

免疫系のダイナミクスにおける Nowak-May モデルの安定性について

指導教官 市川 周一 学籍番号 973706 上田 浩

1 はじめに

HIV(ヒト免疫不全ウイルス)に感染してからエイズを発症するまでには、通常、数年から10数年の時間があるが、この年数はまちまちである。

なぜ感染からエイズの発症までには普通長い期間があるのか、またなぜこの期間は患者によってまちまちなのか、Nowak, May らは“抗原多様性しきい値理論”[1]と呼ばれる仮説を発表し、数学的モデルにもとづく解析を行い、シミュレーションによる実証を試みている。本研究ではこの Nowak, May らのモデルをウイルスの安定性に焦点を当てて解析する。

2 Nowak-May モデルについて

Nowak, May らはウイルス変異種の数 n に対して n 組の微分方程式を対応させる数学的モデルを構築した [1, 2]。

v_i ($i = 1, 2, \dots, n$) は i 番目の型のウイルス変異種の個体数, x_i ($i = 1, 2, \dots, n$) は v_i だけを攻撃する(特異的にはたらく)免疫細胞の個体数であるとする。 z は全てのウイルス変異種を攻撃する(非特異的にはたらく)免疫細胞の個体数, $v = v_1 + v_2 + \dots + v_n$ は全ての型のウイルス個体数の総和であるとする、Nowak-May モデルは次に示す方程式で示される。

$$\dot{v}_i = v_i(r_i - sz - p_i x_i), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1)$$

$$\dot{x}_i = k_i v_i - u_i v x_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2)$$

$$\dot{z} = k'v - u'vz \quad (3)$$

モデルのパラメータは次に示す通りである。

- r_i : ウイルス v_i の増殖率
- s : 非特異的免疫反応がウイルス v_i を破壊する割合
- p_i : 特異的免疫反応 x_i がウイルス v_i を破壊する割合
- k_i : ウイルス v_i に対する特異的免疫反応 x_i の増加率
- u_i : ウイルスが特異的免疫反応 x_i を破壊する割合
- k' : 非特異的免疫反応の増加率
- u' : ウイルスが非特異的免疫反応を破壊する割合

本研究で議論するのは $n = 2$ の場合のモデルの安定性である。(3)より、 z は一定値 k'/u' に収束するから、 $b_i = r_i - sk'/u'$ ($i = 1, 2$) とおける。

まず、モデルが安定ということを次のように定義する。

定義 1. モデルが安定とは $\lim_{t \rightarrow \infty} v_i(t) = 0$ ($i = 1, 2, \dots, n$)、すなわち全てのウイルス変異種の個体数が 0 に収束することである¹。

Nowak-May モデルでは一般に次の事柄が成り立つ。

定理 1. Nowak-May モデルが安定であるための必要十分条件は次の不等式が成り立つことである [3]。

$$\sum_{i=1}^n \frac{b_i u_i}{k_i p_i} < 1 \quad (4)$$

3 $n = 2$ の場合の Nowak-May モデルの安定性

$n = 2$ の場合の Nowak-May モデルの安定性について解析を行った結果を次に示す。

補題 1. x_1, x_2 は v_2/v_1 の振る舞いにより異なる値に収束する。すなわち、

$$x_1 \rightarrow \begin{cases} \frac{k_1}{u_1}, & (v_2/v_1 \rightarrow 0 \text{ のとき}) \\ \frac{k_1}{u_1(1+\alpha)}, & (v_2/v_1 \rightarrow \alpha \text{ のとき}) \\ 0, & (v_2/v_1 \rightarrow \infty \text{ のとき}) \end{cases} \quad (5)$$

$$x_2 \rightarrow \begin{cases} 0, & (v_2/v_1 \rightarrow 0 \text{ のとき}) \\ \frac{k_2 \alpha}{u_2(1+\alpha)}, & (v_2/v_1 \rightarrow \alpha \text{ のとき}) \\ \frac{k_2}{u_2}, & (v_2/v_1 \rightarrow \infty \text{ のとき}) \end{cases} \quad (6)$$

ただし $\alpha > 0$ 。以下でも α は正の実数とする。

$v_2/v_1 \rightarrow 0, \infty$ のときはモデルが不安定であり、次の定理が導かれる。

定理 2. $n = 2$ の場合の Nowak-May モデルが安定であるための必要条件は $v_2/v_1 \rightarrow \alpha$ が成り立つことである。

すなわち、(4) が成り立つときは必ず $v_2/v_1 \rightarrow \alpha$ である。このとき、

系 1. $v_2/v_1 \rightarrow \alpha$ のとき、 x_1, x_2 の収束値は次のようにパラメータだけで表せる。

$$x_1 \rightarrow k_1 \frac{-u_2 b_2 + u_2 b_1 + p_2 k_2}{u_1 p_2 k_2 + u_2 p_1 k_1} \quad (7)$$

$$x_2 \rightarrow k_2 \frac{-u_1 b_1 + u_1 b_2 + p_1 k_1}{u_1 p_2 k_2 + u_2 p_1 k_1} \quad (8)$$

x_1, x_2 の収束値を知るには v_2/v_1 がどのような振る舞いをするのか判別しなければならない。そこで、次の定理が成り立つことが示される。

定理 3. $n = 2$ の場合の Nowak-May モデルに対して、パラメータが与えられたとき次の条件により v_2/v_1 の振る舞いを判別できる。すなわち、

$$v_2/v_1 \rightarrow \begin{cases} 0, & (b_2 - b_1 + p_1 \frac{k_1}{u_1} < 0 \text{ かつ } b_2 - b_1 - p_2 \frac{k_2}{u_2} < 0) \\ \alpha, & (b_2 - b_1 + p_1 \frac{k_1}{u_1} > 0 \text{ かつ } b_2 - b_1 - p_2 \frac{k_2}{u_2} < 0) \\ \infty, & (b_2 - b_1 + p_1 \frac{k_1}{u_1} > 0 \text{ かつ } b_2 - b_1 - p_2 \frac{k_2}{u_2} > 0) \end{cases} \quad (9)$$

定理 3 により $v_2/v_1 \rightarrow \alpha$ であることが判明すれば、系 1 により x_1, x_2 の収束値も求められる。モデルの安定性は定理 1 により明らかになる。例えば、 $u_1 = 1, b_1 = 1, k_1 = 5, p_1 = 2, u_2 = u_1, b_2 = 3, k_2 = 2, p_2 = 3$ のとき、 α は 2.98 に収束し、このときはモデルは安定であり(図 1(a))、さらに系 1 より $x_1 = 1.25, x_2 = 1.50$ となる(図 1(b))。

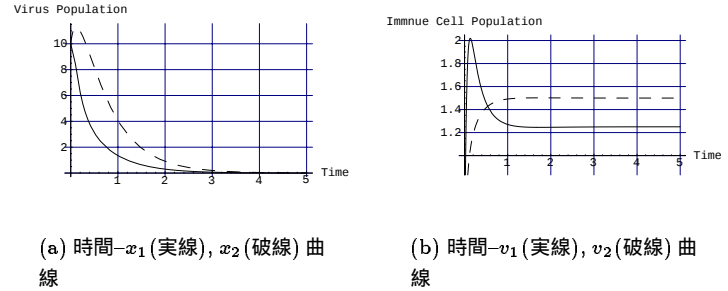


図 1: $v_2/v_1 \rightarrow \alpha$ かつモデルが安定の場合の例

4 考察

本研究において重要な結果はウイルス増殖の相対的スピード v_2/v_1 の振る舞いにより、モデルの安定性が影響を受けるということである(定理 2)。補題 1 から系 1 に至るまで、 v_2/v_1 の振る舞いは $v_2/v_1 \rightarrow 0, \alpha, \infty$ の 3 つの場合しかないという仮定のもとに考慮したが、定理 3 を導き出す過程でこの仮定が正しいことを示せた。更に、安定性と免疫反応の収束値の関係も示せた。すなわち免疫反応 x_1, x_2 のどちらかが 0 に収束している場合にはモデルは不安定である(補題 1)。この場合、免疫系はある特定の HIV ウイルスを識別できないので、エイズ発症に至る。

最終的な結果としてパラメータを与えられたとき(4)により安定不安定を判別できるだけでなく、 v_1, v_2 の振る舞いや(定理 3) x_1, x_2 の収束値を決定することができる(系 1)。(9)の条件式は、ウイルス 1 個あたりについて v_2/v_1 の広い意味での増加率を示すものであり、この増加率が安定性に深く関係する。

5 おわりに

既存の研究は安定性を判別する上で定理 1 のようなしきい値条件を提示しているだけであるが、本研究では免疫反応とウイルス個体数の状態をも考慮し安定性に関する考察を行うことができた。 $n = 3$ 以上の場合についての解析は今後の課題である。

参考文献

- [1] M. A. Nowak and R. M. May, “Antigenic Variation and Diversity Threshold,” *Mathematical Biosciences*, Vol.106, pp.1–21 (1991).
- [2] M. A. Nowak and C. R. M. Bangham, “Populatin Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses,” *Science*, Vol.272, pp.74–79 (1996).
- [3] A. R. McLean, “The Balance of Power Between HIV and The Immune System,” *Trends in Microbiology*, Vol.1, No.1 pp.9–0.93 (1993).

1. 本稿では $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \alpha$ のことを単に $x \rightarrow \alpha$ と書く。