

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：32403

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23540156

研究課題名(和文) H5N1 インフルエンザ病態モデルの開発と流行伝播シミュレーションへの応用

研究課題名(英文) Simulated pathology of influenza A/H5N1

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、(間接経費) 450,000 円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザA/H5N1の病理は季節性インフルエンザとは大きく異なっており、A/H5N1に感染すると肺に著しい損傷が生じて急性呼吸器促迫症候群におちいるが、患者は同時に白血球減少症も発症する。しかしながらこの両者が同時に発症するメカニズムは解明されていない。

本研究では、モデルマウスの実験において見いだされた肺細胞損傷に関する好中球の病理への関与をモデル化して、A/H5N1に特徴的な白血球減少症をシミュレーションによって再現した。さらに、免疫グロブリンによる治療もシミュレーションでは有効であることを示した。

研究成果の概要(英文)：Background: Fulminant acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a major symptom of infection with influenza A/H5N1 virus. Patients with influenza A/H5N1 suffer from leukopenia. Nevertheless, the association of cellular injury with leukopenia remains unclear.

Methods and findings: A within-host mathematical model, a system of delay differential equations of virus dynamics and immune response, was applied to ascertain influenza pathogenesis. When leukocytes destroy infected cells, the ratio of leukocyte destruction becomes higher in the case of A/H5N1. Moreover, a comparison of therapies for leukopenia using the model reveals that immunoglobulin therapy is more effective than neuraminidase therapy.

Conclusion: Simulations show that the increased ratio of destruction of leukocytes induces leukopenia and cellular injury of A/H5N1. Furthermore, results of simulations demonstrate the possibility of immunoglobulin in therapy for treating leukopenia associated with influenza A/H5N1.

研究分野：数値シミュレーション

科研費の分科・細目：数学一般(含確率論, 統計数学)

キーワード：新型インフルエンザ 数理モデル シミュレーション 白血球減少症 急性呼吸促迫症候群

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザ A/H5N1 の病理は季節性インフルエンザとは大きく異なっており、インフルエンザ A/H5N1 に感染すると肺に著しい損傷が生じて感染者は劇症の急性呼吸器促迫症候群 (fulminant ARDS) におちいる。そして感染者は同時に白血球減少症を発症する。ARDS と白血球減少症の発症の関連は明白で、臨床医療では白血球数が肺損傷の指標として用いられている [S. Kawachi, et. al. J. Infect. Dis. 200 (2009) 510-515]。しかしながら、肺の著しい損傷は白血球の肺の感染細胞への攻撃によって生じるので、ARDS と白血球減少症が同時に発症することは一見すると両立し難いように思われる。事実、季節性インフルエンザでは白血球は増加することが知られており、現時点ではARDS と白血球減少症が同時に発症するメカニズムは未解明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新型インフルエンザ A/H5N1 の流行防御支援のための A/H5N1 の体内感染モデルを開発することである。A/H5N1 は季節性インフルエンザとは異なる病理をもち致死率は高いが、その臨床データは十分ではない。現在行うべきは体内感染の数理モデルによる計算機シミュレーションを用いた病理メカニズムの解明である。

3. 研究の方法

(1) 数理モデル； インフルエンザウィルス PR-8 A/H1N1 に感染させた ARDS モデルマウスの実験において、感染 7 日後にマウスの肺

組織が自然免疫の白血球の一種である好中球とマクロファージの肺上皮細胞の浸入によって破壊されることが見いだされた [T.L. Nguyen, et. al. Jpn. J. Infect. Dis. 61 (2008) 157-160.]。通常の季節性インフルエンザでは感染防御の主役はリンパ球つまり獲得免疫であるが、この実験によって肺上皮細胞の損傷が問題になる場合には好中球などの自然免疫の関与が重要であることが示された。従来インフルエンザ体内感染の数理モデルの多くは獲得免疫のリンパ球を対象としており、特に B 細胞、T 細胞、プラズマ細胞などを個別の変数としてモデル化してきた。しかし本研究では、好中球も主要な対象としているので自然免疫、獲得免疫あわせた白血球全体を一つの変数としてモデル化した。モデルは virus dynamics と immune response の 2 つのシステムからなっており、Marchuk らによって開発された遅延微分方程式のモデルをベースとしている [G.I. Marchuk, Mathematical modelling of immune response in infectious diseases. Kluwer Academic Publishers, 1997.]。Marchuk らは人を対象に組織の細胞数などのモデルパラメータを設定しているが、ここではマウスの実験の知見を出発点として人での白血球減少症のメカニズムの解明を目指している。肺組織の細胞数などについて特定の生物を想定せずに組織の損傷を相対な値で表した。この意味で本研究のモデルは病理メカニズム解明のための概念的なものである。モデルのパラメータは季節性インフルエンザを対象とした先行文献の値を参照したが、A/H5N1 のシミュレーションにおいては、マウスの実験において肺の感染細胞が好中球の浸入によって破

壊されたことに対応して、好中球などの白血球による感染細胞破壊と感染細胞を破壊する際に逆に破壊される白血球の割合の2つのパラメータを重視した。

3. 研究成果

(1) シミュレーション； 本モデルを用いたシミュレーションの結果を図1に示す。季節性インフルエンザでは感染にともなって白血球数は増加しているが、A/H5N1を想定したシミュレーションでは白血球減少症が生じている。

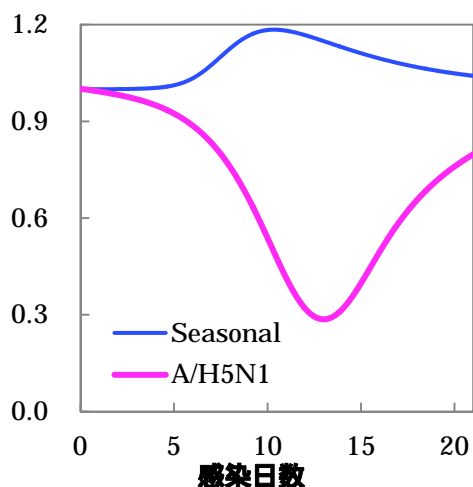


図1. 季節性インフルエンザおよびA/H5N1感染時の白血球数の相対変化（縦軸は白血球数の定常値に対する割合）

次に、インフルエンザに感染した細胞の破壊されるパラメータを固定して、白血球が破壊される割合に関するパラメータだけを季節性の値から増加させた結果を図2に示す。シミュレーションの結果は、白血球減少症の発症については感染細胞での白血球破壊の割合が

重要なファクターであることを示している。

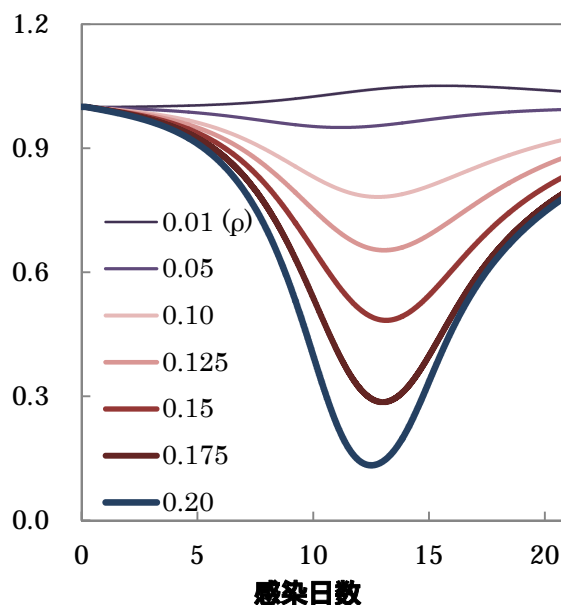


図2. 白血球数の相対変化 ($\rho = 0.01-0.2$, $\beta = 3.6$. パラメータ ρ : 白血球が破壊される割合, β : 感染細胞破壊の係数. 縦軸は図1と同じ.)

(3) モデルを用いた治療法の検討； インフルエンザ A/H5N1 の細胞損傷と白血球減少症について治療効果をモデルによって検討した。検討した治療法は neuraminidase (NA) inhibitor と免疫グロブリンである。NA inhibitor は多くの実績を有している。一方の免疫グロブリンは期待されているが実施例の少ない治療法である。治療の効果は NA inhibitor 治療では感染細胞でウィルスが増殖する項を修正し、免疫グロブリンでは細胞がウィルスによって感染する項を修正することで取り入れた。ベトナムをはじめとする各国の状況を考慮して治療開始は感染後 4-12 日と設定したシミュレーションによって免疫

グロブリン治療の効果がNA inhibitor 治療にくらべて遜色のないことが示された。

(4)結論； モデルマウスの実験において見いだされた肺細胞損傷に関する好中球の病理への関与をモデル化し，インフルエンザ感染細胞が好中球によって破壊される際に逆に好中球が破壊される割合の増加によって白血球減少症が生ずることをシミュレーションによって再現した。さらに，シミュレーションをもちいて免疫グロブリンによる治療も NA inhibitor 治療と同様に有効であることを示した。

(5)その他； 感染症流行伝搬現象の理解のために2相流浅水波方程式を用いたメタファーモデルによる計算を実施し，成果は別途雑誌に発表した。また，開発した体内感染モデルを流行伝搬モデルと連成して計算するフレームワークについての検討も別途実施した。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

H.Yasuda, Simulation of copolymer phase separation in one-dimensional thin liquid films, East Asia Journal of Applied Mathematics, 2 (2012) 33-46. (査読有り)

〔学会発表〕(計4件)

Yasuda H., Simulated pathogenesis of influenza A/H5N1, The ninth East Asia SIAM Conference and the second Conference on industrial and applied mathematics (EASIAM-CIAM 2013)

19/June/2013, Bandung, Indonesia.

Yasuda H., Simulation of fulminant ARDS and lymphopenia of H5N1. The eighth East Asia SIAM Conference (EASIAM2012) 26/June/2012, Taipei, Taiwan.

Yasuda H., Simulations of phase separation in polymer films by two-phase shallow water equations, 7th International Congress on Industrial and Applied Mathematics (ICIAM2011), 18/July/2011, Vancouver, Canada.

Yasuda H., Lamellar pattern and two-phase shallow water equations, East Asia SIAM Conference, 28/June/2011, Kitakyusyu-City (北九州市), Japan.

〔図書〕(計1件)

安田英典(2013), インフルエンザの数理モデル, (河内正治監修, 重症新型インフルエンザ診断と治療の手引き) メディカル・サイエンス・インターナショナル, 141-146.

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

(3) 連携研究者

鈴木 和男(SUZUKI Kazuo)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号：20192130

河内 正治(KAWACHI Shoji)

国立国際医療研究センター

・手術部・部長

研究者番号：60152972