

HIV におけるウイルス変異と複数株ウイルスモデル

岡棟俊明 (Toshiaki Okamune) 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)

岡山大学・環境学研究科

Graduate School of Environmental Science

Okayama University

1 序論

人口の爆発的な増加により、動物など、多種を宿主としていた感染性の病原体が私達人間を宿主とする機会が増加している。その中で、1980年代初めに発見された後天性免疫不全症候群 (AIDS) のウイルスは HIV と名付けられ、多くの人々を恐怖に陥れている。

AIDS の大きな特徴は、長期間にわたる潜伏期間であり、潜伏期間の存在とその後の発病の理由が謎であった。数理モデルによる研究としては 1990 年代初めに Nowak [1] が抗原多様性と病気進行の関係について説明した「抗原多様性閾値理論」を提案した。また、Iwami *et al.* [3] は別のモデルで「免疫多様性閾値理論」の概念を提示している。これらのモデルはウイルスが変異を繰り返して免疫系を破綻させるシナリオを与えているものと解釈できる。

ウイルスと免疫の関係を記述するモデルは数多く提示されているが、ウイルスが変異を繰り返すことによって免疫系が何らかの意味で破綻するかどうかは、もとのモデルの構造に依存する。免疫細胞がウイルスに殺されること、また免疫を分泌する機能が阻害されること、免疫系がウイルスを認識する能力が追いつかなくなることなどが考えられるが、それ以外にも要因があるかも知れない。本稿では、Iwasa *et al.* [4] で紹介されているいくつかのモデルに対して、ウイルスの変異による免疫系の破綻が起きるかどうかを調べ、それを通じて免疫系の破綻が引き起こされるモデル上の原因についての考察を行う。それによってウイルスと免疫のモデルにどのような特徴または性質が備われば HIV 感染の数理モデルとして用いることができるのかも検証していきたい。

2 モデルに対する検証

Iwasa *et al.* [4] のさまざまなモデルに対して、ウイルスが変異を繰り返して株が増えたときの効果について、平衡点の解析とシミュレーションによって調べる。

2.1 交差反応免疫阻害モデル

次のモデルを考える。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i y_i x, & \frac{dy_i}{dt} &= (\beta_i x - a_i - p_i z_i) y_i, \\ \frac{dz_i}{dt} &= \left(c_i y_i - b_i \left(1 + u \sum_{j=1}^n \beta_j y_j \right) \right) z_i. \end{aligned} \quad (1)$$

x を未感染細胞の数, y_i をウイルス株 i による感染細胞の数, z_i をウイルス株 i に対する特異的な免疫反応の強さとする。ここでは, 血中ウイルス粒子の変数をモデルに入れていないが, 他のものよりはるかに時間スケールが短いため, 感染細胞の数に比例すると仮定している。

株 i に特異的な免疫は感染細胞 y_i の量に比例して活性化する。株 i に特異的な免疫の衰退率は一定でないが, 全ウイルスによる感染力 $\sum \beta_i y_i$ の増加関数 $b_i(1 + u \sum \beta_i y_i)$ である。また, このモデルでは, ウイルスはどの免疫 z_i に対しても阻害することが出来る。

Iwami *et al.*[3] に従って, このモデルに対して全ての z_i について $z_i > 0$ となる内部平衡点の存在について調べる。 $Y = \sum_{i=1}^n \beta_i y_i$ とする。

モデル (1) の dz_i/dt の式より, 全ての i に対して $z_i > 0$ となることより,

$$c_i y_i - b_i \left(1 + u \sum_{j=1}^n \beta_j y_j \right) = 0,$$

したがって, $Y = \sum_{j=1}^n \beta_j y_j$ より, 整理すると,

$$y_i = \frac{b_i}{c_i} (1 + uY),$$

となる。この両辺に β_i をかけて, 1 から n まで足して整理すると,

$$\left(1 - u \sum_{i=1}^n \frac{b_i \beta_i}{c_i} \right) Y = \sum_{i=1}^n \frac{b_i \beta_i}{c_i}$$

となる。 $Y > 0$, $\sum_{i=1}^n \frac{b_i \beta_i}{c_i} > 0$ より,

$$1 - u \sum_{i=1}^n \frac{b_i \beta_i}{c_i} > 0. \quad (2)$$

この不等式を満たさなくなると, 全てのウイルス株に対して免疫が活性化することが不可能となり, その結果, 免疫系の破綻が起こり, ウイルス量の増加が起こる可能性がある。また, u の大きさにより, 免疫系の破綻に向かう速度が変化すると考えられる。

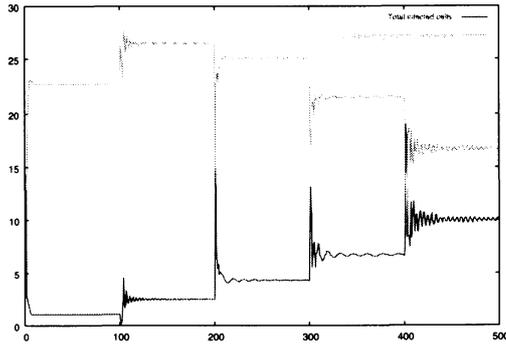


図 1: 免疫系が直ちには破綻しない ($u = 0.1$) 時のウイルスと免疫の各総量

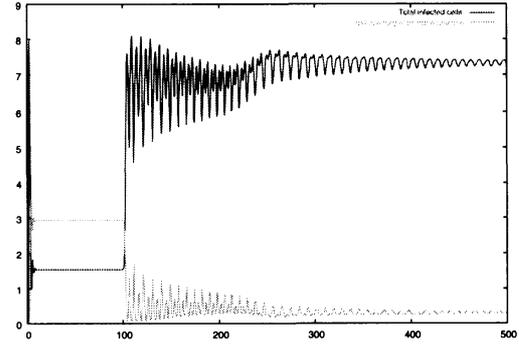


図 2: 免疫系が破綻する ($u = 0.35$) 時のウイルスと免疫の各総量

パラメータは $\lambda = 50.0, d = 1.0, \beta_i = p_i = c_i = b_i = 1.0, a_1 = 1.0, a_2 = 1.1, a_3 = 1.2, a_4 = 1.3, a_5 = 1.4, x = 1.0, y_i = 0.01, z_i = 0.01$ としてシミュレーションした。また、簡単のため、ここでは、5株のウイルス株でシミュレーションした。その結果、複数のウイルス株が出現しても、不等式(2)を満たすような u の値であれば、免疫系はウイルスを抑制し続けられる。しかし、ウイルスが複数出てきたとき、不等式(2)を満たさなくなるような u であれば、免疫系は破綻し、ウイルス量が増加する。

2.1.1 免疫細胞活性阻害モデル

次に、免疫細胞活性化阻害モデルについて免疫多様性閾値理論の考え方を応用できるか検証する。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i y_i x, & \frac{dy_i}{dt} &= (\beta_i x - a_i - p_i z_i) y_i, \\ \frac{dz_i}{dt} &= \left(\frac{c_i y_i}{1 + u \sum_{j=1}^n \beta_j y_j} - b_i \right) z_i. \end{aligned} \quad (3)$$

このモデルでは、免疫の活性化をウイルスが阻害するという状況を表している。

このモデルについても、全ての z_i について $z_i > 0$ となる内部平衡点の存在について調べる。モデル(1)と同様の計算を行うことで、内部平衡点存在の必要条件

$$1 - u \sum_{i=1}^n \frac{b_i \beta_i}{c_i} > 0 \quad (4)$$

を得る。この不等式を満たさなくなると、免疫系が破綻し、ウイルス量が爆発的に増加する可能性があり、また u の大きさにより、免疫系の破綻に向かう速度が変化すると考えられる。

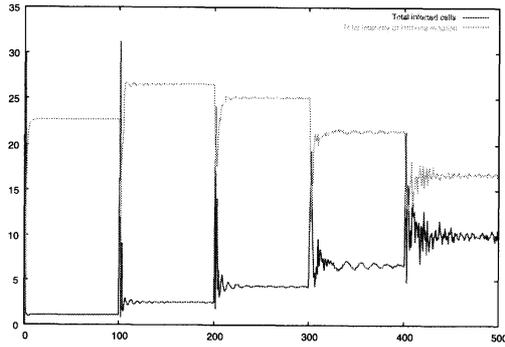


図 3: 免疫系が直ちには破綻しない ($u = 0.1$) 時のウイルスと免疫の各総量

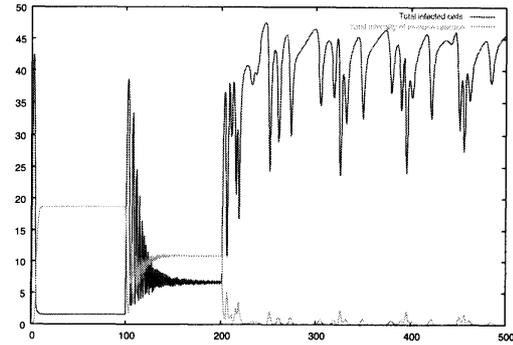


図 4: 免疫系が破綻する ($u = 0.35$) 時のウイルスと免疫の各総量

パラメータは $\lambda = 50.0, d = 1.0, \beta_i = p_i = c_i = b_i = 1.0, a_1 = 1.0, a_2 = 1.1, a_3 = 1.2, a_4 = 1.3, a_5 = 1.4, x = 1.0, y_i = 0.01, z_i = 0.01$ としてシミュレーションした。

この時のウイルスの各量について見ると、前のモデルと違って振動が激しくなっている。

2.1.2 もう一つの交差反応免疫阻害モデル

別の交差反応免疫阻害モデルについて考える。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i y_i x, \\ \frac{dy_i}{dt} &= (\beta_i x - a_i - p_i z_i) y_i, \\ \frac{dz_i}{dt} &= c_i y_i - b_i z_i \left(1 + u \sum_{j=1}^n \beta_j y_j \right). \end{aligned} \quad (5)$$

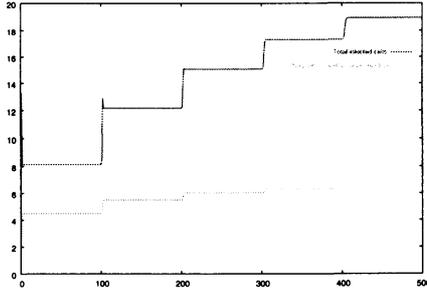
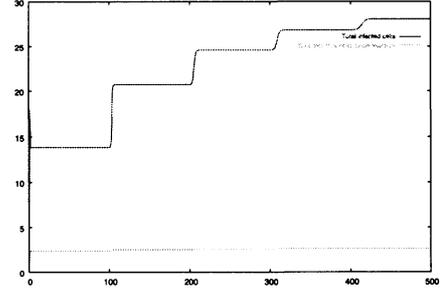
前のモデル同様、 $dx/dt, dy_i/dt$ の式は同じである。このモデルに関しても、免疫系はウイルス株に対して特異的である。しかし、以前の交差免疫阻害モデルと異なり、免疫細胞 z_i の活性化はウイルス株 i にのみ影響され、免疫細胞 z_i の存在は活性化に影響しない。

このモデルに対しても、全ての z_i について $z_i > 0$ となる内部平衡点の存在について調べる。

$$1 - u \sum_{i=1}^n \frac{b_i z_i \beta_i}{c_i} > 0. \quad (6)$$

となる。この不等式を満たさなくなると、内部平衡点は存在しなくなるが免疫系が破綻するかどうかをシミュレーションで調べてみた。

パラメータは $\lambda = 50.0, d = 1.0, \beta_i = p_i = c_i = b_i = 1.0, a_1 = 1.0, a_2 = 1.1, a_3 = 1.2, a_4 = 1.3, a_5 = 1.4, x = 1.0, y_i = 0.01, z_i = 0.01$ としてシミュレーションした。不等式を満たす場合

図 5: $u=0.1$ の時のウイルスと免疫の各総量図 6: $u=0.35$ の時のウイルスと免疫の各総量

($u = 0.1$) と満たさない場合 ($u = 0.35$) に分けてシミュレーションを行った。その結果不等式 (6) を満たさないような u の値を取った場合でも、免疫系は破綻を起こさなかった。

2.1.3 $CD4^+$ ヘルパー T 細胞の効果を含むモデル

今までのモデルと違って、以下のモデルでは $CD4^+$ ヘルパー T 細胞の効果を取り入れている。未感染細胞を $CD4^+$ ヘルパー T 細胞と考え、この量が免疫活性に影響するようにしている。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i y_i x, & \frac{dy_i}{dt} &= (\beta_i x - a_i - p_i z_i) y_i, \\ \frac{dz_i}{dt} &= z_i (c_i y_i x - b_i), & i &= 1, 2, \dots, n. \end{aligned} \quad (7)$$

ウイルスは $CD4^+$ ヘルパー T 細胞の量を減らすことで、免疫の活性化を阻害する。

このモデルでも、全ての z_i について $z_i > 0$ となる内部平衡点の存在について調べる。同様にして内部平衡点が存在するための必要条件

$$1 - \sum_{i=1}^n \frac{\beta_i b_i}{c_i \lambda} > 0 \quad (8)$$

を得る。この不等式を満たさなくなると、免疫系が破綻し、ウイルス量が爆発的に増加することが起こり得ると考えられる。

パラメータは $\lambda = 10.0, d = 1.0, \beta_i = p_i = c_i = b_i = 1.0, a_1 = 1.0, a_2 = 1.1, a_3 = 1.2, a_4 = 1.3, a_5 = 1.4, x = 1.0, y_i = 0.01, z_i = 0.01$ としてシミュレーションした。結果は交差反応免疫阻害モデル、免疫細胞活性阻害モデルと同様である。

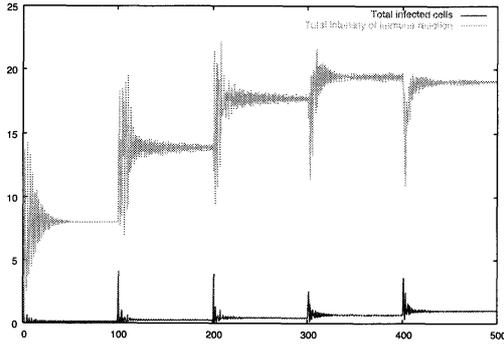


図 7: 免疫系が破綻しない ($b_i = 1.0$) 時のウイルスと免疫の各総量

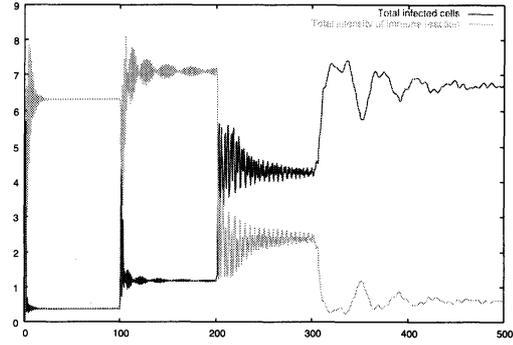


図 8: 免疫系が破綻する ($b_i = 2.7$) 時のウイルスと免疫の各総量

2.2 一般的なモデルへの応用

モデル (7) から、より一般化した場合について考察する。ここでは、 dz_i/dt の式のみ一般化することとし、特に $f(x) = x^n$ ($n = 1, 2, \dots, n$) の形を仮定する。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i y_i x, & \frac{dy_i}{dt} &= (\beta_i x - a_i - p_i z_i) y_i, \\ \frac{dz_i}{dt} &= z_i (y_i f(x) - b_i), & i &= 1, 2, \dots, n. \end{aligned} \quad (9)$$

この場合も免疫活性には $CD4 +$ ヘルパー T 細胞数が影響する。そして、ウイルスは $CD4 +$ ヘルパー T 細胞に感染することで免疫を阻害する。

同様に平衡点について調べる。平衡点の式を変形することにより、

$$\frac{1}{\sum_{i=1}^n \beta_i b_i} Y = \frac{1}{f\left(\frac{\lambda}{d+Y}\right)} \quad (10)$$

を得る。この Y に関する方程式が正の解を持つかどうか調べる。

式 (10) の両辺の式は図 2.2 のようなグラフとなる。直線の傾きは β_i, b_i で決まる。このように、交点が存在する場合の β_i, b_i の値であれば、免疫系が破綻することなく、収束に向かうと考えられ、一方、交点が存在しないような β_i, b_i の値の時、免疫系が破綻し、ウイルス量が爆発的に増加すると思われる。

また、このような考え方をを用いれば、必ずしもウイルス株の数の多さが破綻を招くのではなく、ウイルスの感染力である β_i や免疫系の減衰率である b_i の大きさに依存していることになり、ウイルスの進化がパラメータの変化を招けばそれによって免疫系の破綻が生じる可能性がある。これについては、Huang and Takeuchi [2] においてすでに議論されている。

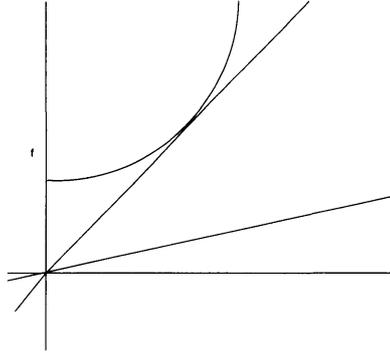


図 9: グラフ

3 考察

各モデルにおけるコンピュータシミュレーションによって、わかったことは、モデルの dz_i/dt の式において、ウイルスによって免疫系が何らかの意味で阻害されていることと、全ての項に z_i が掛かっているかどうかで、免疫系が破綻するモデルとそうでないモデルに分かれるということである。つまり、免疫の活性において、自身の量も影響するようなモデルであれば、どちらの理論を用いた場合でも、閾値条件として導き出した不等式を満たさないパラメータでシミュレーションすると、免疫系が機能低下し、極端に減少する。その一方で、ウイルス量は急激に増加していく。また、 dz_i/dt の式において、全ての項に z_i が掛かっていないモデルにおいては、不等式を満たさないようなパラメータの値であっても、免疫系の急激な減少やウイルス量の劇的な増加は見られなかった。このように、免疫系を表す式 dz_i/dt において、 z_i が全ての項に掛かっていることが特に重要であることがわかった。

今後の課題としては、免疫系が破綻するための条件をより一般的に整理された形で提示したい。AIDS 発病の真の原因を調べるためにはもちろん臨床研究の進展が必要であるが、モデルがその助けになれば幸いなことである。

参考文献

- [1] M.A.Nowak, 『進化のダイナミクス』 共立出版, 2008
- [2] G. Huang and Y. Takeuchi, HIV mutations and escape from immune response, 第 20 回日本数理生物学会発表
- [3] S.Iwami, S.Nakaoka and Y.Takeuchi. *Viral diversity limits immune diversity in asymptomatic phase of HIV infection*, Theoretical Population Biology, 73(2008),332-341.
- [4] Y.Iwasa, F.Michor, M.A.Nowak. *Virus evolution within patients increases pathogenicity*. Journal of Theoretical Biology, 232(2005),17-26.