

セルオートマトン・モデルによる HIV 感染と エイズ発症メカニズムの検証

指導教員 岡部靖憲 教授
数理情報学専攻 数理第六研究室 平木正典

本論文の目的は、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)の変異体の発生が、エイズ発症のメカニズムにどのような影響を及ぼすかを検証することである。

HIV はその高変異性と爆発的な増殖力のため、長い感染の慢性期(無症状期)の間に多様な変異体が発生する。そのうち、本論文で注目したのは以下の3種類である。

- ウイルスの感染の指向性の変化したもの(本論文では”タイプ A”とした。以下同様)
- 変異により増殖力が強化したもの(タイプ B)
- 免疫系の攻撃から逃れるように変異したもの(タイプ C)

これらの変異体の発生が、CD4T 細胞 (TH 細胞) の減少と、HIV の増加にどのように作用しているか、その影響の有無、影響があるとすればその程度、傾向を検証した。

まず、2次元格子上のセルオートマトンを考える(表1)。この格子上に細胞、HIV、免疫活性化物質の各要素を配置し、ランダムに移動させ、互いの位置関係によって相互に反応させた。体内における空間構造を少しでも再現するため、2次元格子内を表1のように区切り、条件を定めた。

HIV と免疫系の相互作用のモデルは表3のとおりである。細胞と HIV の初期配置、免疫系の動きを想定した細胞の補充については、表2を参照されたい。

表2の反応式に対して、位置関係の条件を満たした上で、その反応が実行される確率を設定した。これにより HIV と免疫系の相互作用をより忠実に再現することを試みるとともに、確率パラメータを変更することで HIV の変異体の発生をモデルに取り込むことができる。

シミュレーションの結果をまとめると、次のことがわかった。

- ・タイプ A: ウイルス一つ当りの TH 細胞の減少数が一番多い。変異発生からエイズ発症までの期間も一番短い
- ・タイプ B: 変異発生から HIV が急激に増殖。TH 細胞もエイズ発症基準まで到達した。
- ・タイプ C: タイプ B と同様の傾向を示すが、変異発生からエイズ発症までの期間は B より長い。

また、変異体の発生を1段階にした場合と、3段階に分けた場合を実験した結果、変異体発生からエイズ発症に至るまでの過程は、次の2つのパターンが考えられる。

免疫系に重大な影響を与える変異体の発生により、病態が急速に進行し、短期間でエイズ発症に至る。

変異が徐々に蓄積し、少しずつ TH 細胞の減少、HIV の増加を引き起こす。最終的に長期間の無症状期の後、エイズを発症する。

今後の課題は、同じく変異体の一種である薬剤耐性ウイルス、さらに薬の治療効果をモデルに取り込むことや、臨床データを詳細に参照し、パラメータの値との関係を精査することが挙げられる。

表 1：格子サイズ・ステップ数

シミュレーションステップ数	10 万
格子の横サイズ	100
格子の縦サイズ	100
リンパ組織の格子の横サイズ	50
リンパ組織の格子の縦サイズ	50
粘膜の格子の横サイズ	50
粘膜の格子の縦サイズ	50
細胞がリンパ組織内に止まる確率	0.9
細胞が粘膜の組織内に止まる確率	0.9

表 2：初期密度と補給の頻度・割合

	初期密度 (割合)	個数	配置する場所
M0	0.05	500	粘膜
TH0	0.1	500	リンパ組織
TK0	0.01	100	全体
HIV	0.05	500	粘膜
	補給する割合	個数	配置する場所
M0	0.0005	5	粘膜
TH0	0.001	10	リンパ組織
TK0	0.0005	5	全体

細胞の補給はそれぞれ 10 ステップに 1 回実行する

表 3：反応式とその条件

式番号	反応式	内容	反応条件 (位置関係)	確率
(M-1)	M0 + HIV → M1	HIV の感染	二つの座標が一致	1
(M-2)	M1 → M2	潜伏状態からの遷移		0.02
(M-3)	M2 → null + HIV	感染細胞の死		0.1
(M-4)	null → M0	細胞の補充	粘膜格子 (表 2)	
(TH-1)	TH0 + HIV → TH1	HIV の感染	二つの座標が一致	X _a
(TH-2)	TH1 → TH2 + IL2	潜伏状態からの遷移		0.02
(TH-3)	TH0 + M2 → TH2** + 2 IL2	感染細胞による活性化	M2 と TH0 が隣接*	1
(TH-4)	TH2 → null + 2 HIV	HIV の増殖		0.1
(TH-5)	null → TH0	細胞の補充	リンパ組織格子 (表 2)	
(TH-6)	TH2 + TH0 → TH2 + TH2	変異 HIV の感染拡大	TH2 と TH0 が隣接	X _b
(TK-1)	TK0 + M2 → TK1	TK 細胞の活性化	TK0 と M2 が隣接*	1
(TK-2)	TK0 + TH2 → TK1	TK 細胞の活性化	TK0 と TH2 が隣接*	1
(TK-3)	TK1 + M2 → TK1 + null	感染細胞の破壊	TK1 と M2 が隣接*	1
(TK-4)	TK1 + TH2 → TK1 + null	感染細胞の破壊	TK1 と TH2 が隣接*	X _c
(TK-5)	TK1 → null	TK 細胞の自然死		0.01
(TK-6)	null → TK0	細胞の補充	2 次元格子全体 (表 2)	
(IL2-1)	TH0 + IL2 → 2 TH0	免疫細胞の増加	二つの座標が一致	1
(IL2-2)	TK0 + IL2 → 2 TK0	免疫細胞の増加	二つが座標が一致	1

* 「隣接」とは片方の細胞の周囲 8 マスにもう一方の細胞が位置していること

** この TH2 は内部に HIV を持たない