

CXCR4-SHIV 感染実験を再現する数理モデルの構築

池田裕宜¹, 岩見真吾²

九州大学大学院システム生命科学府¹, 九州大学大学院理研究院生物科学部門²

1 はじめに

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) は極めて長い経過をたどる慢性感染症である。HIV-1 感染により引き起こされる AIDS は世界的に流行しており、完全な治療法は未だ確立されていない。HIV-1 はヒト、もしくはチンパンジーに感染するウイルスであるが、人体実験はもちろんのこと、絶滅危惧種であるチンパンジーを使用することができない。ゆえに、HIV-1 の病態解明のための実験モデルが存在しないという問題点がある。サルに感染する SIV_{mac239} を用いた感染実験では HIV-1 感染動態を模倣しているとされているが、完璧な実験モデルではない。近年、HIV-1 の病態解明やワクチン開発といった研究に貢献している別の実験モデルとして、アカゲザルに感染し AIDS 様症状を引き起こす SHIV というキメラウイルスを用いた系が開発された。CCR5 指向性である HIV-1 とは異なり、SHIV は CXCR4 指向性であるため厳密には HIV-1 と同様ではないが SIV_{mac239} を用いた感染実験とは別の知見が得られると考えられ研究が進められている。

本稿では、これまでに様々な株が開発された SHIV のうち、感染後短期間で CD4T 細胞を枯渇させウイルス量が高いレベルに留まる“高病原性”の SHIV 株と、感染後 CD4T 細胞は減少するが枯渇することなくウイルス量が低いレベルに留まる“低病原性”の SHIV 株に焦点を当てる [1]。特に注目したい点は、これらの株を用いた感染実験において、高病原性の SHIV 株に感染した個体では中和抗体が誘導されないという点である。B 細胞が活性化し抗体を作るためには、ウイルス抗原と CD4T 細胞との相互作用が不可欠である。この免疫システムの背景に基づき、抗体誘導を考慮して数理モデルを記述することができれば、SHIV の感染動態を再現できると期待できる。また、数理モデルの理論解析から SHIV 株の病態決定要因を明らかにできる可能性がある。これらの情報は、ワクチンや効果的な抗ウイルス治療の開発に貢献し得る。以下、B 細胞のダイナミクスを考慮した新たな数理モデルを提案し、CXCR4 指向性の SHIV 感染実験を再現することで示唆されたウイルスの病原性について考察する。

2 結果

2-1. 基本的な数理モデル

様々なウイルス感染を記述する時に一般的によく用いられる基本的な数理モデルをベースに新たな数理モデルを構築していく [2]。まず、変数 $T(t)$ 、 $I(t)$ 、 $V(t)$ は、それぞれ任意の

時刻 t における標的細胞数、感染細胞数、ウイルス粒子数と定義する。標的細胞は供給源より単位時間当たり λ だけ補充されていると仮定し、死亡率は d であるとする。ウイルス粒子は、標的細胞への遭遇・付着・侵入等の効率に依存して、 β という割合で標的細胞に感染すると考えられる。また単位時間当たりに新たに感染する標的細胞数、すなわち、新たに生産される感染細胞数は、 $\beta T(t)V(t)$ で表せる。次に、感染細胞は、単位時間当たり p だけウイルス粒子を複製できるとし、 δ という割合で死亡するとする。ゆえに単位時間当たりに新たに複製されるウイルス粒子数は、 $pI(t)$ である。さらに、複製されたこれらのウイルス粒子は c という割合で除去されると仮定する。以上より、ウイルスダイナミクスの数理モデルは、以下の常微分方程式で表される：

$$\frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \beta T(t)V(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta T(t)V(t) - \delta I(t)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = pI(t) - cV(t)$$

この基本的な数理モデルやそれを改良したモデルを用いて、様々な感染実験や臨床実験のデータを説明し、それらを解析することでウイルス感染動態の詳細を明確に捉えていく。

2-2. 二次的標的細胞を考慮した数理モデル

基本的な数理モデルを用いて、感染初期のウイルス動態をシミュレーションすると、CD4T細胞は減少した後、回復する。実際、高病原性株の感染実験では、CD4T細胞は非可逆的に減少し枯渇する。この感染初期のCD4T細胞の動態を再現するためには $\lambda - dT(t) = 0$ と仮定する必要がある。この仮定は、感染初期の短期間に焦点を当てた時、CD4T細胞の供給と死亡は無視できる事に対応している。しかし、この時、数理モデルはウイルス量を維持することが出来なくなる。何故ならば、マクロファージ等の二次的標的細胞の存在を考慮していないためである。高病原性株を用いた感染実験ではCD4T細胞が枯渇した後、ウイルス産生細胞の9割以上をマクロファージが占めていることが明らかにされている[3]。つまり、血中ウイルス量の長期的な維持は二次的標的細胞が原因であると考えられる。以上より基本的な数理モデルは、以下の数理モデルに書き換えられる[4]：

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = -\beta_1 T_1(t)V(t)$$

$$\frac{dT_2(t)}{dt} = -\beta_2 T_2(t)V(t)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \beta_1 T_1(t)V(t) - \delta_1 I_1(t)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \beta_2 T_2(t)V(t) - \delta_2 I_2(t)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = p_1 I_1(t) + p_2 I_2(t) - cV(t)$$

ここで、 $T_1(t)$ 、 $T_2(t)$ はそれぞれ CD4T 細胞、マクロファージを、 $I_1(t)$ 、 $I_2(t)$ はそれぞれウイルス産生 CD4T 細胞、マクロファージを表し、各細胞の感染率・死亡率・ウイルス産生率は異なると仮定している。改良した数理モデルは、CD4T 細胞が非可逆的に減少し、血中のウイルス量が維持されるという二つの特徴的な感染動態を再現することができた。

2-3. 抗体誘導を考慮した数理モデル

ここまでで改良してきた数理モデルを用いれば、高病原性株の感染実験を再現することが可能である。しかし、弱病原性株の感染実験を再現するには及ばない。弱病原性株による感染では、CD4T 細胞の一過性の減少が見られ、血中でのウイルス量は相対的に低いレベルで維持される。これら 2 株の感染における大きな違いは、感染初期に中和抗体が誘導されるか否かに起因する。そのために、抗体誘導に大きく関わる B 細胞の動態を上記数理モデルに組み込んでいく。

生体内では外部から侵入してきた異物に対して免疫反応が生じる。病原体などの抗原が体内に侵入すると樹状細胞などの抗原提示細胞が抗原を認識し CD4T 細胞に抗原を提示し、刺激する。また、その抗原に特異的な抗体を産生できる B 細胞は CD4T 細胞の補助により活性化されプラズマ細胞となり、大量に抗体を産生し、血中に放出する[5]。このような免疫応答において、B 細胞が活性化するためには抗原と T 細胞の両方との相互作用が必要である。従って、抗体反応を考慮した数理モデルは以下ようになる：

$$\frac{dT_1(t)}{dt} = -\beta_1 T_1(t)V(t)$$

$$\frac{dT_2(t)}{dt} = -\beta_2 T_2(t)V(t)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \beta_1 T_1(t)V(t) - \delta_1 I_1(t)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \beta_2 T_2(t)V(t) - \delta_2 I_2(t)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = p_1 I_1(t) + p_2 I_2(t) - cV(t) - \omega B(t)V(t)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = -aN(t)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = aN(t) + k \frac{V(t)}{h_v + V(t)} \frac{T_1(t)}{h_T + T_1(t)} B(t) - qB(t)$$

ここで、 $N(t)$ 、 $B(t)$ は任意の時刻 t におけるナイーブ B 細胞数、エフェクター B 細胞数と定義する。この数理モデルにおいて、エフェクター B 細胞は抗体産生の準備が整った B 細胞だと考えている。 a はナイーブ B 細胞からエフェクター B 細胞への推移率であり、 q はエフ

エフェクターB細胞の死亡率であり、 k はエフェクターB細胞の最大増殖速度である。また、エフェクターB細胞の増殖速度は、抗原量とCD4T細胞数に対して単調増加の関係であると仮定し、その速度が半分になる量の値をそれぞれ h_v と h_T であるとした。

2-4. シミュレーションによる感染実験の再現

この抗体反応を考慮した数理モデルを用いて、ウイルスの基本再生産数 R_0 を変化させる事で、高病原性株、弱病原性株の感染実験を再現することができた。高病原性株のシミュレーション ($R_0 \sim 10$) では、非可逆的 CD4T細胞の減少、高い血中ウイルス量、抗体誘導が無いという特徴を、弱病原性株のシミュレーション ($R_0 \sim 4$) では、一過性のCD4T細胞の減少、低い血中ウイルス量、抗体誘導があるという特徴をそれぞれ再現することができた (図1参照)。

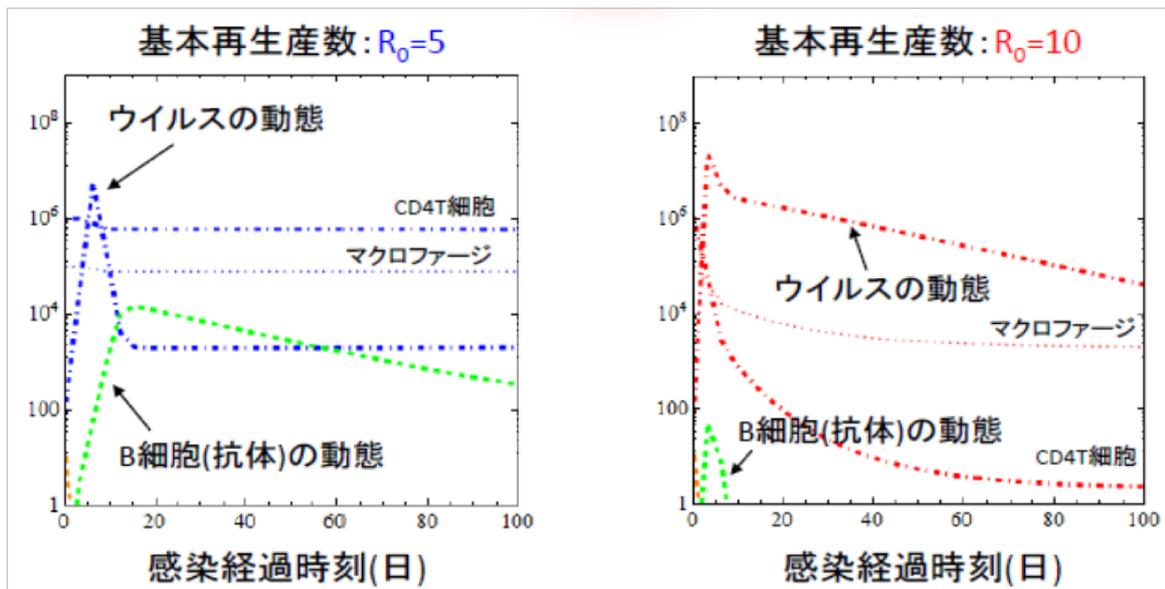


図1. 抗体反応を考慮した数理モデルによるシミュレーションの結果：弱病原性 SHIV 株 ($R_0 = 5$) の感染実験と高病原性 SHIV 株 ($R_0 = 10$) の感染実験を再現した。横軸は感染経過時刻(日)、縦軸は1 ml 当たりの細胞数およびウイルス量を表している。

さらに、この抗体誘導を考慮した数理モデルは、高病原性 SHIV 株を用いたアカゲザルワクチン評価実験の結果を再現できる。このワクチン評価実験では、高病原性 SHIV 株を接種された個体であっても、①抗体誘導が確認され、②非可逆的 CD4T細胞の減少が回避された上に、③低い血中ウイルス量を保つことが報告されている[6]。数理モデルでは、ワクチン接種による免疫効果はウイルス接種前のエフェクターB細胞数(すなわち $B(0)$ の値)の上昇と考える事ができる。数理モデルのシミュレーションから $B(0)$ の値が大きい状況では、高病原性株 ($R_0 \sim 10$) と同じ状況であっても上記①②③を実現できるのである (図2参照)。この様に、ワクチン接種によるエフェクターB細胞動態の変化を説明できた。

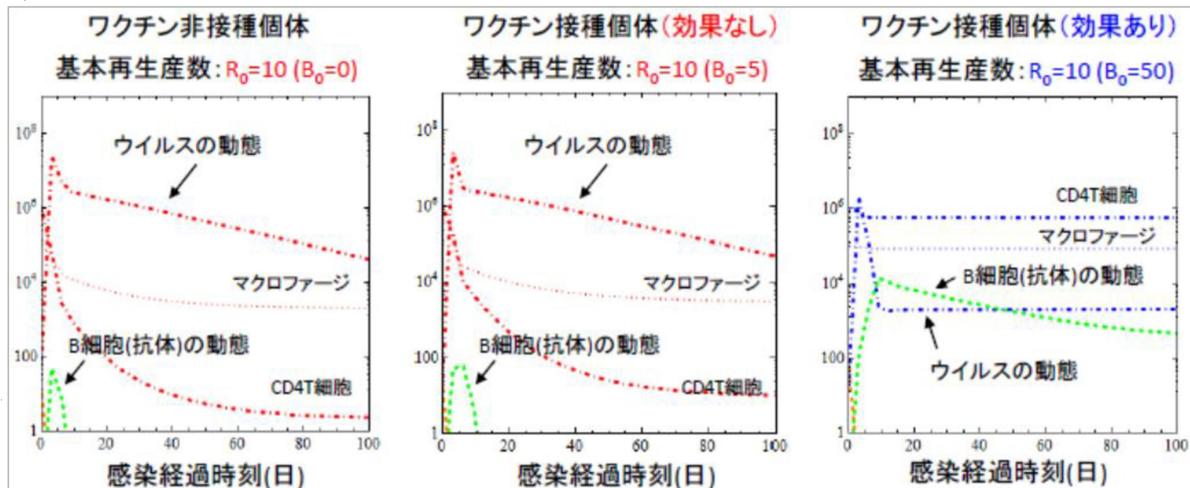


図 2. 数理モデルによる高病原性 SHIV 株 ($R_0 = 10$) を用いたアカゲザルワクチン評価実験の再現. 左図は、ワクチン非接種個体 ($B_0 = 0$) を示している。一方、 $B_0 = 5$ の場合、中図の様な動態を示す。これは、ワクチンを接種したがその効果が得られなかった個体を表している。右図は、 $B_0 = 50$ であり、ワクチンを接種しその効果を得られた個体を示している。

3 考察

SHIV は CXCR4 指向性であることから、HIV-1 と厳密には異なったウイルスであるという認識が強くなりつつある。HIV-1 は感染初期では主に CCR5 指向性があることが分かっているため、SHIV 感染を完全に防御できる治療法ができたとしても、それが HIV-1 感染にも適用できるとは限らない。しかし、HIV-1 の完全な動物実験モデル系が存在し得ないこと、ワクチンのデザイン・検証の必要性などの観点から、SHIV 感染実験から得られる知見は、今後の HIV-1 研究を促進することは言うまでもない。そのために、SHIV 感染実験系を説明し、再現することができる数理モデルの構築は必要不可欠であった。従って、我々が構築した数理モデルは SHIV 感染実験を矛盾なく説明できる事より、今後、ウイルス感染の複製プロセスや生体内での防御反応を理解する上で重要な役割を担うと考えている。ウイルス感染実験と数理科学的手法によるデータ解析を融合させた研究が発展すれば、CCR5 指向性の HIV-1 の研究を加速させる事になると期待される。

4 参考文献

- [1] Kozyrev IL, Ibuki K, Shimada T, Kuwata T, Takemura T, Hayami M and Miura T, Characterization of less pathogenic infectious molecular clones derived from acute-pathogenic SHIV-89.6p stock virus, *Virology*, 2001;282(1), pp6-13.
- [2] Perelson AS and Nelson PW, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Rev.*, 1999;41(1), pp3-44.

- [3] Igarashi T, Brown CR, Endo Y, Buckler-White A, Plishka R, Bischofberger N, Hirsch V and Martin MA, Macrophage are the principal reservoir and sustain high virus loads in rhesus macaques after the depletion of CD4+ T cells by a highly pathogenic simian immunodeficiency virus/HIV type 1 chimera (SHIV): Implications for HIV-1 infections of humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2001;98(2), pp658-663.
- [4] Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M and Ho DD, Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy, *Nature*, 1997;387(6629), pp188-191.
- [5] Deenick EK, Avery DT, Chan A, Berglund LJ, Ives ML, Moens L, Stoddard JL, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tsumura M, Kobayashi M, Arkwright PD, Averbuch D, Engelhard D, Roesler J, Peake J, Wong M, Adelstein S, Choo S, Smart JM, French MA, Fulcher DA, Cook MC, Picard C, Durandy A, Klein C, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Ma CS and Tangye SG, Naïve and memory human B cells have distinct requirements for STAT3 activation to differentiate into antibody-secreting plasma cells, *J. Exp. Med.*, 2013;210(12), pp2739-2753.
- [6] Barouch DH, Santra S, Schmitz JE, Kuroda MJ, Fu TM, Wagner W, Biliska M, Craiu A, Zheng XX, Krivulka GR, Beaudry K, Lifton MA, Nickerson CE, Trigona WL, Punt K, Freed DC, Guan L, Dubey S, Casimiro D, Simon A, Davies ME, Chastain M, Strom TB, Gelman RS, Montefiori DC, Lewis MG, Emini EA, Shiver JW and Letvin NL, Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination, *Science*, 2000;290(5491), pp486-492.