

Theoretical perspective of SHIV pathogenesis

高橋一馬¹ 岩見真吾² 竹内康博²

¹ 静岡大学工学部システム工学科 ² 静岡大学創造科学技術大学院

Kazuma Takahashi¹, Shingo Iwami², Yasuhiro Takeuchi²

¹Department of Systems Engineering, Shizuoka University

²Graduate School of Science and Technology, Shizuoka University

概要

SHIV とは、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）と SIV（サル免疫不全ウイルス）の合成ウイルスである。この SHIV は、強い病原性を示す株（強毒株）や病原性の弱い株（弱毒株）などそれぞれ違った特性を持った四つの株が作り出されている。本研究では各株の性質の違いが AIDS 発症とどのような関係があるのかを理論的に調べていく。

1 はじめに

京都大学ウイルス研究所によって行われた SHIV に関する種々の実験により、強毒株と弱毒株の定性的な違いについて以下の 3 点が解明されている。

(a) ウイルス産生力とウイルス感染力

試験管内の実験よりウイルス産生力とウイルス感染力が四株の間で違いが出ることが分かっている。ウイルス産生力を測る実験では、RTactivity（ウイルス産生時に観測される逆転写酵素の活性。これによりウイルスの産生能力を判断する。）が、強毒株が弱毒株に比べ約 2 倍の値を示している。また、ウイルス感染力を測る実験では、TCID₅₀（宿主細胞が 50 % 感染陽性となるウイルス希釈値。このデータよりウイルス感染力を判断する。）が、強毒株が弱毒株に比べ約 10 倍の値を示している。

(b) アカゲザルに対しての SHIV 感染実験結果

強毒株と弱毒株をそれぞれ四匹のアカゲザルに感染させたときの実験データによると、強毒株を感染させた四匹のサルはどのサルも CD4⁺T 細胞が枯渇し、ウイルス量が多く、AIDS を発症している。一方弱毒株を感染させた四匹のサルはどのサルも、CD4⁺T 細胞は枯渇せず、ウイルス量は初期の増殖の後、徐々に減少していることから、抗体が誘導されてウイルスの産生が抑制され、AIDS を発症していない。

(c) 抗体反応

(b) の感染実験では、このような実験では稀な、アカゲザル体内での抗体量のデータも採取している。そのデータから弱毒株を感染させたどのサルも抗体を誘導し、強毒株を感染させたどのサルも抗体を誘導しないことが分かっている。

以上からアカゲザル個体の能力に依存せず、SHIV の能力（ウイルス産生力とウイルス感染力）が、感染個体の AIDS 発症を決定しているといえる。本研究では、この事実から、どの程度のウイルス産生力とウイルス感染力で、AIDS 発症となるかを予想できるような枠組みを作る。具体的には、ウイルス産生力とウイルス感染力に関する AIDS 発症の一般的な理論閾値を、数理モデルによる解析から算出することを目指している。

2 モデル

抗体反応の実験結果を説明するため、抗体産生を含めた数理モデルを構築する。抗体を誘導するには様々な細胞の働きが必要である。まず抗原とヘルパー T 細胞、B 細胞の相互作用によって B 細胞が活性化し増殖する。活性化した B 細胞からその一部が形質細胞に分化し、そこから抗体が産生されウイルスを攻撃する。また抗体反応を理論で考える上で重要な要素となるのが B 細胞の機能不全である。これはウイルスを攻撃する抗体の元である B 細胞がウイルスからの攻撃によって機能不全に陥るため、ウイルスに対する免疫効果が低下するというものである。これは HIV 特有の性質であり、抗体反応を含めた HIV 感染モデルを考える上で、この B 細胞機能不全の概念を含めることは非常に重要である。

未感染 CD4+T 細胞を x 、感染 CD4+T 細胞を y 、SHIV を v 、B 細胞を w 、形質細胞を z 、抗体を s として以下のモデルを考える。

$$\begin{cases} x' = \lambda - dx - \beta xv, \\ y' = \beta xv - ay, \\ v' = ky - rv - pvs, \\ w' = (1 - q)cxvw - \theta vw - mw, \\ z' = qcxvw - \mu z, \\ s' = \phi z - \delta s. \end{cases} \quad (1)$$

各パラメータは以下の意味を持つ。

λ : 未感染細胞生産率	c : B 細胞増殖率
d : 未感染細胞死亡率	q : B 細胞分化率
β : ウイルス感染率	θ : B 細胞機能不全率
a : 感染細胞死亡率	m : B 細胞死亡率
k : ウイルス産生率	μ : 形質細胞死亡率
r : ウイルス死亡率	ϕ : 形質細胞からの抗体産生率
p : 抗体によるウイルス除去率	δ : 抗体死亡率

3 平衡点

SHIV の基本再生産数は、 $R_0 = k\lambda\beta/adr$ と定義できる。方程式 (1) の平衡点は以下の四つであり、またそれぞれの生物学的意味を記す。

$E_h = \{x_h, 0, 0, 0, 0, 0\} \iff$ CD4+T 細胞しか存在しない、健康な状態。

$E_u = \{x_u, y_u, v_u, 0, 0, 0\} \iff$ SHIV、感染細胞が多く、免疫機能がなくなった AIDS を発症した状態。

$E_c^\pm = \{x_c^\pm, y_c^\pm, v_c^\pm, w_c^\pm, z_c^\pm, s_c^\pm\} \iff$ 抗体が誘導され、ウィルス産生が抗体により抑制されて AIDS 発症を免れている状態。(以下 Control と呼ぶ)

以上の平衡点の存在条件と局所安定性、それに伴う閾値を以下に示す。

平衡点	存在条件	安定条件
E_h	always	$R_0 < 1 (a_{max} < a)$
E_u	$R_0 > 1 (a_{max} > a)$ ($0 < a < a_-$)	$\bar{\theta} < \theta$
E_c^-	$\bar{\theta} < \theta < \theta_-$	always unstable
E_c^+	$0 < \theta < \theta_-$ ($a_- < a < \bar{a}$)	can be unstable
E_c^+	$0 < \theta < \bar{\theta}$	can be unstable

a と θ に関する閾値

$$a_- = \frac{k\beta}{dr} \left\{ \lambda - \sqrt{\frac{\lambda m \beta}{(1-q)c}} \right\}, \quad \bar{a} = \frac{k\beta}{dr} \left\{ \lambda - \frac{m\beta}{(1-q)c} \right\}, \quad a_{max} = \frac{k\lambda\beta}{dr}$$

$$\bar{\theta} = \frac{1 - q(arc)}{k\beta} + \frac{amr\beta}{adr - \lambda k\beta}, \quad \theta_- = \frac{(\sqrt{m\beta} - \sqrt{\lambda(1-q)c})^2}{d}$$

4 まとめ

AIDS 発症の平衡点 (E_u) と抗体が存在する内部平衡点 ($E_c^\pm$) が、B 細胞機能不全率 (θ) と感染細胞死亡率 (a) が変化したときに、どのように推移していくかを考える。 E_u と $E_c^\pm$ の違いは抗体を誘導しているか否かなので、抗体の平衡状態 ($s_c^\pm$) と B 細胞機能不全率 (θ) の関係を、感染細胞死亡率 (a) に関して三つの条件に場合分けして見たグラフを、Fig.1 (i) (ii) (iii) に示す。なお、 θ と a 以外のパラメータは以下の数値に固定する。

$\lambda = 10, d = 0.1, r = 3.07, m = 0.8, q = 0.85, c = 0.5, k = 0.8, \beta = 0.65$

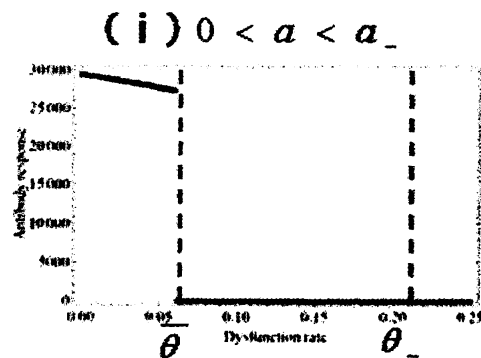


Figure.1 (i) : $\bar{\theta} < \theta < \theta_-$ の領域は E_u と E_c^+ が双安定になっている。すなわち、AIDS 発症にも Control にもなり得る領域である。

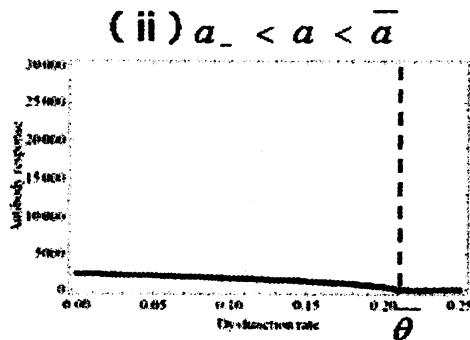


Figure.1 (ii) : ここでは、 E_u と E_c^+ が双安定になる領域がない。また、Fig.1 (i) よりも感染細胞死亡率 (a) が増えているということは、抗体が有利な状況であり、Fig.1 (i) より Control の領域が増えている。しかし、抗体の総量自体は Fig.1 (i) と比べ減っている。これは、感染細胞死亡率 (a) が増えてウィルスが減り、その結果 B 細胞を活性化させる抗原自体が減ることが要因である。モデルはウィルスを認識してそれ相応に抗体を作り出すシステムになっているため、ウィルスが少なければそれに対する抗体も少くなるのである。

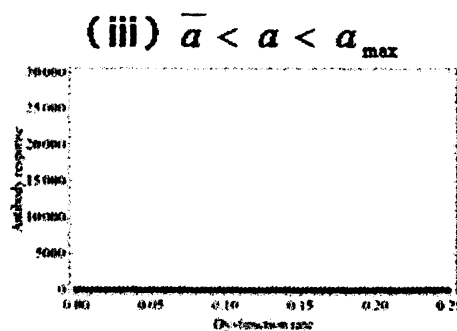


Figure.1 (iii) : Fig.1 (ii) より更に感染細胞死亡率 (a) を増やすと、抗体が誘導しなくなってしまう。これは Fig.1 (ii) で述べた要因と同様である。よってこの領域ではウィルスが

極めて少ない状態であると考えられ、理論上では、この領域では E_u は安定するが、生物学的視点から見れば、AIDS 発症とはいえないのである。

また、1 章で言及した実験において、SHIV における AIDS 発症は、SHIV 自身の能力（ウイルス産生力、ウイルス感染力）のみによって決まることを紹介した。ここで、解析結果により、どの程度のウイルス産生力、ウイルス感染力で AIDS が発症するかを確かめる。閾値においてウイルス産生率 (k)、ウイルス感染率 (β) をフリーパラメータにおき、各平衡点の存在領域を確かめる。以下の Fig.2 に、 k と β を軸にとった平衡状態の存在領域グラフを示す。なお、 k と β 以外のパラメータは以下の数値に固定する。

$\lambda = 10$ 、 $d = 0.1$ 、 $r = 3.07$ 、 $m = 0.8$ 、 $q = 0.85$ 、 $c = 0.5$ 、 $a = 0.49$ 、 $\theta = 0.1$

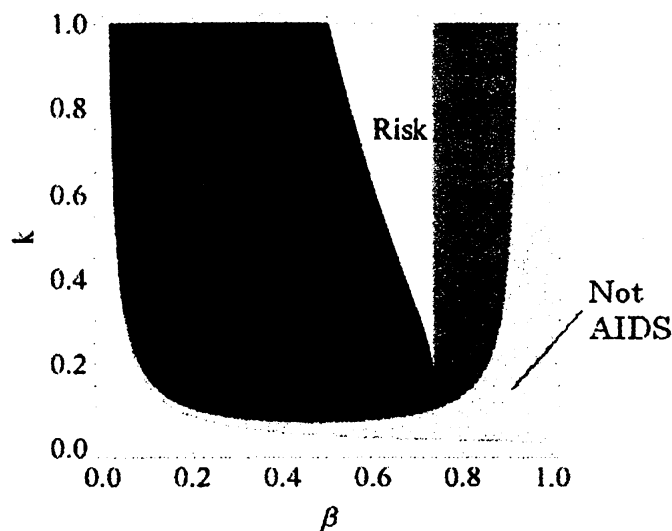


Figure.2：Control と表示した領域は、 E_c^+ が存在する領域であり、AIDS と表示した領域は、 E_u のみが安定する領域であり、Risk と表示した領域は、 E_u と E_c^+ が双安定、すなわち、AIDS 発症にも Control にもなり得る領域である。ここで、Not AIDS と表示した領域について考える。この領域は理論上では E_u が安定、すなわち AIDS 発症の状態である。しかし、 k 、 β が共に大きな数値をとった場合に、AIDS 発症は妥当であるが、 k 、 β が共に小さな数値をとった場合にも、Not AIDS の領域に入る可能性がある。これは Fig.1 (ii) で議論した事と同様であるが、 k 、 β が小さい場合、ウイルスは少なくなり、それに対する抗体も誘導されないことが要因と考えられる。よって Not AIDS の領域は、生物学的視点から見て、AIDS 発症と言える領域もあるが、AIDS 発症と言えない領域もある。しかし、Fig.2 は Not AIDS の領域以外では、 k 、 β によって AIDS 発症を十分に予想できる枠組みである。

1章で言及した試験管内の実験の結果について再び考えると、SHIV各株はそれぞれ固有のウィルス生産力、ウィルス感染力を持つことは分かっていた。しかし、本研究の理論に導入できる具体的な k と β の数値は得られていない。よって今後当面の目標は、序論で言及した試験管内の実験より、本研究の理論に導入できる具体的な k と β の数値を求め、Fig.2の枠組みにその k と β を導入した結果と、その k と β を持つ株がサルでの感染実験で実際にAIDSを発症しているか否かを見ることで、この理論の妥当性、正確性を考えることである。本研究の理論が現実と一致していることを証明できれば、感染実験を行わずとも、この理論を利用して試験管内の実験のみでAIDS発症を知ることができる。

参考文献

- [1] S. Iwami, T. Miura, S. Nakaoka and Y. Takeuchi, Immune Impairment effect in HIV infection: Existence of risky and immunodeficiency thresholds, submitted.
- [2] M. A. Nowak and R. M. May (2000) Virus dynamics, Oxford University press.
- [3] S. Moir, K. M. Ogwaro, A. Malaspina, J. Vasquez, E. T. Donoghue, C. W. Hallahan, S. Liu, L. A. Ehler, M. A. Planta, S. Kottlilil, T.-W. Chun, and A. S. Fauci (2003) Perturbations in B cell responsiveness to CD4+ T cell help in HIV-infected individuals, PNAS, 100, 6057-6062.
- [4] S. Iwami, S. Nakaoka, Y. Takeuchi, Y. Miura, and T. Miura (2009) Immune impairment thresholds in HIV infection, Immunology Letters, In press.