

ウイルスダイナミクスの数理モデリング

岩見 真吾 ^{a,b,c} *

科学技術振興機構さきがけ ^a, 東京大学大学院数理科学研究科 ^b, 京都大学ウイルス研究所 ^c

現在のウイルス学研究におけるウイルス感染の理解は、その複雑さ、困難さより、細胞工学的・遺伝子工学的・分子生物学的な技術を駆使することで、本質的には感染ダイナミズムの「ある一点のスナップショット」を観察する（例えば、ある時刻におけるウイルスの逆転写酵素活性量、TCID₅₀/PFU 量、RNA/DNA 量などを測定する）ことに留まっている。しかしながら、感染実験や臨床実験の時系列データと適切な数理モデルを用いることで、非同時かつ多発的に繰り返し起こっているウイルス複製プロセスをより詳細に理解することが可能になってくる。

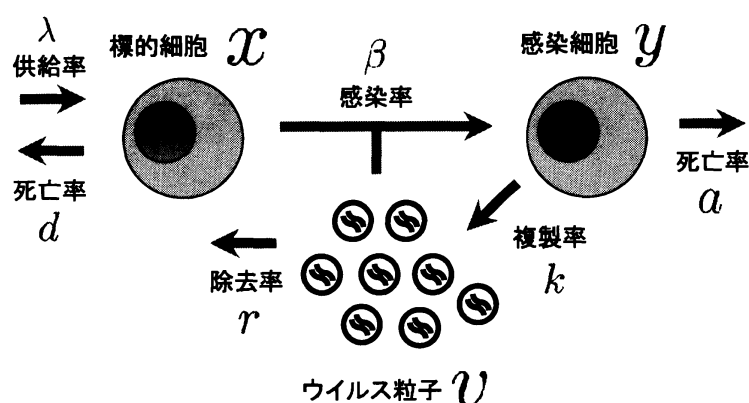


Figure 1: 基本的な数理モデリング: 任意の時刻 t における標的細胞数、感染細胞数、ウイルス粒子数をそれぞれ、 $x(t)$ 、 $y(t)$ 、 $v(t)$ とする。標的細胞は、供給源より単位時間当たり λ だけ補充されていると仮定し、死亡率は d であるとする。ウイルス粒子は、 β という割合で標的細胞に感染すると仮定している。ここで、感染細胞は、単位時間当たり k だけウイルス粒子を複製できるとし、 a という割合で死亡すると考えている。また、複製されたこれらのウイルス粒子は、 r という割合で除去されると仮定している。

まず、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ときに用いられてきた、もっとも基本的な数理モデルを紹介する [1, 2, 3, 4, 5]。図 1 は、基本的な数理モデルの概要を示している。数理モデルの変数である $x(t)$ 、 $y(t)$ 、 $v(t)$ を、それぞれ任意の時刻 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

*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

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、単位時間当たりに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、単位時間当たりに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、ウイルスダイナミクスの数理モデルは、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。

インフルエンザウイルスへの応用

細胞工学・遺伝子工学・分子生物学の発展により、様々なウイルス感染におけるウイルスの機能や免疫系の仕組みが明らかになってきた。しかしながら、数理モデリングという新たな視点からウイルス学研究に取り組むことにより、実験結果に基づくこれまでのベンチサイエンスのみでは見出せなかったウイルスダイナミクスの特性を明らかにすることができ。ここでは、基本的な数理モデル (1) を用いてウイルス感染の実験データを解析していく。そして、そこから解明されていく、生体内におけるウイルスダイナミクスを紹介していく。

ヒト生体内におけるA型インフルエンザウイルスのダイナミクス

インフルエンザウイルスにはA、B、Cの三種類があり、ヒトに感染を起こしているのは主にインフルエンザAである。A型のインフルエンザウイルス粒子の表面にはエンベロープがあり、そこから2つのウイルスタンパク質が棘のように突き出ている。1つはヘマグルチニン (HA) と呼ばれ、もう1つはノイラミターゼ (NA) と呼ばれる酵素である。HAには16種類の亜型があり、NAには9種類がある。理論的には、144種類のA型インフルエンザウイルスが存在し、このうち、ヒトに感染するのは主にH1N1、H2N2、H3N2である [6]。

A型インフルエンザウイルスは気道上皮細胞に感染することで、ウイルス複製を開始する。ウイルスが標的細胞に感染してから新たなウイルス粒子が複製されるまでの時間は潜伏期 (または、暗黒期) と呼ばれ、平均すると3~12時間である。また、通常、感染して0.5~1日後にウイルス排出が認められ、約2日後にはピークを迎える。そして、その後、徐々に、ウイルス排出量は減少していく [7]。このように、A型インフルエンザウイルスの急性感染は、平均的に感染から7~10日間続くのである。

ボランティアによるウイルス感染実験

ボランティアによる感染実験は、ヒト生体内におけるインフルエンザウイルスのダイナミクスを知るための唯一の機会といえる。これらの感染実験では、感染した時刻を明確に知ることができるうえ、ウイルス排出や症状を詳細に記録することができる。また、接種ウイルスへの強い免疫応答がない宿主を選ぶことができる。従って、これらの感染実験より、インフルエンザウイルスの自然な感染履歴を解析することが可能になるのである。ここでは、*Baccam P. et al.* [3] によって解析された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 [8] を用いる。なお、このようなボランティアによるウイルス感染実験は、総説 [9] に詳しくまとめられている。

以下、簡単に、[3] で用いられた感染実験のデータについて説明する。この感染実験では、6名の非感染者のボランティアに $0.5 \times 10^{4.2}$ TICD₅₀ のインフルエンザウイルスA型/Hong Kong/123/77を鼻腔内感染させている。また、実験前のスクリーニングにおいて、6名の非感染者のボランティアは、接種ウイルスと近縁のウイルスに近年感染していないことが分かっている。感染実験の結果、これらすべてのボランティアは接種ウイルスに感染したことが確認されており、内5名は、熱、または、全身症状を示した。表2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) である。図3の6本の細線は6名のボランティアそれぞれのウイルス感染力価の時系列ダイナミクスを表している。また、黒丸と太線は各測定時におけるウイルス感染力価の平均値を表しており、今後は、感染後7日目までのこれらの平均値を用いて解析していくことにする。

患者	感染経過時刻(日)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	2.0	5.5	4.0	5.5	3.0	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
2	1.0	6.0	3.0	1.5	3.5	1.3	≤ 0.5	≤ 0.5
3	2.5	5.0	5.0	3.0	5.5	3.5	≤ 0.5	≤ 0.5
4	3.5	5.5	6.5	5.5	3.5	4.0	≤ 0.5	≤ 0.5
5	2.5	3.0	6.5	6.5	2.0	0.8	≤ 0.5	≤ 0.5
6	4.0	5.0	5.5	7.5	5.5	1.3	≤ 0.5	≤ 0.5
平均	2.6	5.0	5.1	4.9	3.8	1.9	≤ 0.5	≤ 0.5

Figure 2: 6名の非感染者の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) 感染実験のデータ。表中のデータは、鼻腔内粘液 1ml 中のウイルス感染力価 $\log_{10}$ TCID₅₀ で与えられている (すなわち、 $\log_{10}$ TCID₅₀/ml が単位である)。データは、*Baccam P. et al.* による論文 [3] に掲載されている値を用いた。

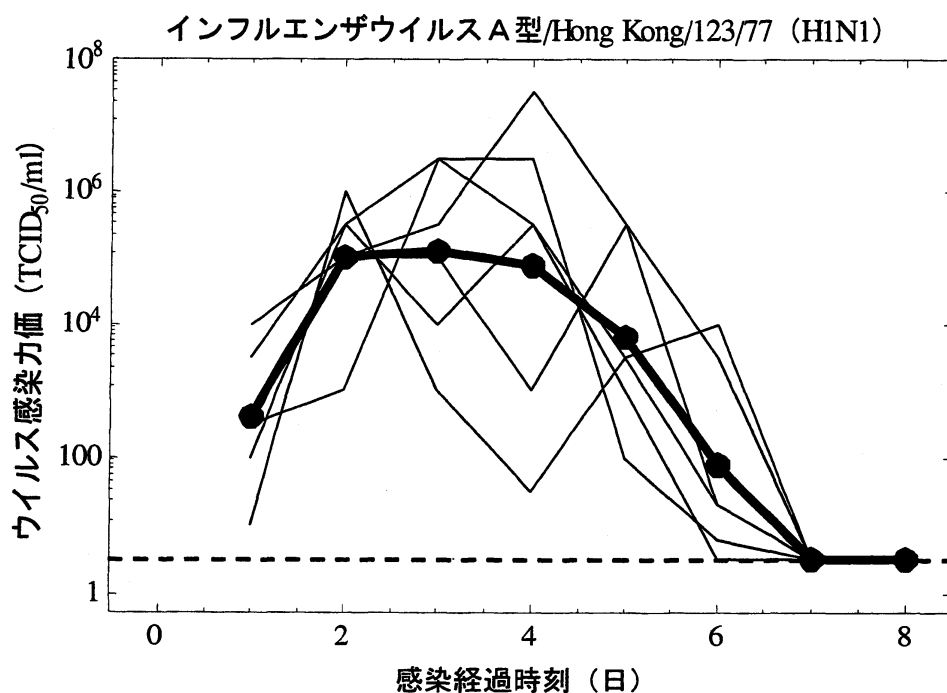


Figure 3: インフルエンザウイルスA型/Hong Kong/123/77 (H1N1) の感染力価の時系列ダイナミクス: 6本の細線は、6名のボランティアそれぞれのウイルス感染力価のダイナミクスを、横点線は、ウイルス感染力価の検出限界値を表している。また、黒丸と太線は各測定時におけるウイルス感染力価の平均値である。データは、*Baccam P. et al.* による論文 [3] に掲載されている値を用いた。

標的細胞の補充・死亡がない数理モデルによる解析

ボランティアによるウイルス感染実験の時間スケールにおいて、A型インフルエンザウイルスの標的細胞である気道上皮細胞はほとんど補充（再生）されることはない（ $s \ll 1$ ）と考えることができる。また、同様に、これらの標的細胞の平均寿命は非常に長いことより、標的細胞の死亡はほとんど起こらない（ $d \ll 1$ ）と仮定できる。従って、以下のような標的細胞の補充・死亡がない基本モデルによって、A型インフルエンザウイルスの急性感染ダイナミクスを記述することができる [3, 7]：

$$\begin{aligned}\frac{dx(t)}{dt} &= -\beta x(t)v(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \beta x(t)v(t) - ay(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} &= ky(t) - rv(t).\end{aligned}\tag{2}$$

数理モデル (2) において $x(t)$ は、気道上皮の全標的細胞数を表しており、成人では通常 $x(0) = 4 \times 10^8$ (cells) 程度であると見積もられている [3]。従って、 $y(t)$ も同様に気道上皮の全感染細胞数を表している。一方、 $v(t)$ は鼻腔内粘液中の感染性のあるウイルス粒子数を反映した値（ $\text{TCID}_{50}/\text{ml}$ ）であることに注意する[†]。つまり、パラメーター β は単位時間当たり・単位感染性ウイルス粒子あたりの感染率、パラメーター k は単位時間当たりの感染性ウイルス粒子の複製率、パラメーター r は単位時間当たりの感染性ウイルス粒子の感染性の喪失も含めた除去率を反映した値となる。実際には、感染細胞から多くの非感染性ウイルス粒子が複製されているが、数理モデル (2) ではこれらのウイルスは考慮していない。さらに、本感染実験におけるウイルス複製は、鼻腔内粘液中に含まれるA型インフルエンザウイルス粒子数（ $v(0)$ $\text{TCID}_{50}/\text{ml}$ ）に対応したウイルス粒子が気道上皮細胞に摂取されたことによって開始されたと仮定する。

A型インフルエンザウイルスのダイナミクスを定量化するために、数理モデル (2) における各パラメーターを推定していく。ここで、表2のウイルス感染力価と数理モデル (2) の解の誤差を以下の目的関数によって定義する：

$$J(\theta) = \sum_{i=1}^7 (\log v(t_i) - \log \tilde{v}(t_i))^2\tag{3}$$

t_i は測定を行った感染経過時刻（1から7日）であり、 $\tilde{v}(t_i)$ は各測定時刻におけるウイルス感染力価を表している。また、 $\theta = (v(0), \beta, a, k, r)$ は、数理モデル (2) において、感染実験データから推定するパラメーターである。

非線形最小二乗法を用いることで、目的関数 (3) を最小にする、すなわち、最適なパラメーターを推定することができる。図4(a)(b)は、最適なパラメーターを用いて計算した数理モデル (2) によるA型インフルエンザウイルスの急性感染ダイナミクスである。(a)

[†]鼻腔内粘液中の単位感染性ウイルス粒子がどの程度の $\text{TCID}_{50}/\text{ml}$ を示すかは不明である

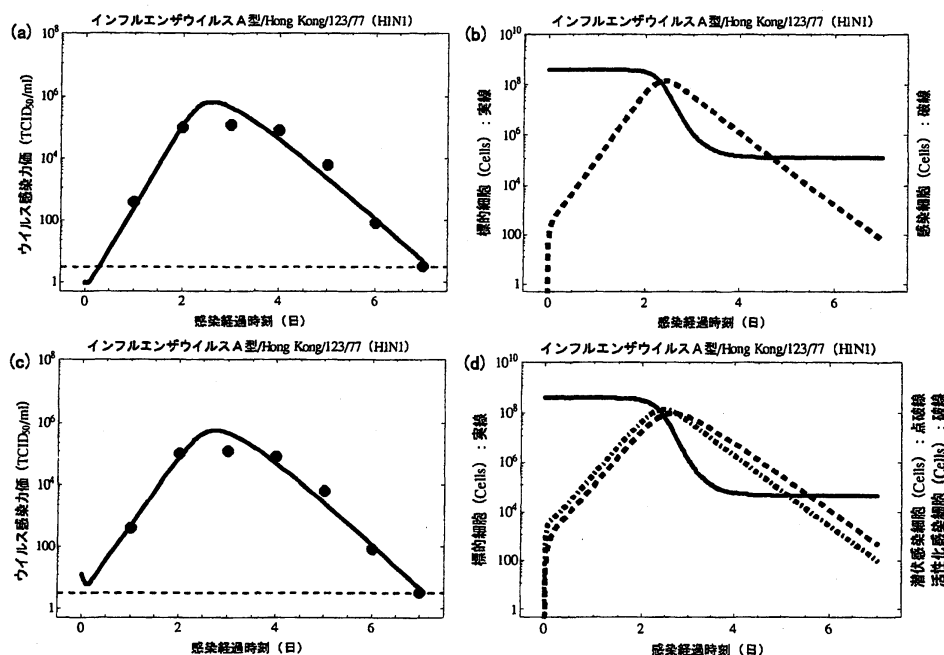


Figure 4: ボランティアによるインフルエンザウイルス A 型/Hong Kong/123/77 (H1N1) 感染の実験データに対する基本モデル (2) と改良モデル (ここでは割愛するが、基本モデル (2) に潜伏感染細胞を考慮したモデル) によるフィット：(a) は基本モデル (2) によるウイルス感染力価のダイナミクス、(b) の実線は非感染細胞のダイナミクス、破線は感染細胞のダイナミクスを表している。非線形最小二乗法により目的関数 (3) を最小にする、最適なパラメーターは、 $v(0) = 0.961$ (TICD₅₀/ml)、 $\beta = 1.157 \times 10^{-5}$ ((TICD₅₀/ml)⁻¹ · day⁻¹)、 $k = 2.009 \times 10^{-2}$ (TICD₅₀/ml · day⁻¹)、 $a = 3.412$ (day⁻¹)、 $r = 3.381$ (day⁻¹) である。一方、(c) は改良モデルによるウイルス感染力価のダイナミクス、(d) の実線は非感染細胞のダイナミクス、点破線は潜伏感染細胞のダイナミクス、破線は活性化感染細胞のダイナミクスを表している。また、(a)(c) の横点線は、ウイルス感染力価の検出限界値を表している。

ウイルス感染の指標	ウイルス粒子の半減期 (時間)	感染細胞の半減期(時間)		バーストサイズ (TCID ₅₀ /ml)	基本再生産数
		潜伏感染細胞の半減期 (時間)	活性化感染細胞の半減期 (時間)		
基本モデル	4.87	4.92		5.89×10^{-3}	8.06
改良モデル	4.23	5.08	1.74	1.48×10^{-2}	9.07

Figure 5: インフルエンザウイルス A 型/Hong Kong/123/77 (H1N1) のウイルス粒子・(潜伏/活性化) 感染細胞の半減期 ($\log 2/r \cdot \log 2/p \cdot \log 2/a$)、ウイルスバーストサイズ (k/a)、基本再生産数 ($\beta k x(0)/ar$)。気道上皮の全標的細胞数は、 $x(0) = 4 \times 10^8$ (cells) と固定している。6 名のボランティア各々のウイルス感染の指標は、Baccam P. et al. による論文 [3] を参照。

はウイルス感染力価のダイナミクス、(b)の実線は非感染細胞のダイナミクス、破線は感染細胞のダイナミクスを表している。また、表5は、推定された最適なパラメータから計算したウイルス感染の指標（ウイルス粒子・感染細胞の半減期、ウイルスバーストサイズ、基本再生産数）である。このように数理モデルを用いることで、6名の非感染者のボランティアにおけるインフルエンザウイルスA型/Hong Kong/123/77 (H1N1) 感染の実験データより、ウイルス感染のダイナミズムを解析することが出来る。

References

- [1] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM and Ho DD, HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time, *Science*, 271, 5255(1996), pp1582-1586.
- [2] Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ and Perelson AS, Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy, *Science*, 282, 5386(1998), pp103-107.
- [3] Baccam P, Beauchemin C, Macken CA, Hayden FG and Perelson AS, Kinetics of influenza A virus infection in humans, *J. Virol.*, 80, 15(2006), pp7590-7599.
- [4] Nowak MA and May RM, Virus dynamics, *Oxford University Press*, 2000.
- [5] Wodarz D, Killer Cell Dynamics: Mathematical and Computational Approaches to Immunology, *Springer*, 2006.
- [6] 山内 一也, ウイルスと人間, 岩波書店, 2005.
- [7] 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, In press.
- [8] 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.
- [9] Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S and Valleron AJ, Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies, *Am. J. Epidemiol.*, 167, 7(2008), pp775-785.