

細胞性免疫モデルの安定性

岡山大学・環境学研究科 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)
Graduate School of Environmental Science
Okayama University
岡山大学・環境学研究科 佐々木 徹 (Toru Sasaki)
Graduate School of Environmental Science
Okayama University

1 序

体内における病原体のダイナミクスは、少変数の微分方程式モデルとして研究されてきた。モデルの安定性を調べることで、病気の定着、長期間にわたる病態の変化、またさらには治療の効果などについて調べることができる。体内における病原体のコントロールの観点から、モデルに免疫、特に獲得免疫を取り込むことは重要である。獲得免疫には病原体に直接働きかける体液性免疫と感染細胞を傷害することで病原体を排除する細胞性免疫がある。

今までは主として体液性免疫モデルを取り扱ってきたが、今回は細胞性免疫モデルの、特に安定性について述べる。病原体が細胞に感染するときに血液中から1つの病原体が減少する。これを吸収効果と呼ぶ。通常のこの効果は無視されることが多いが、感染の初期など状況によってはこの効果を考えることも必要である。ただし、吸収効果をモデルに取り込むと、一般に解析は困難になる。本稿では内部平衡点の存在条件を示し、パラメータに制限をつけ、リアプノフ関数を構成することによって内部平衡点の大域安定性を証明する。

HIV などの病気では病原体の遺伝情報が変異し、それらに特異的な免疫との相互作用を考えることが、これらの病気に固有の病態を考えるに際して重要である。複数株の病原体とそれらに特異的な免疫の相互作用を扱うモデルを考え、特定の平衡点が大域安定となることを示す。なお、獲得免疫を考慮しないモデルでは競争排除の原理により1つの株のみが生き残るが、特異的な免疫が存在していると、複数株の共存が可能となる。

体液性免疫と細胞性免疫の両方を取り込んだモデル、時間遅れを取り込んだモデルなど、さらに詳細な要素を取り込んだモデルもすでに研究されており、これらについても安定性の研究を進めていく。

2 細胞性免疫を取り込んだモデル

人間の体内での病原体と細胞のダイナミクスを記述する最も基本的なモデルとの1つが以前からよく引用される次の Nowak-Bangham [5] のモデルである。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - mx - \beta xv, \quad \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv \quad (1)$$

ここで, x : は未感染細胞の数, y : は感染細胞の数, v : は病原体の数とする。このモデルは病原体が侵入した直後のダイナミクスを記述している。このモデルの内部平衡点が存在するならば必ず第1象限で大域安定になることが, エポックメイキングな論文 Korobeinikov [4] によって証明された。

病原体が侵入してしばらくすると, 獲得免疫が刺激されて現れる。獲得免疫には, 体液性免疫と細胞性免疫があり, 強力であるが, それぞれ特定の病原体に対してしか働かない。本稿で扱うのは細胞性免疫である。Nowak-Bangam は, 同じ論文 [5] で, 上のモデルに細胞免疫の働きを付け加えた次のモデルを提案している。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay - pyz, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv, & \frac{dz}{dt} &= qyz - ez \end{aligned} \quad (2)$$

ここで, z は, 病原体に特異的な細胞免疫量を表している。

病原体が未感染細胞に感染するときには必ず血液中の病原体の個数が1つ減るので, より精密なモデリングのためにはその効果を取り込む必要がある。ただし, 吸収効果を統一的にあつかうために正のパラメータ u を用いて次のモデルを考える。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay - pyz, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv - u\beta vx, & \frac{dz}{dt} &= qyz - ez \end{aligned} \quad (3)$$

$u = 1$ の場合が吸収効果を考えたモデル, $u = 0$ のときは吸収効果を考えないモデルで, $u > 1$ のときは重複感染などに対応する。吸収効果を考えたモデルの数学的な取り扱い, 吸収効果を考えない場合に比較すると格段に困難である。

HIV などの病気で, 病原体が変異によって免疫系から逃れることが知られており, この病気に特有の長い潜伏期間の原因とも言われている。同じ種の中で少しずつ変異した病原体を株という。複数株の病原体とその抗原に特異的な免疫を考えて上のモデルを拡張すると, 次のモデルになる。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i xv_i, \\ \frac{dy_1}{dt} &= \beta_1 xv_1 - a_1 y_1, & \frac{dv_1}{dt} &= a_1 r_1 y_1 - u_1 \beta_1 xv_1 - b_1 v_1 - p_1 v_1 z_1, \\ \frac{dz_1}{dt} &= qv_1 z_1 - e_1 z_1, \\ &\vdots \\ \frac{dy_n}{dt} &= \beta_n xv_n - a_n y_n, & \frac{dv_n}{dt} &= a_n r_n y_n - b_n v_n - u_n \beta_n xv_n - p_n v_n z_n, \\ \frac{dz_n}{dt} &= qv_n z_n - e_n z_n, \end{aligned} \quad (4)$$

ここで, v_j を j 株の病原体の数, z_j でそれに特異的に働く細胞性免疫細胞の数とする。 u_j は株が1つの場合と同様である。

3 細胞性免疫モデルの安定性

本節では、前節で提示した各モデルの安定性について述べる。以前の発表では、主として体液性免疫のモデルについて、吸収効果の安定性に及ぼす影響について調べてきた。

3.1 モデル 2

最初に吸収効果を考えないモデル (2) の安定性について述べる。 $R_0 = \lambda\beta r/(bd)$ とする。このモデルについては、 $R_0 > 1$ となると病原体が定着し、 $R_0 > 1 + ar\beta e/(bdq)$ となると内部平衡点が存在し、免疫が現れる。このモデルの内部平衡点の局所安定性の解析は困難であった。しかし、Korobeinikov [4] と同様のリアプノフ関数を構成することにより、内部平衡点第 1 象限の内部で大域安定になることが、Pang *et al.* [6] によって示されている。なお、吸収効果を考えない場合、細胞性免疫モデルと体液性免疫モデルで、数学的にはあまり違いは現れないことも知られている。

3.2 モデル 3

次に細胞性免疫を考えて吸収効果を取り込んだモデル (3) を考える。体液性免疫モデルの場合と違って、細胞性免疫のモデルで吸収効果を考えた場合には、内部平衡点の存在条件が複雑になっている。

$R_0 = \lambda\beta(r-u)/(bd)$ と置く。 $1 < R_0 < 1 + a(r-u)\beta e/(bdq)$ のとき、平衡点 $(x^*, y^*, v^*, 0)$ が存在する。ただし、

$$x^* = \frac{b}{\beta(r-u)}, \quad y^* = \frac{bd}{a(r-u)\beta}(R_0 - 1), \quad v^* = \frac{d}{\beta}(R_0 - 1).$$

である。内部平衡点を、 $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ とする。そのとき $\hat{y} = d/q$ であり、他の成分は複雑である。

命題 1. 内部平衡点は、 $R_0 > 1 + a(r-u)\beta e/(bdq)$ のときに限って存在する。

証明. 平衡点の表示は複雑だが、それは用いずに簡単な考察でこれを示すことができる。 $R_0 > 1 + a(r-u)\beta e/(bdq)$ と仮定する。これは、 $\hat{y} < y^*$ と同値である。またこのときは感染細胞が減少していることより若干の計算で $x^* < \hat{x}$ となっている。 $\beta\hat{x}\hat{v} - a\hat{y} - p\hat{y}\hat{z} = 0$ であることより

$$\hat{z} = \frac{\beta\hat{x}\hat{v} - a\hat{y}}{p\hat{y}}. \quad (5)$$

を得る。 $a\hat{y} = (b\hat{v} + u\beta\hat{v}\hat{x})/r$ を (5) に代入し、 $\hat{x} > x^* = b/(r-u)$ を用いて

$$\hat{z} = \frac{1}{p\hat{y}}(\beta\hat{x}\hat{v} - (b\hat{v} + u\beta\hat{v}\hat{x})/r) = \frac{\hat{v}}{rp\hat{y}}(\beta(r-u)\hat{x} - b) > \frac{\hat{v}}{rp\hat{y}}(\beta(r-u)x^* - b) = 0.$$

を得る。 □

細胞性免疫モデルに吸収効果を追加した場合には、体液性免疫の場合と同様に次のリアプノフ関数によって、大域安定性についての結果を得ることができる。

定理 2. 内部平衡点が存在, すなわち $R_0 > 1 + a(r-u)\beta e/(bdq)$ を仮定する。 $r > u(1 + \beta\hat{v}/d)(1 + p\hat{z}/a)$ が成立するとき,

$$V(x, y, v, z) = (x - \hat{x} \log x) + \frac{ar}{ar - u(a + p\hat{z})}(y - \hat{y} \log y) \\ + \frac{a + p\hat{z}}{ar - u(a + p\hat{z})}(v - \hat{v} \log v) + \frac{arp}{q\{ar - u(a + p\hat{z})\}}(z - \hat{z} \log z)$$

はリアプノフ関数であり, 内部平衡点は第 1 象限の内部で大域安定である。

同様の体液性免疫モデルに対しては, 内部平衡点が不安定化する領域の存在がすでにわかっており, リアプノフ関数の存在について何らかの十分条件が必要であった。一方, 細胞性免疫モデルの場合には内部平衡点不安定となる領域の存在は未解決問題である。また, 上でえられたリアプノフ関数の存在の十分条件は, 観測が困難な免疫についてのパラメータを含んでおり, 検証が困難である。

3.3 モデル 4

次に, 複数株が存在する場合のモデル (4) の平衡点の安定性を調べる。免疫細胞を考えないモデルは, Iggidr *et al.* [1] によって調べられており, 競争排除の原理, すなわち基礎再生産率が最大の株だけが生き残る平衡点が大域安定となることが知られている。

ここで考えるのは, 抗原特異的な細胞免疫が存在し, 病原体の吸収効果を考慮に入れる場合である。この場合も重要なのは, 株が 1 つの場合と同様に各株の基礎再生産率にあたる量である。各 j に対して,

$$R_0^j = \frac{\lambda\beta_j(r_j - u_j)}{b_j d}$$

と置く。平衡点に関する条件は少し複雑である。最初に次のような平衡点があると仮定する。

$$\hat{\mathbf{x}} = (\hat{x}, \hat{y}_1, \dots, \hat{y}_n, \hat{v}_1, \dots, \hat{v}_n, \hat{z}_1, \dots, \hat{z}_n)$$

ただし,

$$R_0^1 \geq \dots \geq R_0^j > \frac{\lambda}{d\hat{x}} > R_0^{j+1} \geq \dots \geq R_0^n$$

かつ

$$\hat{y}_i, \hat{v}_i, \hat{z}_i > 0 \quad (i = 1, 2, \dots, j) \\ \hat{y}_i, \hat{v}_i, \hat{z}_i = 0 \quad (i = j + 1, \dots, n).$$

が成り立っているものとする。

次の式によって $x, y_1, \dots, y_n, v_1, \dots, v_n, z_1, \dots, z_n$ の関数 V を定義する。

$$\begin{aligned} & V(x, y_1, \dots, y_n, v_1, \dots, v_n, z_1, \dots, z_n) \\ &= x - x^* \log x + \sum_{i=1}^j \left(\frac{a_i r_i}{a_i r_i - u_i (a_i + p_i \hat{z}_i)} (y_i - \hat{y} \log y) + \right. \\ & \quad \left. \frac{a_i + p_i \hat{z}_i}{a_i r_i - u_i (a_i + p_i \hat{z}_i)} (v_i - \hat{v}_i \log v_i) + \frac{a_i r_i p_i}{q_i \{a_i r_i - u_i (a_i + p_i \hat{z}_i)\}} (z_i - \hat{z}_i \log z_i) \right) \\ & \quad + \sum_{i=j+1}^n \left(\frac{r_i}{r_i - u_i} y_i + \frac{1}{r_i - u_i} v_i + \frac{p_i r_i}{q_i (r_i - u_i)} z_i \right) \end{aligned}$$

そのとき、次のことが成り立つ。

定理 3. もし

$$d > \sum_{i=1}^j \frac{u_i (1 + p_i z_i / a_i) \beta_i \hat{v}_i}{r_i - u_i (1 + p_i z_i / a_i)}$$

がなりたつならば、 V はリアプノフ関数であり、平衡点 \hat{x} は大域安定である。

免疫細胞のダイナミックスの形により、次のような状況も起こり得る。

$$R_0^1 \geq \dots \geq R_0^j = \frac{\lambda}{d\hat{x}} > R_0^{j+1} \geq \dots \geq R_0^n,$$

この場合においても、 j 番目の株に関する項のみ修正して最初の場合と同様にリアプノフ関数を構成し、ただ1つ決まる平衡点が大域安定となることを示すことができる。

以上の結果において吸収効果を表わす u_j が全て 0 であれば上の条件は自動的にみたされており、考察の対象である平衡点は大域安定になる。

3.4 補足

最後に、体液性免疫と細胞性免疫の両方を考えたモデルを考えよう。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay - ryz, & \frac{dv}{dt} &= ary - dv - pvz, \\ \frac{dz}{dt} &= qvz - ez, & \frac{dw}{dt} &= syz - fz. \end{aligned}$$

ここで、 z は細胞性免疫の量、 w は体液性免疫の量をそれぞれ表している。このモデルの安定性はすでに H. Pang によって扱われている。吸収効果を考えない細胞性免疫モデルと同様のリアプノフ関数を構成することによって、内部平衡点が存在する限り大域安定となることがわかる。さらに複数株の病原体を持つモデルに拡張して大域安定性の議論を行うこともできる。

このモデルでは、病原体の吸収効果は考えられていない。吸収効果を考えたモデルも考えられるが、細胞性免疫モデルに対して行ったリアプノフ関数による大域安定性の証明は、この場合うまく機能していない。

参考文献

- [1] A. Iggidr, J-C. Kamgang, G. Sallet and J-J. Tewa, *Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle*, SIAM J. Appl. Math. 67(2006) 260–278.
- [2] T. Inoue, T. Kajiwara and T. Sasaki, *Global analysis of immune dynamics with n -strains*, J. Biological Dynamics, 4(2010), 282–295
- [3] T. Kajiwara and T. Sasaki, *Global stability of pathogen-immune dynamics with absorption*, J. Biological Dynamics, 4(2010), 258–269
- [4] A. Korobeinikov, *Global properties of basic virus dynamics models*, Bull. Math. Biol. 66(2004) 876–883.
- [5] M.A. Nowak and C.R.M. Bangham, *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, Science 272(1996) 74–79.
- [6] H. Pang, W. Wang and K. Wang, *Global properties of virus dynamics with CTL immune response*, J. Southwest China Normal Univ. 30(2005) 797–799.