

補助事業番号 2024M-452

補助事業名 2024年度 動物感染実験を再現する実験動物の気道内ウイルスダイナミクスシミュレーション 補助事業

補助事業者名 久我一喜

1 研究の概要

本研究では、アカゲザルの気道構造に基づく数値モデルを作成し、流体力学解析と粒子追跡シミュレーションにより、吸入粒子の気道内沈着挙動を明らかにした。まず、計16体のアカゲザルのCT画像から上気道構造を抽出し、数値解析用の三次元格子モデルを構築。これを用いて、呼吸流れと粒子輸送の解析を実施し、粒径・呼吸条件に応じた沈着部位を特定した。解析の結果、粒径 $30\mu\text{m}$ 以下ではヒトと比較してアカゲザルの吸入効率が高く、特に肺の第4分岐での沈着が顕著であることが分かった。さらに、これらの結果を基に、ヒトとアカゲザル間の感染動態の違いを数理モデル(HCDモデル)と組み合わせて解析し、SARS-CoV-2のウイルス動態の比較を行った。得られた知見は、動物実験による感染リスク評価の信頼性向上や、ヒトへの外挿評価の精度向上に資するものである。

2 研究の目的と背景

呼吸器感染症や環境中の有害粒子による健康影響を正確に評価するには、吸入経路を通じた曝露・沈着過程を定量的に把握する必要がある。特に、SARS-CoV-2などのウイルスは、鼻腔や咽頭といった上気道での初期沈着と局所的な感染成立が疾患の進展に大きく関わることが明らかになっている。こうした局所的な動態を解明するためには、動物モデルを用いた吸入実験と、それに基づいた解析モデルの開発が不可欠である。

アカゲザル(*Macaca mulatta*)は、解剖学的・生理学的にヒトと類似しており、呼吸器感染症研究において有力な非ヒト霊長類モデルとされている。しかし、従来の動物モデル研究では、吸入粒子の気道内沈着挙動について詳細な解析が困難であり、ヒトへのリスク外挿に不確実性が残っていた。

本研究では、アカゲザルの実際のCT画像に基づいた三次元気道モデルを構築し、数値流体力学(CFD)と粒子輸送解析を用いて、気道内の粒子沈着分布を可視化・定量化することを目的とする。さらに、同様の解析をヒト気道モデルと比較することで、動物モデルに基づく吸入リスク評価の有効性と限界を明らかにし、将来的には感染症対策、医薬品・ワクチン投与、環境衛生政策への応用を視野に入れる。

また、感染動態の理解を深化させるために、ウイルス量の時間変化と宿主細胞応答を数理的に記述するHCD(Host Cell Dynamics)モデルを導入し、ヒトとサル間の感染特性の差異も同時に解析する。これにより、感染初期の局所動態と全身への波及に関するメカニズム解明に貢献する。

3 研究内容

(1) 数値気道モデルの開発とCFD解析による吸入粒子挙動の解明

本研究の第一の柱は、アカゲザルの気道形状に基づく数値モデルの構築である。実験動物として用いたアカゲザル16体から高解像度CT画像を取得し、その上気道領域（鼻腔、咽頭、喉頭など）の幾何形状を精密に抽出した。得られた画像データから三次元気道形状を再構築し、流体解析に適した計算格子を生成した。さらに、この数値モデルを用いて、定常および非定常の吸入条件下における気流分布をCFD（数値流体力学）により解析した。解析では、気道内の流速場や渦構造の形成、流路の狭窄部における圧力損失などを詳細に評価し、粒子輸送シミュレーションの基礎データを取得した。

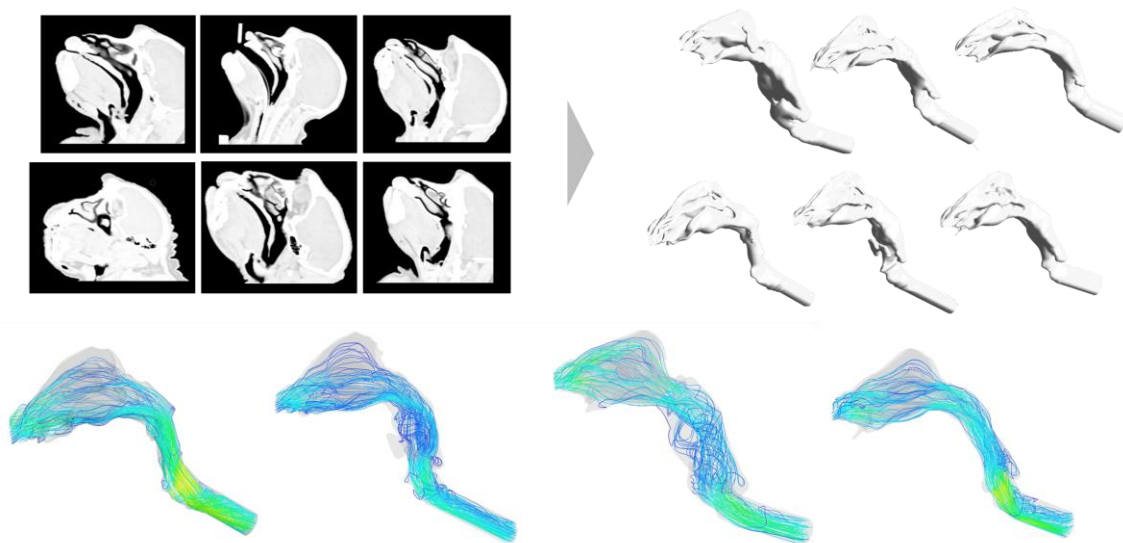


図1 高解像度CT画像から抽出されたサルの数値気道モデルと流れ場分布

(2) 気道内における粒子沈着分布の解析とヒトとの比較検討

気道モデル上にさまざまな粒径（1～80 μm ）の粒子を設定し、粒子追跡計算により吸入された粒子が気道内のどの部位に沈着するかを解析した。粒子の流れは、慣性、重力、空気抵抗などの物理法則に基づき、時間発展的に追跡された。特に、鼻腔や咽頭部といった上気道における沈着割合、左右気道の非対称性、ならびに気道分岐部での局所的な集積傾向について精密な検討を行った。また、同様の方法で解析されたヒト気道モデルの結果と比較することで、非ヒト霊長類モデルの適用可能性を検証した。これにより、30 μm 以下の粒子ではアカゲザルの吸入効率が高く、20 μm 未満ではヒトとの分布差が顕著となることが確認された。

(3) ウイルス感染動態の数理モデル化と動物種間比較

サルおよびヒトにおけるSARS-CoV-2感染時の鼻腔および上咽頭内ウイルス量の実験データをもとに、宿主細胞ダイナミクス（Host Cell Dynamics, HCD）モデルを構築し、ウイルスの時間変化を数理的に再現した。このモデルでは、ウイルスの侵入、複製、排出といった一連の過程を微分方

程式により記述し、パラメータの推定には非線形混合モデルを用いた。モデルからは、基本再生産数(R_0)を導出し、感染拡大の潜在力を定量的に評価した。その結果、ヒトとサルの間で感染ダイナミクスに明確な差異が見られ、特に初期増殖速度と持続期間において動物種による生理学的特徴が反映されていた。

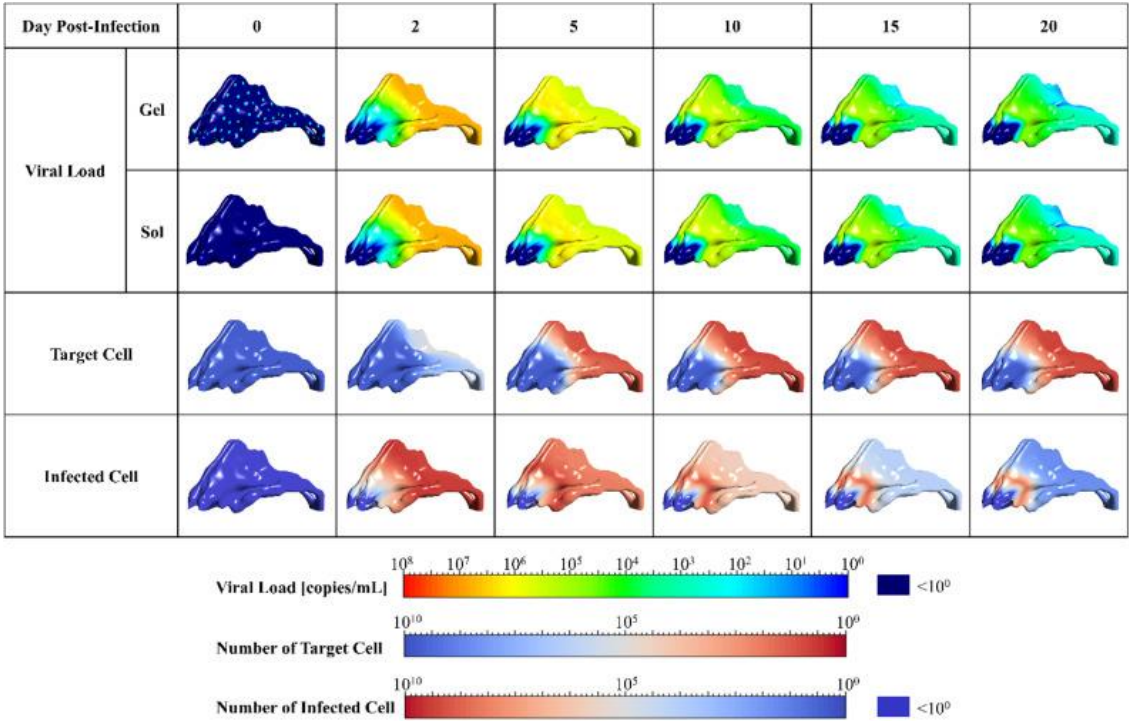


図2 HCDモデルによって求められたサルの経気道内粘膜におけるウイルス濃度の時空間変化

(4)成果の発信と論文投稿

研究成果は段階的に論文として発表された。まず、感染動態に関する論文が国際誌に採択・掲載され、CFD-HCD統合アプローチに基づくヒト・サル間比較の新規性が高く評価された。その後、気道内粒子沈着に関する研究成果もまとめられ、吸入曝露評価における動物モデル活用の有効性を示す論文として投稿された。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

本研究で構築した非ヒト霊長類(アカゲザル)の詳細な気道モデルおよび粒子沈着解析は、動物実験における吸入曝露設計の高精度化に貢献する。特に、感染症や毒性物質の吸入リスク評価、薬剤送達の効率化など、吸入経路に関連する分野において、ヒトへの外挿可能性を高める手法として応用が期待される。また、数理モデルにより感染動態の差異を定量化したことで、動物モデルの妥当性評価やヒト臨床研究との橋渡しに資する知見が得られた。今後はこのモデルを基盤として、疾患ごとの吸入リスクマップの構築や個別化された治療設計、パンデミック時の対策立案支援などへの応用展開が見込まれる。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

申請者はこれまで、流体力学・数理モデリングを基盤として、感染症の空気感染経路や薬剤の吸入送達に関する研究を行ってきた。特に近年は、ヒト気道内の粒子沈着に関するCFD解析および感染動態モデルの開発に注力してきた。今回の研究は、そうした知見を非ヒト霊長類へと拡張し、動物実験データと計算科学的手法を融合することで、ヒトとの比較に基づく動物モデルの妥当性検証を初めて体系的に実施したものである。本研究は、これまでの研究蓄積の延長線上に位置づけられつつ、実験医学と計算科学の橋渡しを図る新たなステージへの発展であり、今後のトランスレーショナルリサーチへの足掛かりとして重要な位置を占める。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

- ・ Li, H., Kuga, K., & Ito, K. (2024). Allometric comparison of viral dynamics in the nasal cavity-nasopharyngeal mucus layer of human and rhesus monkey by CFD-HCD approach. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 255, 108354.
- ・ Suda Y, Kuga K, Khoa ND, Ito K. Computational fluid-particle dynamics method in predicting the particle aspiration and deposition in the comprehensive monkey respiratory tract. Under review

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

- ・アカゲザル上気道の数値モデル(16体分)
- ・粒子沈着解析結果(粒径・呼吸条件別)
- ・HCDモデルパラメータ推定データ
- ・関連論文(1本採択済, 1本査読中)

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名: 九州大学大学院総合理工学研究院(ソウゴウリコウガクケンキュウイン)

住 所: 〒816-8580

福岡県春日市春日公園6-1 F棟4F

担 当 者: 助教 久我一喜

担 当 部 署:

E - m a i l: kuga@eee.kyushu-u.ac.jp

U R L: <http://www.phe-kyudai.jp/index.html>