

平成 29 年 8 月 7 日現在

機関番号：32403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26400210

研究課題名(和文) 新型インフルエンザA/H5N1の病理シミュレーションと流行防御への応用

研究課題名(英文) Simulation of pathogenesis of influenza A/H5N1 and prevention

研究代表者

安田 英典 (YASUDA, HIDENORI)

城西大学・理学部・教授

研究者番号：30406368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高病原性鳥インフルエンザA/H5N1に特有な白血球減少症の病理を再現する数値的な体内モデルの開発および病理シミュレーションを行った。最初、遅延微分方程式による数理モデルの開発を行った。モデルは白血球減少症を再現したが、硬い方程式系となったため、計算時間の点で流行伝搬モデルとの連成は困難であった。このため、次に、常微分方程式モデルを開発し、実験データによってモデルのパラメータ同定を行った。さらに、モデルを用いて治療の効果の評価もおこなった。常微分方程式系のモデルでは、流行伝搬モデルと連成した高速なシミュレーションが可能であった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a numerical within-host model and performed simulations to reproduce the pathology of leukopenia peculiar to highly pathogenic avian influenza A / H 5 N1. As a mathematical model, we first developed a model by delay differential equation system. Although leukopenia could be reproduced, the system became stiff. It was difficult to combine the within-host model with a transmission model in a local community from the view point of computation time. Then, we next developed an ordinary differential equation model and identified parameters using experimental data. Furthermore, the effectiveness of neuraminidase inhibitor therapy and immunoglobulins therapy were evaluated using the ordinary differential equation model. High-speed simulation coupled with transmission model becomes possible.

研究分野：応用数学

キーワード：数理モデル 数値シミュレーション 新型インフルエンザ 白血球減少症

## 1. 研究開始当初の背景

高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1 (以下 HPAI A/H5N1) の免疫応答、特に自然免疫系応答は季節性インフルエンザと大きく異なっている。季節性インフルエンザでは白血球は若干増加するのに対して、HPAI A/H5N1 では急激に減少し白血球減少症にいたる。また、HPAI A/H5N1 では、重い肺細胞の損傷も生じる。肺細胞の損傷はマクロファージ、好中球などの白血球の肺への浸潤によって引き起こされるので、病的には、この2つの症状が同時に進行することは一見奇妙である。その機序の解明は、HPAI A/H5N1 治療法の検討のためにも必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、第一に白血球減少症と肺細胞の損傷を同時に発症させる HPAI A/H5N1 の病理の機序を数理モデルによって解明する。次に、数理モデルを用いて白血球減少症の治療法の効果の評価を行う。また、開発した体内病理のモデルを高速化し、地域社会の人々の間の流行伝播モデルとの連成計算を目指す。

## 3. 研究の方法

- (1) 季節性インフルエンザの数理モデルをベースにして、HPAI A/H5N1 に特徴的な白血球減少症について自然免疫系のモデルを開発する。
- (2) モデルパラメータを実験結果等により同定する。
- (3) 治療効果のモデル化を行う
- (4) 数値解析、プログラミング技法を用いて計算の高速化を行う。

## 4. 研究成果

### (1) はじめに

数理モデルでは、当初、HPAI A/H5N1 病理を精密に再現することを目指し、遅延微分方程式系によるモデルの開発を行った。遅延微分方程式系モデルによって白血球減少症、肺細胞の損傷は再現できたが、モデルの方程式が硬い方程式系となったため、計算時間の点で地域社会のインフルエンザ拡大をシミュレーションする流行伝播モデルとの連成は困難であった。また、モデルが複雑になったため実験データによるパラメータ同定も難しかった。このため、次に、常微分方程式モデルを開発し、モデルの主要なパラメータをマウスの実験データを用いて最小二乗法で同定した。常微分方程式モデルにおいても白血球減少症と、同時に発症する肺細胞の損傷を再現できた。また、開発したモデルを用いて HPAI A/H5N1 の治療法を比較した。さらに、常微分方程式系のモデルでは高速なシミュレーションが可能となったので、流行伝播モデルとの連成計算の検討を行った。

### (2) 遅延微分方程式によるモデル化

季節性インフルエンザに対して、複数の時間遅れをもつ精密な遅延微分方程式系モデルが開発されている[1]。本研究のターゲットは自然免疫系であるが、季節インフルエンザのモデルは適応免疫系がメインであるので、HPAI A/H5N1 の病理シミュレーションのために適応免疫系の簡略化と自然免疫系モデルの改良をおこなった。改良したモデルはウイルス感染と免疫反応にそれぞれ1つの時間遅れを持つモデルとなった。

次に、医学分野の研究者である連携研究者の協力を得て、モデルを用いたシミュレーションが HPAI A/H5N1 の臨床病理と対応できるようにパラメータの設定を行った。モデルを用いたシミュレーションでは、白血球減少症および細胞傷害を再現した。モデルを用いた単独のシミュレーションでは肺細胞が回復するまでの3週間程度まで計算が可能である。しかしながら、遅延微分方程式系のモデルは硬い方程式となり、流行伝播モデルとの連成では計算時間上の問題が生じた。

### (3) 常微分方程式によるモデル化

次に、計算時間の問題を回避するために常微分方程式系によるモデル化を行った。今までに提案されている常微分方程式系の免疫モデルは、一般に、遅延微分方程式のモデルより単純な形をしている。

HPAI A/H5N1 の病理の大部分は哺乳類に共通であること、および、マウスの病理については実験データが利用できるため、モデル化の対象はマウスとした。常微分方程式モデルでは、実験データの定量的な再現を目指した季節性インフルエンザモデル[2]をベースとして、自然免疫系部分を改良した。なお、このモデルは適応免疫系の拡張期までの感染後10日程度を対象としている。

次に、HPAI A/H5N1 に感染したマウスの病理データ[Xu et.al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 174,1011-7]を用いて、最小二乗法によるパラメータフィッティングを行った。常微分方程式モデルでは、遅延微分方程式モデルよりオーダー的に大きなタイムステップ幅で計算が実行できた。シミュレーション結果を Fig. 1 に示す。

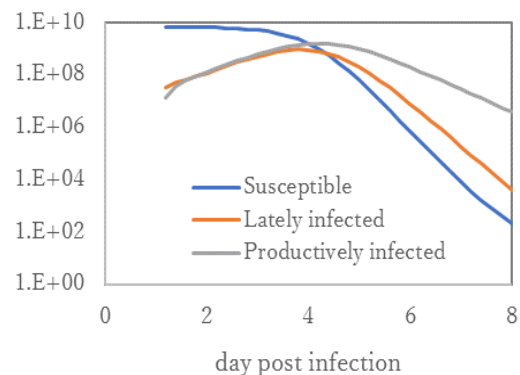


Fig. 1 高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1

の病理。縦軸：細胞数，Susceptible：未感染細胞，Latently Infected：潜伏期にある感染細胞，Productively Infected：ウィルスを増殖放出している感染細胞。

#### (4) 治療法の評価

インフルエンザ治療では neuraminidase inhibitor(以下 NA inhibitor)が、多く場合、第一選択であるが、A/H5N1 においては耐性の問題が報告されている (de Jong, et.al. N.Engl.J.Med. 353,2667-2672.)。

代替治療法候補の一つに、Immunoglobulin、特に、H5-specific antibody 治療がある。モデルを用いたシミュレーションの結果では、NA inhibitor 治療と H5-specific antibody 治療のいずれも、HPAI A/H5N1 に対して高い効果を発揮した。NA inhibitor 治療は感染細胞内で増殖したウィルスが細胞外へ遊離する機序を阻害する。これに対して H5-specific antibody 治療では細胞を感染から防御する機序が働く。シミュレーションにおいては、NA inhibitor 治療では投与直後からウィルスが減少した。H5-specific antibody 治療においてもウィルスの増殖は大きく抑制された。白血球の減少についてはウィルスがピークをとなるまでは H5-specific antibody の効果の方が大きかった。感染 2 日後に治療を開始したケースを Fig. 2 に示す。

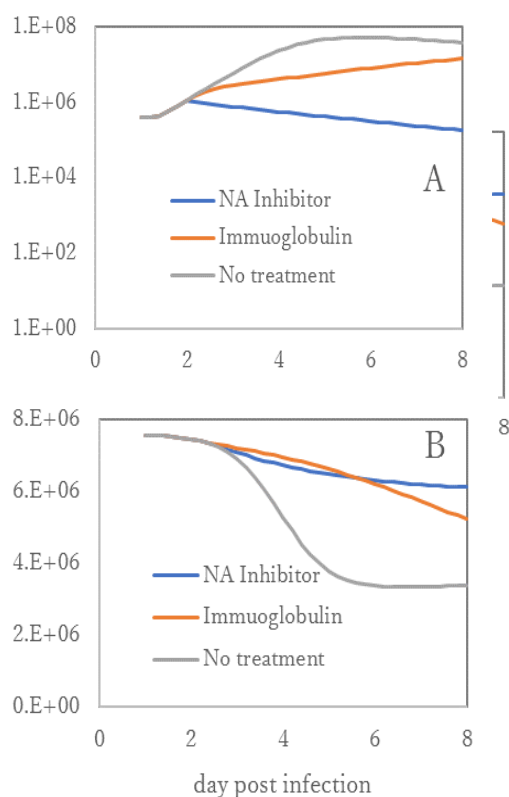


Fig. 2 治療法の比較. A: ウィルス, 縦軸: 力価 ( $\log_{10} \text{EID}_{50}$ ), B: 白血球数, 縦軸: 細胞数

なお、治療法の比較については同様の結果が遅延微分方程式モデルでも得られている。

#### (5) 白血球減少症と肺細胞の損傷

自然免疫応答のモデリングでは、白血球による感染細胞の破壊と感染細胞との相互作用による白血球の死滅をモデル化した。HPAI A/H5N1 に感染したマウスの実験 [Narasaraju et.al., Am J Respir 42, 732-3], [Xu et.al., cited above] では、マクロファージおよび好中球の大規模な肺への浸潤が報告されている。HPAI A/H5N1 に感染したマウスの肺組織ではアポトーシスする細胞数の増加が明らかになった。[Tumpey et.al. J Virol 74,6105-16]。また、マウスではなくヒトであるが、HPAI A/H5N1 で死亡した患者の肺からは多数のアポトーシスした白血球が見出され、肺上皮細胞の破壊に大きな役割を果たす可能性が指摘されている [Uiprasertkul et.al. Infect.Dis.13,708-12]。提案したモデルにおいては、Fig.1 及び Fig.2B (No treatment) から分かるように、白血球減少症と細胞損傷が同時に発症している。HPAI A/H5N1 ではウィルスは主として肺に見いだされる [Gubareva et.al. J. Infect. Dis. 178, 1592-6] ので、計算結果は肺の細胞損傷と理解される。

#### (6) シミュレーションの高速化

遅延微分方程式のモデルは硬い方程式系となったため、高速化のためフラクショナルステップを用いた陰解法も含んだ計算などを検討したが、安定に計算できるタイムステップ幅は秒オーダーまでであった。(ただし、高速化のために検討した手法は別の方程式の研究において活用できた。) 一方、常微分方程式モデルは通常のルンゲクッタ法でも時間オーダーのタイムステップ幅で計算できた。また、陽的なルンゲクッタ法は並列化が容易である。

常微分方程式のモデル (within-host model) を用いて、地域内の流行を計算する流行伝播モデル (disease transmission model) と連成した予備的な計算を行い、連成計算の計算量の評価を行った。なお、評価で用いた伝搬モデルは簡易的なものである。

#### 引用文献

- G.A. Bocharov, A.A. Romanyukha, Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection, J. Theor. Biol. 167 (1994) 323-360.  
A. Handel, I.M. Longini, R. Antia, Towards a quantitative understanding of the within-host dynamics of influenza A infection, J. R. Soc. Interface 7 (2010) 35-47.

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Yasuda H, Kawachi S, Suzuki K(2016),  
Simulated pathogenesis of severe acute  
respiratory distress syndrome and  
leukopenia induced with influenza  
A/H5N1 virus infection and its  
treatment with immunoglobulins, Josai  
mathematical monographs, 9,  
89-104. (査読有)

安田英典(2016), 新型インフルエンザ  
流行のポストアナリシス, 日本旅行医学  
学会学会誌, Vol.14 32-35. (査読有)

安田英典 (2016), 感染症拡大防止の  
シミュレーション, 日本臨  
牀, 74, 2076-2079. (査読無)

〔学会発表〕(計 4 件)

H. Yasuda, Low order finite difference  
scheme of Green-Naghdi equations.  
EASIAM 2016. 21/Jun/2016, Macau  
(China)

安田英典, インフルエンザ A/H5N1 にお  
ける劇症 ARDS と leukopenia のシミュ  
レーション, 応用数学におけるモデリン  
グとシミュレーションワークショップ,  
城西大学(東京), 2015/12/2

安田英典, インフルエンザウィルス感染  
と流行シミュレーション, 第4回 ADC  
研シンポジウム, 帝京大学(東京),  
2014/7/5.

安田英典, 2009 年新型インフルエンザ流  
行のポストアナリシス, 日本旅行医学会  
年会, 国立オリンピック記念青少年総合  
センター(東京) 2014/4/19.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

安田 英典 (YASUDA Hidenori)  
城西大学・理学部数学科・教授  
研究者番号: 30406368

(2)研究分担者(0 名)

(3)連携研究者(2 名)

鈴木 和男 (SUZUKI Kazuo)  
帝京大学・アジア国際感染症制御研究所・教  
授  
研究者番号: 20192130

連携研究者

河内 正治 (KAWACHI Shohji)  
帝京大学・アジア国際感染症制御研究所・教  
授  
研究者番号: 60152972