

## 免疫系における競争のモデル

岡山大学・環境学研究科 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)  
Graduate School of Environmental Science  
Okayama University  
岡山大学・環境学研究科 佐々木 徹 (Toru Sasaki)  
Graduate School of Environmental Science  
Okayama University

### 1 序

生態系の相互作用として、競争関係は、捕食関係とならんで重要なものである。理論生態学サイドからは、単一の資源を巡って競争している場合には 1 種のみが勝ち残るとした「競争排除の原理」が、古くから主張されている。共通の被食者などの資源の取り合いによるのみ複数集団の競争関係をシンプルにモデル化すると、一般的には複数種が共存する平衡点は存在しない。集団  $i$  の基礎再生産率を  $R_i$  とすると、 $R_i$  が最大となる集団のみが存在している平衡点が大域安定となることが示される。このモデルは、上で述べた競争排除の原理を明確に示したものである。ところが、競争する各集団に対してそれらのみを捕食する捕食者が存在すれば競争関係が緩和されて複数集団の共存が可能となることは以前から知られている。

舞台を生態系から人間の体内に移しても、同一の細胞を標的として取り合う複数株の病原体、特にウイルスによる競争関係が存在する。この場合、捕食者にあたるものは、抗原に特異的な免疫細胞である。Iwasa *et al.* [4] は、体内で複数株の病原体が競争し、それぞれの病原体に対して特異的な免疫が存在する状況をモデル化した。細胞傷害性免疫を考えたモデルにおいては、リアプノフ関数を構成することによって、複数株が共存する平衡点が大域安定であることを示した。その他のモデルに対しても、新規ウイルス株の侵入可能性についての議論を行っている。

複数株の病原体が共通の細胞を巡って競争し、特異的な免疫が存在している状態を記述したモデルから数学的に厳密な結論を得るためには、実現可能な平衡点の大域安定性を示すことが有益であるが、病原体を明示的に含むモデルの場合には、従来はリアプノフ関数の構成法が知られていなかった。本稿では、Korobeinikov が開発したリアプノフ関数構成法を、上記モデル、特に病原体を明示的に含むモデルに応用し、実現可能な平衡点の大域安定性を示すことについての解説を行う。それによって、特異的な免疫が存在する際の複数株の共存、新しい株の侵入可能性についての厳密な議論が可能となる。

### 2 株が 1 つの場合の免疫モデル

準備として、病原体の株が 1 つの場合のさまざまなモデルについて、Korobeinikov によって開発されたリアプノフ関数による大域安定性の証明について解説する。

次は Nowak-Bangham [8] のモデルである。 $x$  は未感染細胞の、 $y$  は感染細胞の、 $v$  は病原体の量を表す。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta vx, \quad \frac{dy}{dt} = \beta vx - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv. \quad (1)$$

$R_0 = \lambda r / (bd)$  とする.  $R_0 > 1$  のときに内部平衡点  $(x, y, v)$  が存在する.

$$V(x, y, v) = x - x \log x + y - y \log y + \frac{1}{r}(v - v \log v).$$

と定義する.

$V$  はリアプノフ関数であり, 内部平衡点は第一象限において大域安定である (Korobeinikov [6]).

次は同じく Nowak-Bangham [8] によって提示された細胞免疫を追加したモデルである.  $z$  が細胞免疫の強さを表す.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta vx, & \frac{dy}{dt} &= \beta vx - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv, & \frac{dz}{dt} &= qyz - ez, \end{aligned} \quad (2)$$

$R_0 = (\beta \lambda r) / (bd)$  とする.  $R_0 > 1 + (eb\beta) / (dq)$  のときに内部平衡点  $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$  が存在する. 次のように  $V$  を定義する.

$$V(x, y, v, z) = (x - \hat{x} \log x) + (y - \hat{y} \log y) + \frac{1 + p\hat{z}/a}{r}(v - \hat{v} \log v) + \frac{p}{q}(z - \hat{z} \log z)$$

免疫を考えないモデルの場合と同様に  $V$  はリアプノフ関数となり, 内部平衡点は大域安定である (Pang *et al.* [9]).

次は, Nowak-Bangham の最初のモデルに体液性免疫を追加したモデル (Anderson *et al.* [1], Murase *et al.* [7]) である.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta vx, & \frac{dy}{dt} &= \beta vx - ay, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv - pvz, & \frac{dz}{dt} &= qvz - ez. \end{aligned} \quad (3)$$

$R_0 = \beta \lambda r (bd) > 1 + ar\beta e / (bdq)$  のときに内部平衡点  $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$  が存在する. 次のように  $V$  を定義する.

$$V(x, y, v, z) = (x - \hat{x} \log x) + (y - \hat{y} \log y) + \frac{1}{r}(v - \hat{v} \log v) + \frac{p}{rq}(z - \hat{z} \log z),$$

同様にして, 内部平衡点は大きく安定になることが示される (Pang *et al.* [9]).

病原体が未感染細胞に侵入すると, 結果として血液中の病原体の数が 1 減少することになる. この効果は無視されることが多いが, 感染初期など病原体の個数が少ない場合には無視できない. この効果を取り入れたモデルは次のようになる. ここで  $u$  は吸収効果を表すパラメータで,  $u = 1$  のときが普通に吸収効果を考えたモデルである.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv - u\beta xv - pvz, & \frac{dz}{dt} &= qvz - dz. \end{aligned} \quad (4)$$

$R_0 = (\beta \lambda (r - u)) / (bd) > 1 + (eb\beta) / (dq)$  のときに内部平衡点  $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$  が存在する.  $V$  を次のように定義する.

$$V(x, y, v, z) = (r - u)(x - \hat{x} \log x) + r(y - \hat{y} \log y) + (v - \hat{v} \log v) + (p/q)(z - \hat{z} \log z)$$

$r > u(1 + \beta\hat{v}/d)$  なら  $V$  はリアプノフ関数で、内部平衡点は大域安定である (Kajiwara-Sasaki [5]). なお、この論文で、現実的なパラメータにおいてこの仮定が満たされていることが示されている。

細胞免疫についてのモデルは次のとおりである。

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv, & \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay - pyz, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv - u\beta vx, & \frac{dz}{dt} &= qyz - ez,\end{aligned}\tag{5}$$

$R_0 = (\beta\lambda(r-u))/(bd) > 1 + (eb\beta)/(dq)$  のとき内部平衡点  $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$  が存在する。  $V$  を次のように定義する。

$$V(x, y, v, z) = \left(r - u \frac{a + p\hat{z}}{a}\right) (x - \hat{x} \log x) + r(y - \hat{y} \log y) + \frac{a + p\hat{z}}{a} (v - \hat{v} \log v) + (rp/q)(z - \hat{z} \log z)$$

$r > u(a + p\hat{z})/a(1 + \beta\hat{v}/d)$  のとき  $V$  はリアプノフ関数であり、内部平衡点は大域安定である (Kajiwara-Sasaki [5]).

### 3 免疫系における競争モデル

同種の病原体、特にウイルスにおいては、ゲノムにおける部分的な変異により、同じ種の中で遺伝情報の少しずつ異なるものが多数存在する。これらは株 (strain) と呼ばれている。複数株の病原体が同一の未感染細胞を対象細胞として取り合うことにより、競争関係が発生する。

#### 3.1 競争排除

次は、免疫系の働きを考えない状況での複数株病原体モデルである。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i xv_i, \quad \frac{dy_i}{dt} = \beta_i xv_i - a_n y_i, \quad \frac{dv_i}{dt} = a_i r_n y_i - b_i v_i, \quad (i = 1, \dots, n) \tag{6}$$

$v_i$  で株  $i$  の病原体の個体数、 $y_i$  でこれに特異的な免疫の量を表す。株  $i$  の基礎再生産率  $R_0^i$  は  $R_0^i = \lambda\beta_i r_i / (b_i d)$  である。  $R_0^1 > R_0^2 > \dots > R_0^n$ ,  $R_0^1 > 1$  となっていると仮定する。  $V$  を次のように定義する。

$$V = x - x \log x + y_1 - y_1 \log y_1 + \frac{1}{r} (v_1 - v_1 \log v_1) + \sum_{i=2}^n \left( y_i + \frac{1}{r} v_i \right)$$

そのとき  $V$  がリアプノフ関数となり、平衡点  $(x, y_1, v_1, 0, \dots, 0)$  が大域安定となり、1つの株しか残ることができない。これは、競争排除の原理である。なお、このモデルに病原体の未感染細胞への吸収効果を取り入れたモデルの大域安定性は、Iggidr *et al.*[2] で取り扱われている。

### 3.2 病原体を明示的に含まないモデル

各病原体株に対して特異的な免疫が存在する場合のモデルを考える。以下のモデルでは病原体を明示的に含めず、感染細胞を表す変数で代表させている。次は病原体の株が  $n$  個でそれぞれに特異的な細胞傷害性 (lytic) 免疫を考えた, Iwasa *et al.*[4] のモデルである。

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

$y_i$  は  $i$  株の病原体に感染した細胞の,  $z_i$  は株  $i$  に特異的な免疫の量である。免疫細胞の増加率を感染細胞と対応する免疫細胞の量に比例としたモデルも扱われている。

このモデルに対する Iwasa *et al.*[4] の議論を紹介する。  $a_1/\beta_1 < a_2/\beta_2 < \dots < a_n/\beta_n$  とする。

$$\begin{aligned} a_1/\beta_1 < \dots < a_k/\beta_k < x < a_{k+1}/\beta_{k+1} < \dots < a_n/\beta_n \\ y_1 > 0, \dots, y_k > 0, y_{k+1} = 0, \dots, y_n = 0 \\ z_1 > 0, \dots, z_k > 0, z_{k+1} = 0, \dots, z_n = 0 \end{aligned}$$

となる平衡点  $(x, y_1, \dots, y_n, z_1, \dots, z_n)$  がただ一つ存在する。これ以外の平衡点が不安定であることは直ちにわかるので、これを実現可能な平衡点と呼ぶ。

次のように  $V$  を定義する。

$$V = x - x \log x + \sum_{i=1}^j (y_i - y_i \log y_i) + \sum_{i=j+1}^n y_i + \sum_{i=1}^j \frac{p_i}{c_i} (z_i - z_i)^2$$

そのとき,  $V$  はリアプノフ関数であり,  $(x, y_1, \dots, y_n, z_1, \dots, z_n)$  は大域安定である (Iwasa *et al.* [4])。

平衡点の大域安定性を厳密に証明することにより, 新しい株の侵入可能性についてのグラフィカルな議論が数学的にも厳密な形で与えられている (Iwasa *et al.*[4])。

同じく, Iwasa *et al.*[4] において, 非細胞傷害性 (non-lytic) 免疫を取り込んだ次のモデルも扱われている。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \frac{\beta_i x y_i}{1 + \eta_i z_i}, \quad \frac{dy_i}{dt} = \frac{\beta_i x y_i}{1 + \eta_i z_i} - a_i y_i, \quad \frac{dz_i}{dt} = c_i z_i - b_i z_i, \quad (i = 1, \dots, n)$$

このモデルに対しても新しい株の侵入についての議論が行われているが, 平衡点の大域安定性の証明は与えられていない。このモデルの内部平衡点の大域安定性は複雑である。

### 3.3 病原体を明示的に取り込んだモデル

次に, 病原体を明示的に取り込んだ  $n$  株モデルを考える。ここでは体液性免疫をあつかうモデルについてのみ示すが, 細胞性免疫についてのモデルの場合も同様である。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i x v_i, & \frac{dy_i}{dt} &= \beta_i x v_i - a_i y_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= a_i r_i y_i - b_i v_i - p_i v_i z_i, & \frac{dz_i}{dt} &= q v_i z_i - e_i z_i, \end{aligned} \quad (i = 1, \dots, n)$$

$R_0^j = \lambda \beta_j r_j / (b_j d)$  とする. 簡単のため

$$R_0^1 \geq \cdots \geq R_0^j > \frac{\lambda}{d\hat{x}} > R_0^{j+1} \geq \cdots \geq R_0^n$$

$$\hat{y}_i, \hat{v}_i, \hat{z}_i > 0 \quad (i = 1, 2, \dots, j), \quad \hat{y}_i, \hat{v}_i, \hat{z}_i = 0 \quad (i = j+1, \dots, n)$$

となる平衡点  $\hat{x} = (\hat{x}, \hat{y}_1, \dots, \hat{y}_n, \hat{v}_1, \dots, \hat{v}_n, \hat{z}_1, \dots, \hat{z}_n)$  のみ考える.

そのとき,  $V$  はリアプノフ関数であり, 実現可能な平衡点  $\hat{x}$  は大域安定であることが示される (Inoue et al.[3]). 大域安定性が示されると, それを用いて新規株の侵入についての問題を厳密に厳密に議論することが可能になる.

なお, 体液性免疫を扱うモデルにおいて準静的近似を行うと病原体の変数を消去することができる. ただし, その代償として右辺に分数型の項が現れる. このモデルは, そのようなモデルの解析にも寄与することが前のモデルに病原体の未感染細胞への吸収効果を追加したモデルについても, 大域安定性の証明が可能であるが, 吸収項の存在のため, 十分条件について注意を要する必要がある. 体液性免疫を取り込んだモデルは次のとおりである.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{i=1}^n \beta_i x v_i, & \frac{dy_i}{dt} &= \beta_i x v_i - a_i y_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= a_i r_i y_i - b_i v_i - u_i \beta_i x v_i - p_i v_i z_i, & \frac{dz_i}{dt} &= q v_i z_i - e_i z_i, \end{aligned} \quad (7)$$

$R_0^j = \lambda \beta_j (r_j - u_j) / (b_j d)$  とする.

$$R_0^1 \geq \cdots \geq R_0^j > \frac{\lambda}{d\hat{x}} > R_0^{j+1} \geq \cdots \geq R_0^n$$

$$\hat{y}_i, \hat{v}_i, \hat{z}_i > 0 \quad (i = 1, 2, \dots, j), \quad \hat{y}_i, \hat{v}_i, \hat{z}_i = 0 \quad (i = j+1, \dots, n)$$

となるような平衡点  $\hat{x} = (\hat{x}, \hat{y}_1, \dots, \hat{y}_n, \hat{v}_1, \dots, \hat{v}_n, \hat{z}_1, \dots, \hat{z}_n)$  を考える.

$$\begin{aligned} V(x, y_1, \dots, y_n, v_1, \dots, v_n, z_1, \dots, z_n) \\ = x - \hat{x} \log x + \sum_{i=1}^j \left( \frac{r_j}{r_i - u_i} (y_i - \hat{y}_i \log y_i) + \frac{1}{r_i - u_i} (v_i - \hat{v}_i \log v_i) + \frac{q_i}{p_i(r_i - u_i)} (z_i - \hat{z}_i \log z_i) \right) \\ + \sum_{i=j+1}^n \frac{r_j}{r_i - u_i} y_i + \frac{1}{r_i - u_i} v_i + \frac{q_i}{p_i(r_i - u_i)} z_i \end{aligned}$$

とする.

$d > \sum_{i=1}^j u_i \beta_i \hat{v}_i / (r_i - u_i)$ , であるとき,  $V$  はリアプノフ関数で, 平衡点  $\hat{x}$  は大域安定である (Kajiwarasasaki).

細胞性免疫の  $n$ -株モデルに対しても同様のリアプノフ関数を構成し, 実現可能な平衡点の大域安定性を示すことができる (Kajiwarasasaki).

## 4 まとめ

本稿では、体内における複数株病原体による未感染対象細胞の取り合いによる競争のモデルを大域安定性を考察した。

特異的な免疫が存在しない場合には、生態学における競争排除と同様の状況になり、最も基礎再生産率が高い株のみが生き残ることがわかる。

次に、それぞれの株に対して特異的な免疫が存在する場合のモデルについての結果を紹介した。Iwasa *et al.* [4] においては、病原体を省略して lytic および non-lytic な免疫に対して  $n$  株モデルを考察し、実現可能な平衡点の大域安定性、さらには新規株の侵入可能性についての議論を行っている。ただし、non-lytic なモデルについては分数型の項が現れるため、厳密な解析は困難であった。

最後に、病原体を明示的に取り込んだ  $n$  株モデルについての、Inoue *et al.* [3] および Kajiwara-Sasaki [5] の研究を紹介した。病原体の吸収効果を考えないモデルに対しては、実現可能な平衡点の大域安定性を常に証明することができた。さらに、病原体の吸収効果を考えたモデルにおいても、パラメータに条件をつければ、実現可能な平衡点の大域安定性を示すことができる。なお、なお、準静的近似によって病原体変数を消去することが可能であり、その場合には病原体を明示的に含まず分数の項が現れるモデルが得られる。一般にこのようなモデルの解析は困難であり、ここでの議論がそれらのモデルを調べるための一助となることが期待される。

## References

- [1] R.M. Anderson, R.M. May and S. Gupta, Non-linear phenomena in host-parasite interaction, *Parasitology* 99, S59-S79(1989).
- [2] A. Iggidr, J-C. Kamgang, G. Sallet and J-J. Tewa, Global Analysis of New Malaria Intrahost Models with a Competitive Exclusion Principle *SIAM J. Appl. Math.* 67:260-278, 2006
- [3] T. Inoue, T. Kajiwara, and T. Sasaki, Global stability of models of humoral immunity against multiple viral strains *preprint 2009*
- [4] Y. Iwasa, F. Michor, and M.A. Nowak, Some Basic Properties of Immune Selection, *J. Theor. Biol.* 229 (2004) 179-188.
- [5] T. Kajiwara and T. Sasaki, Global stability of pathogen-immune dynamics with absorption, *J. Biol. Dynam.* to appear
- [6] A. Korobeinikov, Global properties of basic virus dynamics models. *Bull. Math. Biol.*, 66:876-883, 2004.
- [7] A. Murase, T. Sasaki, and T. Kajiwara, Stability Analysis of Pathogen-Immune Interaction Dynamics, *J. Math. Biol.* 51 (2005) 247-267.
- [8] M.A. Nowak and C.R.M. Bangham, Population dynamics of immune responses to persistent viruses, *Science*, 272:74-79, 1996
- [9] H. Pang, W. Wang, and K. Wang. Global properties of virus dynamics with CTL immune response. *J. Southwest China Normal Univ.*, 30: 797-799: 2005