

## 体内の病原体と免疫数理モデルの数理解析

岡山大学環境理工学部 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)

岡山大学環境理工学部 佐々木 徹 (Toru Sasaki)

Department of Environmental and Mathematical Sciences,  
Okayama University

### 1 序

人間, または動物の体内における病原体と細胞, さらには免疫系のダイナミクスは, 常微分方程式モデル, さらには時間遅れをもつ常微分方程式モデルによって研究されてきた. 感染直後において病気が速やかに直るのか, 体内に定着するのか, また感染が定着したあと病気の状態が一定になるのか, また振動するのかなどは, 考えているモデルの数理解析, 特に安定性解析によって調べることができる. また長期にわたって病気が存続するかどうかは, パーマネンスの問題として取り扱われてきた.

本稿では, 主として Nowak-Bangham [7], Anderson-May-Gupta [2] 等によって提示されたモデルといくつかの類似モデルを, 免疫の種類, また病原体の細胞への吸収の有無などに沿って整理し, それらの数理解析, 特に安定性解析について, 主として筆者たちの研究にそって概説する.

### 2 病原体と細胞のモデル

変数として, ここで考える全てのモデルにおいて以下の記号を用いる. 未感染細胞数を  $x$ , 感染細胞数を  $y$ , 血中の病原体数を  $v$  とする. さらに, 免疫の強さを  $M$  とする.

全体に共通する仮定を述べる. 未感染細胞は, 一定の割合  $\lambda$  で産出され, 一定の割合  $\mu$  で死ぬとする, 特に述べない限り, 増殖はしないものとする. また, 病原体と出会ったとき, 一定の割合  $\beta$  で感染するとする. さらに, 感染細胞は一定の割合  $\alpha$  で崩壊し, 平均  $r$  個の病原体を放出するとする. 病原体は一定の割合  $d$  で死ぬものとする.

次は, Nowak-Bangham [7] が提示した最も基本的な病原体と細胞のダイナミクスである. なお, 変数, パラメータの記号については, 以後のモデルを含め, 原論文と同じではない.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha ry - dv. \end{aligned}$$

これを、モデル A-1 とする。

病原体が未感染細胞の中に入り込むことによって感染が成立する。そのとき、確実に血中の病原体の数は1つ減ることになる。この効果は、病原体が小さく感染細胞から放出される数が非常に多いときは無視できるが、病原体が大きいつきには無視できないかもしれない。この効果(吸収効果)を取り込んだモデルは次のようになる。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha ry - \beta xv - dv.\end{aligned}$$

これを、モデル A-2 という。

これらのモデルの安定性について、まとめて述べる。これらのモデルには、感染細胞、病原体が存在しない平衡点と感染細胞、病原体が存在する平衡点があり、それぞれ  $X_1, X_2$  と置く。  $X_2$  は必ずしも第1象限の内部に存在しない。モデル A-1 では、  $R_0 = \beta\lambda r / (\mu d)$ 、モデル A-2 では、  $R_0 = \beta\lambda(r-1) / (\mu d)$  とおく。

1.  $R_0 < 1$  のときは、  $X_1$  は大域漸近安定である。  $X_2$  は第一象限に存在しない。
2.  $R_0 > 1$  のときは、  $X_1$  は不安定になる。  $X_2$  が第一象限内部に現れ、常に漸近安定である。
3.  $X_2$  が存在する場合の大域安定性については、今なお未解決である。

このように、吸収効果の有無は  $R_0$  において  $r$  の値を1つ変えることになるだけで、モデルの安定性に大きな影響を与えていない。

上記二つのモデルにおいては、未感染細胞は産出されたあと増殖しないと仮定されているが、増殖すると考えた方がよい場合もあるので、次のモデルを考える。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda + \varepsilon(x-K)x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha ry - dv.\end{aligned}$$

$\varepsilon$  は正味の増殖率、  $K$  は環境容量にあたるものである。このモデルに対しても、病気がない平衡点  $X_1$  と病気が定着している平衡点  $X_2$  が存在する。  $X_1$  の安定性については、モデル A-1, A-2 と同様である。(De Leenheer P. and Smith[3]) は次のことを示した。

1.  $X_2$  が第1象限内部に存在して不安定になり得る。パラメータを変化させてホップ分岐を引き起こすことができる。なお、不安定化は、  $\lambda$  が小さいところで起こる。

このことは、逆に考えると、未感染細胞が一定割合で産出される効果が外力にあたり、システムに強い安定化効果をもたらしたのであると了解できる。

### 3 免疫モデル

前説におけるモデルに、免疫の効果を組み込んだモデルの安定性を調べる。

Nowak-Bangam [7] は、モデル A-1 に細胞性免疫の効果を組み込んだ次のモデルも提示している。免疫は、感染細胞または病原体に刺激され、それらに比例した割合  $\gamma$  で増え、一定の割合  $a$  で減衰するものとする。また、感染細胞または病原体は、免疫の強さに比例した割合で殺されて行くものとする。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y - \gamma y M, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha \gamma y - dv, & \frac{dM}{dt} &= \gamma y M - aM.\end{aligned}$$

これを、モデル B-1 とする。また、モデル A-1 に体液性免疫を組み込んだ次のモデル

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha \gamma y - dv - qvM, & \frac{dM}{dt} &= \gamma vM - aM,\end{aligned}$$

は、Murase et al. [6] において提示された。これをモデル B-2 とする。

モデル B-2 にさらに病原体の吸収効果を追加すると、次のモデルになる。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha \gamma y - \beta v - qMv, & \frac{dM}{dt} &= \gamma vM - aM.\end{aligned}$$

これを、モデル B-3 とよぶ。

これらのモデルには、未感染細胞だけが存在する平衡点  $Y_1$ 、未感染細胞、感染細胞、病原体が存在するが免疫は存在しない平衡点  $Y_2$ 、全て存在する平衡点  $Y_3$  の3つの平衡点がある。 $Y_1, Y_2$  は境界平衡点、 $Y_3$  は内部平衡点と呼ばれる。 $Y_1$  の成分は常に非負だが、 $Y_2, Y_3$  についてはそうとはかぎらない。

ここで、モデル B-1, B-2 では  $R_0 = \beta \lambda r / (\mu d)$ 、モデル B-3 では、 $R_0 = \beta \lambda (r - 1) / (\mu d)$  と置く。これらのモデルの内部平衡点以外の安定性については、次の通りである。

- $R_0 < 1$  のときは、 $Y_1$  が漸近安定で、 $Y_2, Y_3$  の成分は非負ではない。
- $1 < R_0 < 1 + (\beta a) / (\mu \gamma)$  のときは  $Y_1$  は不安定化し、 $Y_2$  が  $xyv$  空間の第1象限に現れ漸近安定となる。 $Y_3$  は存在しない。
- $1 + (\beta a) / (\mu \gamma) < R_0$  のときは、 $Y_2$  も不安定化し、 $Y_3$  が第1象限の内部に現れる。

内部平衡点については、複雑な計算を要する。モデル B-1 については、(Liu [5]) による次の結果がある。

- モデル B-1 の内部平衡点は、存在する限り漸近安定である。

一般に 4 変数モデルの内部平衡点の計算は複雑になるため、Liu [5] は、数式処理ソフトウェア Maple を用いた。

モデル B-2 についても (Murase-Sasaki-Kajiwara [6]) により次のことが示された。

- モデル B-2 の内部平衡点は、存在する限り漸近安定である。

Murase-Sasaki-Kajiwara [6] は、数式処理ソフトウェア MuPAD を用いてこれを示した。

さらに、Kajiwara-Sasaki [4] において、モデル B-1 とモデル B-2 のパラメータの内部平衡点の特性多項式はパラメータの入れ換えで同じ形になることを示した。ただし、モデル自体はパラメータの入れ換えで同じ形にできるわけではない。

これらより、モデル B-1、モデル B-2 の内部平衡点は、強い安定性を持っていると考えられる。

体液性免疫を考えたモデル B-2 に病原体の吸収効果を取り込んだモデル B-3 ではどうなるだろうか。このモデルは、Anderson-May-Gupta [2] において、マラリア感染の体内モデルとして用いられたが、そこでは厳密な安定性解析は行われていなかった。これについて、(Murase-Sasaki-Kajiwara [6]) により、次の結果が得られている。

- 内部平衡点が不安定になるようなパラメータ領域が存在する。

- $r > 2$  かつ  $\frac{\alpha}{d} > 1 + \frac{1}{r-2}$  なら、内部平衡点は漸近安定である。

前節での免疫のないモデルでは吸収効果は、安定性に影響を与えなかったが、免疫の効果をとりにこんだモデルでは安定性について違いが生じている。モデル B-3 で内部平衡点が不安定化する現象はバーストサイズ  $r$  が 1 に近いところで起こる。また、上の十分条件は、 $r, \alpha, d$  のみで記述されており、これらは基本的には実験で推定可能な量である。また、この領域は、現実的なパラメータ ([2]) をその中に含んでいる。

細胞性免疫を考えたモデル B-1 に吸収効果を取り込んだモデルも当然考えられるが、それについていまのところ十分な安定性解析はできていない。

マラリアにおいては、免疫複合が体作られることにより、未感染細胞が直接破壊される現象が知られており、巻き添え効果と呼ばれている。未感染細胞は、病原体と免疫の積に比例した割合で破壊されるものとする。[2] においてマラリアを想定していたモデル B-3 に巻き添え効果を組みこんで、次のモデル

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta vx - \delta xvM, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha ry - dv - \beta vx - qvM, & \frac{dM}{dt} &= \gamma vM - aM, \end{aligned}$$

を考える。これをモデル B-4 という。境界平衡点の挙動はモデル B-3 の場合と同じであるが、内部平衡点については、(Murase-Sasaki-Kajiwara [6]) により次が知られている。

- モデル B-4 の内部平衡点は、モデル B-3 の内部平衡点が漸近安定であるようなパラメータ領域においても不安定化しえる。

モデル B-2, B-1 に巻き添え効果を組み込んだモデルにおいても、同様に内部平衡点の不安定化が起こる。従って、巻き添え効果は強い不安定化作用を持っていることがわかる。

体内の現象にかぎらず、減少のさまざまな段階で時間遅れが存在することが知られている。すでに、Culshaw-Ruan [1], Nelson-Perelson [8] で病原体と細胞のモデルにおいて、時間遅れを組み込んだモデルが研究されている。ここでは、モデル B-1 に対して、3通りの時間遅れを導入してみた。以下、遅れ時間を  $\tau$  で表す。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y - qyM, \\ \frac{dv}{dt} &= r\alpha y - dv, & \frac{dM}{dt} &= \gamma y(t - \tau)M(t - \tau) - aM.\end{aligned}$$

これは、免疫が刺激されてから実際に量が変化するまでの時間遅れを組み込んだものである。免疫と感染細胞双方の過去の値を用いており、これをモデル B-4 とする。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - \alpha y - qyM, \\ \frac{dv}{dt} &= r\alpha y - dv, & \frac{dM}{dt} &= \gamma yM(t - \tau) - aM.\end{aligned}$$

これも、免疫が刺激されてから実際に量が変化するまでの時間遅れを組み込んだものであるが、免疫のみ過去の値を用いており、これをモデル B-5 とする。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \mu x - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta x(t - \tau)v(t - \tau) - \alpha y - qyM, \\ \frac{dv}{dt} &= r\alpha y - dv, & \frac{dM}{dt} &= \gamma yM - aM.\end{aligned}$$

これは、病原体が未感染細胞に感染してからその細胞が感染可能状態になるまでの時間遅れを組み込んだもので、これをモデル B-6 とする。3つのどのモデルでも、 $\tau$  を 0 にするとモデル B-1 であり、内部平衡点は存在する限り、常に漸近安定である。ここでは、3つのモデルに対して、内部平衡点が存在するという条件のもとで  $\tau$  を 0 から増やしていったときに安定性の転換 (stability switch) が起きるかどうかが問題にする。次は、(Kajiwara-Iuchi 未公表) による。

- モデル B-4 については、あるパラメータ領域において、安定性の変換が起こる。
- モデル B-5 については、すべてのパラメータ領域において、安定性の変換が起こる。
- モデル B-6 については、安定性の変換が起こる領域を発見できなかった。

時間遅れの組み込み方によって安定性の変化に違いが出ることがわかる。なお、免疫がなく、吸収効果考えたモデルに対してモデル B-6 タイプの遅れは安定性の転換をもたらさないことが、Culshaw-Ruan [1] によりすでに知られている。

## 4 まとめ

免疫を組み込んだ最も基本的なモデル B-1, B-2 については, どちらについても内部平衡点は第 1 象限の内部に存在する限り漸近安定である. これらのモデルにより詳細な効果を組み込むとき, 内部平衡点の安定性がどのように変化するかについて, 一連の結果を概説した.

病原体が未感染細胞に吸収される効果は, 体液性免疫のモデルに対して, 内部平衡点の安定性を変化させ得るが, 不安定化はウイルス放出量を表す  $r$  が 1 に近い領域で起こり, 現実に近いパラメータの範囲では起こらない. マラリアで知られている巻き添え効果を組み込むと, 免疫の種類, 吸収効果にかかわらず, 現実に近いパラメータで不安定化が起こり得る. また, 未感染細胞の増殖効果も, 不安定化を引き起こす. 時間遅れの効果がシステムの不安定化を引き起こし得ることは広く知られているが, 遅れの種類により, 不安定化の生じる度合に違いがある.

## References

- [1] Culshaw R.V. and Ruan S., *A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cell*, Math. Biosci. 165(2000), 27-39
- [2] Anderson R.M., May R.M., and Gupta S., *Non-linear phenomena in host-parasite interactions*, Parasitology 99(1989), S59-S79
- [3] De Leenheer P. and Smith H.L., *Virus dynamics: A global analysis*, SIAM J. Appl. Math. 63(2003), 1313-1327
- [4] Kajiwara T. and Sasaki T. *A note on the stability analysis of pathogen-immune interaction dynamics*, Disc. and Cont. Dyn. Sys. Ser. B 4(2004), 607-614
- [5] Liu W.M. *Nonlinear oscillation in models of immune responses to persistent viruses*, Theor. Popul. Biol., 52(1997), 224-230
- [6] Murase A., Sasaki T. and Kajiwara T. *Stability Analysis of Pathogen-Immune Interaction Dynamics*, J. Mathematical Biology, to appear
- [7] Nowak M.A. and Bhangam C.R.M. *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, Science, 272(1996), 74-79
- [8] Nelson P.W. and Perelson A.S. *Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection*, Math. Biosci. 179(2002)