

ウイルス産生までの時間遅れを考慮した数理モデル

岩見 真吾^{a,b,*}, 佐藤 佳^c, 守田 智^d, 三浦 智行^c, 稲葉 寿^e

九州大学理学研究院^a, 科学技術振興機構さきがけ^b, 京都大学ウイルス研究所^c,
静岡大学工学部^d, 東京大学大学院数理科学研究科^e

1 はじめに

ウイルスの増殖は宿主の細胞内で行われる [9]。しかし、自律的な増殖ができないウイルスが増殖するためには、宿主となる標的細胞に結合し、侵入する必要がある。動物ウイルスの細胞侵入を可能にしているのは、ウイルス表面のウイルスタンパク質と細胞表面の特異的受容体の間の相互作用である。従って、動物ウイルスの宿主域（微生物がどの生物種に感染するか）とトロピズム（どの細胞や組織に親和性を持つか）には宿主受容体の存在が大きくかかわっている。例えば、ポリオウイルスの宿主域が霊長類に限られるのは、霊長類のみが受容体を持つからである。また、HIV が免疫細胞を標的にするのは、それらの細胞にのみ発現している CD4 及びケモカイン受容体を受容体として細胞に感染するからである [11]。細胞への侵入後、まずウイルスはタンパク質の殻を脱ぎ捨てて裸となり、ウイルスの DNA もしくは RNA が複製される。一方、ウイルスの DNA または RNA の情報に従って、ウイルスのタンパクが合成される。次に、複製された DNA または RNA と、それらから合成されたウイルスタンパクをもとに子孫ウイルス粒子が組み立てられ、ウイルス粒子が細胞の外に放出される。そして、感染性のあるウイルス粒子が、新たな標的細胞に感染し、さらなるウイルス粒子を複製させることで感染を広げていくのである。本節では、これらのウイルス複製ダイナミクスにおいて「ウイルスの標的細胞への侵入から細胞内でウイルスタンパクが合成されるまでの時間（すなわち、ウイルス産生までの待ち時間）」を考慮した数理モデルについて議論する。

2 結果

2.1 基本的な数理モデル

様々なウイルス感染におけるウイルス複製のダイナミクスを記述するもっとも基本的な数理モデルを紹介する [7, 8, 10]。数理モデルの変数である $x(t)$ 、 $y(t)$ 、 $v(t)$ を、それぞれ

*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

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。ここで、初期時刻 0 は、ウイルスに感染した（もしくは、実験を開始した）時刻であることを意味している。つまり、初期値 $x(0)$ 、 $y(0)$ 、 $v(0)$ は、ウイルス感染時における、標的細胞数、感染細胞数、ウイルス粒子数である。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る。質量作用の法則を仮定すれば、単位時間当たり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、 $\beta x(t)v(t)$ で表される。次に、感染細胞は、単位時間当たり k だけウイルス粒子を複製できるとし、活性化細胞死やウイルス複製による細胞変性、免疫応答による細胞障害性等の結果、 a という割合で死亡するとする。すなわち、単位時間当たり新たに複製されるウイルス粒子数は、 $ky(t)$ である。また、複製されたこれらのウイルス粒子は、生体の生理的作用や抗体による中和反応によって r という割合で除去されると仮定する。ただし、各々のパラメーターの意味は、モデリングしたいウイルス感染の種類や時間スケール、空間スケールによって異なることに注意したい。以上より、ウイルス感染の数理モデルは、以下のような常微分方程式系で表される：

$$\begin{aligned}\frac{dx(t)}{dt} &= \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \beta x(t)v(t) - ay(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} &= ky(t) - rv(t).\end{aligned}\tag{1}$$

現在まで、基本的な数理モデル (1) やその改良モデルは、様々な感染実験や臨床実験のデータを説明することに成功してきた。さらに、これらの数理モデルを用いた解析によって、様々なウイルスの生体内・培養細胞内におけるウイルスダイナミクスを解明することが可能になってきたのである。

2.2 常微分方程式による非活性化感染細胞を考慮した数理モデル

基本的な数理モデル (1) では、ウイルスに感染した全ての感染細胞数を $y(t)$ と考えている。しかし、ウイルスが標的細胞に侵入した後、例えば、A型インフルエンザウイルスでは、通常 6~8 時間は子孫ウイルス粒子が検出されないことが知られている [1, 2, 3]。そこで、このような「ウイルス産生までの待ち時間」を考慮するために、感染細胞を非活性化感染細胞（ウイルスに感染しているが子孫ウイルス粒子を複製していない細胞）と活性化感染細胞（ウイルスに感染して子孫ウイルス粒子を複製している細胞）に区別することにす。すなわち、非活性化感染細胞数を $y_1(t)$ 、活性化感染細胞数を $y_2(t)$ と定義すれば、ウ

ウイルス複製ダイナミクスを記述する数理モデルは以下のようになる [1, 2, 3] :

$$\begin{aligned}
 \frac{dx(t)}{dt} &= \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t) \\
 \frac{dy_1(t)}{dt} &= \beta x(t)v(t) - qy_1(t) \\
 \frac{dy_2(t)}{dt} &= qy_1(t) - ay_2(t) \\
 \frac{dv(t)}{dt} &= ky_2(t) - rv(t).
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

パラメータ $1/q$ は、非活性化感染細胞が活性化細胞になるまでの平均待ち時間を表している。

2.3 時間遅れを持つ微分方程式による非活性化感染細胞を考慮した数理モデル

常微分方程式による非活性化感染細胞を考慮した数理モデル (2) では、非活性化感染細胞が活性化感染細胞になる速度が指数分布であると考えている。これらのモデリングでは、平均的なウイルス産生までの待ち時間を考慮することは可能であるが、ウイルスが標的細胞に侵入した直後の数時間～数日のウイルス産生を殆ど行わない時間を記述することは困難である。そこで、「ウイルス産生までの待ち時間」をより詳細に考慮するために、標的細胞へのウイルス侵入後ある一定時間内これらの細胞は、非活性化状態であると考えることができる。すなわち、非活性化感染細胞が活性化感染細胞になる速度がデルタ分布に従うと仮定すれば、ウイルス複製ダイナミクスを記述する数理モデルは以下のようになる [5] :

$$\begin{aligned}
 \frac{dx(t)}{dt} &= \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t) \\
 \frac{dy_1(t)}{dt} &= \beta x(t)v(t) - \beta x(t - \tau)v(t - \tau) \\
 \frac{dy_2(t)}{dt} &= \beta x(t - \tau)v(t - \tau) - ay_2(t) \\
 \frac{dv(t)}{dt} &= ky_2(t) - rv(t).
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

パラメーター τ は、非活性化感染細胞が活性化細胞になるまでの固定時間を表している。

3 考察

Baccam P. et al. による論文 [1] では、ボランティアによるインフルエンザウイルス A 型/Hong Kong/123/77 (H1N1) 感染の実験データ [6] を基本的な数理モデル (1) と常微分

方程式による非活性化感染細胞を考慮した数理モデル (2) を用いて解析している。彼らは、感染実験データの解析において、パラメーター q を追加することは、統計的な視点からは十分に正当化されていないが、数理モデル (2) を用いて定量化されたウイルスダイナミクスはより現実的になると説明している。例えば、基本的な数理モデル (1) から推定された感染細胞の平均寿命 ($1/a$) は、約 7 時間と短く現実的でない。一方、非活性化感染細胞を考慮した数理モデル (2) から推定された感染細胞の平均寿命 (非活性化感染細胞の平均寿命 ($1/q$) と活性化感染細胞の平均寿命 ($1/a$) の和) は、約 13 時間であり、直接実験から観測された値に近くなっているである [4, 12]。しかし、Baccam P. et al. による論文 [1] において用いられた実験データは、生理液を用いて鼻腔内粘液を感染後 1 週間に渡って回収し、経時的に測定した日々のウイルス感染力価 (TICD₅₀/ml) のみである。ヒト生体内におけるウイルス感染力価の時系列データの重要性とそれらのデータの回収が容易ではないことを考慮しなければ、彼らの用いたデータがパラメーター推定に十分価値のあるデータであったとは言い難い。特に、彼らの解析で重要な役割を果たしている非活性化感染細胞を考慮した数理モデル (2) において推定された (感染細胞の平均寿命ではなく) 非活性化感染細胞の平均寿命 ($1/q$)、すなわち「ウイルス産生までの待ち時間」が妥当なものであるかどうかは不明である。

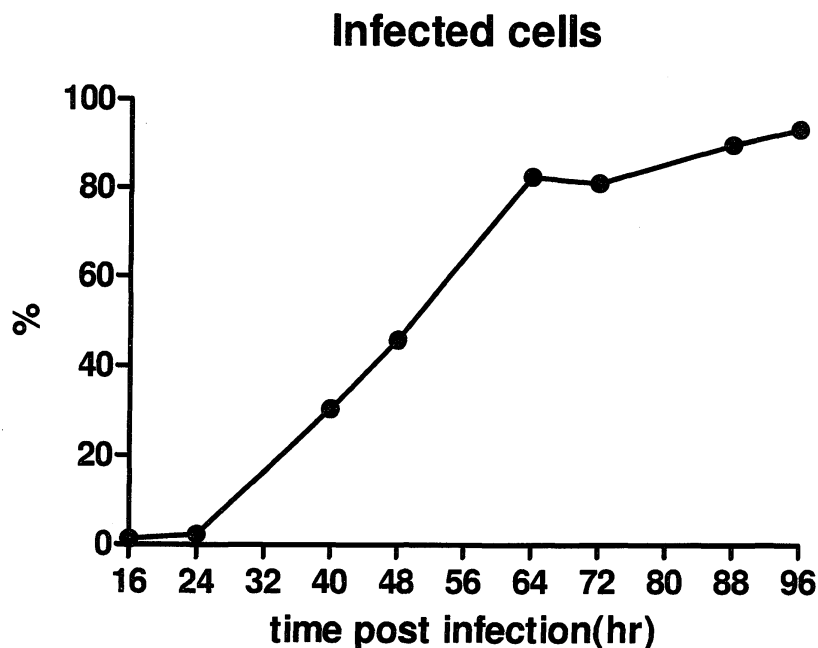


Figure 1: 京都大学ウイルス研究所で行った培養細胞を用いた SHIV 感染実験におけるウイルス接種後の各時刻におけるウイルスタンパク質陽性細胞の累積分布。ウイルス接種直後は、殆ど全ての細胞がウイルスタンパク質陰性であることが分かる。そして、約 48 時間後を境に陽性率は急激に増加し、その後、約 96 時間後には、陽性率がほぼ 100% に達する。ただし、本データは、検討実験の結果であり、今後の実験プロトコールに改良が必要であることを注釈しておく。

我々は、感染実験からより詳細なウイルス感染のダイナミズムを抽出かつ解明するためには、適切な数理モデルとそれらを用いた解析を補完し得る詳細な実験データが必要不可欠だと考えている。Iwami S. et al. による論文 [5] では、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) とサル免疫不全ウイルス (SIV) のキメラウイルス (SHIV) を用いた培養細胞実験より、9 日間にわたる標的細胞数・感染細胞数・ウイルス RNA 量・ウイルス感染力価の合計 130 個もの豊富な時系列データを測定し、時間遅れを持つ微分方程式による非活性化感染細胞を考慮した数理モデル (3) における「ウイルス産生までの待ち時間」(すなわち、 τ) を推定しているが、「ウイルスの標的細胞への侵入から細胞内でウイルスタンパクが合成されるまでの時間」に関する実験データを直接測定した研究ではなかった。この様に、現在まで、ウイルスを問わず「ウイルス産生までの待ち時間」を真に定量化した研究は行われていないのが現状である。

そこで、京都大学ウイルス研究所で SHIV を用いて図 1 にあるような培養細胞実験を行った。図中のグラフは、SHIV 接種後の各時刻における培養細胞内のウイルスタンパク質陽性細胞の累積分布を表している。ウイルス接種直後は、殆ど全ての細胞がウイルスタンパク質陰性であることが分かる。そして、約 48 時間後を境に陽性率は急激に増加し、その後、約 96 時間後には、陽性率がほぼ 100% に達している。これらのデータより「ウイルス産生までの待ち時間」は、常微分方程式による非活性化感染細胞を考慮した数理モデル (2) や時間遅れを持つ微分方程式による非活性化感染細胞を考慮した数理モデル (3) では記述し得ないことが分かる (指数分布・デルタ分布による累積分布にはなっていない)。これらのウイルスタンパク質陽性細胞の累積分布データを用い、「ウイルス産生までの待ち時間」を定量化するためには、偏微分方程式によるウイルス侵入細胞における感染年齢を考慮した数理モデルを開発する必要があるとあり、現在、取り組んでいる最中である。我々の研究によって、「ウイルス産生までの待ち時間」を定量化する数理的・実験的なフレームワークを作ることができれば、様々なウイルスにおける複製プロセスをより詳細に理解することが可能になり、新たな抗ウイルス治療戦略の開発に繋がると期待されている。

References

- [1] Baccam P, Beauchemin CAA, Macken CA, Hayden FG and Perelson AS, Kinetics of influenza A virus infection in humans, *J. Virol.*, 80, 15(2006), pp7590-7599.
- [2] Beauchemin CAA, McSharry JJ, Drusano GL, Nguyen JT, Went GT, Ribeiro RM and Perelson AS, Modeling amantadine treatment of influenza A virus in vitro, *J. Theor. Biol.*, 254, 2(2008), pp439-451.
- [3] Beauchemin CAA and Handel A, A review of mathematical models of influenza A infections within a host or cell culture: Lessons learned and challenges ahead, *BMC Public Health.*, 11, Suppl 1(2011), S7.

- [4] Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N and Evans D, Apoptosis: A mechanism of cell killing by influenza A and B viruses, *J. Virol.*, 68, 6(1994), pp3667-3673.
- [5] Iwami S, Holder BP, Beauchemin CAA, Morita S, Tada T, Sato K, Igarashi T, and Miura T, Quantification system for the viral dynamics of a highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus based on in vitro experiment and a mathematical model, *Retrovirology*, 9(2012), pp18.
- [6] Murphy BR, Rennels MB, Douglas R, Betts Jr. RF, Couch RB, Cate T, Chanock Jr. RM, Kendal AP, Maassab HF, Suwanagool S, Sotman SB, Cisneros LA, Anthony WC, Nalin DR and Levine MM, Evaluation of influenza A/Hong Kong/123/77 (H1N1) ts-1A2 and cold-adapted recombinant viruses in seronegative adult volunteers, *Infect. Immun.*, 29, 2(1980), pp348-355.
- [7] Nowak MA and May RM, Virus dynamics, *Oxford University Press*, 2000.
- [8] Perelson AS and Nelson PW, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Rev.*, 41, 1(1999), pp3-44.
- [9] 佐藤 佳, 小柳 義夫, HIV-1 のウイルス-宿主相互作用と新規治療薬の開発, *実験医学*, 28, 18(2010), pp2961-2968.
- [10] Wodarz D, Killer Cell Dynamics: Mathematical and Computational Approaches to Immunology, *Springer*, 2006.
- [11] 柳 雄介, 病原体の宿主域とトロピズム, *実験医学*, 27, 10(2009), pp1564-1567.
- [12] Zhirnov OP, Konakova TE, Wolff T and Klenk HD, NS1 protein of influenza A virus down-regulates apoptosis, *J. Virol.*, 76, 4(2002), pp1617-1625.