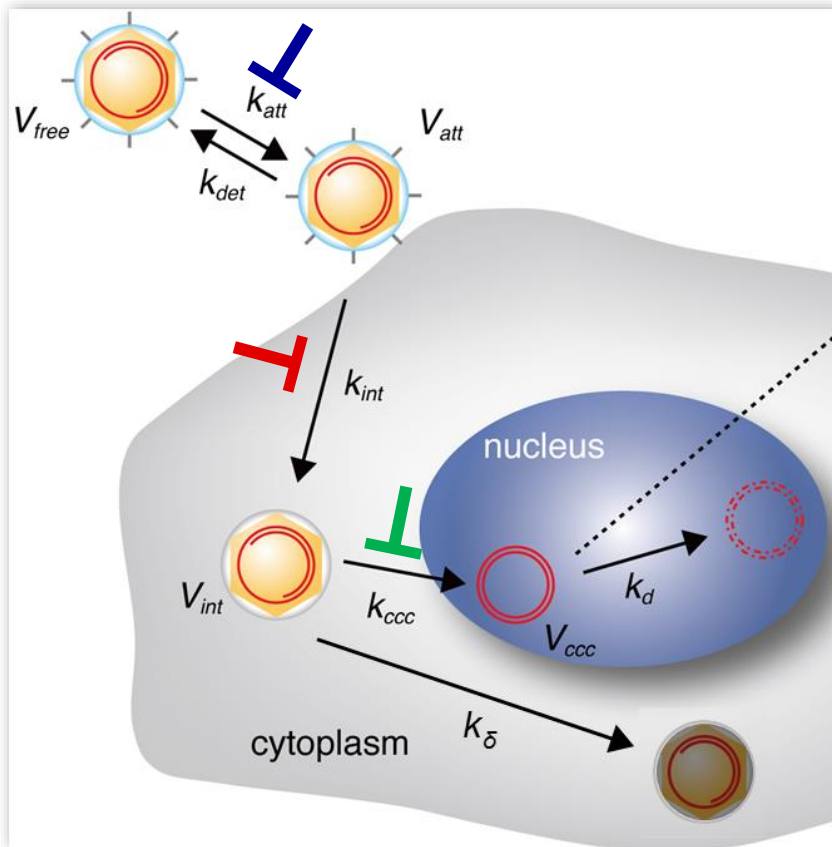


確率シミュレーション上で様々な侵入阻害効果を加えて
感染率(=cccDNA生成率)がどう変化するかを調べる

➡ 有効な侵入阻害効果の探索

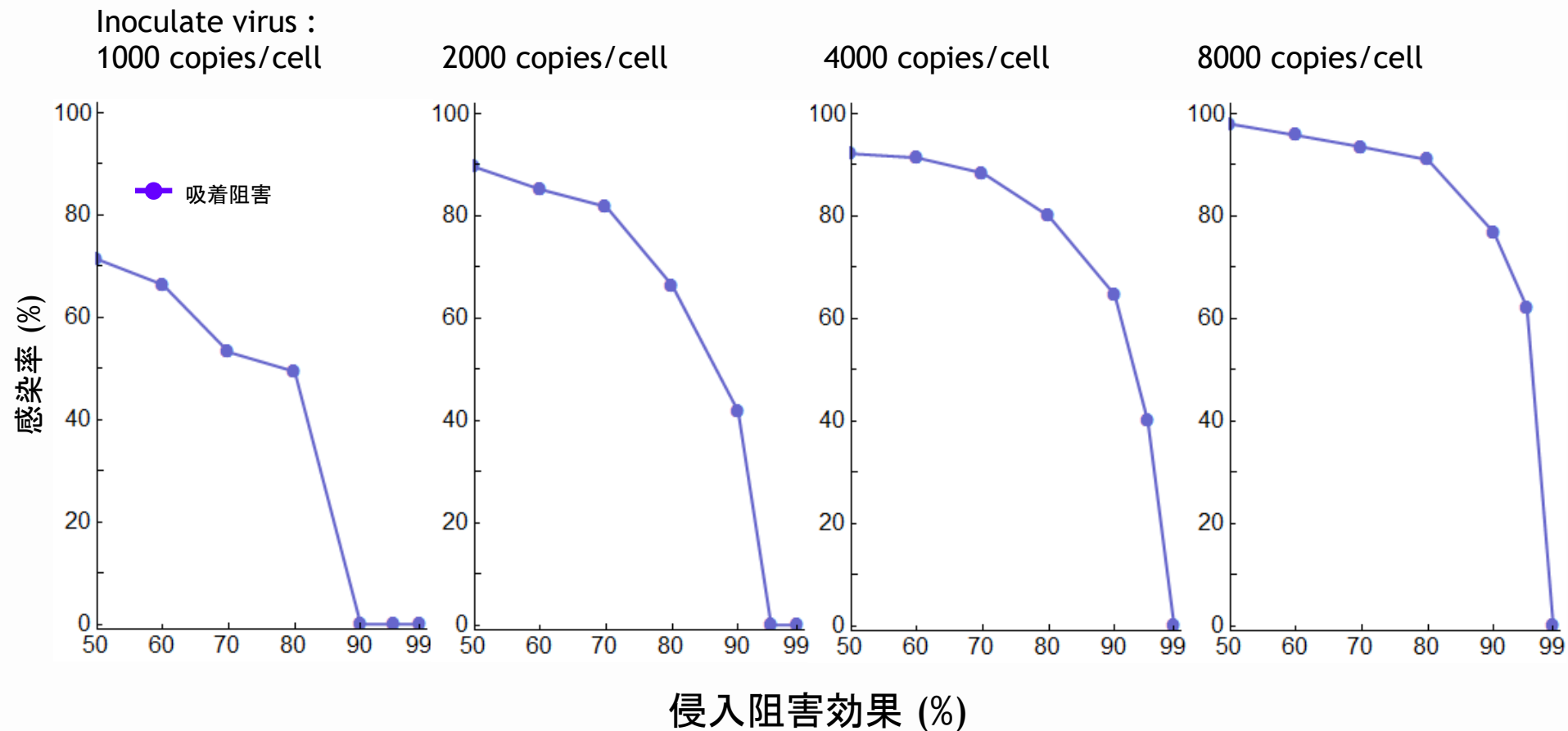
侵入阻害効果を加えた確率シミュレーション

1. 侵入阻害効果を1つ加える (= 関係する**パラメーター値を減少**させる)
2. 確率シミュレーションを10,000回行う
3. 感染率 (= **cccDNAが生成された回数 / 10,000**) を算出する
4. 侵入阻害の強さ(= **パラメーター値の減少割合**)を変える
5. 侵入阻害効果を変えて1~3を行う



➡ 感染率75 %

侵入阻害シミュレーションの結果



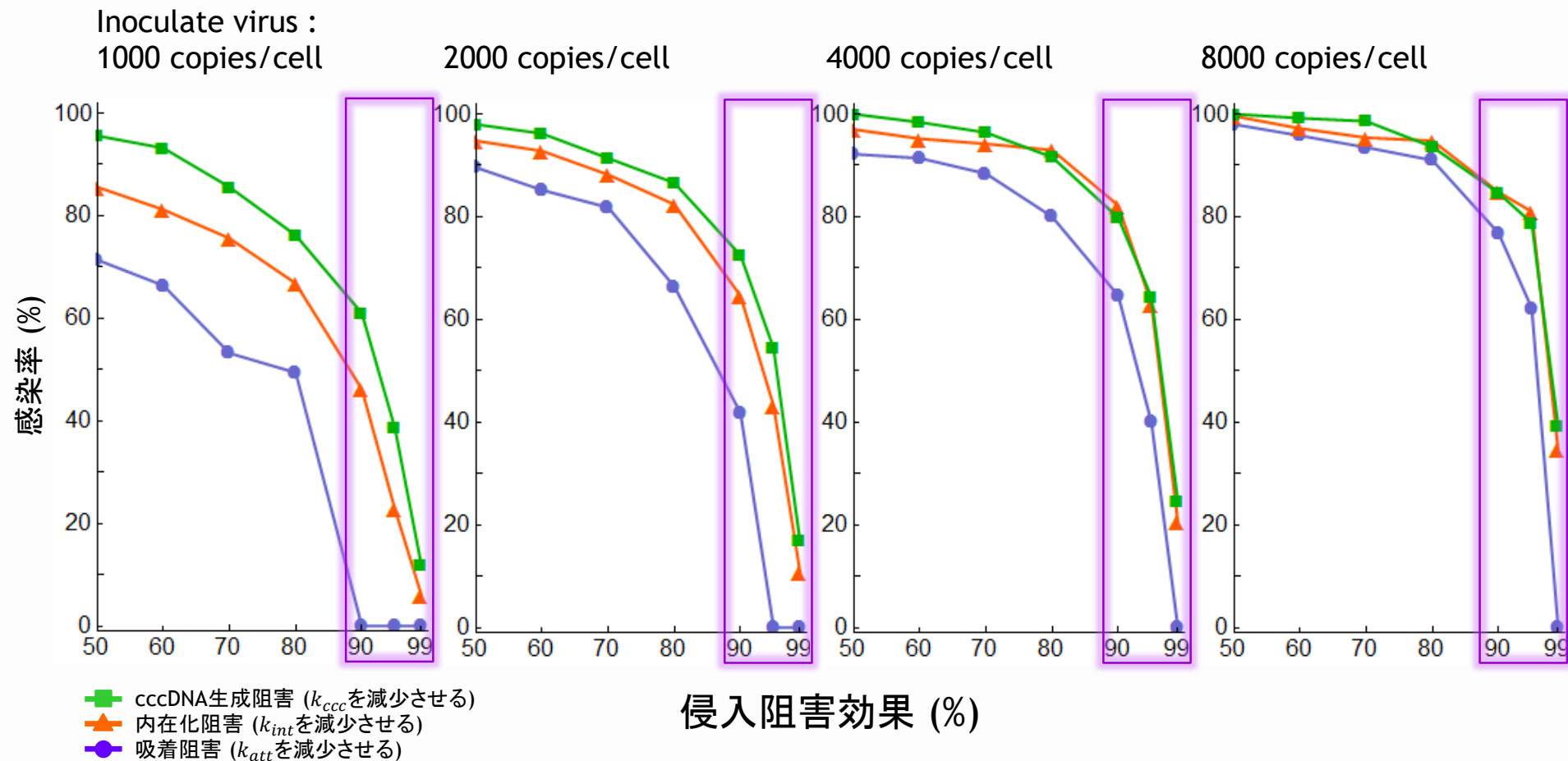
侵入阻害効果 : 50%

$$\Rightarrow k_{att} = 0.5 \times 3.65 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$$

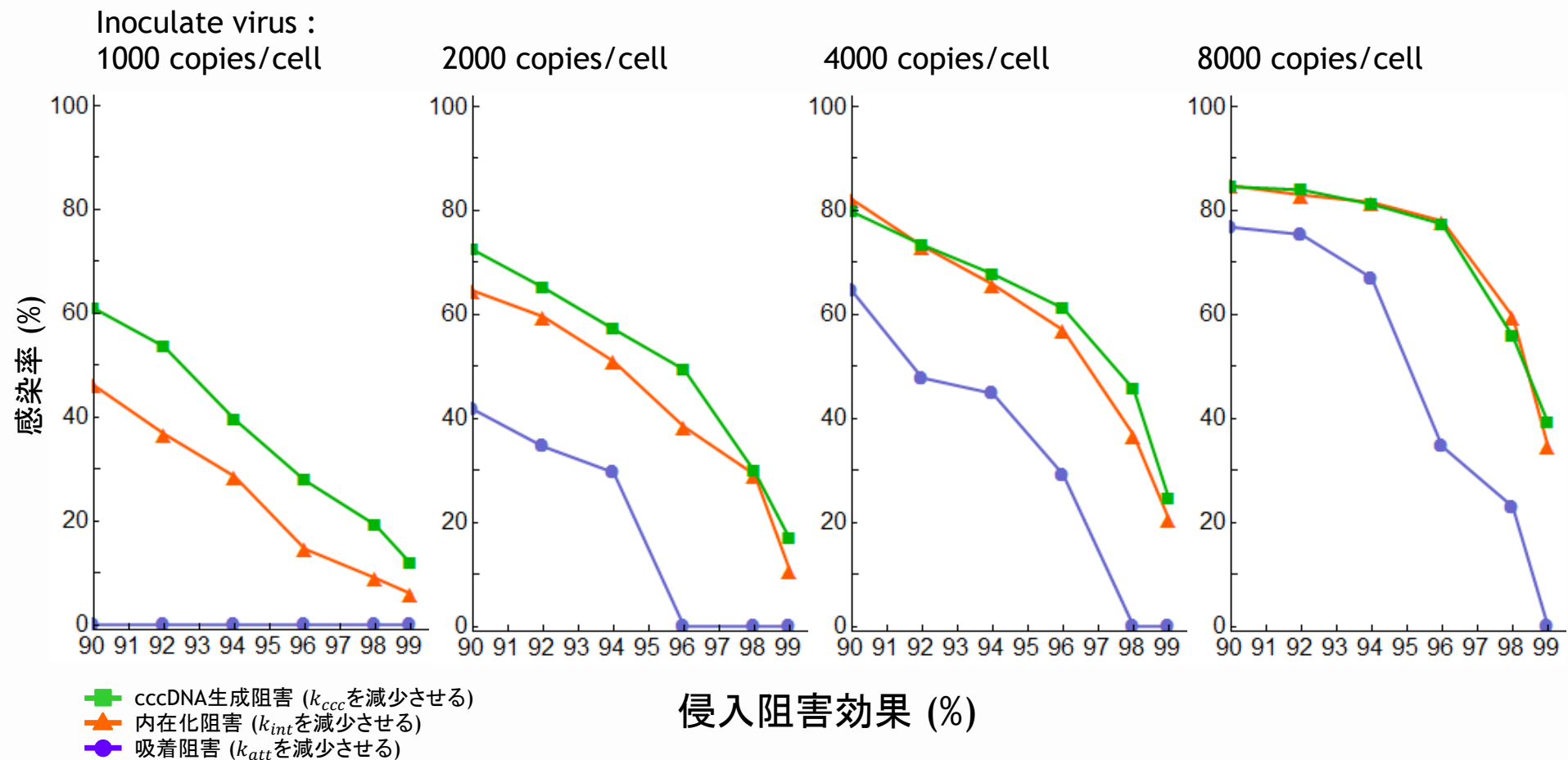
侵入阻害効果 : 100%

$$\Rightarrow k_{att} = 0 \text{ day}^{-1}$$

侵入阻害シミュレーションの結果



侵入阻害シミュレーションの結果



吸着阻害が最も効果的に感染率を下げる

まとめ

- 培養細胞における感染実験データの解析によりHBVの細胞内への侵入に関する新たな定量モデルを構築した
- 構築したモデルに確率要素と侵入阻害効果を加えたシミュレーションの結果、とくにHBVの細胞表面への吸着阻害が効果的に感染率を下げることが分かった

ギレスピーアルゴリズムを使った
確率シミュレーションをやってみましょう

ギレスピーのアルゴリズム

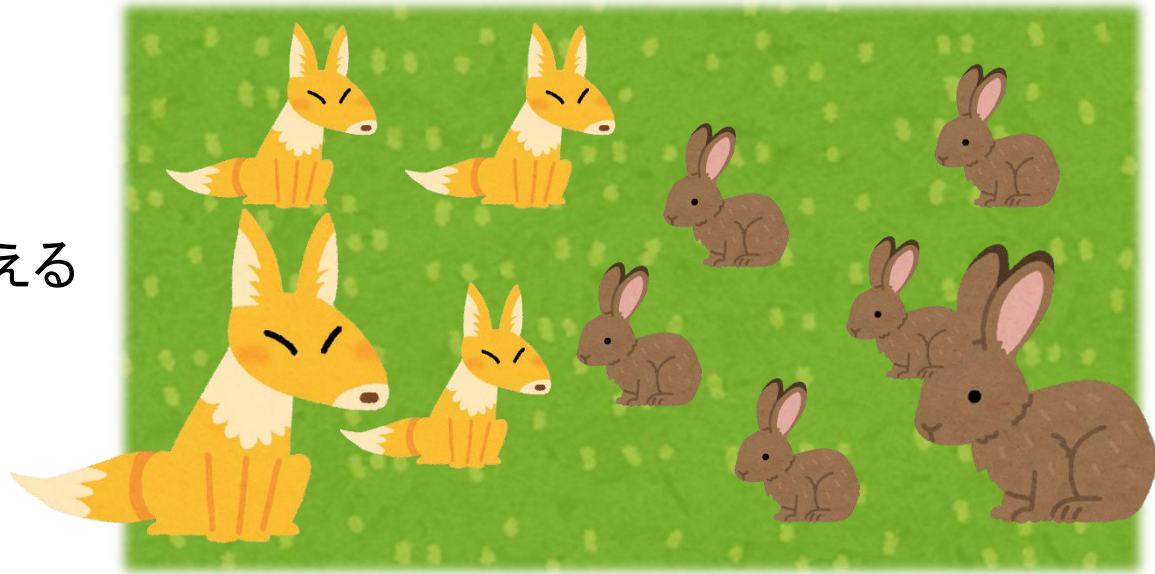
端的に言うと...

ある事象が起こる確率やタイムステップが個体数の影響を受ける

例) 捕食-被食系の場合

起こりうるイベントは

- ・ キツネがうさぎを食べて増える
- ・ ウサギが食べられて減る
- ・ ウサギが増える
- ・ キツネが自然死する



- ・ 確率は”パラメーター値 × 個体数”に依存する
- ・ 個体数が多いほど次のイベントまでのタイムステップは短い

具体的なプロセス

〈process〉

1. 各イベントの確率を設定する
2. 次のイベントが起こるまでの時間を設定する
3. 確率に応じてイベントを選択する
4. 選択したイベントに応じて変数の増減を行う

被食-捕食系のロトカ・ボルテラ式だと...

$$(\text{ウサギ}) \quad \frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

$$(\text{キツネ}) \quad \frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

$$\text{確率} = \frac{A \sim D}{A+B+C+D}$$

$$\Delta t = \frac{\log[1/\text{random}(0 \sim 1)]}{A+B+C+D}$$

— イベント —

A : ax (ウサギ増)	B : bxy (ウサギ減)
C : cxy (キツネ増)	D : dy (キツネ減)

例) Aを選択 → x (ウサギ) : +1
Dを選択 → y (キツネ) : -1

具体的なプロセス

〈process〉

1. 各イベントの確率を設定する
2. 次のイベントが起こるまでの時間を設定する
3. 確率に応じてイベントを選択する
4. 選択したイベントに応じて変数の増減を行う

被食-捕食系のロトカ・ボルテラ式だと...

$$(\text{ウサギ}) \quad \frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

$$(\text{キツネ}) \quad \frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

$$\text{確率} = \frac{A \sim D}{A+B+C+D}$$

$$\Delta t = \frac{\log[1/\text{random}(0 \sim 1)]}{A+B+C+D}$$

— イベント —

A : ax (ウサギ増)	B : bxy (ウサギ減)
C : cxy (キツネ増)	D : dy (キツネ減)

例) Aを選択 → x (ウサギ) : +1
Dを選択 → y (キツネ) : -1

具体的なプロセス

〈process〉

1. 各イベントの確率を設定する
2. 次のイベントが起こるまでの時間を設定する
3. 確率に応じてイベントを選択する
4. 選択したイベントに応じて変数の増減を行う

被食-捕食系のロトカ・ボルテラ式だと...

$$(\text{ウサギ}) \quad \frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

$$(\text{キツネ}) \quad \frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

$$\text{確率} = \frac{A \sim D}{A+B+C+D}$$

$$\Delta t = \frac{\log[1/\text{random}(0 \sim 1)]}{A+B+C+D}$$

イベント

A : ax (ウサギ増)	B : bxy (ウサギ減)
C : cxy (キツネ増)	D : dy (キツネ減)

例) Aを選択 $\rightarrow x$ (ウサギ) : +1
Dを選択 $\rightarrow y$ (キツネ) : -1

具体的なプロセス

〈process〉

1. 各イベントの確率を設定する
2. 次のイベントが起こるまでの時間を設定する
3. 確率に応じてイベントを選択する
4. 選択したイベントに応じて変数の増減を行う

被食-捕食系のロトカ・ボルテラ式だと...

$$(\text{ウサギ}) \quad \frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

$$(\text{キツネ}) \quad \frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

$$\text{確率} = \frac{A \sim D}{A+B+C+D}$$

$$\Delta t = \frac{\log[1/\text{random}(0 \sim 1)]}{A+B+C+D}$$

イベント

A : ax (ウサギ増)	B : bxy (ウサギ減)
C : cxy (キツネ増)	D : dy (キツネ減)

例) Aを選択 → x (ウサギ) : +1
Dを選択 → y (キツネ) : -1

具体的なプロセス

〈process〉

1. 各イベントの確率を設定する
2. 次のイベントが起こるまでの時間を設定する
3. 確率に応じてイベントを選択する
4. 選択したイベントに応じて変数の増減を行う

被食-捕食系のロトカ・ボルテラ式だと...

$$(\text{ウサギ}) \quad \frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

$$(\text{キツネ}) \quad \frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

$$\text{確率} = \frac{A \sim D}{A+B+C+D}$$

$$\Delta t = \frac{\log[1/\text{random}(0 \sim 1)]}{A+B+C+D}$$

イベント

A : ax (ウサギ増)	B : bxy (ウサギ減)
C : cxy (キツネ増)	D : dy (キツネ減)

例) Aを選択 → x (ウサギ) : +1
Dを選択 → y (キツネ) : -1

実際にコードを書いてみましょう

まずは簡単なのから

この式でやってみましょう

$$\frac{dx}{dt} = -axy$$

$$\frac{dy}{dt} = -bxy$$

```
#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <math.h>
#include <time.h>

int main(void){
    FILE *fp;
    fp=fopen("  適当にどうぞ  .csv","w");

    int i;
    double t,tt;
    double x[2],xx[2];
    double a,b;
    double e[3];
    double ran,ran2;
```

```
a=0.00055;
b=0.0006;
x[0]=100;
x[1]=100;
t=0;
fprintf(fp,"%f, %f, %f\n",t,x[0],x[1]);
srand((unsigned)time(NULL));
```

//各イベントの確率を設定

```
for(i=1;i<=100000;i++){
    e[1]=a*x[0]*x[1];
    e[2]=b*x[0]*x[1];
    e[0]=e[1]+e[2];
```

//次のイベントまでのタイムステップを設定

```
ran=(double)rand()/RAND_MAX;
while(ran==0||ran==1){
    ran=(double)rand()/RAND_MAX;
}
tt=t+log(1/ran)/e[0];
t=tt;
```

ranが0か1の場合やり直し

```
//確率に応じてイベントを設定
```

```
ran2=(double)rand()/RAND_MAX;
```

```
if(0<=ran2 && ran2<=e[1]/e[0]){
```

```
    xx[0]=x[0]-1;
```

```
    x[0]=xx[0];
```

```
}
```

```
else{
```

```
    xx[1]=x[1]-1;
```

```
    x[1]=xx[1];
```

```
}
```

```
if(x[0]==0 || x[1]==0)
```

```
break;
```

```
fprintf(fp,"%f, %f, %f\n",t,x[0],x[1]);
```

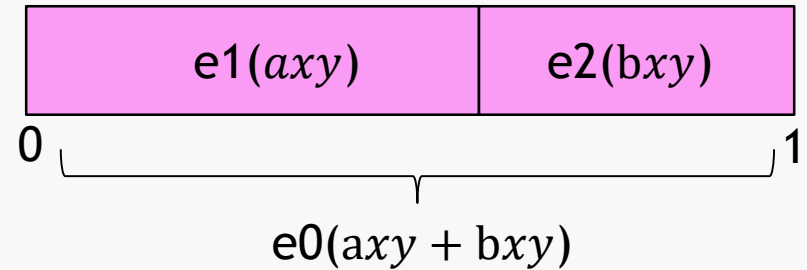
```
}
```

```
fclose(fp);
```

```
return 0;
```

```
}
```

random(0~1)



ランダムな値が

1. $0 \sim e1/e0$ であれば $x[0]$ が-1される
2. $e1/e0 \sim 1$ であれば $x[1]$ が-1される

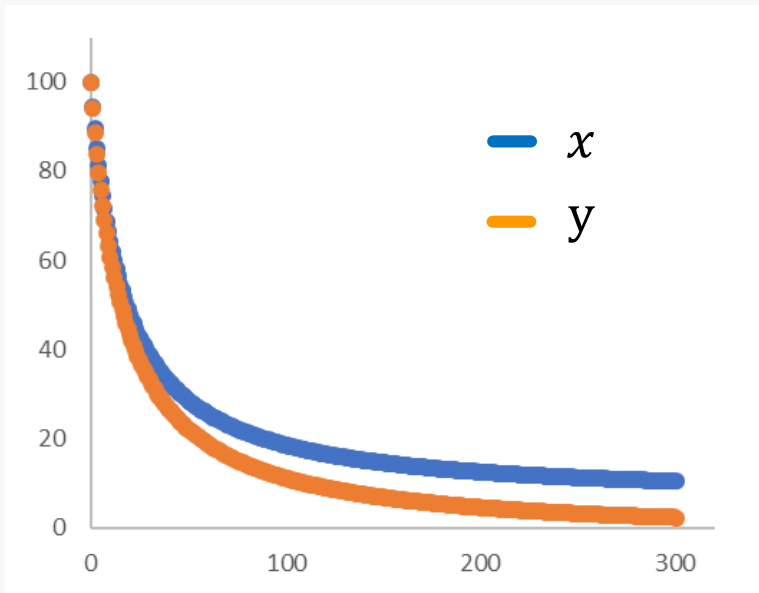


更新された $x[0]$ 、 $x[1]$ について
再度 $e1$ 、 $e2$ が設定される

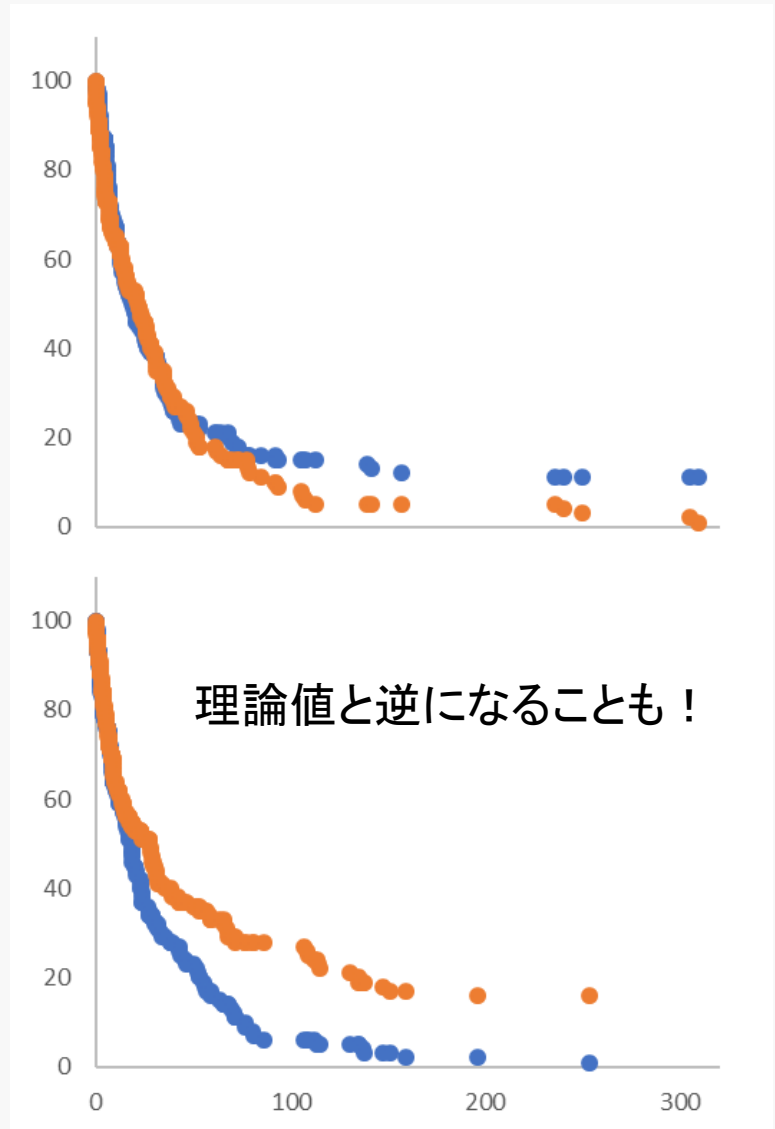
普通にシミュレーションしたときと比較

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -axy \\ \frac{dy}{dt} &= -bxy\end{aligned}\quad \left\{ \begin{array}{l} a = 5.5 \times 10^{-4} \\ b = 6.0 \times 10^{-4} \end{array} \right.$$

理論値



確率シミュレーション



本日の課題

1. ギレスピーアルゴリズムを使って被食-捕食系のロトカ・ボルテラ式のシミュレーションをして、3回分の結果グラフをWordにまとめる
2. SIRモデルで1と同じようにシミュレーションした後結果を1と見比べ、ギレスピーアルゴリズムがどのような条件下で用いられるべきか考察してみてください

提出は以下のアドレスまで
kurusut.16rm@gmail.com

期限: 7/16

件名は「数理生物学演習_学籍番号」としてください

課題のヒント

1. $a = 4, b = 0.1, c = 0.02, d = 3,$
 $x(0) = 500, y(0) = 10$

だと僕はうまくいきました

2. $\beta = 1 \times 10^{-6}, \gamma = 0.001,$
 $S(0) = 10^4, I(0) = 1, R(0) = 0$

でやってみてください

繰り返しは2万回で十分だと思います

※イベントは4つではないので注意

ロトカ・ボルテラ式

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

$$\frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

SIRモデル

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$