

パッチ感染モデルを用いた基本・状態別再生産数の違いの検証

石塚信行 (Nobuyuki Ishizuka), 竹内康博 (Yasuhiro Takeuchi)

青山学院大学理工学研究科

College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University

中岡慎治 (Shinji Nakaoka)

東京大学大学院医学系研究科 国際社会医学講座

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

ABSTRACT

本稿では、リンパ節ネットワークにおける HIV 感染拡大動態を記述した数理モデルに関する解析結果を報告する。リンパ節 N 個連結したネットワークを想定し、未感染・感染細胞とウイルス粒子がネットワーク上を移動しながら体内に感染が拡散していく状況を記述した数理モデルを構築する。前半では、シンボリック計算を援用して、感染が生じない平衡点 (disease-free equilibrium) における各要素の具体型を導出する。後半では、特別な場合として $N = 2$ とした特殊な場合を対象とする。感染の拡大を定量的に評価する指標として与えられている、基本再生産数を導出する。基本再生産数は、未感染細胞のみからなる集団に感染細胞が侵入した場合に、感染細胞の個体群が増加するかを表す指標である。数学的には、未感染状態の平衡点において定義される次世代行列 (非負) のスペクトル半径として与えられる。細胞の移動によるコンパートメント間の遷移の生物学的な解釈の違いにより、2 種類の異なる (拡大) 次世代行列が定義できる。本稿では、2 種類の次世代行列それぞれに対応する最大固有値がそれぞれ、状態別再生産数、基本再生産数として解釈できることに基づき、両者の違いについて検討する。3つのリンパ節を結合させた場合、たとえ感染が起こらない状況であっても、状態別再生産数は 1 より大きいことが示された。一方、基本再生産数は、感染が生じない場合には 0 となる。本稿では、パッチ上で移動する感染個体の感染動態を定量的に測る上で、基本再生産数と状態別再生産数を明確に区別して利用する必要性を示したことになる。

Key words: HIV 感染症; 常微分方程式系; (拡大) 次世代行列; 基本再生産数; 状態別再生産数;

1 はじめに

HIV (ヒト免疫不全ウイルス) は、現在もアフリカ諸国を中心に深刻な被害をもたらす感染症である。HIV は、免疫細胞の一種である CD4 陽性 T 細胞を主要な感染の標的細胞とする。感染から数年～数十年にわたる無症候期間を経た後、CD4 陽性 T 細胞の枯渇によって、感染者は後天的な免疫不全症候群となる (Acquired Immunodeficiency Disease Syndrome: AIDS)。近年では、細胞内でのウイルス複製を多段階で阻害する薬剤の併用療法 (Anti-Retrovirus Therapy: ART) により、先進国では AIDS 発症による死亡を大幅に遅らせることが可能となっている。しかしながら、体内から HIV を排除し根治 (cure) することは、未だ不可能である。HIV の高い突然変異率による薬剤耐性株の出現が主要な耐性獲得メカニズムの一つであるが、他にも HIV 感染を維持させる細胞や仕組み (リザーバー) の存在も、HIV 感染持続に寄与していることが示唆されている [1]。

HIV 感染の主要標的である CD4 陽性 T 細胞は、血液中を移動しているが、大部分はリンパ節と呼ばれる器官内に存在する。リンパ系は、各組織から漏出した組織液を吸収し、血液へと戻す役割を担っている。免疫応答活性化の場として、近年ではリンパ節の果たす役割が明らかになってきているが、CD4 陽性 T 細胞が多数存在するリンパ節は、同時にウィルスの主要な感染場所としても着目されている。二光子顕微鏡などの発達により、ウィルスがどのようにして体内で細胞に感染を成立させているのかに関して、その挙動をリアルタイムに可視化することが可能になってきた [7]。一般に、ウィルスの感染様式は二種類考えられる。一つはウィルス粒子が細胞表面に付着する形で感染する様式 (非接触感染)、もう一つは感染細胞が未感染細胞に接着し、ウィルス粒子を直接受け渡す様式 (接触感染) である。HIV 感染においても、リンパ節内において高密度で存在する CD4 陽性 T 細胞間で接触感染が起こることが知られているが、接触感染がどの程度体内における感染拡大と慢性化に寄与しているかは、未だ明らかではない。また、CD4 陽性 T 細胞は血液中に 2% 存在するといわれており、大部分がリンパ節に常駐していると考えられている。流れが遅いリンパ系が HIV 感染にどの程度影響しているのかについても、未明なことが多い。また、薬剤投与に関する論文によると、リンパ節における薬剤濃度が低いため、十分にウィルス複製を阻害できずに感染が慢性化している可能性を示唆した研究も存在する [4]。リンパ系および血液における CD4 陽性 T 細胞と HIV の循環異動が果たす役割を調べることは重要な課題であるが、体内における動態を実験で検証するのは未だ困難である。

先行研究において、筆者の一人はリンパ組織・血液を循環する CD4 陽性 T 細胞と HIV 粒子の動態を記述した数理モデルを構築し、リンパ組織のネットワークを陽的に導入した場合、感染が非常に起こりやすい状況になる可能性を理論的に示した [8]。先行研究では、ヒト体内に 500–1000 あるといわれているリンパ節を考慮した大規模変数からなる常微分方程式系の数値シミュレーションを中心に行った。しかしながら、変数が莫大なため、数理解析は不十分であった。本稿では、数理解析結果を中心に報告する。前半では、シンボリック計算を援用して、感染が生じない平衡点 (disease-free equilibrium) における各要素の具体型を導出する。後半では、特別な場合として $N = 2$ とした特殊な場合を対象とする。具体的には、 $N = 2$ とした特別な場合に、未感染・感染細胞とウィルス粒子がネットワーク上を移動しながら体内に感染が拡散していく状況を記述した数理モデルを構築・解析する。本稿を通じて解析的な取り扱いを行うことで、数理モデルの数学的性質について詳しく調べることが目的である。

2 考察する数理モデル

本稿で考察する微分方程式系は、以下で与えられる:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}T_j = \lambda_j - \alpha T_j I_j - dT_j + \sum_{k=1, k \neq j}^N m_{kj}(T_k - T_j), \\ \frac{d}{dt}I_j = \alpha T_j I_j - \delta I_j + \sum_{k=1, k \neq j}^N m_{kj}(I_k - I_j) \end{cases} \quad (2.1)$$

方程式系 (2.1) は, N 個の結合したリンパ節ネットワーク上を未感染・感染細胞が移動する状況を表した HIV 感染数理モデルである. なお, 準定常状態近似によってウィルス濃度に関する微分方程式は縮約して消去している. 変数 $T_j(t)$, $I_j(t)$ は, それぞれ時刻 t におけるリンパ節 j における未感染・感染細胞密度を表す ($j = 1, 2, \dots, N$). パラメーター d , δ は未感染・感染細胞の死亡率, α は感染力 (force of infection) を表す. リンパ節毎に異なるパラメーター λ_j はリンパ節 j における未感染細胞の供給率, m_{kj} はリンパ節 k から j への移出率を表す.

まずはじめに, 感染が成立していない平衡点 (disease-free equilibrium) E_0 について考察する. E_0 の要素は以下で与えられる:

$$E_0 = (\bar{T}_1, \bar{T}_2, \dots, \bar{T}_N, 0, \dots, 0). \quad (2.2)$$

$\bar{T}_j$ ($j = 1, \dots, N$) は, 以下の連立方程式の解として得られる:

$$\lambda_j - d\bar{T}_j + \sum_{k=1, k \neq j}^N m_{kj}(\bar{T}_k - \bar{T}_j) = 0. \quad (2.3)$$

以下, 移動率が各リンパ器官間で等しいと仮定する. m をあるリンパ器官から単位時間あたりに出発する細胞数とする. あるリンパ器官 j から出発した細胞は等しく $N - 1$ 個の他のリンパ器官へと移動するため, m_{kj} は m を用いて

$$m_{kj} \equiv \frac{m}{N-1} \quad (2.4)$$

とかける. このとき (2.3) は

$$\lambda_j - (d+m)\bar{T}_j + \frac{m}{N-1} \sum_{k=1, k \neq j}^N \bar{T}_k = 0. \quad (2.5)$$

に等しい. 定数 c_0 , c_1 をそれぞれ

$$\begin{cases} c_0 = \frac{(N-1)d}{d\{(N-1)d + Nm\}}, \\ c_1 = \frac{m \sum_{k=1}^N \lambda_k}{d\{(N-1)d + Nm\}} \end{cases} \quad (2.6)$$

とする. このとき, $\bar{T}_j$ ($j = 1, 2, \dots, N$) の具体型は, 以下で与えられることがわかった:

$$\bar{T}_j = c_0 \lambda_j + c_1. \quad (2.7)$$

なお, $\bar{T}_j$ の具体型は汎用的スクリプト言語である python に提供されているシンボリック計算を可能にするパッケージ sympy を用いて $N = 2, 3, 4$ の場合に (2.5) を代数的に計算し, 得られた解の規則性から一般の N における $\bar{T}_j$ の具体型を予想する形で導出した. 以下, 実際に $\bar{T}_j$ の具体型 (2.7) が (2.5) の解であることの証明を行う.

[証明] 移動項の和は全てキャンセルされて 0 になる性質に注意すると, (2.5) の全ての $j \in \{1, 2, \dots, N\}$ に関する総和は

$$\sum_{k=1}^N \lambda_k - d(\bar{T}_1 + \dots + \bar{T}_j + \dots + \bar{T}_N) = 0 \quad (2.8)$$

となる. (2.8) に $-\frac{1}{d} \frac{m}{N-1}$ を乗じると

$$-\frac{m}{d(N-1)} \sum_{k=1}^N \lambda_k + \frac{m}{N-1} (\bar{T}_1 + \cdots + \bar{T}_j + \cdots + \bar{T}_N) = 0 \quad (2.9)$$

を得る. (2.9) から, (2.5) を用いて全ての $\bar{T}_j$ ($j \neq k$) を消去すると,

$$-\frac{m}{d(N-1)} \sum_{k=1}^N \lambda_k - \lambda_j + \left\{ \frac{m}{N-1} + (d+m) \right\} \bar{T}_j = 0. \quad (2.10)$$

(2.10) を $\bar{T}_j$ に関して整理すると,

$$\frac{(N-1)d + Nm}{N-1} \bar{T}_j = \frac{m}{d(N-1)} \sum_{k=1}^N \lambda_k + \lambda_j. \quad (2.11)$$

したがって,

$$\bar{T}_j = \frac{(N-1)d\lambda_j + m \sum_{k=1}^N \lambda_k}{d\{(N-1)d + Nm\}} = c_0 \lambda_j + c_1 \quad (2.12)$$

を得る.

後半では, $N = 2$ とした特殊な場合を考察する. 以下では, 二種類の次世代行列を導出する. 次世代行列は, 行列 $\mathcal{F}$ および $\mathcal{V}$ を用いて $\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$ によって定義される [2], [10]. 一つ目は, 細胞の移出を $\mathcal{F}$ に組み込んだもの, 二つ目は細胞の移出を $\mathcal{V}$ に組み込んだものである. 一つ目, 二つ目の次世代行列の具体型はそれぞれ

$$\mathcal{F}_1 = \begin{pmatrix} \alpha \bar{T}_1 & m_2 \\ m_1 & \alpha \bar{T}_2 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}_1 = \begin{pmatrix} \delta + m_1 & 0 \\ 0 & \delta + m_2 \end{pmatrix}. \quad (2.13)$$

かつ

$$\mathcal{F}_2 = \begin{pmatrix} \alpha \bar{T}_1 & 0 \\ 0 & \alpha \bar{T}_2 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}_2 = \begin{pmatrix} \delta + m_1 & -m_2 \\ -m_1 & \delta + m_2 \end{pmatrix}. \quad (2.14)$$

によって与えられる. ここで $m_2 = m_{21}$ かつ $m_1 = m_{12}$ とおく. 以下, 一つ目の次世代行列に対応する基本再生産数 $R_{0,2}^1 = \rho(\mathcal{F}_1 \mathcal{V}_1^{-1})$ を計算する. ここで

$$\tau_j := \frac{\alpha \bar{T}_j}{(m_j + \delta)}, \quad \mu_j := \frac{m_j}{m_j + \delta} < 1 \quad (2.15)$$

とおくと ($j = 1, 2$), 特性方程式 $P_2^1(z)$ は

$$P_2^1(z) = |zI - \mathcal{F}_1 \mathcal{V}_1^{-1}| = \begin{vmatrix} z - \tau_1 & -\mu_2 \\ -\mu_1 & z - \tau_2 \end{vmatrix} \quad (2.16)$$

であるので,

$$P_2^1(z) = z^2 - (\tau_1 + \tau_2)z + \tau_1 \tau_2 - \mu_1 \mu_2 \quad (2.17)$$

を得る. ここで, $\alpha \rightarrow 0$ のとき $\tau_j \rightarrow 0$ であることに注意すると, $\alpha \rightarrow 0$ のときの特性方程式 $\bar{P}_2^1(z)$ は

$$\bar{P}_2^1(z) = z^2 - \mu_1 \mu_2 \quad (2.18)$$

となる. $\bar{P}_2^1(z) = 0$ の根は $z = \sqrt{\mu_1\mu_2}$ となるため, $\mu_1 < 1$, $\mu_2 < 1$ の値によらず, 常に $\bar{R}_{0,2}^1 < 1$ となることに注意する. なお, [3], [5] の定義に従えば, $\bar{R}_{0,2}^1$ は基本再生産数ではなく, 状態別再生産数として定義されるべきである. 生物学的な解釈については, 3 節においてまとめて論じる.

続けて, 二つ目の次世代行列に対応する基本再生産数 $R_{0,2}^2 = \rho(\mathcal{F}_2\mathcal{V}_2^{-1})$ を計算する. (2.15) で定義した μ_j の逆数を ν_j とおく. すなわち

$$\nu_j = \frac{1}{\mu_j} = \frac{\delta + m_j}{m_j} > 1, \quad (j = 1, 2). \quad (2.19)$$

このとき, $\mathcal{V}_2$ は

$$\begin{pmatrix} \delta + m_1 & -m_2 \\ -m_1 & \delta + m_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \nu_1 & -1 \\ -1 & \nu_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m_1 & 0 \\ 0 & m_2 \end{pmatrix} \equiv WM \quad (2.20)$$

とかけるので, $\mathcal{F}_2\mathcal{V}_2^{-1} := \mathcal{F}_2(WM)^{-1} = \mathcal{F}_2M^{-1}W^{-1}$ を計算すると

$$\mathcal{F}_2\mathcal{V}_2^{-1} = \frac{1}{\det(W)} \begin{pmatrix} \tau_1\nu_1 & 0 \\ 0 & \tau_2\nu_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \nu_2 & 1 \\ 1 & \nu_1 \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

ここで行列式 $\det(W)$ を乗じた特性方程式 $P_2^2(z) = \det(W)|zI - \mathcal{F}_2\mathcal{V}_2^{-1}|$ は

$$P_2^2(z) := (\nu_1\nu_2 - 1)z^2 - (\tau_1 + \tau_2)\nu_1\nu_2z + \tau_1\tau_2\nu_1\nu_2 = 0 \quad (2.22)$$

となる. ここで $\alpha \rightarrow 0$ とすると, $P_2^2(z) = (\nu_1\nu_2 - 1)z^2$ となり, $\bar{R}_{0,2}^2 = 0$ となる.

3 まとめと考察

本稿の前半では, N 個のリンパ節が結合した系において, 感染が生じない平衡点の各要素の具体型を汎用スクリプト言語 python のシンボリック計算パッケージ sympy [6] 援用で証明した. 後半では, リンパ節が2つ連結したネットワークを想定し, リンパ節ネットワークにおける HIV 感染拡大動態を記述した数理モデルの構築および解析を行った. 細胞のリンパ節間における移動に対する解釈の違いにより, 二種類の次世代行列を導出した. van den Driessche and Watmough [10] の意味で, 二種類の次世代行列から導かれる最大固有値は共に基本再生産数と呼ばれるが, Diekmann ら [3], もしくは Inaba and Nishiura [5] によれば, 一方は基本再生産数ではない. Inaba and Nishiura [5] では, 状態別再生産数 (state reproduction number) という指標が新たに定義されている. 基本再生産数は 再生産を表す行列は必ず感染年齢が 0 (state-at-infection) である必要がある一方, 状態別再生産数は, 再生産行列に必ずしも感染年齢が 0 でない個体の影響も加味した拡大次世代行列の最大固有値として定義される [5]. 今回考察したパッチ結合系では, 感染年齢が 0 ではない感染個体が, 新規にパッチへ移入してくる状況が生じる. この場合, 別のリンパ節から移動してきた感染年齢が 0 でない個体を “新たな” 再生産個体とみなし, 拡大次世代行列を定義することで状態別再生産数が導出される. 本稿で考察した方程式系に即していえば, 状態別再生産数は移入を制限することで感染を鎮めることができるかどうかを表現した指標となっている. もしパッチの結合が密で, かつ移入率が十分に早い場合, 移入制限の度合いによっては感染を鎮めることが

できないことを表している。今回の例に即していえば、一つ目の次世代行列から導かれる最大固有値が状態別再生産数、二つ目が基本再生産数に一致する。状態別再生産数は、あるタイプ (ここではリンパ節) における感染を阻止することで、全身の感染を阻止可能かどうかを見積もる指標に対応する。したがって、状態別再生産数は、仮に特定のリンパ節を標的とした薬剤投与を行った場合の全身における感染制御の可能性を探索する上での活用が期待できる。実際に動物を用いた感染実験による検証はじめ、本研究や関連する研究で示唆された理論的提言の妥当性を検証する作業が重要となる。これらの取り組みは今後の課題とする。

References

- [1] C. T. Costiniuk and M.-A. Jenabian. Cell-to-cell transfer of HIV infection: implications for HIV viral persistence. *J Gen Virol*, **95**, pp.2346–2355, (2014).
- [2] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. J. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases. *J. Math. Biol.*, **35** pp.503–522, (1990).
- [3] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and M. G. Roberts. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface*, **7**, pp.873–885, (2010).
- [4] C. V. Fletcher, K. Staskus, S. W. Wietgreffe, M. Rothenberger, C. Reilly, J. G. Chipman, G. J. Beilman, A. Khoruts, A. Thorkelson, T. E. Schmidt, J. Anderson, K. Perkey, M. Stevenson, A. S. Perelson, D. C. Douek, A. T. Haase, and T. W. Schacker. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111**, pp.2307–2312, (2014).
- [5] H. Inaba and H. Nishiura. The state-reproduction number for a multistate class age structured epidemic system and its application to the asymptomatic transmission model. *Math Biosci*, **216**, pp.77–89, (2008).
- [6] D. Joyner, O. Čertík, A. Meurer, and B. E. Granger. Open source computer algebra systems: SymPy. *ACM Communications in Computer Algebra*, **45**, pp.225–234, (2012).
- [7] T. T. Murooka, M. Deruaz, F. Marangoni, V. D. Vrbanc, E. Seung, U. H. von Andrian, A. M. Tager, A. D. Luster, and T. R. Mempel. HIV-infected T cells are migratory vehicles for viral dissemination. *Nature*, **490**, pp.283–287, (2012).
- [8] S. Nakaoka, S. Iwami, and K. Sato. Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network. *J Math Biol*, (2015).
- [9] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard, and D. D. Ho. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, **271**, pp.1582–1586, (1996).
- [10] P. van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci*, **180** pp.29–48, (2002).