

ウイルス感染における感染普及率の定量化に向けて

岩見 真吾 ^{a,b,c}*, 稲葉 寿 ^b

科学技術振興機構さきがけ ^a, 東京大学大学院数理科学研究科 ^b, 京都大学ウイルス研究所 ^c

明らかにしたい事は、「ウイルスに感染している細胞の割合（感染普及率）」である。いくつかのウイルスは、感染時、数種類の細胞群への親和性を示す事が知られているが、メジャーでない標的細胞群（サブ標的細胞群）への感染ダイナミクスを測定する事は、その寄与率の低さから容易ではなかった。従って、サブ標的細胞群において感染普及率を知る事は困難であり、重要視されてこなかった。しかし、近年、HIV 感染症において、サブ標的細胞群における感染が治療予後に大きく影響している事が示唆され、これらの感染普及率を定量化する事が強く望まれるようになってきた（詳細は後述）。ここで、HIV のメジャー標的細胞群は CD4 T 細胞であり、サブ標的細胞群はマクロファージや樹状細胞であると言われている。

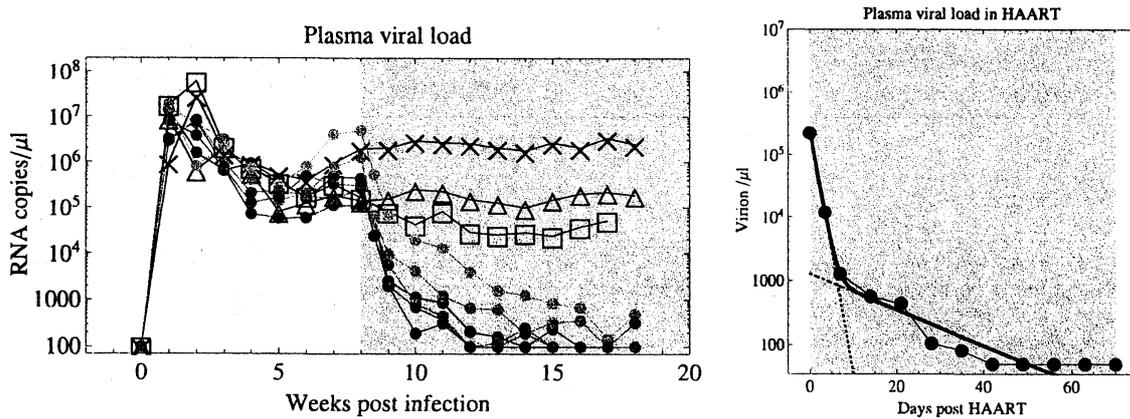


Figure 1: 左：SIV 感染アカゲザル 9 個体の末梢血中の RNA 数、右：MM499 の HAART 実施中の末梢血中の RNA 数（ここで、式 (1) によって $\delta = 0.861$, $\mu = 0.0628$, $NKT_+ = 61.75$ と推定される。）

以下では、サブ標的細胞群における感染普及率 p を定量化するアイデアを紹介する。ここで行われた実験は、SIV 感染アカゲザルの RNA 数が安定する感染後 8 週目から、HAART と呼ばれる新規感染を防ぐ抗ウイルス治療を行うというものである。どのサルも HAART 開始後、2 週間以内に、約 99% に相当するウイルスが除去され、その後、約 2~3 ヶ月か

*本研究は、科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけの援助を受けています

けて、ゆっくりとウイルス量は検出限界値以下となる（図1左：×と△はHAARTを行っていない非治療ザルである）。詳細は省略するが、HAART中のウイルス数 $V(t)$ のダイナミクスは、以下の式で表される [1]；

$$V(t) = V_+ \left\{ \left(1 - \frac{NKT_+}{c-\delta} - \frac{c-NKT_+}{c-\mu} \right) e^{-\alpha t} + \frac{NKT_+}{c-\delta} e^{-\delta t} + \frac{c-NKT_+}{c-\mu} e^{-\mu t} \right\} \quad (1)$$

式(1)において、HAART開始直前のウイルス数 V_+ とウイルスの減衰率 $c = 62.1$ は既知である。一方、感染メジャー細胞の減衰率 δ 、感染サブ細胞の減衰率 μ 、複合的なパラメーター NKT_+ は未知である。

まず初めに、HAART実施中のウイルス数のデータと式(1)を用いて非線形最小二乗法を適用する事により、未知のパラメーター δ, μ, NKT_+ を推定する（図1右はアカゲザルMM499の場合：●は実験データ、実線は式(1)による近似値を表している）。ここで、感染メジャー細胞の減衰率 δ 、感染サブ細胞の減衰率 μ が大きく異なる事は、HAARTによるウイルス数の減衰が2階層である事と、HAART開始から2週目以降（第2層時）に存在するウイルスの大部分が感染サブ細胞から複製されている事を示唆している。しかし一方で、式(1)より、HAART開始前のウイルス複製に対する感染サブ細胞の寄与率は、非常に小さい値である事が計算できる（MM499では0.55%程度）。

つまり、サブ標的細胞群における感染は、治療前のウイルス複製に関しては、取るに足らないものであるが、治療中2週目以降のウイルス複製に関しては、重要な役割を果たしている事が分かる。従って、サブ標的細胞群における感染普及率 p は、治療経過を大きく左右する要因の1つであり、その定量化は、治療戦略の確立や治療予後の予測において重要な指針を与える事になる。ここで、感染普及率 p がある程度大きい値ならば感染サブ細胞をターゲットとした治療が重要になってくる（もし p が潜在的に小さければ、さらに小さくする事は難しい）。つまり、例えば、感染サブ細胞特異的な免疫反応を誘導する治療ワクチンを開発出来れば、HAART実施中の p を下げ、治療効果を強化する等の戦略が考えられるからである。

次に、サブ標的細胞群が行うウイルスの再生産数 R_S を考える。ここで、再生産数とは、感染初期のウイルスが生産複製するウイルス数の期待値である。計算は省略するが、 R_S は、以下の式で表される；

$$R_S = \frac{(\Delta + \mu)\{(\Delta + \delta)(\Delta + c) - c\delta R_M\}}{(\Delta + \delta)c\mu} \quad (2)$$

式(2)で、メジャー標的細胞群におけるウイルスの再生産数 R_M と感染初期におけるウイルスの内的自然増加率 Δ は、感染初期のウイルス数・標的細胞数の実験データより推定可能である事より、 R_S は計算できる（ c は既知であり、 δ と μ は、HAART実験から推定されている：図1右参照）。さらに、これらの値を用いれば、サブ標的細胞群における感染普及率 p は、最終的に $p = 1 - (c - NKT_+)/R_S$ と導けるのである。

しかし、今回のHAART実験のデータから Δ を推定するには、データ数が少なすぎるという問題が明らかになり、特に、感染初期における詳細なデータを得る必要がある事が

分かった。現在、次のHAART実験の準備中であるが、このように、測定可能な実験データを上手く利用することで、直接測定できない感染普及率 p などを定量化する理論を構築する事が可能になる。

References

- [1] Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD, Nature. 1997 May 8;387(6629):188-91.