

特集

感染症の空間的拡大に関する数理的研究とその応用～数理科学と世の中の接点～

◀◀◀◀◀ 奈良女子大学研究院 自然科学系 教授 高須夫悟氏

2015年9月の国連サミットで全会一致で採択されたSDGs (Sustainable Development Goals : 持続可能な開発目標) は、「誰一人取り残さない」持続可能で多様性と包摂性のある社会の実現のため、2030年を年限とする17の国際目標から構成されています。

このSDGsへの対応を考えるために、奈良女子大学の様々な研究領域の教員の方々から研究内容の紹介や提言を頂く寄稿シリーズの第3回目です（全10回連載）。

SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS



1 はじめに

生物学の諸問題を数理の視点から研究する分野に「数理生物学」があります。世間一般では、生物学は対象系を直に観察したり実験を行うものだという印象があるかと思いますが、数理生物学では、対象系を数式もしくはアルゴリズムで記述した数理モデルを組み立て、モデルを解析することで対象系をよりよく理解するアプローチを取ります。

最近の生物学では、生き物そのものを扱う研究を「ウェットな研究」、モデルを構築・解析したりデータのみを解析する研究を「ドライな研究」と呼ぶようですが、私自身の研究の立ち位置としては、「ドライな生物学」になります。

本稿では最初に、生物学における数理的手法とはどのようなものかを概観し、次に、私がここ数年重点的に取り組んでいる「点パターンを用いた感染症動態」の研究事例を紹介します。そして最後に、数理科学と世の中の接点について私の考えを述べたいと思います。

2 生物学における数理的手法とは

1. 「SIS モデル」と「SIR モデル」

水産資源の増減、希少動植物の絶滅、病害虫の

大発生、人口動態（人間の数の変化）といった生物個体の数の時間変化を「個体群動態」と呼びます。注目する生物集団の個体数（集団サイズ）は、個体の出生と外部からの移入によって増加し、個体の死亡と外部への移出によって減少することから、出生・移入と死亡・移出がどのように起こるのかが判れば、対象系の個体群動態を予測しその本質をより深掘りして理解できると期待できます。

多くの場合、個体群動態の数理モデルは「時刻 t の関数としての集団サイズ $N(t)$ の時間変化率」、つまり「時刻 t での $N(t)$ の微分」が「出生と移入により増える項」と「死亡と移出により減る項」で表される微分方程式として記述されます。

感染症動態に関しても、感染者（患者）の数の時間変化を数理的に記述する研究が古くから行われています。感染症の古典的数理モデルに「SIS モデル」と「SIR モデル」があります。SIS モデルは、感受性人口 Susceptible（感染する可能性がある人）と感染人口 Infectious の2つの集団を仮定し、「感染回復後は再び感受性に戻る感染症（普通の風邪のように何度も感染が起こりうる）」を対象とするのに対し、SIR モデルは、「回復後は免疫を獲得して二度と感染しない隔離人口 Removed に移行する感染症（麻疹や水痘など）」を対象

とします（図1）。

どちらのモデルも、感受性人口サイズ $S(t)$ 、感染人口サイズ $I(t)$ 、そして隔離人口サイズ $R(t)$ に関する微分方程式で表され、「総個体数 $N = S(t) + I(t)$ 」（SIS モデルの場合）、「 $N = S(t) + I(t) + R(t)$ 」（SIR モデルの場合）が初期値で決まる一定値に保たれるモデルです。簡単な微分方程式なので、その振る舞いは数理的によく調べられています（文献1：ミンモ・イネアリ他 2014、文献2：第1章）。

2. 新型コロナウイルス感染症へのモデル適用

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関して報道メディア等でよく目にする「（実効）再生産数」は、「一人の感染者が作り出す新規感染者の数（いわゆる2次感染者数）」を表します。再生産数が1を超えると感染症が拡大しつつある危険な状態にあると報道されますが、このことは微分方程式としてのSIS/SIR モデルから以下のように簡単に導くことが出来ます。

感染人口が増える条件は、「感染人口への流入 βSI （新たな感染者）が感染人口からの流出 γI （回復者）を上回っている」つまり「 $\beta SI > \gamma I$ 」に他なりません。感染人口サイズは $I > 0$ ので、この条件は、「 $R_0 = \beta S / \gamma > 1$ 」という不等式に書き直すことが出来ます。

ここで R_0 は「基本再生産数」と呼ばれ、SIS/SIR モデルをはじめとして感染症の数理モデルの定常状態を特徴付ける重要な指標となります。「 $R_0 > 1$ 」は感染症が拡大再生産することを示し、SIS モデルでは、「感染症が集団中に維持・固定」されます。SIR

モデルでは、「感染症は初期に拡大するものの最終的には終息（感染人口はゼロに収束）」し、感受性人口と隔離人口が再生産数で決まる比率で残ることが導かれます。

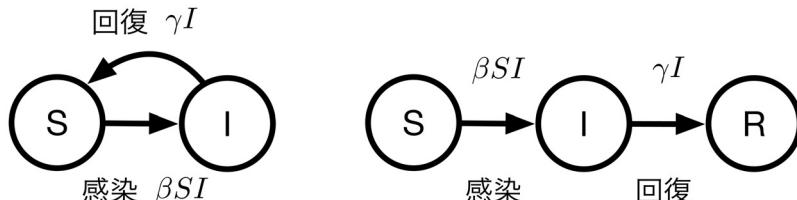
回復率 γ の逆数は「感染者が感染状態にある平均時間（感染してから回復するまでの時間）」になるので、 R_0 の生物学的解釈は、「一人の感染者が感染している間（ $1/\gamma$ ）に感受性個体（S）と接触して感染率 β で新たに作り出す感染者の数」となります。一般に死亡率の逆数は平均寿命を与えますが、回復率は感染症にとっての死亡率に相当します。

3. より現実的なモデルへの拡張

古典的 SIS/SIR モデルは、集団サイズ（どれだけ居るか？）だけに注目し、集団を特徴付ける指標が総個体数としての集団サイズのみのモデルです。一方で、私たち人間を含む現実世界の生物集団は様々な「構造」を持ちます。「何歳の個体がどれだけ居るか？」という集団の年齢分布としての齢構造や、「どれだけの数の個体がどこに居るか？」という集団の空間分布としての空間構造などです。

注目する生物集団の個体群動態は集団サイズだけでは決まらない・決められない、という事実は、人間のように長生きをする生物集団では顕著になります。例えば、日本とメキシコはほぼ同じ約1億2千万人の人口を擁しますが、日本人口はここ

図1：「SIS モデル」と「SIR モデル」の概念図



（注）Sは「感受性人口 Susceptible」、Iは「感染人口 Infectious」、Rは「隔離人口 Removed」。 βSI は「新たな感染者」、 γI は「回復者」を意味する。両モデルともに感受性人口と感染人口が良く混ざっていて、両者は集団サイズの積に比例する率で接触して感染が起こり（感染率 β ）、感染個体は一定の回復率 γ で回復することが仮定されている。

10年来減少し続けているのに対し、メキシコの人口は増え続けています。政治や文化（そして移入・移出者）の違いもありますが、両者の大きな違いは「年齢分布（若者と高齢者の割合）」です。出生率や死亡率は当然年齢に依存することから、集団サイズが同じであっても、年齢分布という集団構造の違いにより個体群動態の行く末が大きく異なるのはある意味当たり前のようです。

古典的 SIS/SIR モデルは感受性人口 S と感染人口 I が「よく混ざっている」ことを仮定する単純なモデルです。この仮定は、学校などの小さな集団では成り立つかもしれませんが、日本全体などの大きなスケールでは無理があります（例えば、奈良市の感染者は北海道などの遠隔地の感受性個体と日常的に接触するわけでは無い）。年齢分布や空間分布などの集団の構造は当然、感染症動態にも大きく影響を与えることが予想され、集団サイズのみに注目する単純な数理モデルを、齢構造や空間構造を考慮したより複雑な数理モデルへと拡張する試みがなされています（文献 1：ミンモ・イネアリ他 2014）。

集団サイズのみに注目する個体群動態のモデルを空間構造を持つモデルに拡張する方法の一つに「点過程（点パターン動態）」があります。空間上の生物個体を点として表すことで、生物集団の空間分布を直に表現することができる方法です。点パターン動態とは、空間上に配置された複数の点（個体）の集合（点パターン）が、「新たな点の生成（個体の出生）」や、「点の消滅（個体の死亡）」、または「点の状態（感受性・感染など）の変化」を繰り返すことで点パターンが時々刻々と変化する過程を指します。

本稿では、古典的 SIS モデルを点パターン動態に拡張した研究事例（文献 3：Hamada and

Takasu 2019）を紹介し、この研究から得られる知見について述べたいと思います。

3 空間構造を考慮した点パターン動態モデル

1. SIS 点パターン動態

生物個体を 2 次元空間上の点として表します。各個体（点）は、 (x, y) 座標という位置情報を持つとともに、「感受性 S 」または「感染 I 」のどちらかの状態を取ると考えます。注目する領域内の点の総数（総個体数）は一定とし（出生、死亡、移入、移出は考慮しない）、各点は次のルールに従って状態が確率的に変化（ S から I もしくは I から S ）するとします。

感染ルール	感受性 S の点は、感染 I の点からの距離 d に依存した感染率 $\beta(d)$ （一般に距離 d の減少関数）で感染して状態 I となる。感染 I 点が複数個ある場合は、それぞれの I 点からの感染率の合計で感染する。
回復ルール	感染 I 点は一定の回復率で回復して状態 S に戻る。

この感染・回復ルールでは、「近くにより多くの感染者が存在する感受性個体はより高い感染率で感染」し、「感染からの回復は周囲の個体には影響されない」ことが仮定されています。

この研究では、各点の位置は固定されており、樹木のように移動しない生物が想定されています。樹木にも様々な感染症・病気があり（後述）、距離に依存する感染率は生物学的な合理性を持つものと考えられます。動物のように移動する生物については、点を「ねぐら（家）」とみなし、各ねぐらに属する生物個体がねぐらを起点として動き回って感染を拡げると考えることで、同じ感染ルールが当てはまると思われます。

距離に依存する感染ルール（ S から I ）と回復ルール（ I から S ）は、確率過程としてシミュレー

ションすることができます。ここでは、シミュレーションの一例を紹介します。

ある条件下で感染者が1個体侵入した後、感染が空間的に拡がってゆく様子を図2に示します。この例では、感染が周囲に拡がってゆき、最終的には感染個体の空間的局所クラスターが安定的に持続します。感染個体は常に一定の回復率で回復して感受性個体に戻っているのですが、局所クラスター内の感染個体が回復しても直ちに近隣の感染個体からの感染が起こることから、感染個体は空間的に集中して分布する、いわゆる「風土病」化することになります。

初期に与える点パターンは感染症動態に大きく影響し、図2の例では、たまたまある程度隔離された感受性個体のクラスター（図2の $t=50$ の点パターンの中央下側）は感染を免れています。

Hamada and Takasu (2019) では、この確率過程を各点の状態がSもしくはIにある確率の動態として数理的に記述し、平衡状態での感受性個体と感染個体の比率と、両者の空間分布を2点からなる3通りのペア(S-S, I-I, S-I (I-S))を用いて定量化するペア相関関数を解析的に導出し、「平衡状態の感染個体の空間分布は距離に依存する感染率 $\beta(d)$ の関数型に比例する空間集中度を持つ」ことを明らかにしています。

一般に距離 d に依存する感染率 $\beta(d)$ の関数型を実証研究において推定することは困難を伴いますが、この結果は、観測する点パターンが平衡状態にあることを前提に、感染率 $\beta(d)$ の関数型が推定可能であることを示しています。

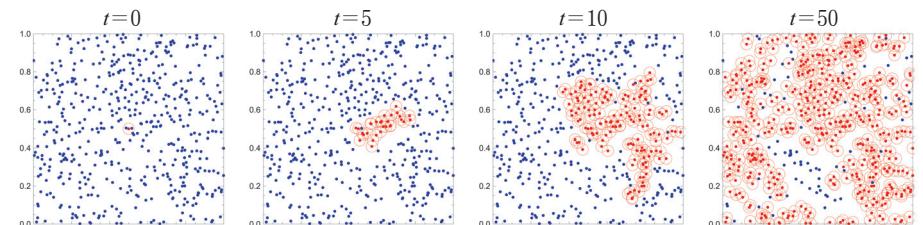
2. 点パターン動態の諸問題への応用

微分方程式で記述される古典的SISモデルを確率論的点パターン動態として拡張した研究事例を紹介しましたが、生物個体の位置を点で表現する点パターンのアプローチは、生物集団の空間分布を明示的に考慮する空間個体群動態を数理的に解析する上で強力な手段となります。特に、樹木のように移動しない生物集団の病気に関して様々な応用が可能であると考えられます。

マツ材線虫病（いわゆるマツ枯れ）は、マツノザイセンチュウという線虫が病原体となり、マツ個体を枯死に至らしめる深刻な感染症の一つです。線虫はカミキリ虫によって媒介され、カミキリ虫の移動分散（飛翔）や、感染木の人為的移動によって被害が拡がることが知られています。20世紀初頭に日本で初めて発見されて以降、被害は日本各地に拡がり一時は大きな社会問題となりました。マツ材線虫病は木材貿易を介して現在では韓国や中国などの東アジア地域やヨーロッパの一部にまで被害が拡大しています。

カミキリ虫の飛翔距離分布がマツ材線虫病の局所的な空間的拡大に寄与していると考えられることから、点パターン動態の手法を用いて、松枯れ被害がどのように拡大するかの予測が可能になると思われます（文献4：Takasu 2009）。逆に、野外で観測するマツ枯死木の点パターン時系列データ

図2：「SIS点パターン動態」のシミュレーション例



(注) 初期 $t=0$ の点パターンとして、 $N=500$ 個の点が完全空間ランダム（空間ボアソント過程）で分布、中央の1点に感染者を導入した後、 $t=5, 10, 50$ での点パターンを示す。感染率 $\beta(d)$ は2次元正規分布として与え、標準偏差が感染範囲の目安となる。空間は境界を持たないトーラス空間（上下左右がつながった空間）とした場合。感受性個体を青点、感染個体を赤点と感染が及ぶ感染範囲を赤円で示す。

タ（どの木がいつ枯れたか）からカミキリ虫の飛翔距離分布を推定し、被害拡大を予測することも可能になるかもしれません。

マツ枯れ以外にも最近は、いわゆる「ナラ枯れ」(ブナ科樹木萎凋病) が奈良県を含む全国の森林で拡がっています。点が固定された点パターン動態はそのまま樹木の感染症一般に適応可能であり、今後の研究進展が期待できます。

SIS 点パターン動態の次の研究として、同じ手法を古典的 SIR モデルに応用する研究を現在進めています。SIR モデルでは最終的には感染症は終息し、基本再生産数に依存して決まるある一定の比率で感受性人口と隔離人口が存在する状態に収束することが知られています。SIR モデルを点パターン動態に拡張した場合、感染症が終息した後に感染を免れた感受性個体、もしくは、一度感染して免疫を獲得した隔離個体の空間分布がどのようになるかが興味を引くところです(図3)。現在、解析的な取扱に取り組んでいるところです。

これまでに感染症に注目した数理モデルを紹介しましたが、空間上の点のある生物種が生息可能な場所(例えば、水や餌資源の供給がある生息適地)と見なし、ある生物種が存在しない状態(空き地)を S、生物種が存在する状態(占有地)を I と見なすと、空間上に分布する生息適地に生物種がどのように侵入・拡大してゆくかを表す過程となります。占有地から空き地へ生物個体が移動分散して空き地が占有地になる過程が感染に相当し、生息適地での局所的絶滅により占有地が空き地に変わる過程が回復に相当します。

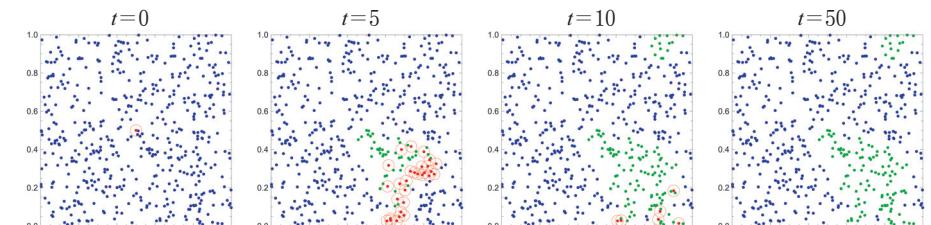
この過程は、生態学の分

野では「メタ・ポピュレーション」(集団の集団、メタは集団の意味)として様々な研究がなされています。点パターンのアプローチは絶滅危惧種を保全するための生息地空間配置などへの応用が期待できます。

近年の IT 技術の発展により、人間を含めて様々な生物個体の位置情報を正確かつ大量に「ビックデータ」として取得できるようになります。観察したデータから有意な情報を引き出す研究は、いわゆる帰納的作業に重点を置く統計学の範疇になりますが、一方で、今回紹介した SIS/SIR 点パターン動態のように、仮定(または仮説)からどのような結果が得られるのかを数理的に探る演繹的作業も、空間的に広がる現象をよりよく理解するために必要です。

点パターンの研究は私たちの身边にも数多く応用されています。SIS 点パターン動態モデルの研究を始めるに際して点過程に関する様々な先行研究を調べたのですが、例えば、携帯電話の基地局や郵便局、学校といったサービス拠点を与えられた人口分布においてどのように最適配置(限られた資金で最大の効果を目指す)するかという問題は、そのまま点パターンの問題になります。点過程そのものは純粋に数学の問題なのですが、視点を変えると様々な問題に応用できることが判ります。

図3:「SIR 点パターン動態」のシミュレーション例



(注) 初期点パターンや距離に依存する感染率 $\beta(d)$ は図2の SIS 点パターン動態と同じ設定。ただし、感染個体 I は回復後免疫を獲得し隔離個体 R となる。中央の 1 点に感染者を導入した後、 $t = 5, 10, 50$ の点パターンを示す。感受性個体を青点、感染個体を赤点と感染が及ぶ感染範囲を赤円、感染後に回復して免疫を獲得した隔離個体を緑点で表す。

4 まとめ

新型コロナウイルス感染症の世界的大流行は私たちの日常生活を一変させてしまいました。新型コロナに限らず感染症の研究は疫学や感染症学の研究対象ではあるけれども、報道メディアで伝えられた「8割の接触減」という見解は、数理モデルに基づく試算結果から来ています。今回紹介したSIS点パターン動態は、すぐに実際の感染症に適用できるものではありませんが、感染症が空間上を拡がる過程や最終的な空間分布について、数理的なアプローチが感染症動態の理解に貢献できると私は考えています。

数理的手法を用いるにはいわゆる数学の知識が必要になります。世間一般では生物学や医学は、同じ理系の分野でも数学とは対極にある研究分野という印象があるようですが、生物学や医学における数理の有用性は実は意外と古くから指摘されています。数学は抽象的で無味乾燥という印象を学生達は持っているのかもしれません、今回紹介したように様々な分野で役に立つのです。

「今すぐ役に立つものはそのうち役に立たなくなる」という言葉があります。この言葉の対偶をとると、「いつか役に立つものは今すぐには役に立たない」となります。どちらも含蓄のある言葉だと私は考えるのですが、即戦力というすぐに役立つものを求めたがる昨今の世の中で、何に役に立つかを常に意識しつつ、すぐには役に立ちそうに無いいろいろな現象の数理モデル研究に取り組んでいます。「数理的手法はいつかは役に立つ」ということを、本稿をお読みになっている皆さんに、皆さんの身近、特に次世代を担う若手達に、「再生産数 >1 」で広めていただくことが出来れば、本稿の存在意義は十分に達成されたと考えるのであります。

【参考文献】

- [1] ミンモ・イアネリ、稻葉寿、國谷紀良著、人口と感染症の数理 一年齢構造ダイナミクス入門、東京大学出版会 2014年5月22日 ISBN-13: 978-4130613095
- [2] 招かれない虫たちの話 虫がもたらす健康被害と害虫管理、第11章「感染症流行の数理的研究」高須夫悟 153-162ページ、日本昆虫科学連合編、東海大学出版部 2017年3月20日 ISBN978-4-486-02125-4
- [3] Hamada M and Takasu F (2019) Equilibrium properties of the spatial SIS model as a point pattern dynamics - How is infection distributed over space? Journal of Theoretical Biology 468:12-26.
- [4] Takasu F. (2009) Individual-based modeling of the spread of pine wilt disease: vector beetle dispersal and the Allee effect. Population Ecology 51:399-409.

【プロフィール】

奈良女子大学研究院

自然科学系

教授 高須 夫悟 氏



1990年京都大学卒業。1994年京都大学大学院博士後期課程中退。博士（理学）。1994年より奈良女子大学助手、講師、助教授を経て2007年より現職。専門は数理生物学。