

TABLE OF CONTENTS

Newsletter of the Japanese Society for Mathematical Biology No. 70		May 2013
【2012年研究奨励賞受賞者特別寄稿】		
私的数理生物学のススメ	佐竹 暁子	1
【特集】		
2012年度卒業論文・修士論文・博士論文		5
【研究会報告】		
平成24年度京都大学数理解析研究所共同利用研究集会 「第9回生物数学の理論とその応用」報告記	佐藤 一憲	9
【特集:パンデミック】		
インフルエンザウイルスの系統樹の樹形の謎	佐々木 顕	10
突然変異率操作によるHIV-1擬種集団の自壊誘導	原田 耕治	14
交通網を通して広がる感染症を記述した遅延微分方程式モデル	中田 行彦	18
マラリアの疫学と数理生物学 マラリアは撲滅できないのか?	白川 康一	22
【ニュース】		
第23回数理生物学会大会のお知らせ		25
学会事務局からのお知らせ		25
研究集会カレンダー		27
編集後記		28

日本数理生物学会 ニュースレター

May
2013

70



【2012年研究奨励賞受賞者特別寄稿】

私的数理生物学のススメ

佐竹暁子*

1. 序

私は、数理生物学会に育てていただいた。今回は数理生物学会研究奨励賞まで頂戴することになり、感謝の念が募るばかりである。特に、ここ数年は分野とメンタリティーの異なる研究者グループの中で孤独と戦い、国際試合に負け*、ますます沈み行く気持ちを持って余す毎日であったため、この度の受賞は大きな励みとなった。本特別寄稿では、このような感謝の気持ちと、依頼された趣旨である若手を勇気づける内容になればという思いを込めて、筆を執らせていただいた。

2. 進路の選び方

私の故郷である山口県山口市では、夏には庭で花火をしているとカブトムシが飛び込んでくるほど生き物が身近であった。そうした環境で子供の私は多くの動物を飼育した。森や草地、河や池で昆虫やネズミ、魚やイモリを捕まえては、図鑑の付録として収録されていた「動物の飼い方」をバイブルに飼育してその成長と生態を観察することに、他の何よりも喜びと興奮を感じていた。ある夏の日、新しい生き物を見つけるため探検に出ているときである。鳥の巣†を見つけたので近寄ってみると、幼い私にも背伸びをすると手が届くほど低い場所に作られた巣に、雛がいた。毛が生えはじめたばかりの小さい体に大きい口。その愛くるしさにキュンとした。家で育ててあげたくて、手を伸ばして雛を巣から取り出し家に持ち返ろうと駆け出すと、上空で親鳥が「ギョギョギョ」と鳴きながらぐるぐると旋回し襲いかかってきた。怖くて身の危険を感じた子供の私は、すぐに雛を巣に戻そうとしたが上手くいかず、手中にある生温かい雛を草の根元に置き去りにして逃げてしまったのだ。頭を抱えながら一目散に家に逃げ帰ってからはずっとドキドキして残された雛が気になって仕方がなかった。翌日親鳥がいないことを確認して同じ場所に足を運んでみた。しかし、いくら草を掻き分けて探し回っても雛は見つからなかった。

酷いことをしてしまった。

この出来事と同じ年の夏ではなかったと思うが、同様に探検に出ている子供の私は、アブラゼミの幼虫がまさに羽化している瞬間を見つけた。まるで「受胎告知」の絵画のように、天使が舞い降りて神聖なお告げを受けているように見えた。ゆっくりと形を変える白い柔らかそうな美しい体に、触れずにはいられなかった。片方の羽を指先でツンツンとすると、羽化のプロセスが瞬間に非対称になり片方の羽が小さいままの成虫の姿になってしまった。

他によく覚えているのは、カマキリの卵事件である。探検にいくとかなりの頻度で茶色いメレンゲのようなカマキリの卵を発見できた。持ち帰り機の引き出しに大事に入れておいたことなど、時が経つと忘れるものである。ある日引き出しを開けたとき「!?!」子供の私は仰天することになる。3cm程度の赤ちゃんカマキリがとめどなく引き出しから湧いて出てきたのだ。子供部屋がカマキリの赤ちゃんで埋め尽くされそうなるのを阻止するため、母は引き出しごと庭に持ち出ししばらく放置した。すると、これらの小さい生き物達は次第に方々に拡散し、引き出しの中にはわずか数匹の個体が残されるのみとなった。意外に簡単に事件は落着いたが、しばらくの間私は興奮状態にあった。一体誰が自分の机の中からカマキリが生まれてくると想像できるだろうか？

こうした自分の失敗によって、幾つかの貴重な命が失われてしまったことを、深く反省し、今でも罪深く感じている。反省とともに、これらの経験によって、自然は美しく壊れやすく驚きに満ちたものであること、また数理生物学の重要なテーマである親と子の血縁、生物の発生、そして伝搬、について肌で学んだ(つもりである)。こうした生の体験を積み重ねることで、私の心の中に自然と生物とはどういうものかについて私的な像が出来上がっていった。この像をより真実に近づけたいというのが、昔から今までそしてこれからも変わることはない私の原動力である。こうした自分の心の中にある原動力に気づき、それに逆らわずに進路を選ぶと困難があったときでも頑張れるのではないかと思う。

*北海道大学大学院・地球環境科学研究所

†国際誌に論文が受理されることを「国際試合に勝つ」と呼んでいる。

‡恐らくオオヨシキリではなかったかと思う。

3. 大学院進学にあたり研究室の選び方

このようなものだから、大学学部で生物学を専攻することに微塵の迷いもなかった。九州大学の理学部生物学科に進んだ学部生の頃は良く遊んだけれど、図書館で良く本も読んだ。暗くなって帰宅する際、研究棟でまだ明りが灯っているのを見て、「時間を忘れて真理の探求に勤しむ研究者ってなんて素敵なの。私も早く一員になりたい!」と、思っていた[‡]。九州大学の学部教育は素晴らしい。通常のマクロ・ミクロ生物学の実証的な講義に加えて、集団遺伝学と数理生物学という理論を教える講義を通じて、生物学においても厳密な論理展開によって現象の背後にある法則性を探るアプローチがあることを学び、魅了された[§]。研究室配属が決まる4年生になる前、幾つかの研究室を訪問し話を聞いた。「熱帯雨林の研究をしたいんですけど…」漠然とした質問を投げかける私に多くの先生は厳しかったが、九州大学の巖佐庸先生は「数理生物学やったらブラジルの熱帯雨林にいけるで[¶]」と誘ってくださった。また、まだはっきり説明できない自分の興味を何とか表現しようと「私は自分が何か知りたいたいです」と訳のわからないことを真剣な顔で口にした私に、巖佐先生は「ぼくもそうや」と優しく答えてくださった。この言葉に私はビビッときた^{||}。この先生となら絶対に心の奥底にある真理に近づける。確信を持って巖佐研究室に行く事に決めた瞬間であった。

4年生から修士前半にかけては、数理生物の研究室にながらも良くフィールド研究にご一緒させていただいた。沖縄ヤンバルの森林調査、タイのシロアリ調査、アメリカ西海岸旅行などに参加し、私の故郷とは異なる生態系とヒトを目にして世界の広さを感じつつあった。修士後半からは、私のライフワークである一斉開花研究と出会ったため、研究室、自宅、図書館で研究し関連した文献を貪り読む毎日だった。一斉開花とは実に壮大なイベントで、東南アジア熱帯林で数十種もの樹木が数年に一度一斉に開花するというものである。私達は、植物の栄養ダイナミクスを定式化し、周期的リズムさえもが不安定化したカオス的振動と開花リズムとを自然と結びつけることができた。そして、花粉を媒介して個々の植物がお互いに影響を及ぼし合うことで引き込みが生じ、個のレベルではみられなかった周期的な開花リズムが植物集団レベルで生じ得ることを示した。このモデルから紡ぎださせる世界がとても好きで、私はこのテーマを今でも研究してい

[‡]後に、夜の宴会という恒例行事が行われていたと知ることになる。

[§]物理が好きだったが、生物専攻に進むためあきらめたという経緯がある。

[¶]学位を取得した4年後にこの夢は実現した。

^{||}古いかな？

る*。

当時はpdfで論文をダウンロードするサービスが充実しておらず、文献を入手するために私は図書館地下の書庫に行って複写機でコピーしていた。書物の独特な匂いのする書庫で、所狭しと並べられた書棚から参考となる文献を取り出して読むとき、大事な秘密を手にする気持ちでワクワク感があった。有名な論文の著者の方々に尊敬し遥か遠い存在と感じながら論文を読んでいた大学院生の頃を思い出すと懐かしい。彼らは今ではメールで現状を報告し合ったり、論文の査読を依頼し合ったりする身近な存在なのである。研究の世界では、出会うべく人とは必ず出会うのだ、と私は思う。そのためには、自分の研究成果は論文として必ず発表しなくてはならない。

4. 博士研究員として過ごす研究室の選び方

一斉開花研究の成果を論文としてとりまとめて国際試合の最中にあつたD2の頃、私はイギリスのシルウッドパークにある個体群生態学研究センターに留学していた。そこで、まだ発表されていない私の論文の内容を知っている人と出会った。その後、論文の査読結果が送られてきた時、査読者の1名が自分の名前と所属を明かしてくれていた。この人がOttar Bjrnstad、私がそれから数年後に学位を取得した後、博士研究員として共同研究をすることになる個体群生態学者である。長期データを扱った数理モデルに興味を持ちはじめた私は、彼の研究に関心を抱いていたので大変幸運だった。

行き先を決める前に、彼にメールを出してペンシルバニア州立大学の研究室を訪問した。それはちょうどハロウィンの時期で、街はお祭り、浮かれた雰囲気だった。私も無理矢理仮装させられ、長靴下のピッピとしてエルビス・プレスリー扮したOttarと一緒にパーティに参加した。そこで、蝋燭に照らされた薄暗い机でアメリカ流コックリさん[†]による占いをやっているのを見つけた。「Will Akiko come to PennState?」と誰かが質問をすると、硬貨がゆっくりと動いてYESと答えた。これで私の行き先は決まった。幸い、JPSP博士研究員の採択通知をいただき予算も確保できた。あとは運転免許!と意気込み、私は学位論文を書きながら自動車学校に通い真新しい運転免許証を手にもアメリカに旅立つことになる。

思い返すと、将来日本で就職できるのか、という切実な問題をその頃の私はほとんど考えていなかった。いくつかの国内公募へ応募したが、どれも不採択だったという経験はD3の頃にした。ここで前途多難な將

*昨年には、東南アジアの熱帯雨林に35mの足場を建て長期モニタリングを開始した。

[†]Table-turningと呼ばれこちらが元祖である。

来を思い描き不安を感じることもあったと思うが、それよりも日本以外の外国を知らないで研究者になることのほうが、何故か私にはよほど不安に思えた。実際留学すると想像以上に大変な事が多くあったが、それよりも何倍もの素晴らしいこと、今の人生を豊かにしてくれる出来事が待っていた[‡]。

一つの出会いを紹介したい。私はプリンストン大学にも博士研究員として2年間滞在した。プリンストンでは、英語を母国語としない外国人のためのチューター制度がある。退職された年配の方がボランティアで受け持ってくださいののだが、私はそこで白髪の老紳士 Rusty と出会った。週に1度、森に囲まれた彼の自宅で研究、文化、宗教など本当に様々な事を話した。彼は元CIA職員であり、戦時中は彼のみが知る核ミサイル発射ボタンが存在していたとも聞くほど、優秀な頭脳の持ち主だった。戦時中はグアム島で沖縄攻略に向けて待機し、もう少しの所で沖縄戦に彼も参画するところだったようだが、途中で終戦を迎え帰国したという。その彼がある日、涙目で「すまなかった、はだしのゲンを読んでわかったよ*」と話してきたのである。まだ過半数が原爆投下を肯定しているアメリカである。彼は「それは誤りだった」と私に謝ってくれたのだ。そんなことを私に言われても、と思ったが彼の気持ちが伝わってきて二人で頬を涙で濡らした黄昏であった。これは、自分と立場の違う相手との真の交流とは何か、を私に教えてくれた。日本国内にいては、もしかしたらずっとわからない感覚だったかもしれない[†]。

こんな思い出もある。ある秋の日、プリンストンにいる私を、巖佐先生が訪問してくださった。大学からプリンストン高等研究所まで一緒に散歩をしながら、種子散布や多種共存の話、カエデはマスティングをしないのは何故か、を話していた。プリンストン高等研究所を取り囲む森に入ると、全てが秋色だった。頭の上にはカエデやナラ類の色鮮やかに染められた葉が風に揺れ、ハラハラと落ち葉になって足下の絨毯の厚みがまた少し増す。「綺麗ななあ、佐竹さんのお陰や」そう巖佐先生はおっしゃった。「え... なんで？」頭の上も足の下も、そして目の前の巖佐先生のコートも赤・赤・赤。まるで時が止まったように美しかった。私は今でもこのときのことを忘れない。

こうした私的な思い出も含めて、留学時代にかけてええの経験をとくさんすることができた。人生の探検だったように思う。

5. 就職先の選び方

プリンストン大学では、私がD2くらいの頃から準備をし始めていた、ヒトと自然との関わりを表現する数理モデルが形になりつつあり、ラトガーズ大学との共同研究も順調に進んだ。滞在期間も残り1年となった頃（学位取得後5年目にあたる）、就職活動を始めた。周囲のアメリカの友人は100を超える応募を出していたので、それに比べるとかなり少ないがノースカロライナ大学やハワイ大学などアメリカの大学も含めていくつものポジションに応募した。ほとんどが不採択であった。2つの研究機関がインタビューに呼んでくれ、待遇が良かったのがスイス連邦チューリヒ工科大学（ETH）のランチである水圏研究所 Eawag グループリーダーのポジションである。アメリカ以外の国を見てみたかった。また、研究所のある古都ルツェルンは、鐘の音が鳴り響き風光明媚でお伽の国のように美しかった。新しい人生、期待を胸にスイスへ旅立った。

欧州には、アメリカとは異なる研究者コミュニティがあった。チューリヒはもちろん、ローザンヌ、ドイツのベルリン、ライプツィヒにある大学、研究所を訪問し話をさせていただく機会を持つ度に、新しい方々と知り合った。中でも良かったのは、ローザンヌ工科大学（EPFL）で博士研究員をしていた物理学者と一緒に修士学生を指導しないかと誘ってくれたことだ。これがきっかけに、私はポルトガル人のアントニオくんを初めての学生として指導することになる。その他、分子生物学者との交流を通じて、開花時期を制御する分子機構に関わる研究に着手したのがこの頃である。移動中の電車の中でまだ慣れない開花遺伝子の名前は呪文のようであったが、論文を読み進めその面白さにドキドキした。生態学的に興味深い形質は、未だにその分子レベルでのメカニズムがわかっていないものが多い。しかし「開花タイミング」、適応度に直接的に影響する非常に重要な形質、においては分子レベルのメカニズムがまさに解明されつつあった。一斉開花の研究を発展させるためにも「次はこれだ！」と直感した。車窓から見える羊の群れを目で追いながら、志を強くした。

スイス（特にルツェルン）には独特の社会規範が存在することも知った。この保守的な社会規範は自由を好む私のやり方と何度も衝突し、心が折れそうになる。アメリカでは、目を瞑ると開けた輝く大地が頭に浮かんでいたのに、ルツェルンでは高い壁に囲まれた暗い部屋しか見えなかった[‡]。沈み行く精神状態を何とか上向きにしてくれたのは、音楽[§]とスノーボードで

[‡]海外留学体験に興味を持たれる方には、えころじすと世界（日本生態学会誌）が参考になるかもしれない。

*はだしのゲンは英訳され、「Barefoot Gen」として世界で読まれている。

[†]数年前、Rusty は帰らぬ人となった。

[‡]私が旧市街の城壁に面した家の屋根裏部屋に住んでいたことにも原因があるかもしれない。

[§]ルツェルンでは夏に伝統のある音楽祭が開かれる。また、チューリヒトーンハレ管弦楽団も素晴らしかった。

あった。しかし、冬期休暇を取得し嬉々としてツェルマットスキーリゾートへ出発しようとしていた矢先、チューリヒ近郊のスキー場で転倒し右肩を脱臼骨折という、人生最大の肉体的痛みを伴うアクシデントが生じた。腕とともに心もポキッと折れた。そうした事もあり、縁のあった北大のポジションへ応募し幸いにも採択されたので、研究所の方々には約1年間という短期間の滞在となり本当に申し訳なかったが異動することに決めた。札幌へ引っ越してからの私の生活は、右腕のリハビリから始まることになる。

6. 研究室運営の仕方

そういう経緯で札幌へ越して以来、本稿を執筆中の2013年3月で5年が過ぎた。今は右腕も普通に動き、スキーもしている。未熟な私は、研究室の運営にあたり多くの困難に直面しているが、学位を取得したばかりの頃に抱えていた漠然とした不安は、今はない。この理由は、限られた期間ではあったがアメリカとヨーロッパの両方で研究がどのように進められているかを体感し、私なりの理解が得られたとと思っているからである。私の理解を要約すると、「どの国の研究者も皆同じ人間」、という当たり前のことになる。恐れることはない。神様のように思っていた異国の大御所の方々であっても、幾度も国際試合に負け、「審判からのコメントに数日立ち直れない」と同じような弱みを吐かれる、共感できる存在なのだ。「科学に国境はない」とルイ・パスツールは言った。「しかし、科学者には祖国がある」これも有名な言葉である。自分の祖国で国境なき科学を志す後進を安心して育成するためには、私には一度国境を越えることが必要だったのだと思う。

今、何よりも感慨深く感じるのは、羊の群れを眺めながら誓ったこと、開花時期制御に関わる仕事が北大へ異動してから着実に実現されていることだ。JSTききがけから予算をいただけたことがきっかけで、私は子供の頃に戻った気がしている。数理モデルの開発と解析だけではなく、色々な方に教わりながら植物を育て野外と実験室でデータを取ることが純粹に楽しい。そして、これまで何度も失敗し時間がかかったが、オリジナルな発見ができたと思う。その成果がなかなか受け入れられずに孤独な時間を過ごしていただけに、会った事もない当分野の第一人者から共同研究の誘いが来たときは実に嬉しかった。「面白さをわかってくたさる人がいる」と知るのには、自然の秘密を発見することと同じくらい価値があるように思った。一方で、「マ

イノリティであり続けること」も常にオリジナルな研究を発信するために大切である。身につけないといけないのは、両者の間のバランス感覚である。

私が大学院生の頃に聞いた「学生が卒業する度に寂しい気持ちになるんや」と少ししょんぼりした顔でおっしゃった巖佐先生の言葉の意味が、今はとても身に染みる。そして、母親の料理の味付けを真似するように、巖佐先生の研究室運営の仕方を無意識に真似しようとしている自分に気付く。今から半年前、巖佐先生の先生でおられた寺本英先生（京都大学教授）はどのようなお考えの持ち主であったか知りたくて、「寺本先生の思い出：寺本先生追悼文集」をお借りして拝読した。学問のなかで自称浮気性の寺本先生は、統計物理、生物物理を放浪された後に数理生物学、なかでも数理生態学という住所に10年以上居心地良く住みつかれることになったそうである。寄せられた思い出の文章をみると、私が学生の頃からお世話になった数理生物学会の方々からの言葉が並んでいる。日本数理生物学会の雰囲気凝縮されているように思われるとともに、時代とともに複数の分野にまたがって脈々と流れる数理生物学という川のささやかな一部として現在の自分があるように感じた。この度の受賞は、こうした思いもあり数理生物学会の皆様にご心より感謝する次第である。

7. おわりに

細分化や専門化が益々進みつつある現在の学術世界において、分子から生態系、そして人間社会までを対象にする数理生物学は、学問の境界を越えた深淵な何か（生命の本質と言えるだろうか）に迫る可能性を秘めていると私は思っている。また、仕事の効率性とスピードが要求され時間に余裕のない現代の研究の世界であっても、最も大事な研究を楽しむ心を忘れずにホモ・ルーデンスとして生きる方々が、数理生物学会の中には非常に多いのではないかと思う。本稿では、数理生物といても「生物」が強調された私的な文章となってしまったが、こうした研究スタイルも懐の広い数理生物学会は受け入れてくださることと信じている。

実は、岡山大学で行われた受賞講演の会場には、実の母がいた。講演を聞いて「あちゃん、大人になったんやねえ」ともういい歳をした私に言ってくれた。未だマイノリティである女性研究者として生きる道を選びここまで歩んでくることができたのは、母のリベラルな考え方と教育方針のお陰である。いつも見守ってくれていることに感謝したい。

【特集】

2012年度卒業論文・修士論文・博士論文

卒業論文

井上美香 広島大学 理学部 数学科

教育投資に対する親の意識の世代間遷移ダイナミクスモデル (Mathematical model on generational transition of parents' attitude for educational investment)

親は子のために学校や学校外での教育への投資を行うが、その教育投資の家庭における重要度に対する意識にはばらつきがある。本研究では、教育投資に関するそのような意識の社会における分布について、伝達子(ミーム)の概念を用いて、世代間の意識の関係を「伝達」として扱い、集団遺伝学のモデリングに倣った数理モデルを構築し、親の意識分布の推移を理論的に考察した。その結果、意識分布が定常な状態に収束する場合と、周期的な変動状態に収束する場合が現れ、それらの示唆する社会的状況についての解釈を試みた。

池田裕宜 九州大学 理学部 生物学科 数理生物学研究室

感染初期におけるウイルス動態の近似と細胞性ウイルス抑制因子の影響の数理的解析

ウイルス動態を記述する一般的な数理モデルでは、感染初期のウイルス動態を詳細に定量できないことが多い。そこで、感染初期におけるウイルス動態の近似式を数理モデルから導出し、少ない実験データから重要なパラメータを推定する手法を開発した。ヒト化マウスに野生型 HIV-1 と Vpu 欠損型 HIV-1 をそれぞれ感染させ、その実験データから初期の感染動態を定量し、ヒト化マウス生体内での HIV-1 感染における tetherin と Vpu の影響を解析した。

大熊雄太 広島大学 理学部 数学科

待ち受け型捕食者の縄張りサイズ分布に関する数理モデル (Mathematical model for the territory size distribution of sit-and-waiting type predator)

餌個体を待ち受けるための縄張りを形成する待ち受け型捕食者の縄張りサイズについて、縄張り間相互作用

も考慮した数理モデルを構成し、解析した。その結果、一個体がとる縄張りの最適サイズは、相互作用の強さについて、単調減少であることが示された。縄張り間の相互作用の強さを表すパラメータを陽に含む最適縄張りサイズが導出できたので、数学的結果をさらに拡張して、観測される縄張りサイズ分布について検討することが引き続き課題である。

並木晃一 大阪電気通信大学 工学部 応用化学科

大飯原子力発電所事故による放射性物質の拡散予測—セルオートマトン法によるシミュレーション研究—

セルオートマトン法により、放射性物質の拡散現象シミュレーションを行った。冬の日(北風 4.8m/s)に大飯原子力発電所で事故が起き、放射性物質が放出されたと考えた。山脈を考慮した場合、谷筋に沿って放射性物質が流れることがわかった。

村松拓哉 広島大学 理学部 数学科

集団内の人間関係における好き嫌い感情の遷移ダイナミクスに関する数理モデル (Mathematical model for love-hate dynamics of human relationship in a community)

2人の人間どうしの好き嫌い感情の時間変動に関する数理モデルを解析した。感情のレベルの遷移ダイナミクスに、外部(第三者)からもたらされる噂などの付加的な情報の影響を導入した数理モデルを構築し、外部からの情報の影響がなければ、互いに中庸な気持ちに陥る条件下において、外部からの情報の影響による平衡状態の変性について、数値計算を用いて検討したところ、2周期定常状態やカオス変動に陥ることが示された。

松元大輝, 水田直希 大阪電気通信大学 工学部 応用化学科

防災を目指した十字路口における人の流れ制御と障害物—セルオートマトン法によるシミュレーション研究—

セルオートマトン法により十字路口における人の流れシミュレーションを行った。十字路口は人が詰り易いが、人の流れが衝突しないように予め入口を分けたり、障害物を上手く置くことで人が流れ易くなった。

森川貴文 大阪電気通信大学 工学部 応用化学科

† 掲載されている論文のより詳しい要旨は、JSMB Newsletter No.70 Supplement (pdf版のみ発行)として日本数理生物学会ホームページにアップロードされ、公開される予定です。

伝染病の感染拡大研究：セルオートマトン法によるシミュレーションと反応速度論解析

A(感染者) → B(抗体有り健康) → C(抗体無し健康) → A(感染者) を繰り返す反応系についてセルオートマトン法によるシミュレーションを行った。抗体を失う (B → C に変化する) 確率について確率がゼロの場合 (水疱瘡), 確率が小さい場合 (麻疹), 確率が大きい場合 (インフルエンザ) を考えた。確率が小さい場合 (麻疹), 感染者数が振動し, 確率を小さくすると感染者数増減の周期が長くなることがわかった。

山口哲朗 大阪電気通信大学 工学部 応用化学科

都市火災 (寝屋川市) における駐車車両効果と防災—セルオートマトン法によるシミュレーション研究—

セルオートマトン法を用いて都市火災のシミュレーションを行った。幅の広い道路は, 延焼をくい止めることが知られているが, 駐車車両があると道路を越えて延焼してしまうことを寝屋川市を例に示した。

修士論文

内之宮光紀 九州大学 システム生命科学府 博士前期課程 数理生物学研究室

種内における競争と協力の進化ゲーム：穿孔性昆虫と細胞性粘菌の数理モデル

穿孔性昆虫と細胞性粘菌をモデルとして種内相互作用が進化に及ぼす影響について理論的な研究を行った。穿孔性昆虫が木に穴を掘る行動は, 成虫と幼虫の間での利益の対立を考慮することで良く説明でき, 木の防御物質や兄弟間の競争が昆虫の行動の進化に大きく影響することを示した。細胞性粘菌の数理モデルでは利他行動に関わる分子を考慮し, 他の系統と混ざる場合と混ざらない場合では分子の分泌や感受性の進化が異なることを示した。

織田奈津季 奈良女子大学大学院 人間文化研究科 情報科学専攻

連続空間における個体ベース空間個体群動態と進化動態モデル

従来の個体群動態モデルの多くは観測結果に定性的に一致するように作られたモデルとしてトップダウン的に導入されていた。本研究は個体レベルの相互作用からボトムアップ的に個体群動態モデルを導出することを目的とする。また資源利用係数などの適応的形質のパラメータの進化に注目し, 個体ベースの進化動態の解析を行った。ある条件下では形質が進化的に分岐し,

動的共存が可能となることが明らかになった。

栗村朋 京都大学理学研究科 物理学・宇宙物理学専攻

直流電場によって駆動されるマイクロ液滴の周期運動：空間スケール依存性

生物には μm スケールのモーターがあるが, 人工物ではそれに相当するものはまだ作られていない。近年, 油相中に界面活性剤で安定化した μm スケールの水滴は直線上に配置された電極間において振動運動を示すことが報告されている。本研究では, この実験系のサイズダウンの効果を調べた。サイズダウンにより数 V の電圧のもとで自律的な振動運動 (実空間での limit cycle) が生じること, さらに, 実験で得られた振動運動を, 簡略化した常微分方程式で再現することができた。このマイクロ系での振動運動は, ノイズを付加することにより安定化されることが実験で明らかとなった。

小泉吉輝 九州大学大学院 システム生命科学府 数理生物学研究室

Mathematical Study of the Role of Delta/Notch Lateral Inhibition during Primary Branching of Drosophila Trachea Development

様々な発現現象において, 細胞間の側方抑制は普遍的に見られているが, その存在意義については分かっている。本論文では, ハエの呼吸器官の分岐形成において, 上皮細胞が 2 種類の細胞へ分化する過程に着目し, 細胞間の側方抑制の性質を定量的に検証した。その結果, 1) 側方抑制がある場合, 外部からの化学物質の濃度勾配に変動が起こっても, 細胞の個数と配置は変化しないこと, 2) 他の抑制系 (自己抑制系) と比べ, 側方抑制により細胞間の化学物質の濃度差がより広がること, を明らかにした。

五島祐樹 東大数理

慢性骨髄性白血病 (CML) の再発予測に関する数理モデルとその解析

私は修士論文において癌幹細胞増殖の数理モデルを立て, そのモデルを慢性骨髄性白血病 (CML) の再発予測に応用する研究を行いました。正常な幹細胞と同様に癌幹細胞にも分裂期と休止期という 2 つの状態があることに注目し, その 2 つの状態での滞在時間を考慮したモデルを考案しました。そして各患者のデータから R_0 という指標の値を計算し, 1 との大小を比べれば再発の有無を決定できることを示しました。

田邊奨馬 東大・情報理工

Indirect Reciprocity with Trinary Reputations

同じ相手と繰り返しやり取りをしない状況での協力行動のメカニズムに、間接互惠性がある。間接互惠性の理論研究では、評判が2値であるモデルが使われることが多い。本研究では、現実世界での評判が多値である可能性を考慮し、3値評判モデルの解析を行った。進化ゲーム理論による集団の安定性解析の結果、3値評判モデルでの協力行動が安定解となるための条件を特定した。特に、image scoring という社会規範が機能する可能性について、詳細に議論した。

野村 壘 明治大学・先端数理科学研究科

文化進化の格子モデルによる解析

本研究の目的は、社会学習者と個体学習者のみが存在する集団中にそれぞれの学習者をどのような空間分布で配置したときに、文化レベルが高くなるのかを調査することである。今回は空間分布がランダム型、スクウェア型、チェッカー型の3パターンのシミュレーションを実施した。その結果、空間一様モデルと空間格子モデルの違いを明らかにすることができ、文化レベルが空間一様な場合よりも高くなる分布、低くなる分布の特徴を示せた。

三浦佳南 東京工業大学大学院 社会理工学研究科

環境攪乱下でのアリのコロニーの拡散に伴うコロニー間競争について

生物では集団の一部が他の場所へ移動する。先行研究では、環境攪乱が存在する状況では長距離移動が進化的・生態的に有利になっているという。一方、攪乱下でも集団から分離後に元の集団の近くに移動する生物もいる。本研究では短距離移動が有利になる条件を探るため、集団規模依存の生存率を用い、集団の一部が分離するときの分割比と移動距離のトレードオフを考慮したモデルを構築し、集団間での直接的な競争の比較検討を行った。

三澤美香子 埼玉大学大学院 教育学研究科

ガン血管新生の数理モデルに関する平均原理

本研究は確率微分方程式という数学的道具に基づいてガンの血管新生に関する数理モデルを提案し、確率モデル論の生命科学への応用を目指す、数理生物学的手法に基づく理論研究である。提案した数理モデルの長時間漸近挙動について研究し、確率生物系としての平均原理を導出し、併せてモデルのゆらぎ解析も行った。数理的にはガン血管新生の先端部位のダイナミクスを記述する確率過程の極限定理という意味合いがある。

横山明 東京工業大学大学院 社会理工学研究科 価値システム専攻

評判に基づく集団形成と協力の進化

もし集団のメンバーを取捨選択するなら、フリーライダーを出来る限り排除したいと考えるだろう。また、所属する集団が選ぶなら、協力者が多い集団に所属したいと考えるであろう。本論文では、集団を形成する際の意思決定が集団の協力率に与える影響を検証する。結果として、(1) 集団がゲーム参加者の取捨選択を行う事が協力率を上昇させるためには重要である、(2) メンバーを取捨選択するときの判断基準によって協力率は影響を受け、他者への評価が厳しい基準の方が緩い基準よりも協力を促す事を示した。

博士論文

國谷紀良 東京大学大学院 数理科学研究科

Mathematical Analysis for Epidemic Models with Heterogeneity (非均質性を備える様々な感染症モデルの数理的解析)

本論文では、性別や年齢の別などの非均質性を考慮に入れた感染症モデルとして、多集団SVIRモデル、年齢構造化SIRモデル、非自律系SEIRSモデル、周期系年齢構造化SISモデルを構築し、それらの数学的性質を解析した。特に、基本再生産数 R_0 の導出と、その値が感染人口密度を表す解の挙動に与える影響に焦点を当て、各平衡解の存在、一意性、安定性などに関する様々な数学的結果を得た。主定理の証明には、力学系理論、グラフ理論、関数解析的手法を主に利用した。

関根亮二 東京工業大学 総合理工学研究科 知能システム科学専攻

細胞種多様化のための人工遺伝子回路の設計と制御

本論文は組織工学において重要な要素技術となる、細胞種比率が制御可能な細胞種多様化機能を実現する人工遺伝子回路の設計について論じる。一連の研究では、大腸菌への実装により設計した単純な人工遺伝子回路の妥当性を示し、単純な回路の機能を拡張するための新規回路の設計および計算機シミュレーションによる回路設計の評価を行った。本論文ではこれらの研究成果に加え、細胞種多様化機能とその他の要素技術との融合による組織工学の発展性について論じる。

立木佑弥 九州大学大学院 システム生命科学府 システム生命科学専攻 数理生物学研究室

Evolutionary Ecology of Synchronized and Variable Reproduction in Trees

森林性樹木の多くは大きな変動を持った繁殖動態を示

す。例えばブナ林では数年に一度、各個体が同期的に繁殖し、それ以外の年にはほとんど繁殖しない。本論では、このような繁殖動態の進化条件について、カオス結合系の一つである資源収支モデルを用いて解析した。その結果、生産された種子の芽生えが林床でも長期間生存する事で、非繁殖年に種子を生産しないコストが補償され、受粉効率や被食回避などの利点により豊凶が進化しうることを示した。

別所和博 九州大学 システム生命科学府

Theoretical study of marine macroalgal life cycle as an adaptation to seasonal environment (海産大型藻類生活環の季節適応に関する理論的研究)

海藻の多くは、配偶体（半数体世代）と孢子体（二倍体世代）が独立した藻体を持ち、それらが減数分裂と接合で世代交代をする。その世代交代（生活環）パターンは大きく分けると、配偶体が大型化して孢子体が微視的になるグループ、両方の世代がほぼ同じ形と大きさになるグループ、孢子体が大型化して配偶体が微視

的になるグループに分類できる。本研究では、これら大型藻類の生活環を最適生活史モデル、個体群動態モデルから理解する理論的研究を行った。

Joung-Hun Lee Kyushu Univ.

Theoretical Study of Coupled Social and Ecological Dynamics for Ecosystem Management and Biodiversity Conservation

Most ecosystems on the Earth are strongly affected by diverse human activities. As a result, for achieving successful ecosystem management and biodiversity conservation, we need to consider social, economic, and cultural aspects of human society. In this thesis, I study key elements of coupled social ecological dynamics, aiming to provide understanding of the whole system and sometimes to give policy recommendation for natural resource management through three different examples.

平成 24 年度京都大学数理解析研究所共同利用研究集会
「第 9 回生物数学の理論とその応用」
Theory of Biomathematics and Its Applications IX
報告記

佐藤一憲*

平成 24 年 11 月 13 日(火)から 16 日(金)までの 5 日間にわたって開催された表題の研究集会は、数理生物学の恒例行事となっていて、今回で 9 回目を数えます。ホームページにもありますように、この集会では、生態学、疫学、生命科学などの「生物」に関連した分野の様々な数理的諸問題について、力学系や非線形解析による数学的研究と、数理モデリングや数値シミュレーションの手法を用いた研究の発展と融合を目指し、研究交流・討論を行なうことを目的としています。開催期間中に合計で 66 名の方々にご参加いただきました。

今回の集会では、重定南奈子先生に特別講演をお願いしました。空間生態学の先駆けである反応拡散方程式のモデルによって、生物の侵入と伝播のさまざまな問題を解決されてきた重定先生のお名前を知らない人はいないでしょう。先生には「不均質環境における侵入生物の進行波：拡散、走性、個体群圧力の効果」と題するご講演をいただきました。先生の最新の研究成果を含めてお話しいただきましたが、これまでの不均質環境における生物の侵入の研究もわかりやすくレビューしていただきました。その過程で、数理生物学から出てきた問題が数学者の興味も引きつけて解決されてきたことは、まさに学問が学際的に発展していく、とてもエキサイティングな歴史的事例だと思いました。

また、28 件の一般講演と、2 つのミニシンポジウムが行われました。一般講演の内容は実に多岐にわたっていますので、参加者が聴きやすいように、できるだ

*静岡大学大学院工学研究科

け同じようなテーマの講演が連続しているように工夫できればと考えていました。しかし、講演者のご都合もありますし、何よりも代表者の理解不足のために、なかなか参加者すべての方に満足していただけるようなプログラムを組めなかったことを反省しています。

一般講演では、江夏洋一さん、佐々木徹さん、中岡慎治さん、中桐齊之さん、八島健太さん、守田智さんに、それぞれ数件ずつの講演の座長をしていただきました。各講演に対して、会場あるいは座長から、活発な議論をいただきました。

また、1 つめのミニシンポジウムとして、梶原毅さんには「リヤプノフの方法とその応用」を企画していただきました。4 件の講演によって、数理生物学に現れる代表的なモデルについて、リヤプノフ（汎）関数の最先端の構成方法を学べる良い機会になったと思います。2 つめのミニシンポジウムは、代表者が企画した「生態学における空間構造の果たす役割」でした。空間構造の入った基礎的なモデルの解析から、野外データに適用することを意識した応用的なモデルの紹介まで、空間生態学の代表的な話題を幅広く講演していただきました。

今年度も、この集会の講究録が出版される予定です。講演内容を詳しく知りたい方は、そちらをご覧ください。

最後になりましたが、本集会にご講演・ご参加いただきました皆様には、この場をお借りして、改めて感謝申し上げます。

【特集：パンデミック】

インフルエンザウイルスの系統樹の樹形の謎

佐々木 顕*

1. はじめに

インフルエンザは、毎年全世界で多数の感染者や死者をだす、人類史上最もやっかいな伝染病のひとつと言えるだろう。その病原体はインフルエンザウイルス（パラミクソウイルス科のマイナス鎖RNAウイルス）であるが、そのタイプには大きく分けてA型とB型とがあり（C型もあるが大流行は起こさない）、最近の流行はA香港型(H3N2)、Aロシア型(H1N1)、B型のうちのどれか、あるいは複数によって起きている。インフルエンザウイルスは、地球の生命史上、おそらく最も進化の早い生物のひとつであると思われる。そもそもRNAをゲノムに持つRNAウイルスは、我々のような真核生物の100万倍ほど早く進化する（従って、インフルエンザウイルスにとって、スペイン風邪が流行した今からほぼ100年前は、我々の進化の時間スケールからすると1億年前に匹敵する）。これは単にRNA複製のエラー率が高いことが一因であるが、インフルエンザウイルスの場合、宿主の獲得免疫と激しく競い合う宿命をもつため、その進化の早さはRNAウイルスの中でも際立っている。たとえばA香港型が抗原シフトで登場した1968年から30年間の間に、インフルエンザウイルスの表面抗原ヘマグルチニンのあるアミノ酸座位には、4回も置換が起きているほどだ。

こんなにも進化の早い病原体に対抗しなければならぬ宿主の免疫系こそ、いい迷惑である。同じRNAウイルスでも、麻疹ウイルスに対しては、一度自然感染して免疫ができれば、あるいは一度ワクチンを接種すれば十分である（実際には複数回接種が推奨されているが、これは麻疹ウイルスの抗原が進化するからではなく、抗体価を強化するためである）。しかし、インフルエンザウイルスに関しては、たとえ今年感染を受けて、しっかりと免疫ができたとしても、翌年あるいはそれ以降にやってくる株は、がらりと装いを変えてくるので、効果がないのである（だから、人は何度もインフルエンザに罹るし、ワクチン接種も、もし受けることを選ぶとすれば、毎年受ける必要がある）。ここでは、このインフルエンザウイルスの抗原の進化に

関する数理モデルを紹介する。

インフルエンザウイルスの急速な進化は、宿主免疫応答からのエスケープすることがその駆動力である。免疫からのエスケープはウイルスの進化を加速するとともに、必然的に多様化も促進するはずだ（ある抗原型を持つウイルスが多数派になれば免疫系の集中砲火をあびるので、少数派が有利になるから）。ところが、インフルエンザA型ウイルスの系統樹は、枝分かれの非常に少ない単純な樹形をしている*。これはインフルエンザウイルス進化の最大の謎のひとつと言えよう。我々は、このパラドックスを、宿主集団での毎年のインフルエンザ株の流行動態と、流行前後の宿主獲得免疫構造の変化、そしてウイルスの抗原遺伝子の突然変異体の出現と定着・野生株の絶滅というウイルス擬種分布の進化動態とを結合したモデルで解析してきた。以下にその概略を紹介したい。

2. 抗原ドリフトと宿主免疫の動態

2.1 感染動態

まずは、標準的な疫学モデルから話を始める。というのも、後で見ると、これがウイルス系統樹動態の基礎になるからだ。感染者のいない集団に、ひとりの感染者が導入されたのち、流行が拡大し、終息するまでの動態は、単純で標準的な疫学動態で記述できる。すなわち、 S を感受性個体の割合、 I を感染個体の割合、 R を回復して免疫を持つ個体の割合とすると、その時間変化は以下の微分方程式で記述できる

$$\dot{S} = -\beta SI \quad (1)$$

$$\dot{I} = \beta SI - \gamma I, \quad (2)$$

定義より $R = 1 - S - I$ である。ここでドットは時間微分を表し、 β は感染率、 γ は回復率 ($1/\gamma$ が平均感染期間) である。以下のことはよく知られている [1,2]。病原体の基本増殖率 $R_0 = \beta S(0)/\gamma = \beta/\gamma$ が1を越えるかどうか、伝染病が流行するか、しないかの境目であ

*A香港型は側枝がほとんど剪定された幹のみの系統樹、Aロシア型とB型は数本の主枝（B型では山形株とVictoria株）以外の側枝が切り落とされた単純な形をしているのに対し、大流行を起こさないC型は多数の枝を繁茂させた複雑な系統樹を示す。

る。流行が終わったときに感染を受けた人の割合（最終流行規模） $\psi = 1 - S(\infty)/S(0)$ は $\psi = 1 - \exp(-R_0\psi)$ の根として求まる（カーマック・マッケンドリックがやったように $dI/dS = -1 + \beta/(\gamma S)$ を解けば良い）。これらの結果が、以降のインフルエンザ抗原連続変異モデルの出発点になる。

2.2 直線的な系統樹の上の抗原連続変異モデル

インフルエンザウイルスの系統樹がおおきな枝分れない直線状であることを説明するために、Andreasen and Sasaki[3] は、まずこの説明すべき事実、つまりウイルスの抗原遺伝子が、直線状の系統樹上で一定速度で変異を蓄積させることを**仮定**したモデルを作り、そのモデルの解析を通じて、同じ年に複数の株が定着することで系統樹が枝分かれして、直線状の系統樹が壊される条件を探る（それが分かれば、逆にインフルエンザウイルスのような直線状の系統樹が保たれる条件も分かる）という戦略を採用した。

具体的にモデルの構造を説明しよう。毎年、前年から抗原性が一定の程度（抗原間の相違度 $d = \text{一定}$ ）ずれた突然変異体が宿主集団に到着すると仮定する。ウイルスの感染力や感染期間は、もし宿主集団の感受性の度合いが同じなら、毎年同等であるとする。その新ウイルス株が流行できるかどうか、また流行できたとしてその規模は、宿主集団が新株に対してどの程度の免疫力をもっているかによって変わる。そして、その年のウイルスの流行が、宿主集団の免疫構造を変え、翌年のウイルス株の定着に影響するであろう。つまり、毎年、前の年から同じだけ変異したウイルスがやってくるという「周期的な外部刺激」を与えたときに、宿主集団の免疫構造がどう時間変化し、どのような平衡状態に達するかをモデル化し、解析する必要がある。

2.3 交差免疫

この問題において、中心的な役割を果たすのは交差免疫である。あるウイルス株に感染を受け回復した宿主は、同じウイルス株には感染しない。これが**免疫**であり、だから翌年も流行を起こすことのできるウイルス株は、免疫が効かないほど離れた抗原性をもつものでなければならない。感染した株だけではなく、それに近い株に対しても免疫を持つことを**交差免疫**という。交差免疫の程度は株間の免疫的距離により連続的に変わる。ここでは、すでに感染を受け、免疫をもつウイルス株から、抗原性の距離が d だけ離れたウイルス株が再感染した時のウイルス産出の相対量（相対感染力）を

$$\sigma_d = 1 - a^d \quad (0 \leq a \leq 1) \quad (3)$$

と仮定する。ここで1年間のウイルスの変異の程度が $d = 1$ になるように距離をあらかじめスケールしておくことにする。相対感染力は d の単調増加関数で、 $d_{50} = \log 2 / \log(1/a) \approx 0.7 / (1 - a)$ ($a \approx 1$ のとき) が

交差免疫が 50% まで低下するために必要な距離である。ウイルスが全く同じ抗原性を持てば ($d = 0$)、再感染は起きないし ($\sigma = 0$)、抗原性が無限に離れていけば ($d = \infty$)、初感染と同じだけウイルスが産出される ($\sigma = 1$)。この交差免疫の効く幅 d_{50} は、ウイルスの抗原進化を律する極めて重要なパラメータである [4]。

ある宿主が過去に複数のウイルス株に感染している場合には、新株により近い方が交差免疫の程度を決めるとする。例えば、ある宿主個体が2年前と5年前にインフルエンザに罹っていたとすると、今年来たインフルエンザ株に対する相対感染力は、2年前の株からの交差免疫だけが効いて $\sigma_2 = 1 - a^2$ になる。

2.4 宿主免疫構造の時間変化

ウイルスの抗原変異が、枝分かれのない系統樹上で一定速度で蓄積すると仮定しているから、宿主集団のインフルエンザに対する免疫の状態は、最も最近にインフルエンザに罹ったのが何年前かで宿主を分類し、そのような宿主を数え上げることで分かる。 k 年前にインフルエンザに罹り、それ以降は罹っていない宿主の割合を S_k としよう。 $\sum_{k=0}^{\infty} S_k = 1$ であり、流行シーズンの始めには $S_0 = 0$ である。注目する年のなかでの時間を t で表し、流行シーズンの始め $t = 0$ に導入されたインフルエンザに対し、状態 S_k だった宿主が感染すると、感染力を持つ状態 I_k に変わるから、その時間変化は

$$\dot{S}_k = -AS_k, \quad (4)$$

$$\dot{I}_k = AS_k - \gamma I_k, \quad (5)$$

で記述される ($k = 0, 1, \dots$)。ここで $\Lambda(t) \equiv \sum_{k=0}^{\infty} \beta \sigma_k I_k(t)$ は、感受性個体が感染を受ける率（感染力, force of infection）で、集団中に放出されるウイルス粒子数に比例している。前述したように、宿主の過去の感染履歴 (k の違い) によって感染した際のウイルス粒子産生数が変わる効果は σ_k に組み込まれている。

温帯のインフルエンザでは、伝染病が蔓延する時期は1年のうちで比較的短いので、翌年の流行時期の前に、今年の流行は完全に収まると考えて良い。そこで式(5)で $t \rightarrow \infty$ に飛ばして、各クラス k の宿主のうち、このシーズンに感染を受けた者、受けなかった者の数を求めれば、翌年の流行前の宿主環境が決まる。

これは多数のクラスに属する宿主の流行動態 (multiscale infection dynamics) であり、解析が難しそうに見えるが*、以下の2つの量、宿主集団の潜在的な

*このように劇的に簡単になるのは、交差免疫を感染個体からの**感染力**に導入するというAndreasenとFergusonの一派に伝わる秘術的な仮定のおかげであり、もし生物学的には同程度に妥当に見える、感染の際の**感受性**に交差免疫を入れたりすると、解析的取り扱いにはほぼ絶望的になる。なお、感受性に交差免疫を

感染力 $Q = \sum_{k=0}^{\infty} \sigma_k S_k$ と、ウイルスの実際の感染力 $\Lambda = \beta \sum_{k=0}^{\infty} \sigma_k I_k$ を考えると、 Q と Λ だけで閉じた動態になる：

$$\dot{Q} = \sum_{k=0}^{\infty} \sigma_k \dot{S}_k = -\Lambda Q, \quad (6)$$

$$\dot{\Lambda} = \beta \sum_{k=0}^{\infty} \sigma_k \dot{I}_k = \beta Q \Lambda - \gamma \Lambda \quad (7)$$

これは式 (1)-(2) と全く同じ形をしているので、最終流行規模 $\psi = 1 - Q(\infty)/Q(0) = 1 - S(\infty)/S(0)$ (ここで $S(t) = \sum_{k=0}^{\infty} S_k(t)$) は同様に

$$\psi = 1 - \exp(-R_0 q \psi) \quad (8)$$

から求まる。 $R_0 = \beta/\gamma$ は前に定義したように基本増殖率であり、 $q = Q(0)$ はシーズン当初の宿主集団の潜在的な相対感染力である。また、免疫の強さのクラスごとに感染を受ける人の割合は、 $dQ/dS_k = Q/S_k$ に注意すると、クラスによらず一定であることが分かる。なので、クラス k で感染を受けた人の集団全体のなかの割合は、 $\psi S_k(0)$ で与えられる。

これで翌年の流行シーズン初めの宿主の免疫構造 $S'_k(0)$ が決まる：

$$\begin{aligned} S'_0(0) &= 0, \\ S'_1(0) &= \psi, \\ S'_k(0) &= (1-\psi)S_{k-1}(0), \quad (k=2,3,\dots) \end{aligned} \quad (9)$$

この式の意味は以下のとおりである：シーズン初めなのでこの年のウイルスに感染している人はいない ($S'_0(0)=0$)。前年に感染した人はすべて、それまでの免疫履歴にかかわらず、今年に関しては1年前に感染した人のクラスに入る ($S'_1(0)=\psi$)。前年に感染しなかった $k-1$ クラスの人は、未感染期間が一年延びて今年にはクラス k となる。これで、シーズン始めの宿主集団の免疫構造 $\{S_k(0), k=0,1,\dots\}$ の、離散世代の動態 $\{S_k(0)\} \rightarrow \{S'_k(0)\}$ が定義された。ここで ψ は式 (8) で定まる $\psi = \psi(q)$ であり、 $q = Q(0)$ も $\{S_k(0)\}$ で定義されることに注意しよう。

2.5 ウイルスの抗原連続変異解の安定性

以上の準備をもとに、(9)式と交差免疫の距離依存性に関する仮定 (3) から、シーズン始めの宿主集団の潜在的な相対感染力 $q = Q(0)$ の経年変化に関する一次元マップ

$$q' = 1 - a + a(1 - \psi(q))q \quad (10)$$

が導かれる [3]。 $R_0 > 1$ であるとき、またそのときに限り、式 (10) の内部平衡点 $q^* (0 < q^* < 1)$ が安定である [3]。つまり、毎年、前年から一定距離離れたウイル

入れても、数値計算で確認する限り両者に定性的な違いはほとんどない

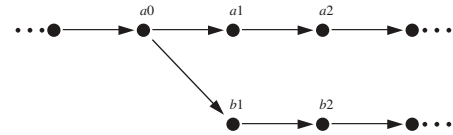


図1 ウイルスの抗原連続変異と分岐のモデル

スが流行し、翌年の株に対する交差免疫構造が一定に保たれる、抗原連続変異解が安定になる。

平衡状態 $s_k = S_k^*(0)$ は $k=1$ から始まる幾何分布

$$\begin{aligned} s_0 &= 0, \\ s_k &= (1-\psi)^{k-1} \psi, \quad (k=1,2,\dots) \end{aligned} \quad (11)$$

であたえられ、平衡状態での宿主集団の潜在的感染力 q は、交差免疫の定義 (3) を使って

$$q^* \equiv Q^*(0) = \sum_{k=0}^{\infty} \sigma_k s_k = \frac{1-a}{1-a+a\psi}$$

である。これを (8) に代入すると、平衡状態での最終流行規模 ψ は、

$$\psi = 1 - \exp\left[-R_0 \psi \frac{1-a}{1-a+a\psi}\right] \quad (12)$$

から定まる。

2.6 分岐の条件：遅れてきた株は定着できるか？

以上の抗原連続変異解の安定性は、毎年ひとつの株だけが導入されるという条件のもとでの安定性にすぎない。以下で述べるように、同じ年に、前年の流行株由来する複数の突然変異株が定着して系統樹が分岐しないかどうかを解析してはじめて、直線的な系統樹が維持できるかどうか分かる。

ある年の宿主集団に、二つのウイルス株 a, b が、この順で十分な時間間隔を空けて到着するとしよう。 a 株の流行が収まり、 b 株が導入される直前の宿主集団の免疫状態を考える。最後に感染したのが k 年前で、この年の a 株に感染しなかった者の割合 x_k および a 株に感染した者の割合 y_k は、 a 株流行の最終規模 ψ をつ

$$\begin{aligned} x_k &= (1-\psi)s_k = (1-\psi)^k \psi, \\ y_k &= \psi s_k = (1-\psi)^{k-1} \psi^2, \quad (k=1,2,\dots) \end{aligned} \quad (13)$$

と表される。免疫クラス k の宿主が b 株に感染したとき、それがこの年の最初の感染なので、相対感染力が $\sigma_k (< 1)$ に落ちるのは上述の通りである。しかし a 株に感染した免疫クラス k の宿主が b 株にも感染するとき、 $k \geq 2$ の免疫クラスの場合は、その宿主が過去に感染した株の中で b 株に最も近いのは、 k 年前に感染した株ではなく、 a 株になるから、相対感染力は σ_k ではなく、 $\sigma_2 (\leq \sigma_k)$ になる。したがって、 b 株に対する宿主集団の潜在的感染力は、式 (3) と (13) を代入して

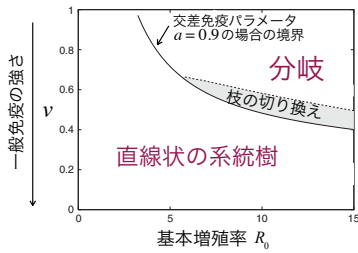


図2 基本増殖率 R_0 , 一般免疫の強さ v , 交差免疫の幅を与えたときの直線状系統樹が維持できる領域と分岐の起きる領域. グレーの領域では, 複数の株 a, b が定着した翌年に, 後発だった株 b が先に着くと a 株の枝が消滅することにより, 枝の切り換えが起こる.

$$p = \sum_{k=1}^{\infty} \sigma_k x_k + v \left(\sigma_1 y_1 + \sigma_2 \sum_{k=2}^{\infty} y_k \right) \\ = \frac{(1-\psi)(1-a)}{1-a+a\psi} + v(1-a)\psi(1+a(1-\psi)) \quad (14)$$

ここで v は一時的な一般免疫の程度を表すパラメータである. たとえば, インフルエンザウイルスが感染すると, 宿主のインターフェロン濃度が上昇し, 遠く離れたウイルス株でも再感染が難しくなる. この効果を表すパラメータが式 (14) の $v(0 \leq v \leq 1)$ で, どんな株であれ感染を受ければ, その年の間は他の株に再感染を受ける確率が一律に v に低下するとした.

これと (12) を用いれば, 遅れて来た b 株が定着できない条件 $R_0 p < 1$ をみたとすような, 基本増殖率 R_0 , 一般免疫の強さ $1-v$, 交差免疫の幅のパラメータ a の領域が決まる (図2). 基本増殖率 R_0 が1より大きくなるとウイルスは維持されないが, R_0 が分岐のための閾値 R_0^B を越えると, 最初の株 a の流行後に到着した b 株も定着でき, a 株と b 株両方の子孫が翌年以降も共存する*. 最初に到着した株だけが流行を起こし, 分岐を許さないためには, 基本増殖率が中程度 $1 < R_0 < R_0^B$ である必要がある. また交差免疫の幅が広いほど, また, 一般免疫の程度が強いほど, 分岐を起こさない基本増殖率の範囲が広がる. 以上の解析では, 同じ年の複数の株の導入時期は, 十分離れていると仮定したが, 複数の系統の流行時期の重なりが大きいほど, 分岐が起きやすくなることも分かっている [5].

3. 個体ベースモデルシミュレーション

以上の解析から, 基本増殖率や一般免疫力, 交差免疫の幅がある条件を満たせば, インフルエンザ A 型に特徴的な直線状の系統樹が維持されることが予測さ

*より正確には, 基本増殖率が分岐の閾値より大きく第2の閾値 R_0^H より小さいときには, 翌年に b 株の子孫の流行が先に起こると, a 株の子孫は流行できない. つまり, 主枝の変換が起こる. これは季節性インフルエンザの流行に関して経験的に知られていた先触れ波 (Herald wave) に対応すると考えている

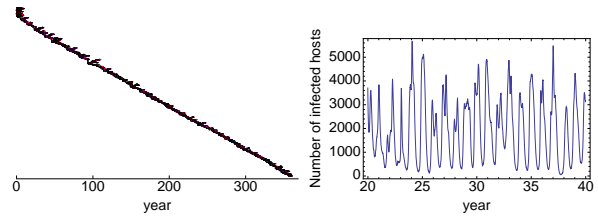


図3 個体ベースモデルシミュレーションの結果. 毎年の新しい株による流行が300年以上続くが, 同じ年のなかでは遺伝的多様性は低く, インフルエンザ A 型の進化に特徴的な直線状の系統樹が得られる. 宿主集団サイズ $N = 10^4$, 平均感染率 $\beta_0 = 10^{-2}$, 回復率 $\gamma = 25$, 宿主自然死亡率と出生率は $u = 0.02$ で, これらの率の単位は年あたり. 基本増殖率は $R_0 = \beta_0 N / (u + \gamma) \approx 5$, 感染あたりサイトあたりの突然変異率 $\mu = 5 \times 10^{-3}$, エピトープサイト数 $n = 10$, 重複感染は起こらず, 一時的な一般免疫はなく ($v = 1$), 交差免疫については, 1個の変異では不十分だが, 2個変わるとかなりエスケープの効果があるとした: $\sigma_k = 1 / (1 + \exp(-5(k-1.2)))$. 感染率の季節変動性は最低と最大で3倍の開きがある1年周期の正弦波 $\beta(t) = \beta_0(1 + \cos 2\pi t)$ とした.

れた. これを, 複数の抗原決定座位をもつウイルスと宿主の集団免疫と共進化するシミュレーションを行って再現することを試みた. ウイルスの抗原性としては $n = 10$ 個の決定座位における複対立遺伝子 (それぞれ0あるいは1) で決まる, つまり $2^n = 1024$ 種類の異なる抗原タイプを考える. 宿主個体は過去に感染し, 回復したすべてのウイルス株に対する免疫記憶を持ち, 侵入してきたウイルスの抗原タイプとハミング距離が最も近い過去の感染ウイルスによる免疫が, このウイルスに対する交差免疫の強さを決めるとした. 図3にシミュレーションで得られたウイルスの系統樹を示す.

おわりに

今回紹介したのは最近注目を集めているウイルスの系統動態 (philodynamics) の数理モデルの一例である. このような数理モデルにもとづくアプローチは, 流行株の予測, 強毒変異株出現のリスク, 薬剤耐性株の制御など, ウイルスの急速な進化をともしなう疫学的なテーマの探求に不可欠であり, 今後ますますモデルへの期待が高まってくると考えている.

参考文献

[1] 佐々木顕. 病原体の進化と疫学動態. **感染症の数理モデル**, pp268–304, 培風館 (2008)
 [2] 佐々木顕. 伝染病と流行. **岩波講座計算科学 6 計算と社会**, pp123–169, 岩波書店 (2012)
 [3] Andreasen V, Sasaki A, *Theor. Pop. Biol.* **70**: 164–173 (2006)
 [4] Haraguchi Y, Sasaki A, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **352**:11–20 (1997)
 [5] Omori R, Adams B, Sasaki A, *J. Theor. Biol.* **262**, 48–57 (2010).

【特集：パンデミック】

突然変異率操作による HIV-1 擬種集団の自壊誘導

原田耕治*

1. はじめに

現在のエイズ治療は、3種以上の抗 HIV 薬を組み合わせた多剤併用療法 (cART) が中心である。この治療法は、薬物耐性を抑制する点で有効である一方、いくつかの問題を抱えている。例えば、既に抗 HIV 薬に耐性を持つ患者に対しては、交叉耐性の問題もあり、効果的なウイルス抑制を期待できない点。また、抗 HIV 薬に副作用を呈する患者では、長期の服用が難しい点が挙げられる。このように cART で治療できない患者がいることから、cART 以外のいくつかの代替療法を用意しておくことが望ましい。この研究では、ウイルス抑制を目的とする cART と異なる考えに立った、エイズ代替療法の理論的基礎の確立を目指す。

HIV が「易変異性」であることは、Hahn らによって HIV-1 がエイズ患者から初めて分離されてまもなく報告された [1]。本研究が検討する代替療法では、この易変異性を逆手に取り、変異原により更なる変異を誘導することで HIV-1 擬種集団を自壊に導くことを考える。なお、変異原とはゲノムに変異を誘導する物質のことをいう。

本研究と同じアプローチにもとづく *in vitro* の研究として、Loeb らの実験 [2] がある。彼らは、変異原としてデオキシシチジン類似物 C* を使用し、この変異原存在下で、HIV-1 を CEM 細胞に感染させる継代実験において、9 から 24 継代の間に HIV-1 が感染能力を失い自壊に至ることを示した。デオキシシチジン類似物 C* による変異挿入機構は次のようなものである。HIV-1 逆転写酵素は sDNA(-) 合成の際、C と区別できずに C* を挿入し、sDNA(+) 合成時に C* のペアとして正しい G でなく、変異 A を挿入する。そしてこの変異が、最終的に HIV-1 の RNA(+) 合成時に変異を引き起こす。実際、自壊した HIV-1 の RNA(+) には G → A 変異が多数確認された。さらに、Loeb と Mullins は、変異原としてデオキシリボヌクレオシド類似物より、リボヌクレオシド類似物が、変異誘導の面で優れていることを指摘している [3]。

一方、理論研究では、Eigen が提案したエラー閾値理論が先駆的である [4]。この理論では、互いに変異し合

う自己複製子集団を用意し、変異率がある閾値を超えると、集団から適応度の最も高い野生型複製子が消失し、適応度の低い変異体が集団を形成することを証明した。これを Eigen は「擬種集団の自壊」と呼んでいる。この理論は、単純であるが故の高い応用性をもつ。しかしながら Manrubia らは、エラー閾値理論をウイルス感染ダイナミクスの研究に適用する際の問題点として、遺伝子型の冗長度、致死変異、感染複製プロセスなどのウイルス学的知見が考慮されていない点を挙げている [5]。

このような研究背景のもと、本論では、HIV-1 の感染複製プロセスを考慮した HIV-1 感染数理モデルを提案し、変異原による突然変異率操作による HIV-1 擬種集団の自壊ダイナミクスと、自壊に至る力学的条件を明らかにする。

2. HIV-1 感染数理モデル

2.1 表現型

HIV-1 の形質として感染能力の有無とウイルス産生率の高低を考慮する。感染能力がありウイルス産生率の高い(低い)HIV-1 を $V(v)$ とし、感染能力が欠如しているがウイルス産生率の高い(低い)HIV-1 を $D(d)$ と表す。つまり HIV-1 の表現型は、 V, v, D, d の 4 つであり、 V が野生型となる。なお、HIV-1 が感染能力を失う要因の一つとして、例えば CD4+ 標的細胞への吸着に必須な gp120 分子の変異が考えられる。

2.2 感染複製過程

図 1 は、HIV-1 が宿主細胞に感染後、変異、複製される過程を示している。未感染状態にあるフリーな HIV-1 は、その表現型によらず一定の割合 c で除去されるとする。一方、まだ HIV-1 が感染していない未感染細胞 (T) は、一定の割合 λ で骨髄から供給され、一定の割合 d で死んでいくとする。

$V(v)$ のフリーなウイルス粒子は、感染率 k で未感染細胞 T に吸着し、侵入する。細胞内に侵入したウイルスは、自身の RNA(+) を放出し、逆転写酵素により DNA へと変換される。しかしながら、この変換は逆転写酵素の転写エラー率が高いために、正確には行われない。このことを考慮し、ウイルス V の RNA(+) は、

*豊橋技術科学大学工学部情報・知能工学系

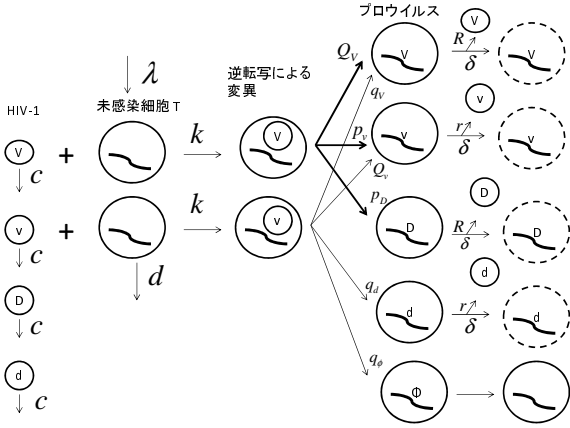


図1 HIV-1 感染複製過程

変異率 p_v, p_D で v または D のウイルス DNA に変換され、一方、ウイルス v の RNA(+) は、変異率 q_v, q_d で V または d のウイルス DNA に変換されるとする。変換されたウイルス DNA は、宿主細胞の DNA に組み込まれプロウイルスとなる (図1右から2列目)。また、ウイルス v の RNA(+) は、変異率 q_ϕ でプロウイルス化の条件を満足しないウイルス DNA ϕ となるとする。一方、フリーなウイルス D, d は、感染能力を持たないため、今述べた感染と変異の過程を考慮する必要はない。

$V(D)$ のプロウイルスを抱えた感染細胞は、寿命 $1/\delta$ を迎えるまでの間に R 個のウイルス粒子を放出するとし、また $v(d)$ のプロウイルスを抱えた感染細胞は、 R より少ない r 個のウイルスを放出するとする。

以上をふまえて、HIV-1 の感染複製過程を記述するロールモデル [6] を参照し、数理モデル化した。未感染細胞数を P_T で表すと、その時間変化は次の方程式で記述できる。

$$\frac{dP_T}{dt} = \lambda - dP_T - k(P_v + P_V)P_T + q_\phi k P_v P_T \quad (1)$$

一方、 V, v, D, d のプロウイルスが組み込まれた感染細胞数をそれぞれ、 P_V, P_v, P_D, P_d で表すと、それらの時間変化は次の4つの方程式で記述できる。

$$\frac{dP_{T_V}}{dt} = \{1 - (p_v + p_D)\} k P_V P_T + q_v k P_v P_T - \delta P_{T_V} \quad (2)$$

$$\frac{dP_{T_v}}{dt} = p_v k P_V P_T + \{1 - (q_v + q_d + q_\phi)\} k P_v P_T - \delta P_{T_v} \quad (3)$$

$$\frac{dP_{T_D}}{dt} = p_D k P_V P_T - \delta P_{T_D} \quad (4)$$

$$\frac{dP_{T_d}}{dt} = q_d k P_v P_T - \delta P_{T_d} \quad (5)$$

また、 V, v, D, d のフリーウイルス量をそれぞれ、 P_V, P_v, P_D, P_d と表すと、その時間変化は、それぞれ以下の方程式で記述できる。

$$\frac{dP_V}{dt} = R\delta P_{T_V} - k P_V P_T - c P_V \quad (6)$$

$$\frac{dP_v}{dt} = r\delta P_{T_v} - k P_v P_T - c P_v \quad (7)$$

$$\frac{dP_D}{dt} = R\delta P_{T_D} - c P_D \quad (8)$$

$$\frac{dP_d}{dt} = r\delta P_{T_d} - c P_d \quad (9)$$

最後に、変異原の作用の強さを表すパラメータ ϵ ($0 \leq \epsilon \leq 1$) をモデルに導入する。 ϵ は変異原の投与量を反映したパラメータである。変異原は、突然変異率を線形的に高めると仮定し、先の突然変異率、 $p_v, p_D, q_v, q_d, q_\phi$ を ϵ の関数として次のように定義する。

$$p_v(\epsilon) = p_v^0 + \epsilon \Delta p_v \quad (10)$$

$$p_D(\epsilon) = p_D^0 + \epsilon \Delta p_D \quad (11)$$

$$q_v(\epsilon) = q_v^0 + \epsilon \Delta q_v \quad (12)$$

$$q_d(\epsilon) = q_d^0 + \epsilon \Delta q_d \quad (13)$$

$$q_\phi(\epsilon) = q_\phi^0 + \epsilon \Delta q_\phi \quad (14)$$

ここで、 $p_v^0, p_D^0, q_v^0, q_d^0, q_\phi^0$ は、自然な突然変異率である。

3. 変異率操作による自壊ダイナミクス

3.1 HIV-1 擬種集団の自壊現象

ここでは、変異原の作用 ϵ を強めると、HIV-1 擬種集団が自壊することを示す。まず状態変数 \mathbf{P} を次のように定義する。

$$\mathbf{P} = (P_T, P_{T_V}, P_{T_v}, P_{T_D}, P_{T_d}, P_V, P_v, P_D, P_d) \quad (15)$$

また自壊状態を次のように定義する。

$$\mathbf{P}^* = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0\right) \quad (16)$$

なお、この自壊状態 \mathbf{P}^* は、常微分方程式 (1)-(9) の固定点でもある。シミュレーション実験では、HIV-1 の野生型 V が感染した細胞が1個存在する状態をシミュレーションの初期値とした。つまり、

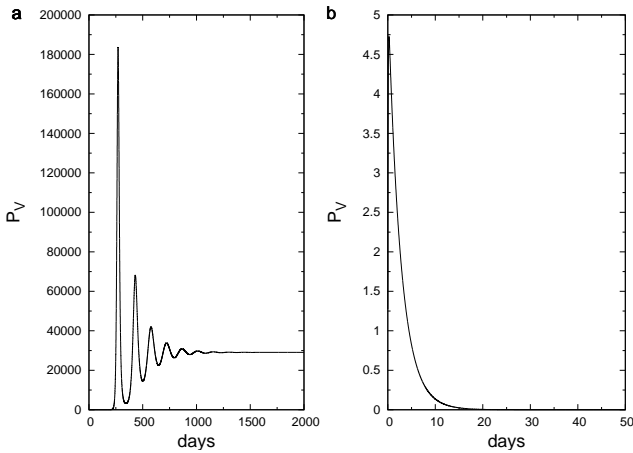
$$\mathbf{P}_0 = \left(\frac{\lambda}{d}, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0\right) \quad (17)$$

である。一方、使用したパラメータの値は表1にまとめた。ここで突然変異率の値は、文献 [7]、その他のモデルパラメータの値は、文献 [8] を参考に決定した。

図2a, b は、変異原の作用がない場合 ($\epsilon=0.0$) とある場合 ($\epsilon=0.6$) における野生型ウイルス V の量を示したものである。変異原の作用がないとき、野生型ウイルスは一定量維持され続けるが、変異原の存在下ではその量はゼロとなる。またこのとき、状態変数 \mathbf{P} は \mathbf{P}^* となる。つまり、変異原の作用により HIV-1 擬種集団は自壊したことになる。次節では、自壊状態の漸近安定性解析から、自壊が起こる力学的条件を明らかにする。

パラメータ	値
λ	$10^4 \text{ cells} \cdot \text{day}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$
d	0.01 day^{-1}
δ	0.7 day^{-1}
k	$10^{-7} \text{ copies}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$
R	100
r	10
c	13 day^{-1}
p_v^0	0.05 day^{-1}
p_D^0	0.1 day^{-1}
q_V^0	0.01 day^{-1}
q_d^0	0.2 day^{-1}
q_ϕ^0	0.1 day^{-1}
Δp_v	0.15 day^{-1}
Δp_D	0.3 day^{-1}
Δq_V	0.01 day^{-1}
Δq_d	0.3 day^{-1}
Δq_ϕ	0.1 day^{-1}

表1 パラメータ値

図2 HIV-1 擬種集団の自壊現象: a. 変異原なし ($\epsilon=0.0$)
b. 変異減あり ($\epsilon=0.6$)

3.2 自壊状態 P^* の漸近安定性解析

自壊状態 P^* に対する漸近安定性解析の結果, P^* が不安定になる条件として次の不等式が得られる.

$$h(\epsilon) > g \quad (18)$$

ここで,

$$h(\epsilon) \equiv \frac{1}{2} \{h_+(\epsilon) + \sqrt{h_-(\epsilon) + 4rRq_V(\epsilon)p_v(\epsilon)}\} \quad (19)$$

$$g \equiv 1 - \frac{cd}{k\lambda} \quad (20)$$

ただし,

$$h_+(\epsilon) \equiv rQ_v(\epsilon) + RQ_V(\epsilon)$$

$$h_-(\epsilon) \equiv rQ_v(\epsilon) - RQ_V(\epsilon)$$

$$Q_v(\epsilon) \equiv 1 - (q_v(\epsilon) + q_d(\epsilon) + q_\phi(\epsilon))$$

$$Q_V(\epsilon) \equiv 1 - (p_v(\epsilon) + p_D(\epsilon))$$

なお, $Q_v(\epsilon)$, $Q_V(\epsilon)$ はウイルス v, V の複製忠実度である.

3.3 ウイルス産生率 R と自壊の関係性

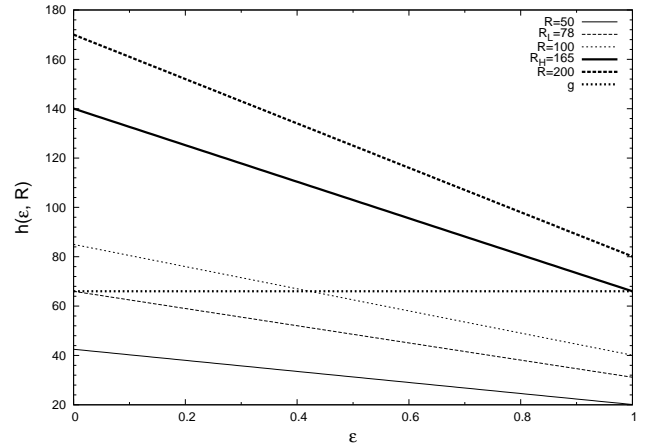
図3 ウイルス産生率 R を 50, 78, 100, 165, 200 としたときの関数 $h(\epsilon)$ と g . $R_L = 78$, $R_H = 165$.

図3は, ウイルス産生率 R を変化させたときの関数 $h(\epsilon)$ と g を描いたものである. 関数 $h(\epsilon)$ は, ϵ に対して単調減少するので, $h(0) = g$ となる R を R_L とし, また $h(1) = g$ となる R を R_H とすると, 式 (18)(19)(20) より, ウイルス産生率 R と自壊の関係が明らかになる.

- $R < R_L$ のとき, ϵ の値によらず自壊する
- $R_L < R < R_H$ のとき, ϵ の値により自壊する
- $R > R_H$ のとき, ϵ の値によらず自壊しない

ここで, R_L, R_H は以下のように与えられる.

$$R_L = \frac{g(g - rQ_v(0))}{r(q_V(0)p_v(0) - Q_v(0)Q_V(0)) + gQ_V(0)} \quad (21)$$

$$R_H = \frac{g(g - rQ_v(1))}{r(q_V(1)p_v(1) - Q_v(1)Q_V(1)) + gQ_V(1)} \quad (22)$$

ただし, R は以下の条件を満足する必要がある.

$$R > r \quad (23)$$

$$R < C_R(0) \quad (24)$$

$$R < C_R(1) \quad (25)$$

ここで $C_R(\epsilon)$ は, 次の式で与えられる.

$$C_R(\epsilon) = -\frac{Q_v(\epsilon)}{Q_V(\epsilon)}r + \frac{2g}{Q_V(\epsilon)} \quad (26)$$

解析の結果, ウイルス産生率 R が R_L 未満では, 変異原を使用するまでもなく, HIV-1 擬種集団が自壊すること, また変異原による突然変異率操作により自壊を誘導可能なウイルス量には上限 R_H が存在することが

明らかとなった。この上限は突然変異誘導によるエイズ治療の限界を示しており興味深い。

では、ここで検討した方法を、実際のエイズ患者の治療に適用するとどのような予測結果が得られるだろうか。Haase らの測定 [9] によれば、 R の値はおおよそ 100 である。そこで R を 100 と仮定すると、図 3 から、HIV-1 擬種集団は、変異原の非存在下では自壊しないが、変異原存在下でその作用を約 0.5 以上にすることで自壊すると予測される。ちなみに、表 1 のパラメータ値を使うと、 R_L と R_H の値はそれぞれ 78 と 165 となる。

4. おわりに

本論は、変異原により HIV-1 の突然変異率を致死的なレベルにまで高めることで、HIV-1 擬種集団を自壊に導く手法の実現性について理論的に考察した。その結果、自壊を誘導可能なウイルス量に上限値が存在すること、また変異原存在下では、HIV-1 擬種集団が自壊する可能性があることを明らかにした。

ここで紹介した HIV-1 を致死に誘導する手法は、実は、宿主細胞が抗ウイルス活性として内的に実現している仕組みを外部より操作できるようにしたものと言える。例えば、抗 HIV-1 宿主因子の一つである APOBEC3G は、逆転写の際に dC から dU への変異をウイルス DNA に導入することで、HIV-1 を自壊に導く [10]。ところが、ウイルス側は、自身の Vif タンパク質で APOBEC3G をユビキチン化し、分解することで抗ウイルス活性を抑制している [11]。外部から自壊へ導く行為は、宿主細胞が進化の過程で獲得した自壊誘導機構に対して付加的に働く。その結果、HIV-1 側がいくらか有利にあった進化的軍拡競争において、再度、宿主細胞側が有利な状況を作ることができる。

近い将来、ここで検討した変異導入の手法が理論的に確立され、さらに自壊ダイナミクスの理解が進むことで、現時点では大変難しい体内からのウイルス排除を可能とする治療法が実現すると考えている。

参考文献

- [1] Hahn BH. Genetic variation in HTLV-III/LAV over time in patients with AIDS or at risk for AIDS. *Science*, **232**(4757): 1548-53, 1986.
- [2] Lawrence A. Loeb, John M. Essigmann, Farhad Kazazi, Jue Zhang, Karl D. Lethal mutagenesis of HIV with mutagenic nucleoside analogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(4): 1492-1497, 1999.
- [3] Lawrence A. Loeb and James I. Mullins. Perspective - Lethal Mutagenesis of HIV by Mutagenic Ribonucleoside Analogs. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **16**(1): 1-3, 2000.
- [4] M. Eigen. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften*, **58**(10): 465-523, 1971.
- [5] Manrubia, S. C., Domingo, E. and La´zaro. Pathways to extinction: beyond the error threshold. *Phil. Trans. R. Soc. B*, **365**(1548): 1943-1952, 2010.
- [6] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, **271**(5255):1582-6, 1996.
- [7] Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J. Virol.*, **69**(8): 5087-94, 1995.
- [8] Callaway DS, Perelson AS. HIV-1 infection and low steady state viral loads. *Bull. Math. Biol.*, **64**(1): 29-64, 2002.
- [9] Haase, A.T. et al. Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science*, **274**(5289): 985-9, 1996.
- [10] Takaori-Kondo A. APOBEC family proteins: novel antiviral innate immunity. *Int. J. Hematol.*, **83**(3): 213-6, 2006.
- [11] Kobayashi M, et al. Ubiquitination of APOBEC3G by an HIV-1 Vif-Cullin5-Elongin B-Elongin C complex is essential for Vif function. *J. Biol. Chem.*, **280**(19): 18573-8, 2005.

【特集：パンデミック】

交通網を通して広がる感染症を記述した遅延微分方程式モデル

中田行彦*

1. はじめに

航空路を手段とした大陸間移動が身近になるにつれ、多くの感染症が世界中に蔓延することが容易となっている。例えば、2002年から2003年における重症急性呼吸器症候群(SARS)や2009年のH1N1型インフルエンザウイルスの世界的流行は、航空機をはじめとした人類の移動手段が感染症の流行を「助ける」可能性を示した十分な例であった[5,11]。実際、感染症の空間的な伝播パターンと交通網の関連性や、航空機関内での感染伝播の危険性が広く調べられている[2,9,10]。

人口個体群の移動による感染症伝播を記述するためのコンパートメントモデルはこれまで多く提案されており、正確に推定できないパラメータが多いような状況においても、感染現象への洞察を可能としてきた[1]。論文[3]では、交通機関内における感染を考慮した二領域の感染症モデルが提案されており、数理モデルの挙動解析から、交通機関内での感染によって系全体の感染が持続する可能性が示唆されている。一方、インフルエンザ等の発症において、航空機による大陸間移動に必要な時間は比較的無視できない時間であるだけでなく、乗客は人口密度が普段より高い閉鎖的な環境に晒されている。従って、交通機関内での感染者数は、ある特別な環境において時間変化する「動的変数」として理解することが可能である。論文[6]で著者らは交通機関内で起きる感染を記述したサブモデルを構成し、二つの領域における感染症の蔓延を記述するための遅延微分方程式(delay differential equation)を導出している。

本稿では、論文[6]のモデルをベースに、高次元の遅延微分方程式系によって複数の領域に広がる感染症の伝染ダイナミクスを記述したモデルとその挙動を紹介する。特に領域をつなぐ交通網が強連結でない場合、交通網の構造と地域基本再生産数が系全体の感染パターンに重要な役割を果たすことを示す。最後に、基本再生産数における個体群移動率の依存性を調べることで、感染症の流行抑制に向けた交通制限の有用性について議論したい。

2. 複数領域に広がる感染症の数理モデル

2.1 遅延微分方程式によるモデリング

まずモデルの導出を端的に記述したい(詳細は[6,8]を参照)。まず適当な数の領域(パッチ)を用意するために、ある2以上の整数 n に対して以下の集合を定義する。

$$\Omega := \{1, \dots, n\}.$$

集合 Ω の要素を用いて領域の名前をつける。病理感染は、領域内と領域間を結ぶ交通機関内にて(感染者と感受性保持者の接触によって)発生すると仮定する。適当な二つの領域を結ぶ交通機関を考える。領域 $k \in \Omega$ から領域 $j \in \Omega$ までが直接的に(他のどの領域も経由せずに)ある交通機関によって結ばれており、一方通行の移動が可能であると仮定する(ここで $k \neq j$ とする)。時間 t に領域 k を出発し領域 j へと向かう交通機関において θ 単位時間経過したときの感受性保持者及び感染者の個体群密度をそれぞれ $s_{jk}(\theta, t)$ 及び $i_{jk}(\theta, t)$ によって表す(これらは、その交通機関内における感染によって刻々と変わる変数である)。領域 k を出発した交通機関が領域 j に到着するために必要な時間は $\tau_{jk} \in (0, \infty)$ とし、領域 k の感受性保持者及び感染者は、毎時 $\alpha_{jk} \in (0, \infty)$ の率で領域 j へと移動することを仮定する。最後に、時間 t において領域 j に存在する感受性保持者及び感染者の人口の数をそれぞれ $S_j(t)$ 及び $I_j(t)$ とおく。すると[6]と同様に、時間 t に領域 j を出発し、時間 $t + \tau_{jk}$ に領域 k に到着する、感受性保持者及び感染者の個体群密度は、以下のように計算される。

$$i_{jk}(\tau_{jk}, t) = \frac{\alpha_{jk} I_k(t) (S_k(t) + I_k(t))}{e^{-\gamma_{jk} \tau_{jk}} S_k(t) + I_k(t)},$$

$$s_{jk}(\tau_{jk}, t) = \frac{\alpha_{jk} e^{-\gamma_{jk} \tau_{jk}} S_k(t) (S_k(t) + I_k(t))}{e^{-\gamma_{jk} \tau_{jk}} S_k(t) + I_k(t)}$$

ここで γ_{jk} は交通機関内での接触率である(ここで i_{jk} は τ_{jk} に関して単調増加関数であることに注意したい。つまり感染者は、領域間における移動時間の経過に従って増加していくことを示している)。

次に、交通機関内の感染と領域内の感染を組み込んだ個体群モデルを紹介する。それぞれの領域における全人口の数は、 $N_j(t) := S_j(t) + I_j(t)$ によって計算できる。領域 j における人口出生率、死亡率、感染者の回復率及び接触率をそれぞれ A_j , d_j , δ_j , β_j とすると、領域 j における感染ダイナミクスは以下の式で記述される。

*Bolyai Institute, University of Szeged. Supported by European Research Council StG Nr. 259559.

$$\begin{aligned} \frac{dN_j(t)}{dt} &= A_j - (d_j + l_j)N_j(t) + \sum_{k \in \Omega} \alpha_{jk} N_k(t - \tau_{jk}), \\ \frac{dI_j(t)}{dt} &= I_j(t) \left\{ \beta_j - (d_j + \delta_j + l_j) - \frac{\beta_j}{N_j(t)} I_j(t) \right\} \\ &\quad + \sum_{k \in \Omega} i_{jk}(\tau_{jk}, t - \tau_{jk}). \end{aligned}$$

ここで、

$$l_j := \sum_{k \in \Omega} \alpha_{kj}, \quad \alpha_{jj} := 0, \quad j \in \Omega$$

と定義している。また

$$i_{jk}(\tau_{jk}, t - \tau_{jk}) = \frac{\alpha_{jk} e^{\gamma_{jk} \tau_{jk}} I_k(t - \tau_{jk})}{1 + \frac{e^{\gamma_{jk} \tau_{jk}} - 1}{N_k(t - \tau_{jk})} I_k(t - \tau_{jk})}$$

であり、時間 $t - \tau_{jk}$ に領域 k を出発し τ_{jk} 単位時間後、すなわち時間 t に領域 j に到着する感染者の個体群密度を表している。つまり、時間をかけて他の領域から移動してきた感染個体群は上の微分方程式系における「時間遅れ」の項として表現される。論文 [6] で提案された感染症モデルは、 $\Omega = \{1, 2\}$ かつ全てのパラメータが領域に関して対象である特別な場合に帰着される。

2.2 基本再生産数

感染者の次世代行列は以下のように定義できる。

$$M := \text{diag} \left(\frac{\beta_1}{d_1 + \delta_1 + l_1}, \dots, \frac{\beta_n}{d_n + \delta_n + l_n} \right) + \left(\frac{\alpha_{jk} e^{\gamma_{jk} \tau_{jk}}}{d_k + \delta_k + l_k} \right)_{n \times n}.$$

対角成分の (j, j) 要素は、領域 j における一人の感染者が、その平均感染期間に領域 j にて新たに生産する二次感染者の期待値である。また、非対角成分の (j, k) 要素は、領域 k に「現れた」典型的な一人の感染者が、領域 j への交通機関内で感染者を増やした結果、領域 j に出現する感染者の期待値を示している。行列 M は非負行列なので、固有値の一つが行列 M のスペクトル半径となる。系の基本再生産数をそのスペクトル半径として定義し R_0 と表現する。基本再生産数について詳しい説明は [4] をはじめとする関連文献に譲る。もし行列 M が規約行列ならば、ペロン・フロベニウスの定理によって、基本再生産数は重複度が 1 の固有値として与えられる。

3. ダイナミクスの解析

まず以下の行列を定義する。

$$A := (\alpha_{jk})_{n \times n}.$$

行列 A は、系の交通網の構造を反映している。実際、与えられた行列 A から、我々は有向グラフを構成することができ、それは系の交通網と同等の構造を持つものであることが確認される。もし行列 A が規約ならば、任意の二つの領域をつなぐ交通経路が存在し、関連づ

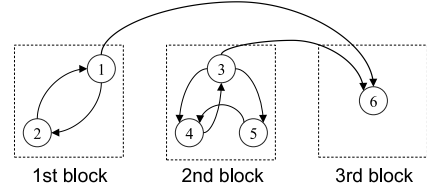


図 1 系の交通網が強連結でないときの感染ダイアグラム。図では 6 つの領域が、3 つのブロックに分けられている。矢印は、領域間の交通機関の接続を示す。

けされた有向グラフは強連結と呼ばれる。系の交通網が強連結のとき、以下の結果が成り立つ： $R_0 \leq 1$ が成り立つなら、感染者が存在しない自明平衡点が大域的に漸近安定であり、よって感染は全領域から駆逐される。一方 $R_0 > 1$ が成り立つなら、全領域で感染が流行することを示すエンデミックな平衡点が存在し、大域漸近安定である。

系の交通網が強連結でない場合、ダイナミクスの解析はやや冗長なものとなるが、しかし興味深い挙動が観察できる。系の交通網が強連結でないとき、全体の系はいくつかの強連結の交通網で結ばれた複数の領域か一領域から構成される「ブロック」の集まりと捉えることが出来る。議論を具体的に行うために、図 1 のような交通網によって複数の領域がつながれた系を考えてみよう。交通網を表現する行列 A は以下のような三角行列の形を持つことがわかる。

$$A = \begin{pmatrix} A_{11} & 0 & 0 \\ 0 & A_{22} & 0 \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{pmatrix}.$$

対各成分はそれぞれ適当な規約行列か 1×1 行列である。非対角成分は以下のように与えられ、領域 1 及び領域 3 から領域 6 への接続を示している。

$$A_{31} = (\alpha_{61} \ 0), \quad A_{32} = (\alpha_{63} \ 0 \ 0).$$

明らかに図 1 で示された系は、3 つのブロックへと分解され、それぞれのブロック内で領域は強連結の交通網によって結ばれている。次世代行列は以下のように与えられる。

$$M = \begin{pmatrix} M_{11} & 0 & 0 \\ 0 & M_{22} & 0 \\ M_{31} & M_{32} & M_{33} \end{pmatrix}.$$

同様に全ての対角成分は規約な正方行列か 1×1 行列である。それぞれのブロック $p \in \{1, 2, 3\}$ に対して、再生産数を M_{pp} のスペクトル半径として定義し R_p と表す。

最初のブロックから、順番にダイナミクスを解析することが可能であり、1 番目のブロックにおいて、もし $R_1 \leq 1$ が成立するならば、感染者のいない自明平衡

R_1	R_2	R_3	Disease free	Endemic
≤ 1	≤ 1	≤ 1	1,2,3	No block
≤ 1	≤ 1	> 1	1,2	3
≤ 1	> 1	any	1	2,3
> 1	≤ 1	any	2	1,3
> 1	> 1	any	No block	1,2,3

表1 感染が駆逐されるブロックと流行するブロック

点は大域吸引であり、一方 $R_1 > 1$ が成立するならばエンデミックな平衡点が存在し、大域吸引である。数学的帰納法を用いて、ブロック $p \in \{2, 3\}$ におけるダイナミクスを判定しよう。適当に $p \in \{2, 3\}$ を選び、1番目から $p-1$ 番目までのブロックのうち、エンデミックな平衡点が大域的に吸引であるようなブロックを漏れなく我々は知っているとして仮定しよう。ここで次のような $h \in \{1, 2, \dots, p-1\}$ が存在するならば p 番目のブロックはエンデミックなブロックから「アクセス可能」とであるという：エンデミックな平衡点が大域吸引である h 番目のブロックが存在し、 $A_{ph} \neq 0$ が成り立つ。すると p 番目のブロックにおけるダイナミクスは以下のように決定される。

- (1) ブロック p がエンデミックなブロックからアクセス可能であるとする。ブロック p において、エンデミックな平衡点が存在し、それは大域吸引である。
- (2) ブロック p がエンデミックなブロックからアクセス可能でないとする。ブロック p において、も $R_p \leq 1$ が成立するならば、感染者のいない自明平衡点が大域吸引であり、一方 $R_p > 1$ が成立するならばエンデミックな平衡点が存在し、かつ大域吸引である。

最初の結果は、もしエンデミックなブロックが存在すれば、そこから全てのアクセス可能なブロックに感染が伝播することを示している。それぞれのブロックの基本再生産数の値と交通網の構造を手がかりに、表1のように、感染が駆逐されるブロックと流行するブロックを分類することが可能である。全体の交通網が強連結でない場合は、交通網が強連結である場合と比較して、様々な感染流行パターンが可能となることが分かる。

4. 個体群移動の制限と基本再生産数

ここでは、二つの領域から成り立つ系において定義される基本再生産数を詳しく見てみよう。基本再生産数は以下のように計算される。

$$R_0 = \frac{1}{2} \left(R_1 + R_2 + \sqrt{(R_1 - R_2)^2 + 4r_{12}r_{21}} \right). \quad (1)$$

ここで $j, k \in \Omega$ に対して次のように定義した。

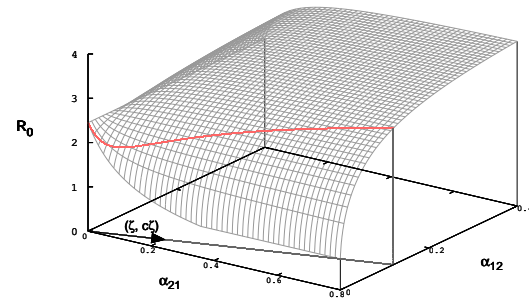


図2 二つの移動率を変数とした基本再生産数のグラフ

$$R_j := \frac{\beta_j}{d_j + \delta_j + \alpha_{kj}}, \quad r_{jk} := \frac{\alpha_{jk} e^{\gamma_{jk} \tau_{jk}}}{d_k + \delta_k + \alpha_{jk}}.$$

基本再生産数は、領域内及び交通機関内の接触率や領域間移動に必要な時間に対して単調増加であり、一方、死亡率や回復率に関して単調減少である。これらの関係性はそのまま生物学的に解釈することが可能である。一方、基本再生産数がどのように個体群移動率 α_{jk} に依存しているかは自明でない（例えば α_{jk} に関して R_j は単調減少であり r_{jk} は単調増加であることがわかる）。まず(1)を用いて、基本再生産数を $(\alpha_{21}, \alpha_{12})$ の二変数関数としてプロットしてみよう。プロットのために固定したパラメータ値の情報は省くが、以下を満たすこと述べておく。

$$\frac{\beta_1}{d_1 + \delta_1} = 2.449 > 1 > \frac{\beta_2}{d_2 + \delta_2} = 0.700.$$

つまり、領域間の交通が完全に遮断されているとき、領域1では感染が蔓延し一方領域2では感染が駆逐されるようなパラメータ数値を選んでいる。図2を見ると α_{12} が十分小さいときは、 α_{21} の増加（つまり感染者を基本再生産数が高い領域1から低い領域2へ「追い出す」）にしたがって基本再生産数が減少することがわかる。すなわち個体群移動率の減少は必ずしも基本再生産数の減少を意味せず、よって感染の抑制に寄与しない可能性を示している。次に二つの移動率を同時にコントロールし、基本再生産数がどのように変化するか観察してみよう。パラメータ平面 $(\alpha_{21}, \alpha_{12})$ において $\zeta \in \mathbb{R}_+$ によって媒介変数表示された直線を考え、その直線に沿って移動率 $(\alpha_{21}, \alpha_{12})$ を変化させてみよう。その直線は以下のように表示される。

$$(\alpha_{21}, \alpha_{12}) = (\zeta, c\zeta), \quad \zeta \in \mathbb{R}_+.$$

ここで $c \in \mathbb{R}_+$ は $(\alpha_{21}, \alpha_{12})$ パラメータ平面における直線の傾きを表す定数である（図2参照）。すると基本再生産数を ξ の関数としてプロットすることが出来る（図3）。図3の $c = 0.001$ のときに注目してみよう。基本再生産数は、 ξ が減少すると一時的に1より小さく

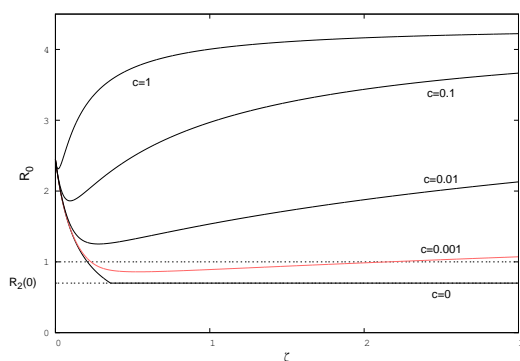


図3 基本再生産数の非単調変化

なるが、さらに ξ が減少すると増加し最終的には1よりも大きくなることがわかる。このことから、移動率の減少によって、一時的に感染を抑制できても、その後予期できない感染の流行を招く危険性があることがわかる。この非単調性は以下のように解釈が可能である： ξ を0から増やしてみると、領域1の感染個体群は、感染リスクが低い領域2へと移動し始める。結果、全体の基本再生産数を、領域1の基本再生産数を下げながら、小さくすることが出来る。さらに ξ を増やすと、領域2にいた感染者は領域1に移動し始め、逆に基本再生産数は増加すると考えられる。このように、異なる感染リスクを持つ領域が系に複数あると、基本再生産数は個体群移動率に関して非単調に変化する場合があることがわかる。実際、パラメータ設定が領域に関して対称であれば、基本再生産数は以下のように計算でき、

$$R_0 = \frac{\beta + \alpha e^{\gamma\tau}}{d + \delta + \alpha}$$

よって個体群移動率に対して、単調な（増加または減少の）関数であることがわかる。

5. 最後に

本稿では、複数の領域に広がる感染ダイナミクスを記述したコンパートメントモデルとその挙動を紹介した。領域間の移動に必要な時間とそこでの感染現象を考えると、非線形な遅延微分方程式が導かれる。モデルの定性的解析によって、系の感染ダイナミクスは基本再生産数と交通網の連結性に大きく左右されることを示した。領域間の交通網が強連結ならば（多くの感染症モデルと同様に）基本再生産数によって、全領域の感染流行を決定することが可能である。一方、交通網が強連結でない場合、一般に感染が蔓延する領域と駆逐される領域両方が系に存在する。重要なファインディングはもし感染が流行しているブロックが現れれば、そこからアクセス可能な全てのブロックへ（そこでの基本再生産数の値に関係なく）交通網を通して感染流行が誘引されることであり、従って、感染の引き金となるブロックを探し当てるのが、系全体の感染

流行のコントロールにおいて重要となることを示している。第4節では二領域からなる系に対して、個体群移動率がどのように基本再生産数の値に影響するかを議論した。個体群移動率の減少は必ずしも基本再生産数の減少を意味せず、よって感染流行時における交通制限は必ずしも有用ではないことが示唆されている。

本稿で紹介したモデルの定性解析は漸近自励理論や協力力学系理論の応用によるものである。またリアプノフ汎関数の構成も可能である [7]。ここでの数理解析の利点の一つは、基本再生産数が（線形化方程式のみならず）元の非線形問題の挙動においても重要なパラメータとなることが「証明」されることである。一方、このような「大規模」なモデルの平衡点の値や基本再生産数の値は数値的に計算されるべきであろう。今後、数値計算方法と数理解析手法を適切に組み合わせることで、複数領域に伝播する感染現象への新たな洞察が得られることを信じている。

参考文献

- [1] Arino, J.: Diseases in metapopulations. World Scientific vol. 11, pp. 65-123 (2009)
- [2] Colizza, V. et al.: The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. PNAS **103** (7) pp. 2015-2020 (2006)
- [3] Cui, J., Takeuchi, Y., Saito, Y.: Spreading disease with transport-related infection. J. Theo. Bio. **239** (3) pp. 376-390 (2006)
- [4] Diekmann, O. et al.: On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. J. Math. Bio. **28** (4) pp. 365-382 (1990)
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control.: Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. ECDC Technical Report (2009)
- [6] Liu, J. et al.: Modeling disease spread via transport-related infection by a delay differential equation. Rocky Mt J. Math. **38** (5) pp. 1525-1540 (2008)
- [7] Nakata, Y.: On the global stability of a delayed epidemic model with transport-related infection. Non-linear Anal. RWA **12** (6) pp. 3028-3034 (2011)
- [8] Nakata, Y., Röst, G.: Global analysis for spread of infectious diseases via transportation networks. submitted.
- [9] Olsen, S.J. et al.: Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft. NEJM **349** (25) pp. 2416-2422 (2003)
- [10] Wang B, Cao L, Suzuki H, Aihara K.: Safety-information-driven human mobility patterns with metapopulation epidemic dynamics. Sci Rep.2 887 (2012)
- [11] WHO: Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, May 20, 2003

【特集：パンデミック】

マラリアの疫学と数理生物学 マラリアは撲滅できないのか？

白川康一*

1. はじめに

今回ニュースレターの特集としてパンデミック研究を取り上げるとのお知らせを受けて、マラリアの疫学と数理生物学と題する記事を書かせていただくことになりました。感染症の数理モデルの分野では、R.Rossを始め、多くの研究者がマラリアを対象とした研究を行い、数理生物学会のみならずにはお馴染みだと思います。私自身、医学研究科でマラリアの感染調節に関わるタンパク質の構造解析からマレーシア・サラワク州を中心としたフィールド疫学の分野まで幅広く研究を行っており、マラリアとは切っても切れない関係になっています。特にフィールドでの研究では、マレーシアの共同研究者が収集したデータを用いた研究を行っていますが、従来の古典的な疫学的手法に数理モデルを導入することでマラリアに対する疫学的な解釈が多様な視点から可能になりました。今回はヒトの体内におけるマラリアと薬剤耐性の関係というミクロの視点とマラリア患者の動態変化を捉えたマクロの視点からマラリアの撲滅の困難さについてお話をしたいと思います。

2. マラリアの疫学

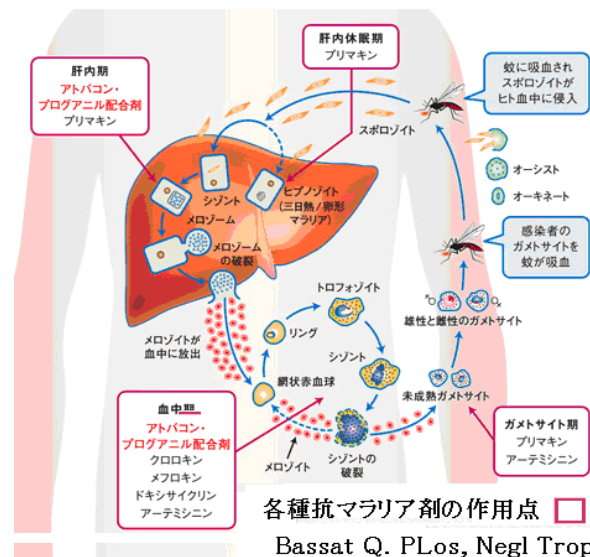
マラリアは熱帯・亜熱帯地域で見られる原虫感染症で、Plasmodium falciparum（熱帯熱マラリア）、P.vivax（三日熱マラリア）、P.ovale（卵形マラリア）P.malariae（四日熱マラリア）などの原虫に感染することで発症する。最近ではサルマラリアP.knowlesi（二日熱マラリア）も加わった。これらの原虫はハマダラカ（Anopheles属）に媒介され、ヒト体内とハマダラカの体内で特有な生活環をもつ。年間3～5億人の罹患患者数と270万人程度の死亡者数が推定されており、この大部分はアフリカのサハラ以南の小児が占めている（表1）。

3. マラリアの治療法

マラリアの治療は主に抗マラリア剤を用いた原虫駆除が中心である。抗マラリア剤にはリン酸クロロキ

表1 マラリアの種類と特徴

種類	潜伏期*	発熱パターン	合併症	地理的分布	薬剤耐性
熱帯熱マラリア	7-21日、 あるいはそれ以上	毎日、 ときに1日複数回	脳症、肺水腫/ARDS、 急性腎不全、DIC様 出血傾向、重症貧血、 代謝性アシドーシス、 低血糖、肝障害	サハラ以南アフリカ、 南アジア、インドシナ 半島、インドネシア、 フィリピン、中国南部、 メラネシア、南米アマ ゾン川流域	深刻
三日熱マラリア	12-17日、 あるいはそれ以上	初め毎日、 その後1日おき	特になし	北アフリカ、中東、アジ ア全域、メラネシア、中 南米	多少問題
卵形マラリア	16-18日、 あるいはそれ以上	初め毎日、 その後1日おき	特になし	サハラ以南アフリカ	殆ど問題なし
四日熱マラリア	18-40日、 あるいはそれ以上	初め毎日、 その後2日おき	慢性化するこ ネフローセ症候群	世界各地に巣状に分布	不明



各種抗マラリア剤の作用点
Bassat Q. PLoS, Negl Trop. Dis. 5(12):e1325,2011 改変

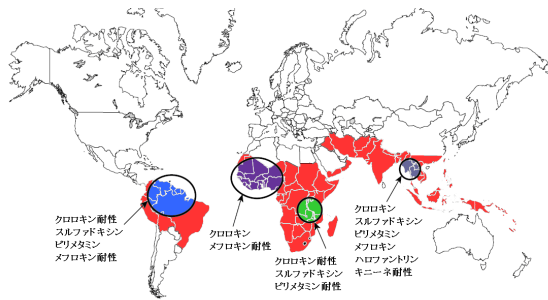
図1 マラリア原虫の生活環と抗マラリア剤の作用ステージ

(Chloroquine phosphate) やリン酸プリマキン (Primaquine phosphate), グルコン酸キニーネ (Quinine gluconate), アーテスネート (Artesunate) などがある。治療に用いる場合には、マラリア原虫の種類を特定し、原虫の生活環を把握しながら各ステージに合った薬剤を使用する必要がある（図1）。

4. 抗マラリア薬と薬剤耐性

抗マラリアの中でもクロロキンは、比較的長く熱帯熱マラリアの特効薬として繁用されてきたが、1950年代後半以降、耐性型の熱帯熱マラリア原虫が蔓延する

*京都大学大学院医学研究科



Drug-Resistant Malaria
This figure was modified CDC/Preventing emerging infectious diseases: A Strategy for the 21 century 1988.
図2 抗マラリア耐性種の分布状況

ようになり、抗マラリア剤としての有用性は大きく低下している。特に、タイとその周辺諸国、オセアニア、ブラジルのアマゾン川流域、東アフリカでは高度に耐性型の熱帯熱マラリア原虫が検出されている（図2）。また、ピリメタミンは、スルファドキシンの合剤として現在も多くの地域で使用されているが、アマゾン川流域、東南アジアで高度の耐性型の例が検出されている。メフロキン耐性型はタイとカンボジアやミャンマーとの国境地帯に多く分布し、アマゾン川流域、アフリカでも報告されている。従来、多剤耐性型のマラリア治療には、古くから使用されてきたキニーネが有効だったが、その感受性低下が東南アジアやブラジルから報告されている。また、三日熱マラリアに対するクロロキンの耐性型が出現し、さらに三日熱マラリアの再発抑制に用いられるプリマキンに対しても治療抵抗性の症例が報告されている [1]。

5. アーテスネートを用いた治療と原虫の動態変化

アーテスネートはヨモギの近似種であるキク科ヨモギ類のクソニンジンから抽出したアルテミシニン（アルテミシン）の水溶性誘導体で、最近ではメフロキンとの併用により重症熱帯熱マラリアの治療に有効であるといわれている [2]。S. Saralambaらはアーテスネートが熱帯熱マラリア原虫の動態変化に関するモデルを構築し、各種要因が与える影響について解析を行った [3]。今回、このモデルを使用し、複数のパラメータを任意に変化させながら生体内の熱帯熱マラリア原虫の動態変化を解析し、その結果を示した。抗マラリア剤には、抵抗性の原虫発生頻度が比較的小さいDHA（アーテスネート）を扱い、ここではDHAの服用方法、血中濃度、原虫の生活環における作用域と原虫の動態変化を示したものである（図3）。

6. 患者の動態とマラリアコントロール

次にマラリア患者の動態変化からマラリアのコントロールに有効な方法を考察する。マラリアはヒト→ヒト感染の様式ではなく、蚊を媒介としているため、原

虫保有者のヒトから吸血した蚊が近隣のヒト（原虫非保有者・感受者）を吸血する必要がある。この場合、原虫保有者、蚊（雌蚊）、感受者が近隣に存在する場合やこれらの集団が比較的大きい場合に感染率の上昇や患者が増加する可能性が高いと考えられる [4]。この解析についてはP. Bonacichのスケール・フリーネットワークを基本としたモデルを用いて解析し、患者の動態変化を確認した（図4）。

この解析では、比較的小さな集落を設定し、その中でマラリア患者の動態がどのような変化を示すかを確認した。極端に大きな集団を構成した場合でも、それぞれの集団でコミュニケーションの有無や年齢構成などで集団間の個体の行き来がなくなると、その集団が細分化されてしまうため、結局のところ、小さな集団で解析を行った方が合目的であると考えられる。

7. まとめ

個体レベルでの原虫の動態変化を見た場合、体内に存在する原虫の個体数や生活環のステージを考慮して抗マラリア剤を使用する必要がある。特に小児に対する熱帯熱マラリアの場合、適切な臨床的対応が遅れることで症状が悪化し、患者が死亡することを認識する必要がある。また、集団レベルでは、集団を構成する個体の特徴（年齢や職業など）が重要な因子となると考え、どのような地域のどのような人を優先的に治療や予防の対象とするかを考慮することで、感染の拡大をコントロールすることが可能となるであろう。また、最近では東南アジアの山岳地域やアフリカなどでは耐性型のマラリア原虫が出現し、治療を困難にしているが、このような地域では質の悪い薬剤を単剤で使用し、耐性型の原虫の出現を促進しているといわれている [5]。具体的なデータとして示されていないため、患者の動態変化に与える影響を解析することができないが、粗悪な薬剤を用いることで特定の集団内での患者の動態変化や他の集団へ及ぼす影響も含めた解析が今後必要であろう。

参考文献

- [1] NJ White, The parasite clearance curve, *Malaria Journal*, 2011,10-278.
- [2] アーテミシニン系薬剤によるマラリア治療の位置づけ, Vol.28, pp.7-9,2007,IASR.
- [3] S.Saralamba, et al., Intra-host modeling of Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*, *PNAS*, **108**(1), 2011, pp.397-402.
- [4] N. Grassly, C.Fraser, Seasonal infectious disease epidemiology, *Proc.R.Soc.B*, **273**,2006, pp.2541-2550.
- [5] IASR, The Topic of the Month Vol.28 No.1 (No.323) マラリア 1994-2005.

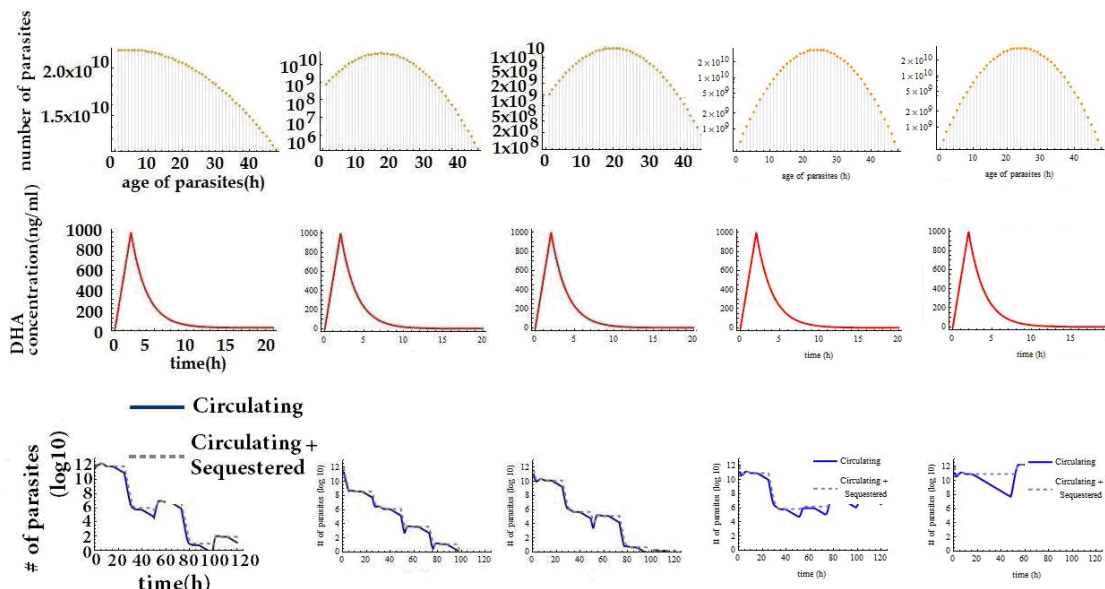


図3 DHAの濃度分布に対する各種パラメータを変化させた時の効果

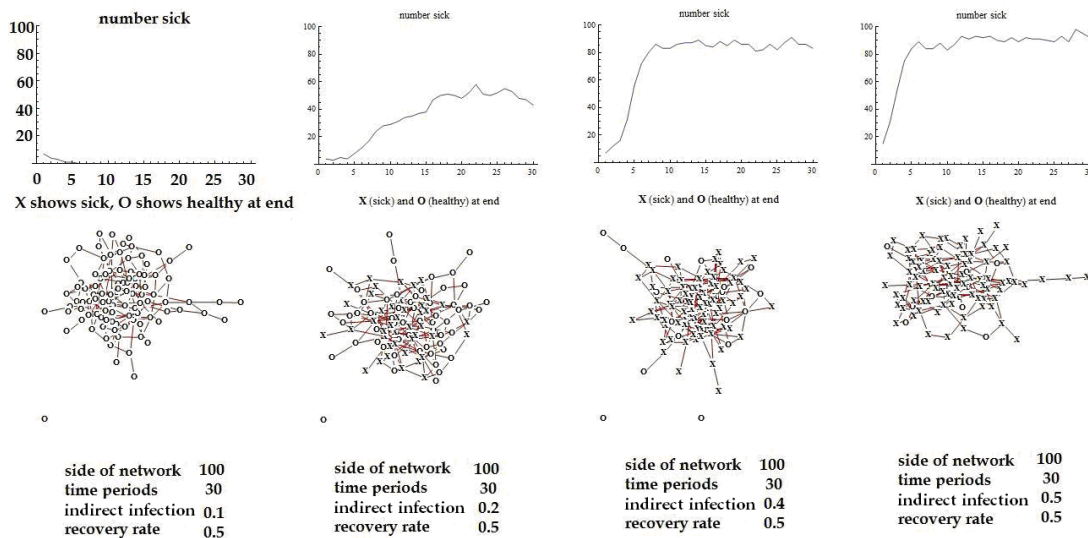


図4 マラリア患者の動態変化

ニュース

■第23回日本数理生物学会大会のお知らせ

第23回日本数理生物学会大会 (JSMB13, Hamamatsu)

日時: 2013年9月11日(水)～13日(金)

場所: 静岡大学工学部 (浜松キャンパス)

<http://www.shizuoka.ac.jp/access/index.html>

大会委員長: 泰中啓一 (静岡大学 tainaka@sys.eng.shizuoka.ac.jp)

大会副委員長: 守田智 (静岡大学 morita@sys.eng.shizuoka.ac.jp)

大会会計: 宮崎倫子 (静岡大学 rinko@sys.eng.shizuoka.ac.jp)

大会プログラム WEB 委員: 上原隆司 (静岡大学 dtuehar@ipc.shizuoka.ac.jp)

大会実行委員長: 佐藤一憲 (静岡大学 sato@sys.eng.shizuoka.ac.jp)

大会実行委員: 泰中啓一, 守田智, 宮崎倫子, 上原隆司, 今隆助 (宮崎大学), 中岡慎治 (理化学研究所), 岩田繁英 (東京海洋大学), 岩見真吾 (九州大学)

大会ホームページ

<http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/~jsmb2013/>

13年ぶりに浜松で開催される大会です。前回と比べますと、学会会員数も増えて、大会の規模も大きくなりました。行き届かない点もあるかと思いますが、スタッフ一同、皆様に楽しんでいただけるような大会にしていきたいと考えております。

会員の皆様の積極的な企画シンポジウムのご提案、一般講演(口頭, ポスター)や懇親会へのご参加をお待ちしております。なお、これらの申し込み期限、要旨提出期限等につきましては、以下のように変わりますので、お忘れなきようお願いいたします。最新の情報は随時大会ホームページにてお知らせいたしますので、ご覧ください。

5月31日 企画シンポジウムテーマ募集期限

7月31日 一般講演(口頭, ポスター)発表
申込期限, 大会参加費・懇親会費
の事前払込期限

8月10日 講演要旨提出期限

8月31日 懇親会申込期限

何かご不明な点がございましたら、下記メールアドレスより大会事務局までご連絡ください

JSMB13.unagi@gmail.com

■学会事務局からのお知らせ

事務幹事長 若野友一郎

1. 会費納入のお願い

日本数理生物学会の年会費は

正会員 3000円/年

学生会員 2000円/年

です。会員は数理生物学会年会の登録費割引の特典を受けることもできます。また、会員は年会で発表することができます。会員は学会役員選挙において投票することができます。

今年度または過去の会費未納の方は、下記口座への納入をお願いいたします。

【ゆうちょ銀行の振替口座】

口座番号: 00820-5-187984

口座名称(漢字): 日本数理生物学会

口座名称(カナ): ニホンスウリセイブツガツ
カイ

【他銀行から振込】

店名(店番): 〇八九(ゼロハチキュウ)店(089)

預金種目: 当座口座番号: 0187984

2. Biomath メーリングリスト登録のお願い

日本数理生物学会では、会員と会員でない数理生物学に関心をお持ちの方々との交流や情報交換を目的とする、Biomath メーリングリストを運営しています。Biomath メーリングリストには、学会や会員からの重要な情報(大会情報、国内外の公募情報、研究会や定例セミナーの情報、学会賞の情報など)が投稿されますので、日本数理生物学会に新規に入会される際には、合わせてBiomath メーリングリストへの登録をお願いしています。また、現在会員の方でBiomath メーリングリストに未登録の方にもぜひ登録いただきますようお願いいたします。つきましては、未登録の方には、お手数ですが、以下のいずれかの方法でBiomath メーリングリストへご登録ください。

(1) Biomath メーリングリストに自分で登録する: 登録は本文も件名も空白の電子メールを biomath-ml-subscribe@brno.ics.nara-wu.ac.jp にお送りいただくと、確認メールが返送されます。それに返信していただくと入会することになります。

(2) Biomath メーリングリストに登録するが、登録

作業は事務局にしてもらいたい：登録を希望する電子メールアドレスを事務局までお知らせください。

登録された皆様の電子メールアドレスは厳重に管理します。登録者以外からは投稿できないシステムになっておりますので迷惑メールの心配もありません。配送頻度も週に1通程度となっております。その他、Biomath メーリングリストに関しましては <http://biomath10.biology.kyushu-u.ac.jp/~jsmb/jsmbj/?Biomath-ML> に記載しております。合わせてご覧ください。また、何か不明の点がございましたら、上記事務局宛に遠慮なくお問い合わせください。

3. 事務的事項のお問い合わせ先について

入会および退会につきましては、会員関係担当幹事の小林豊 (kyutaka@meiji.ac.jp) までご連絡ください。

会員情報の変更、会費の納入状況の確認などの事務的問い合わせにつきましては、業務委託先の土倉事務

所 (bwa36248@nifty.com) までお問い合わせください。それ以外の事項につきましては、幹事長の若野友一郎 (joe@meiji.ac.jp) へお問い合わせください。

4. 事務局連絡先

前号でお伝えしましたとおり、住所が変わっておりますので、ご注意ください。

事務幹事長 若野 友一郎 (Joe Yuichiro WAKANO)
会計担当幹事 大槻 久 (Hisashi OHTSUKI) 会員担当幹事 小林 豊 (Yutaka KOBAYASHI) 〒164-8525
東京都中野区中野 4-21-1 明治大学 総合数理学部
現象数理学科 若野友一郎 Tel: 03-5343-8351 E-mail: joe@meiji.ac.jp

また、業務の一部委託先は次のとおりです。

土倉事務所内 日本数理生物学会 〒603-8148 京都市北区小山西花池町 1-8 Tel: 075-451-4844 E-mail: bwa36248@nifty.com

研究集会カレンダー

2013年5月1日付(前号 No.69 からの差分)

2013 September–December**Sep 2–6 Bologna, Italy**

International Chromosome Conference
<http://www.kent.ac.uk/bio/icc>

Sep 8–12 Santa Fe, NM

2013 International Symposium on Nonlinear Theory
 and its Applications
<http://www-lab23.kuee.kyoto-u.ac.jp/nolta2013>

Sep 9–11 アクロス福岡

日本応用数理学会
<http://jsiam2013.kyushu-u.ac.jp>

Sep 11–13 静岡大学

日本数理生物学会
<http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/~jsmb>

Sep 11–13 パシフィコ横浜

日本生化学会
<http://www.aeplan.co.jp/jbs2013>

Sep 13–15 北海道大学

日本植物学会
<http://www.knt.co.jp/ec/2013/bsj77>

Sep 13–16 北海道大学

日本昆虫学会
<http://www.agr.hokudai.ac.jp/entsoc73>

Sep 13–16 名城大学

日本鳥学会
<http://ornithology.jp/osj/japanese/katsudo/taikai/osj2013/index.html>

Sep 14–16 東京大学

日本バイオイメージング学会
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~funatsu/bioimage2013>

Sep 14–17 名古屋大学

計測自動制御学会
<http://www.sice.or.jp/sice2013/>

Sep 16–20 Barcelona, Spain

European Conference on Complex Systems
<http://www.eccs13.eu>

Sep 19–21 慶応大学

日本遺伝学会
<http://gsj3.jp/taikai/85taikai/index.html>

Sep 21–24 Amsterdam, Netherland

the 5th EMBO meeting
<http://www.the-embo-meeting.org>

Sep 25–28 Seattle, WA

Biomedical Engineering Society
<http://bmes.org/annualmeeting>

Sep 26–28 Beijing, China

7th International Conference on Bioinformatics and
 Biomedical Engineering
<http://www.icbbe.org/2013>

Sep 26–28 岡山大学

日本動物学会
<http://www.zoology.or.jp/annual-meeting/2/index.asp>

Oct 2–4 Seoul, Korea

Translational Bioinformatics Conference
<http://www.snubi.org/TBC2013>

Oct 3–6 Heidelberg, Germany

EMBL Symposia: Seeing is Believing
<http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2013/EES13-03/index.html>

Oct 4–5 長崎ブリックホール

日本熱帯医学会
<http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/society/jstm>

Oct 4–6 Lubbock, TX

4th International Conference on Mathematical Mod-
 eling and Analysis of Populations in Biological Sys-
 tems
<http://www.math.ttu.edu/icma>

Oct 6–8 Sitges, Spain

Cell Symposia: Cancer Epigenomics
<http://www.cell-symposia-cancerepigenomics.com>

Oct 7–10 Barcelona, Spain

AIDS Vaccine 2013 Conference
<http://www.vaccineenterprise.org/conference/2013>

Oct 9–12 Heidelberg, Germany

EMBL Symposia: The Non-Coding Genome
<http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2013/EES13-04/index.html>

Oct 14–16 Heidelberg, Germany

EMBL Symposia: New Approaches and Concepts in Microbiology
<http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2013/EES13-05/index.html>

Oct 21–22 Esch-sur-Alzette, Luxembourg

2nd International Systems Biomedicine Symposium
http://www.unil.lu/lcsb/news_events/2nd_international_systems_biomedicine_symposium

Oct 28–30 京都国際会館

日本生物物理学会
<http://cls.kuicr.kyoto-u.ac.jp/bsj2013>

編集後記

70号をお届け致します。2012年度日本数理生物学会研究奨励賞受賞者の佐竹暁子さんに、「私的数理生物学のススメ」と題してご寄稿いただきました。勇気づけられる文章で、「私もがんばろう」と思いながら私は読みました。若い方には大いに参考にしていただけたと思います。今号では前号に引き続き、パンデミック関連の数理的研究を特集しています。いずれも読み応えのある力作で、4人の執筆者の皆様（佐々木顕さん、原田耕治さん、中田行彦さん、白川康一さん）に心より感謝致します。本特集を組むにあたり、会員同士の交流を深める機会になればと考えまして、関連する記事をbiomathメーリングリストで募集させていただきました。ありがたいことに3名の方（原田さん、中田さん、白川さん）からご応募がありまして、今号でまとめて掲載しています。他に、卒業論文・修士論文・博士論文の200字サマリーを掲載しています。より詳しい要旨はオンライン版をご覧ください。卒業生の皆様のごさらなるご活躍を楽しみにしています。ニューズレター編集委員会では、次号（9月発行予定）の掲載記事を募集しています（締め切りは7月15日）。数理生物学に関わる催しの案内・研究会の報告・出版物の情報・総説などふるってご寄稿いただければ幸いです。ご寄稿いただける方は6月15日までに編集委員会（jsmb-newsletter@riken.jp）までお知らせください。どうぞよろしく申し上げます。

（黒澤）

日本数理生物学会ニューズレター第70号
2013年5月発行

編集委員会 望月 敦史, 黒澤 元, 立川 正志

jsmb-newsletter@riken.jp

理化学研究所

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

発行者 日本数理生物学会

The Japanese Society for Mathematical Biology

<http://www.jsmb.jp/>

印刷・製本 (株) ニシキプリント