

問題提起: HIV と免疫系に関する 4 次元力学系モデルの安定性 Unsolved problem: on a stability of 4-dimensional ODE model associated with interaction between HIV and the immune system

東北大学電気通信研究所 上田 浩 (Hiroshi UEDA)
Research Institute of Electrical Communication,
Tohoku University

概要

Nowak, May らの力学系モデルは, AIDS が発症するための HIV の多様性のしきい値条件をそのモデルの安定性条件として提示した (抗原多様性しきい値理論). 本稿では, Nowak, May らの力学系モデルの安定性について, 4 次元 (HIV, ヘルパー T 細胞それぞれ 2 種), かつパラメータレベルの多様性がある場合について考察する. この問題は数学的に未解決である. 安定性には HIV ポピュレーションの比が大きな影響を与えること, また, 考察結果は既に示されているしきい値条件と整合がとれていることも示す^{*1}.

1 はじめに

HIV (ヒト免疫不全ウイルス) と免疫系の戦いは多様性を持つ集団同士の相互作用である. HIV の多様性は突然変異に起因し^{*2}, 時の経過と共に様々なタイプの HIV 変異種が存在するようになる. 免疫系の多様性は遺伝子再構成により維持されており, HIV 由来に限らず, 様々な抗原に反応する多様な免疫細胞が免疫系を構成している.

さらに, この相互作用は, 「ジェネラリスト」の HIV 対「スペシャリスト」の免疫系の戦いであると考えられる. HIV は非特異的にヘルパー T 細胞 (CD4+, 以下単に T 細胞と記す) に感染可能な「ジェネラリスト」であるが, 免疫系は HIV のタイプが違えば反応する T 細胞も違う, 特異的反応により機能している「スペシャリスト」の集まりである. 従って, この非対称な相互作用は HIV, 免疫系それぞれの多様性に基づくものであり, 多様性という観点でこの相互作用を考察することは, 免疫系, HIV 両方の本質的なダイナミクスに迫り得るものであり興味深い.

Nowak, May らの力学系モデル (以下, Nowak-May モデル) は, AIDS が発症するための HIV の多様性のしきい値条件をそのモデルの安定性条件として提示した (抗原多様性しきい値理論). 本稿では, Nowak-May モデルの安定性について, 4 次元 (HIV, T 細胞それぞれ 2 種), かつパラメータレベルの多様性がある場合について考察する. この問題は数学的に未解決である. 安定性には HIV ポピュレーションの比が大きな影響を与えること, また, 考察結果は既に示されているしきい値条件と整合がとれていることも示す. 以下, 2 章では Nowak-May モデルの概要を述べ, 3 章で 4 次元かつパラメータレベルの多様性を導入した場合の安定性について, 数値シミュレーションの結果を含め述べる. 4 章で解析結果の考察を行なう. 最後に全体をまとめ, 今後の課題に触れる.

^{*1} 2005 年 11 月の研究集会「第 2 回 生物数学とその応用」(数理解)での講演内容も含む.

^{*2} HIV の増殖の過程において, 逆転写酵素が RNA を DNA に逆転写するたびに, 新しくできた DNA とその前の世代のもの間には平均して 1ヶ所の違いが生じると見積もられている [1].

2 Nowak–May モデルについて

Nowak–May モデルは、HIV 変異種の数 n に対して n 組の微分方程式を対応させる力学系モデルであり [2, 3, 4], v_i ($i = 1, 2, \dots, n$) を i 番目の型の HIV 変異種のポピュレーション, x_i ($i = 1, 2, \dots, n$) は v_i を特異的に除去する免疫反応を持つ T 細胞のポピュレーションであるとする, 以下の方程式系で示される.

$$\dot{v}_i = v_i(b_i - p_i x_i), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1)$$

$$\dot{x}_i = k_i v_i - u_i \left(\sum_{i=1}^n v_i \right) x_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2)$$

パラメータは次に示す通りである.

- b_i : v_i の増殖率
- p_i : x_i が v_i を除去する割合
- k_i : v_i に対する x_i の活性化率
- u_i : HIV が x_i を傷害する割合

これらのパラメータは正の実数であり, また x_i, v_i は非負の実数とする. v_i は特異的免疫反応 x_i により $p_i x_i$ だけ除去され, 逆に x_i は全ての型の HIV $\sum_{i=1}^n v_i$ による傷害を $u_i \sum_{i=1}^n v_i$ だけ受けることになる.

彼らの元のモデルは, HIV の型に特異な免疫反応以外の非特異な免疫反応の式を持っているため, 式 (1), (2) で表されるモデルより詳細である [3]. 本稿では HIV と特異的免疫反応の関係について扱うため, 非特異的免疫反応により除去される作用も考慮した v_i の増殖率を b_i とした. 上記の Nowak–May モデルが安定であることを次のように定義する.

定義 1. Nowak–May モデルが安定とは, $v_i(t)$ ($i = 1, 2, \dots, n$) がどのような正の初期値から出発しても $\lim_{t \rightarrow \infty} v_i(t) = 0$, すなわち全ての HIV 変異種のポピュレーションが 0 に収束することである*³.

補題 1. もし $\sum_{i=1}^n v_i$ が 0 にならず, かつ $\frac{k_i v_i}{u_i \sum_{i=1}^n v_i}$ が収束するならば (その収束値を β^* とする),

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = \beta^*$$

となり, また

$$0 \leq \beta^* \leq \frac{k_i}{u_i}$$

証明. 仮定と式 (2) より,

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= u_i \sum_{i=1}^n v_i \left(\frac{k_i v_i}{u_i \sum_{i=1}^n v_i} - x_i \right) \\ \lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_i(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(u_i \sum_{i=1}^n v_i \right) \left\{ \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{k_i v_i}{u_i \sum_{i=1}^n v_i} - \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) \right\} \end{aligned}$$

*³ 以後, 本稿では $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \alpha$ のことを $x \rightarrow \alpha$ と書く.

よって,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_i(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(u_i \sum_{i=1}^n v_i \right) (\beta^* - \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t))$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = \beta^*.$$

また,

$$0 \leq \frac{k_i v_i}{u_i \sum_{i=1}^n v_i} \leq \frac{k_i}{u_i}$$

これより問題の不等式が成立する. □

$v_i (i=1, 2, \dots, n)$ が補題 1 の仮定を満たす場合, x_i はある非負の実数に収束する.

補題 2. Nowak–May モデル (1), (2) が安定であるための必要十分条件は次の不等式が成り立つことである.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) > \frac{b_i}{p_i} \quad (i=1, 2, \dots, n) \quad (3)$$

証明. (1) と定義 1 より十分条件であることは明らかである. 逆についても示すために, 対偶について考える. (3) が成り立たない場合には (1) より, $\lim_{t \rightarrow \infty} v_i > 0$ となりすべての HIV 変異種のポピュレーションは 0 に収束しない. ここで, $P = v_1 v_2 v_3 \dots v_n$ とすれば, このときの全 HIV 変異種のポピュレーションの総和 $\sum_{i=1}^n v_i$ の最小値は $n \sqrt[n]{P} (> 0)$ となる. 従って, (3) は Nowak–May モデルが安定であるための必要条件でもある. □

定理 1. Nowak–May モデルが安定であるための必要十分条件は, $u_i = u (i=1, 2, \dots, n)$ ならば, 次の不等式が成り立つことである [5].

$$\sum_{i=1}^n \frac{b_i u_i}{k_i p_i} < 1 \quad (4)$$

証明. 補題 2 の (3) の両辺に u_i/k_i を掛けて, 1 から n まで足し合わせると,

$$\sum_{i=1}^n \frac{u_i}{k_i} \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) > \sum_{i=1}^n \frac{b_i u_i}{p_i k_i} \quad (5)$$

いま, (2) の両辺を k_i で割った,

$$\frac{\dot{x}_i}{k_i} = v_i - u_i \sum_{i=1}^n v_i \frac{x_i}{k_i}$$

を 1 から n まで足し合わせると,

$$\sum_{i=1}^n \frac{\dot{x}_i}{k_i} = \sum_{i=1}^n v_i \left(1 - \sum_{i=1}^n u_i \frac{x_i}{k_i} \right)$$

$u_i = u (i=1, 2, \dots, n)$ ならば, $\sum_{i=1}^n u_i \frac{x_i}{k_i}$ は 1 に近づくから, (5) の左辺は 1 に近づく. したがって,

$$1 > \sum_{i=1}^n \frac{b_i u_i}{p_i k_i}$$

すなわち, (4) は条件 $u_i = u (i=1, 2, \dots, n)$ のもとでの, Nowak–May モデルが安定であるための必要十分条件である. □

3 n=2 の場合の Nowak–May モデルの安定性

次に示す, $n=2$ の場合の Nowak–May モデル (6) ~ (9) の安定性について考える.

$$\dot{v}_1 = v_1(b_1 - p_1 x_1) \quad (6)$$

$$\dot{v}_2 = v_2(b_2 - p_2 x_2) \quad (7)$$

$$\dot{x}_1 = k_1 v_1 - u_1 \sum_{i=1}^n v_i x_i \quad (8)$$

$$\dot{x}_2 = k_2 v_2 - u_2 \sum_{i=1}^n v_i x_i \quad (9)$$

定理 1 では, $u_1 = u_2$ の場合についての安定条件にしか言及していない. さらに, 彼らの元のモデルは, $b_1 = b_2 = b, p_1 = p_2 = p, k_1 = k_2 = k, u_1 = u_2 = u$ となっているため, パラメータレベルの多様性が存在する (6) ~ (9) の安定性は未解決の問題である.

3.1 平衡点について

(6), (7) より, $v_1 = 0$ または $x_1 = \frac{b_1}{p_1}$, $v_2 = 0$ または $x_2 = \frac{b_2}{p_2}$ となるが, これらの組み合わせの全ての場合を考慮しても, 結局, 平衡点は $(v_1, v_2, x_1, x_2) = (0, 0, \text{任意の実数}, \text{任意の実数})$ となるため, 平衡点の安定性を考えるのは困難である.

3.2 T 細胞ポピュレーションの収束

補題 3. もし $v_2/v_1 \rightarrow \alpha$ かつ

$$x_1 \rightarrow (x^*)_1 = \frac{k_1}{u_1(1+\alpha)} \quad (10)$$

$$x_2 \rightarrow (x^*)_2 = \frac{k_2\alpha}{u_2(1+\alpha)} \quad (11)$$

のとき, α は次の制約を満たす.

$$F_{21}(x^*) \begin{cases} < 0, & (\alpha = 0 \text{ のとき}) \\ = 0, & (\alpha > 0 \text{ のとき}) \\ > 0, & (\alpha \rightarrow \infty \text{ のとき}) \end{cases}$$

ここで, $F_{ji}(x) = (b_j - b_i) - (p_j x_j - p_i x_i)$ とする.

証明. $(v_2/v_1) = (v_2/v_1)F_{21}(x)$ より, もし $v_1/v_1 \rightarrow 0$ のときは $F_{21}(x^*)$ は負でなければならない. また, $v_1/v_1 \rightarrow \alpha (> 0)$ のとき, $v_1/v_1 \rightarrow \infty$ のとき $F_{21}(x^*)$ はそれぞれ $0, F_{21}(x^*) > 0$ でなければならない. \square

$v_2/v_1 \rightarrow \alpha$ かつ $x_1 \rightarrow (x^*)_1 = \frac{k_1}{u_1(1+\alpha)}$ かつ $x_2 \rightarrow (x^*)_2 = \frac{k_2\alpha}{u_2(1+\alpha)}$ となることを本稿では収束仮定と呼ぶ. 以後, この収束仮定を満たす $n=2$ の場合の Nowak–May モデルの安定性について考察する.

(10), (11) より,

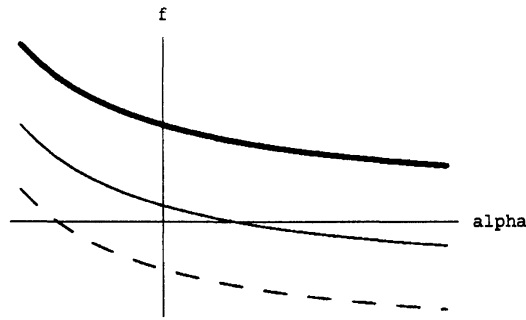


図1 A relationship of α -axis and curve $f(\alpha)$

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} (b_2 - b_1 - (p_2 x_2(t) - p_1 x_1(t))) &= b_2 - b_1 - p_2 \frac{k_2 \alpha}{u_2(1+\alpha)} + p_1 \frac{k_1}{u_1(1+\alpha)} \\ &= b_2 - b_1 - \frac{1}{u_1 u_2} \left(k_2 p_2 u_2 - \frac{k_2 p_2 u_1 + k_1 p_1 u_2}{\alpha + 1} \right) \end{aligned} \quad (12)$$

となるから、双曲線 $f(\alpha)$ (13) と α 軸との位置関係により $\lim_{t \rightarrow \infty} v_2/v_1$ を判別できる。(13)のパラメータは全て正の数であるから、双曲線は $\alpha > 0$ で単調減少である。よって図1に示す場合、すなわち、

$$v_2/v_1 \rightarrow \begin{cases} 0, & (f(0) < 0 \text{ かつ } f(\infty) < 0 \text{ のとき}) \\ \alpha(> 0), & (f(0) > 0 \text{ かつ } f(\infty) < 0 \text{ のとき}) \\ \infty, & (f(0) > 0 \text{ かつ } f(\infty) > 0 \text{ のとき}) \end{cases} \quad (13)$$

以外はない。図1において太線が $v_2/v_1 \rightarrow \infty$ 、実線が $v_2/v_1 \rightarrow \alpha(> 0)$ 、破線が $v_2/v_1 \rightarrow 0$ の場合に対応する。

補題4. $\lim_{t \rightarrow \infty} v_2/v_1 \rightarrow \alpha(> 0)$ となる場合の収束値を α^* とすると、 α^* は v_i, x_i の初期値に依存しない正の定数である。

証明. 補題3より、 v_2/v_1 が正の定数に収束するときは $f(\alpha^*) = 0$ であり、(13)を α^* について解くと、

$$\alpha^* = \frac{-b_2 + b_1 - \frac{p_1 k_1}{u_1}}{b_2 - b_1 - \frac{p_2 k_2}{u_2}} \quad (14)$$

□

3.3 安定のための必要条件の判別

定理2. $n=2$ の場合の Nowak-May モデルが安定であるための必要条件は $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ が成り立つことである。

証明. (i) $v_2/v_1 \rightarrow 0$ のときは、補題3の $\alpha=0$ の場合より、

$$(v_2/v_1) = \frac{v_2 v_1 - v_2 v_1}{v_1^2} < 0$$

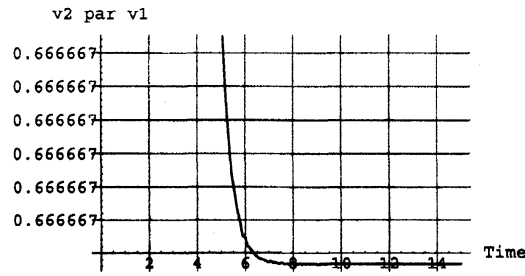


図2 Time evolution of the ratio v_2/v_1 in the case of $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ and unstable.

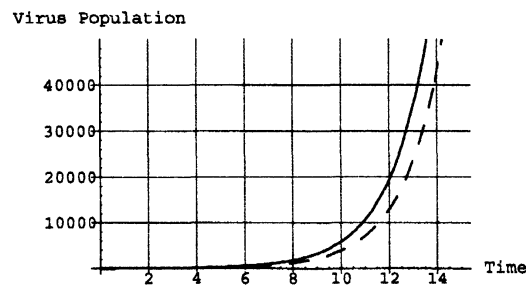


図3 Time evolution of the HIV population in the case of $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ and unstable.

が成り立ち、これに (6), (7) を代入し, $v_1 > 0, v_2 > 0$ を考慮すると,

$$b_2 - b_1 - (p_2 x_2 - p_1 x_1) < 0$$

$$\therefore \frac{p_1 k_1}{b_1 u_1} < 1$$

定理 1 より, $v_2/v_1 \rightarrow 0$ のとき Nowak-May モデル (以下単に安定, 不安定と記す) は不安定である.

(ii) $v_2/v_1 \rightarrow \infty$ のときも同様に不安定であることが示せる.

よって, 「 $v_2/v_1 \rightarrow 0, v_2/v_1 \rightarrow \infty$ のとき不安定である」は真であり, 対偶「安定であるときは, $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ である」も真である. \square

例 1. $u_1 = 0.5, b_1 = 3, k_1 = 1, p_1 = 2, u_2 = u_1, b_2 = 3, k_2 = 1, p_2 = 3$ のとき, v_2/v_1 は $0.67 (= p_1/p_2)$ に収束している (図 2). この場合, T 細胞は各々対応する HIV 変異種を殺傷したものの, 非特異的に T 細胞を傷害する HIV 変異種的作用を抑えられなかった状態に対応する. 結果として不安定である (図 3).

例 2. $u_1 = 0.5, b_1 = 1, k_1 = 1, p_1 = 2, u_2 = u_1, b_2 = 3, k_2 = 1, p_2 = 3$ のとき, v_2/v_1 は 1.5 に収束し, 安定である (図 4, 5). この場合, T 細胞は各々対応する HIV 変異種を殺傷し, かつ非特異的な攻撃を上回っている状態に対応する.

例 1, 2 は, (6) ~ (9) の安定性に関してのより詳細な見方を示唆している. 不安定な場合について v_2/v_1 が正の定数値 α^* に収束する場合と ∞ に発散する場合があり, 安定についても同様である.

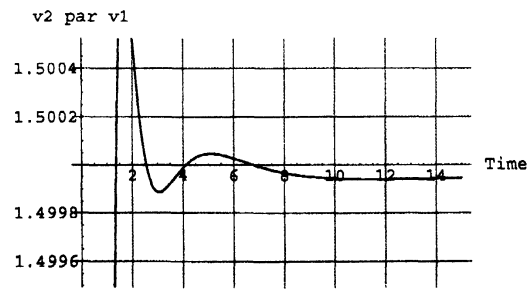


図4 Time evolution of the ratio v_2/v_1 in the case of $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ and stable.

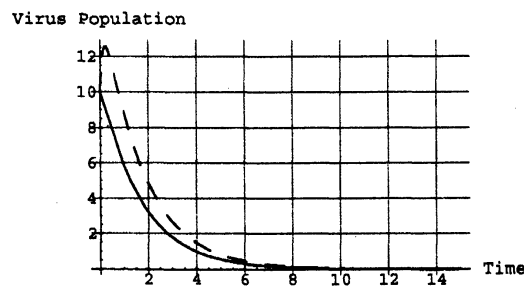


図5 Time evolution of the HIV population in the case of $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ and stable.

定理3. (6) ~ (9) に対して、パラメータが与えられたとき、 $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ となるのは次の不等式が満たされる場合である.

$$\frac{|b_2 - b_1|}{\min\left(\frac{p_1 k_1}{u_1}, \frac{p_2 k_2}{u_2}\right)} < 1 \quad (15)$$

証明. (13) の $v_2/v_1 \rightarrow \alpha (> 0)$ の場合をパラメータを使って書き直せば (15) が得られる. \square

系1. $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ のとき、 x_1, x_2 の収束値は次のように表せる.

$$x_1 \rightarrow k_1 \frac{-u_2 b_2 + u_2 b_1 + p_2 k_2}{u_1 p_2 k_2 + u_2 p_1 k_1} \quad (16)$$

$$x_2 \rightarrow k_2 \frac{-u_1 b_1 + u_1 b_2 + p_1 k_1}{u_1 p_2 k_2 + u_2 p_1 k_1} \quad (17)$$

証明. (14) を (10), (11) に代入すると得られる. \square

以上より、収束仮定を満たす $n=2$ の場合の Nowak-May モデルの安定性について次のようにまとめられる.

- 定理1より、 $u_1 = u_2$ ならば、安定か不安定かを判別できる.
- 補題3, 系1より、 x_i の収束値を求められる.
- 定理3より、パラメータから $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ かどうか判別できる.
 - $v_2/v_1 \rightarrow 0, \infty$ の場合は不安定になる.
 - $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ の場合は安定になりうる.

4 考察

$n=2$ の場合の Nowak-May モデルについて, HIV ポピュレーションの比 v_2/v_1 の振る舞いに注目した. v_2/v_1 の収束値は 0, 正定数 α^*, ∞ の 3 つの場合しかなく, $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ のときにのみ安定になりうる (定理 2). さらにこのときには x_1, x_2, α^* をパラメータから決定できる (補題 4, 系 1).

しかし, $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ のときにも不安定になる場合があり, 不安定について質的に異なる, 以下の 2 つの場合があることを示すものである.

- $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ の場合は T 細胞ポピュレーション x_1, x_2 がいずれも 0 にならない
- $v_2/v_1 \rightarrow 0$ または ∞ の場合には, x_1, x_2 いずれかは 0 になっている

このことから, Nowak-May モデルにおける 2 つの HIV ポピュレーションの比が $v_2/v_1 \rightarrow 0$ または ∞ の場合は免疫系が認識しうる HIV の多様性が高く, 逆に $v_2/v_1 \rightarrow \alpha^*$ の場合は多様性は低くなり, 安定になり得ると考えられる.

さらに, 安定性と T 細胞ポピュレーションの収束値の関係についても考察した. T 細胞 x_1, x_2 のどちらかが 0 に収束している場合には不安定になる (補題 3). この場合, 免疫系は T 細胞の免疫反応が 0 になった x_i に対応する HIV を抑えることができない. このことは, Nowak, May らの仮説 [1] と一致している.

T 細胞が (16), (17) のように収束するとき, 両方が (3) を満たしていれば安定となるはずである. ところが, 不等式を解けば何れも,

$$\frac{b_1 u_1}{p_1 k_1} + \frac{u_2 b_2}{p_2 k_2} < 1$$

となり, (4) と一致する.

これより, x_i が (16), (17) のように収束するならば (3) が $i=1, 2$ に対して等価であることが分かる. $n=2$ の場合には 2 つの x_i, v_i の組が存在するが, v_1 だけが抑えられ v_2 が発散することはない.

まとめると, パラメータを与えられたときに (4) により安定性を判別できるだけでなく [2, 3], v_1, v_2 の振る舞いや (定理 3), x_1, x_2 の収束値を決定することができる (系 1). (15) は v_1, v_2 の比を示すものであり, この比が安定性に関係すると考えられる.

次に, この考察を $n > 2$ に拡張することを考える. まず, T 細胞のポピュレーションについて次のように仮定する.

$$\begin{aligned} & v_j/v_i \rightarrow \alpha_{ji} \quad (i \neq j) \text{ かつ} \\ & x_i \rightarrow (x^*)_i = \frac{k_i}{u_i(1 + \sum_{j \neq i} \alpha_{ji})} \\ & (i, j = 1, 2, \dots, n) \end{aligned} \quad (18)$$

さらに, α_{ji} は 0 または正定数 α_{ji}^* であると仮定する.

α_{ji} の少なくとも一つが 0 に収束するときには α_{ij} の少なくとも一つが ∞ に発散するので, (18) より, x_i^* ($i=1, 2, \dots, n$) の少なくとも一つが 0 になる. このとき, 対応する $\lim_{t \rightarrow \infty} v_i$ は発散するので不安定となる.

それ以外の場合, すなわち全ての i, j に対して $(v_j/v_i) \rightarrow \alpha_{ji}^*$ の場合には, $x_i \rightarrow 0$ となる x_i は存在しない.

このとき,

$$(v_j/v_i) = \frac{v_j}{v_i} \left\{ (b_j - p_j x_j) - (b_i - p_i x_i) \right\}$$

より, $F_{ji}(x^*) = 0$ であり, 定理 1 を満たすパラメータ b_i, u_i, p_i, k_i の場合安定となる.

すなわち $(v_j/v_i) \rightarrow \alpha_{ji}^*$ であることは $n=2$ の場合と同様、安定性の必要条件となる。従って、収束仮定を満たした Nowak-May モデルにおいて、 α_{ji} の値を限定すると $n>2$ の場合でも、HIV ポピュレーションの比が安定性に関係すると結論できる。

5 おわりに

Nowak-May モデルのしきい値条件は、決定論的モデルとしてみたときの安定条件となっている。本稿では、数学的に未解決の、パラメータレベルの多様性を導入した場合について考察し、安定性が HIV ポピュレーションの比の収束値に依存することを示した。さらに、その比の収束値により、T細胞ポピュレーションの収束値が決定できることも示した。また、不安定が質的に異なった2つの場合に分かれることも示した。相互作用を一般化した力学系モデル [6] や、 $n>2$ の場合についての詳細な解析は今後の課題である^{*4}。

参考文献

- [1] M. A. Nowak and A. J. McMichael. How HIV defeats the immune system. *Scientific American*, Vol. 273, pp. 58–65, August 1995.
- [2] M. A. Nowak, R. M. Anderson, A. R. McLean, T. F. Wolfs, J. Goudsmit, and R. M. May. Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Science*, Vol. 254, No. 5034, pp. 963–969, November 1991.
- [3] M. A. Nowak and R. M. May. Mathematical biology of HIV infections: Antigenic variation and diversity thresholds. *Mathematical Biosciences*, Vol. 106, No. 1, pp. 1–21, 1991.
- [4] M.A. Nowak and C.R.M. Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, Vol. 272, No. 5258, pp. 74–79, April 1996.
- [5] A. R. Mclean. The balance of power between HIV and the immune system. *Trends in Microbiology*, Vol. 1, pp. 9–13, 1993.
- [6] 石田好輝. 免疫系と HIV の相互作用のダイナミクスと抗原多様性しきい値条件について. 電子情報通信学会論文誌, Vol. J84-A, No. 2, pp. 171–179, February 2001.
- [7] 上田浩, 石田好輝. 免疫系と HIV の相互作用における確率モデルについて. 電子情報通信学会論文誌, Vol. J86-A, No. 10, pp. 1030–1037, October 2003.
- [8] H. Ueda and Y. Ishida. A stochastic model for initial HIV infection on lattice spaces. *Artificial Life and Robotics*, Vol. 7, pp. 185–188, 2004.
- [9] 上田浩. CA による免疫系と HIV の相互作用モデルについて. 電子情報通信学会論文誌, Vol. J88-A, No. 11, pp. 1365–1372, 2005.
- [10] 上田浩, 岩谷幸雄, 阿部亨, 木下哲男. HIV の多様性を考慮したセル・オートマトンによる HIV 感染モデル. 情報処理学会論文誌: 数理モデル化と応用, Vol. 46, No. SIG17(TOM13), pp. 1030–1037, 2005.
- [11] H Ueda, Y Iwaya, T Abe, and T Kinoshita. A cellular automata model considering diversity associated with hiv infection. *Artificial Life and Robotics*, 2006. Accepted.

^{*4} 筆者らは、免疫系と HIV の相互作用を格子確率モデル、セル・オートマトンなどで多様性を考慮しつつモデル化し、成果を挙げた [7, 8, 9, 10, 11].