

## セル・オートマトンによる HIV の多様性に関する一考察

上田 浩† 岩谷 幸雄† 阿部 亨‡ 木下 哲男‡

†東北大学 電気通信研究所 ‡東北大学 情報シナジーセンター

### 要旨

CA (セル・オートマトン) 法を用いて HIV と免疫系のダイナミクスをモデル化し、HIV の多様性が免疫系との相互作用に与える影響について考察した。本 CA モデルは細胞に対応するセルが 2 次元格子状に配置され構成される。各セルは 4 つの状態 (HIV・未感染・死滅・感染) に加え、HIV が突然変異することで生じる「タイプ」を持っており、それぞれの 8 近傍セルの状態と定めたルールに従い状態遷移する。構築した CA モデルにおいて、HIV のタイプの最大値を変化させシミュレーションを行った。その結果、HIV のタイプの最大値が大きいほど HIV のセル数が増加する傾向が見られた。また、初期感染・潜伏・発症に対応する振舞いを再現することができた。

## On the Diversity of HIV with Cellular Automata Approach

Hiroshi UEDA† Yukio IWAYA† Toru ABE‡ Tetsuo KINOSHITA‡

†Research Institute of Electrical Communication, TOHOKU University

‡Information Synergy Center, TOHOKU University

### Abstract

We modeled interaction between the immune system and HIV with CA (cellular automata), and investigate an effect of diversity of HIV strains. Our CA model has not only four states but type of HIV and T-Cells. We performed computer simulation, varying maximum value of the diversity of HIV. We observed infection state, incubation period state, AIDS state.

## 1 はじめに

HIV に関する医学上の研究成果でよく知られるようになったものの中に、HIV が変異の激しいウイルスであるという知見がある。HIV の増殖過程において、突然変異により遺伝子レベルでの違いが生じ、免疫系の反応を受けない HIV の変異種が生まれる場合があると考えられている [5, 17].

この知見に基づき、突然変異する HIV と免疫細胞間の関係をポピュレーションダイナミクスとしてとらえた、微分方程式系による研究がこれまでに多くなされてきた [12, 24, 3, 25, 21, 28]. これらの中の一つに Nowak, May らが提唱した「抗原多様性しきい値理論」があり [15, 16, 13, 11, 14], 彼らは

HIV の多様性——変異種の数——がしきい値を越えると HIV が爆発的に増加すると主張した。

微分方程式系によるモデルは決定論的であり、基本的には初期値とパラメータによりその振舞いが決まってしまう。一方、局所的な相互作用からモデル全体を構築する手法にセル・オートマトン (以下 CA とする) 法がある。CA 法は、簡単なセル間の局所的相互作用から複雑な現象を再現できるため、物理・化学・交通・社会・経済現象などに広く適用されてきた [30].

免疫細胞と HIV は、体内で局所的な相互作用をしていると考えられる [8]. 従って、HIV と免疫系の相互作用は CA を用いてモデル化する興味深い対象である。

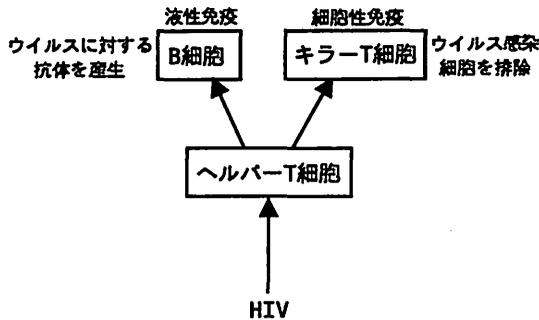


図 1: HIV 感染と免疫反応のしくみ

本報告は、CA 法により免疫系と HIV の相互作用モデルを構築し、HIV の多様性の変化がこの相互作用にどのような影響を与えるか考察するものである。

本報告は次のように構成されている。まず 2 節で免疫系と HIV の相互作用について述べる。次に、3 節で既存研究に触れ、本研究の位置付けを明確にする。4 節では HIV の多様性を考慮した CA モデルの構築手法を示す。5 節では、4 節のモデルに基づいてシミュレーションを行い、結果をまとめ考察する。特に、HIV の多様性とその振る舞いにどのような影響を与えるかに重点を置く。最後に、6 節で全体をまとめ今後の課題を述べる。

## 2 免疫系と HIV の相互作用

本節では、免疫系と HIV の相互作用をどのようにモデル化するのか、なぜ HIV の多様性に注目するのかについて述べる。

図 1 に示すように、HIV はヘルパー T 細胞に感染する。これに対し、ヘルパー T 細胞は抗体産生やウイルスの侵入細胞を排除する免疫反応を導く、いわば司令官の役割を果たす。従って、HIV と免疫系の関係は、HIV とヘルパー T 細胞の相互作用としてモデル化できると考えられる。

この相互作用は「ジェネラリスト」の HIV 対「スペシャリスト」の免疫系の関係であると言われている [31]。HIV が「ジェネラリスト」と呼ばれる所以は、全ての HIV 変異種が非特異的に全てのタイプのヘルパー T 細胞に感染することができることにある。免疫系が「スペシャリスト」であるとは、外来抗原が違えば免疫反応を導く T 細胞も違うという、多様な特異的免疫反応により機能しているという意味である。この性質は鍵と鍵穴の関係に似ている。この関係は厳密で、たとえば麻疹に反応する

抗体や T 細胞は決してインフルエンザには反応しない。

この多様性は遺伝子レベルで規定されていることが分かっている。抗体の多様性は一億種以上といわれており [33]、それは利根川らによって遺伝子再編成によりなされていることが発見された [7]。また、T 細胞の多様性についても抗体の場合と同様、あるいはそれ以上と推定されている [32]。

しかしながら、1980 年代後半に始まる後天性免疫不全症候群 (AIDS) の流行は、この免疫系の多様性をもってしても、HIV を抑えられないということを示している。1 節で触れた通り、HIV には増殖の際の突然変異により遺伝子レベルの違いが生じ、免疫系は変異前と変異後の HIV を違う抗原として認識する。すなわち、変異前と変異後の HIV にはそれぞれ違う T 細胞が反応する。HIV は、多様性をもって挑む、免疫系にとって最大の敵となっている。

HIV 感染の後、AIDS 発症<sup>1</sup>に至るまでには、数年ないし十数年の潜伏期間が存在する [17]。図 2 に示すように、感染初期に HIV は盛んに増殖し、その結果ヘルパー T 細胞が減少する。しかし、免疫系の機能はほどなくある程度回復し、それから数年間は HIV 数は一定に保たれる。この潜伏期間の後、時間の経過と共に HIV が急激に増加し、再びヘルパー T 細胞が減少する。

潜伏期間の存在は、免疫系が HIV の増殖を抑えている期間があるということであるから、なぜ潜伏期間が存在し、その長さがまちまちなのか、盛んに研究が行われている [34]。

本報告では、免疫系と HIV の関係を、ジェネラリストの HIV 対スペシャリストのヘルパー T 細胞の関係として、多様性に注目しつつ、CA で扱う局所的相互作用として単純化しモデルを構築する。

## 3 既存の研究と本研究の位置付け

本節では、CA で免疫系のダイナミクスをモデル化した既存の研究について述べ、本報告で提案するモデルの位置付けを述べる。

**Pandey らのモデル** [22, 19, 18, 20] この研究グループは、免疫系に関する多くの CA モデルを提

<sup>1</sup>アメリカでは、ヘルパー T 細胞の数が血液 1mm<sup>3</sup> あたり 200 個以下、あるいは 14% 以下になると AIDS が発病したと定義される。この時期になると、普通なら免疫系が制御できるような病原菌やウイルスなどでさえ広く増殖しはじめ、日和見感染症を起こす。日本では日和見感染症が出た時点で AIDS を発病したと定義する。

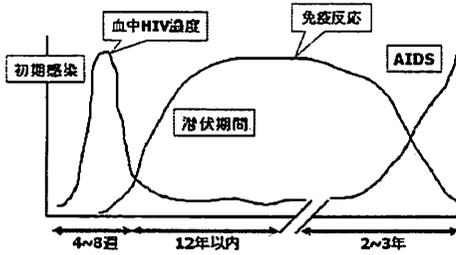


図 2: HIV とヘルパー T 細胞の個体数の変化

案しており、2次元または3次元空間にセルを配置し、感染セルが時間とともにどのように増加するか考察している。それぞれのセルにマクロファージ、ヘルパー T 細胞、キラー T 細胞、ウイルスなどに対応したビットがあること、また、状態遷移の際に KUT モデル [9] を基にしたブール演算式を使うところに特色がある。

**Santos-Coutinho モデル [4]** 感染現象を限られた空間でモデル化してもよいという仮定 [6] に基づき、2次元 (300×300—1000×1000) 4 状態 (healthy, infected-A1, infected-A2, dead) の CA でリンパ系組織をモデル化したものである。infected-A1 は HIV 感染かつ拡散可能な状態で、infected-A2 は免疫反応を受け、次のステップには dead になる状態のことである。Santos らはこの CA モデルにより初期感染、潜伏期、発症という3つの移り変わりを再現し、細胞の自己組織化に対応する現象も見出したとしているが、パラメータに依存するという指摘もある [27]。

このほかにも、CA を使った HIV 感染モデルに関する研究が多くなされているが [26, 2, 29, 1, 10]、いずれも HIV の多様性については論じられていない。本報告で提案する CA モデルは、HIV の多様性を考慮に入れたものである。

## 4 提案モデル

我々の提案する CA モデルは、以下の4つの状態を持つセルが  $N \times N$  の2次元格子状に並んで構成される。HIV, Virgin, Infect にはタイプ  $i$  が存在する ( $i = 0, 1, 2, \dots, T_{max} - 1$ )。タイプを含めた状態を  $HIV[i], Virgin[i], Infect[i]$  で表し、任意のタイプを  $HIV[*], Virgin[*], Infect[*]$  で表す。

- $HIV[i]$  : HIV. 体内に入ってきた、または体内の他の部分から移動してきた HIV

が存在する状態。体内に入ってきたときは  $HIV[0]$  の1種類のみで、増殖の際に  $HIV[1], HIV[2], \dots, HIV[T_{max} - 1]$  のいずれかに突然変異する。

- $Virgin[i]$  : 未感染 T 細胞. 感染前の健康な T 細胞. 感染 T 細胞  $Infect[i]$  を除去することができる状態<sup>2</sup>.
- $Dead$  : 死滅. 何もない状態.
- $Infect[i]$  : 感染 T 細胞.  $Virgin[*]$  が  $HIV[i]$  に感染を受けた状態.

以下、これら4つの状態を単に  $HIV[i]$  セル,  $Virgin[i]$  セル,  $Dead$  セル,  $Infect[i]$  セルと記述する。

本モデルのパラメータは HIV の多様性の最大値  $T_{max}$  と、初期感染率  $p_{HIV}$  である。初期状態では、格子空間に  $HIV[0]$  が  $p_{HIV}$  の割合で存在し、それ以外は  $Virgin[0], Virgin[1], \dots, Virgin[T_{max} - 1]$  の状態のセルがランダムに分布するものとする。境界条件は周期的 (格子空間の端がつながっている) 境界条件である。それぞれのセルは、次のように8近傍 (ムーア近傍) のセルの影響を受ける。

**ルール 1:**  $HIV[*]$  セルは、近傍に  $Virgin[*]$  または  $Dead$  セルがあれば、 $Dead + HIV[*]$  の数/8 の確率で  $Dead$  セルになる。これは HIV が感染するか移動することを意味している。

**ルール 2:**  $Virgin[*]$  セルは、近傍に  $HIV[i]$  セルがあれば、 $HIV[i]$  の数/8 の確率で  $Infect[i]$  セルになる。これは未感染 T 細胞に HIV が感染することを意味している。

**ルール 3:**  $Infect[i]$  セルは、a) 近傍に  $Virgin[i]$  セルがあれば、 $Virgin[i]$  の数/8 の確率で  $Virgin[i]$  セルになる。これは、タイプ  $i$  の T 細胞が活性化し、感染細胞を除去することを意味している。b) それ以外の場合は、感染細胞を破壊するので  $HIV[i]$  セルになる。

**ルール 4:**  $Dead$  セルは、a) 近傍に  $Infect[*]$  セルがあれば、 $Infect[*]$  の数/8 の確率で  $HIV[*]$  セルになる。これは感染細胞からの新しいタイプの HIV の出芽を表すものである (HIV は  $Infect$  のタイプとは関係なく増殖の際に突然変異することから、 $HIV[*]$  とする)。b) 近傍に  $HIV[i]$  セルがあれば、 $HIV[i]$  の数/8 の確率で  $HIV[i]$  セルになる。これは、HIV の移動

<sup>2</sup>2 節で述べたように、宿主となるヘルパー T 細胞と感染細胞を除去するキラー T 細胞は違う細胞であるが、HIV がヘルパー T 細胞に感染し、かつ、(未感染) ヘルパー T 細胞がキラー T 細胞を活性化する役割を持っていることから、本モデルでは一種類の T 細胞として扱う。

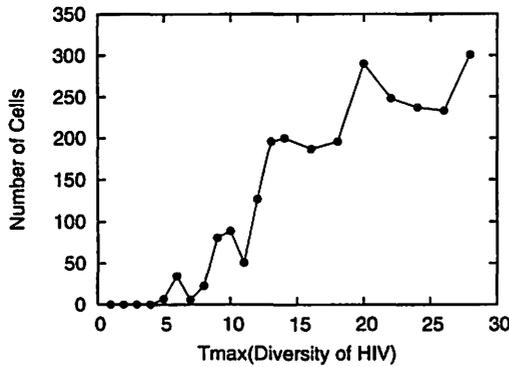


図 3: HIV セル数と HIV 多様性の関係

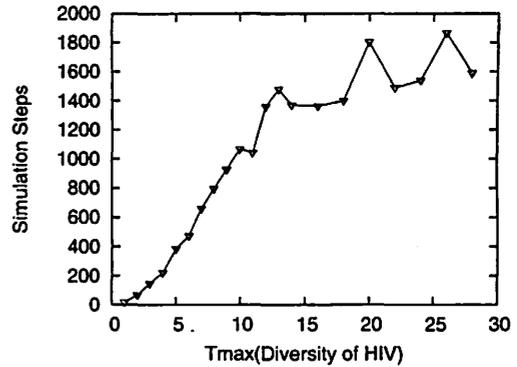


図 5: シミュレーション終了ステップ数と HIV 多様性の関係

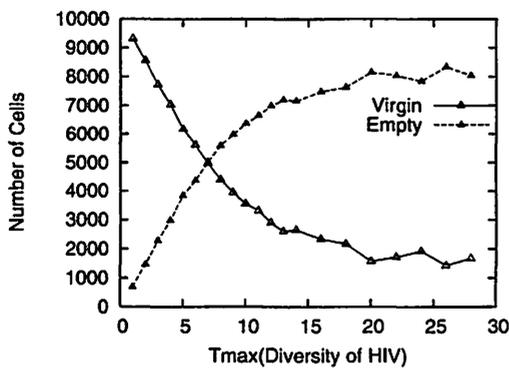


図 4: *Virgin* セル, *Dead* セル数と HIV 多様性の関係

を意味している。

## 5 シミュレーション結果と考察

本節では、4節で構築したモデルに基づいて行ったシミュレーションとその結果について述べる。HIVの多様性の最大値  $T_{max}$  を変化させ、モデルの振る舞いについて調べる。

シミュレーションの条件は以下の通りである。

- 格子空間: 2次元, 100×100, 周期的境界条件。
- 初期配置: ランダム,  $p_{HIV} = 0.05$ [23]
- 終了条件: *HIV*[\*] と *Infect*[\*] セルの両方がなくなるか, *Virgin*[\*] = 0 になったとき。
- 試行: 各  $T_{max}$  に対して 100 回。

図3~5にシミュレーション終了時の各セル数, 終了までのステップ数の平均値と  $T_{max}$  の関係を示す。

$T_{max}$  の増加と共に, *HIV* セルの増加, *Virgin*

セルの減少が見られ, かつ終了までのステップ数も増加する傾向にある。*HIV* セル数について注目すると,  $T_{max}$  が4以下の場合には *HIV* はいつも全滅しているのに対し, 5以上になると *HIV* 数が0にならずシミュレーションが終了する場合があることがわかる。本モデルにおける *Virgin* セルの減少は, *HIV* 感染の結果起こることであり, *HIV* の多様性の増加により, T細胞が認識できない *HIV* が数多く存在する状況になっていると考えられる。本CAモデルでは8近傍(ムーア近傍)処理を行っているため, *HIV* の8近傍に対応するT細胞がなければ, 事実上は免疫反応を逃れることができる(体内においても, 免疫系と *HIV* の相互作用は局所的であると仮定する)ので,  $T_{max} = 8$  付近で *HIV* セル数が急激に増加していることになる。さらに,  $T_{max}$  の増加に伴うステップ数の増加は, 潜伏期間が長い *HIV* 感染現象と一致するものである。

図3~5は100回の試行の平均値である。CAモデルは決定論的モデルとは違い, 同じパラメータであっても最終的な結果(すなわち, *HIV* が残るか *Virgin* が *HIV* を抑え込むか)は試行ごとに異なる。図6~8に,  $T_{max} = 24, p_{HIV} = 0.05$  の場合のCA状態の移り変わりの例を示す。赤が *Infect* セル, 黒が *HIV* セル, 白が *Virgin* セル, 灰色が *Dead* セルである。この例では, 初期(図6)は *Infect* セルが目立つのに対し, 図7では *Virgin* セルに比べ *HIV* セルは多くはなく, 潜伏期間に対応する状態であると考えられる。同様に, 図8は *Virgin* セルが減少し死滅セルが大部分を占める, AIDS発症に対応すると考えられる<sup>3</sup>。

<sup>3</sup>本CAモデルではルール4において, *Dead* セルからの *Virgin*[\*] への遷移は考慮していない。もしこのルールを付け加えると, この状況においては死滅セルが *HIV* セルになると思われるが, 今後の課題としたい。

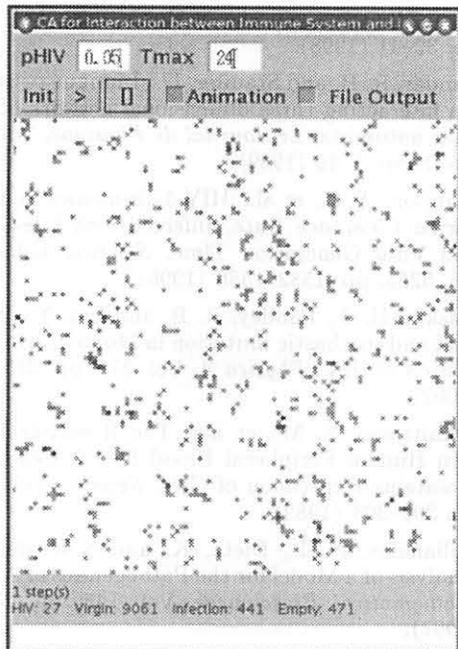


図 6: CA 状態のスナップショット 1

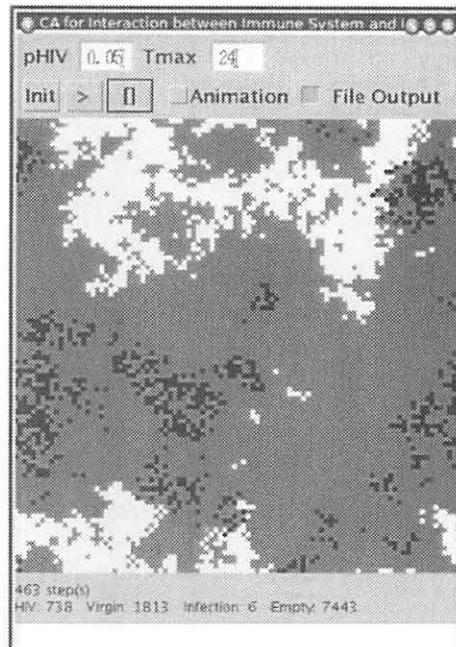


図 7: CA 状態のスナップショット 2

## 6 おわりに

本報告では、CA 法により免疫系と HIV の相互作用モデルを提案した。決定論的なモデルとは異なり、同じパラメータであっても結果が異なる CA モデルは、感染者によっては AIDS を発症しなかったり、潜伏期間の長さがまちまちであったりする事象と一致するものである。

さらに、本 CA モデルは HIV の多様性を考慮したものであり、多様性の最大値をパラメータとした。シミュレーション結果より、多様性の増加は HIV セル数の増加、T 細胞数の減少、潜伏期間の増加につながることを示された。多様性を考慮することで、免疫系の多様性をもってしても HIV を抑えることができないのはなぜかという問いに対し、HIV が局所的な免疫反応を逃れることにより、増殖できる場合があることを示した。

今後、CA モデルの枠内に限っても、HIV の多様性はどのように発展して行くのか解析することや、CA により形作られるパターンを系統的な考察が残されている。さらに、臨床のレベルで具体的なデータを挙げモデルを詳細化することが大きな課題である。

## 参考文献

- [1] Bernaschi, M. and Castiglione, F.: Selection of escape mutants from immune recognition during HIV infection, *Immunology and Cell Biology*, Vol. 80, pp. 307–313 (2002).
- [2] Chen, F.: *Model of Drug Therapy for HIV Infection using Non-uniform Cellular Automata*, PhD thesis, University of Amsterdam (2002).
- [3] De Boer, R. J. and Boerlust, M. C.: Diversity and Virulence Thresholds in AIDS, in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 91, pp. 544–548 (1994).
- [4] Santos, dos R. M. Z. and Coutinho, S.: Dynamics of HIV infection: A Cellular Automata Approach, *Physical Review Letters*, Vol. 87, No. 16, pp. 168102–1–168102–4 (2001).
- [5] Goulder, P. J. R., et al.: Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection, *Nature*, Vol. 412, pp. 334–338 (2001).
- [6] Ho, D. D., et al.: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection, *Nature*, Vol. 373, pp. 123–126 (1995).
- [7] Hozumi, N. and Tonegawa, S.: Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions, in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, Vol. 73, pp. 3628–3632 (1976).
- [8] Jerne, N. K.: The Immune System, *Scientific American*, Vol. 229, No. 1, pp. 52–60 (1973).
- [9] Kaufman, M., Urbain, J. and Thomas, R.: Towards a logical analysis of the immune response, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 114, pp. 527–561 (1985).

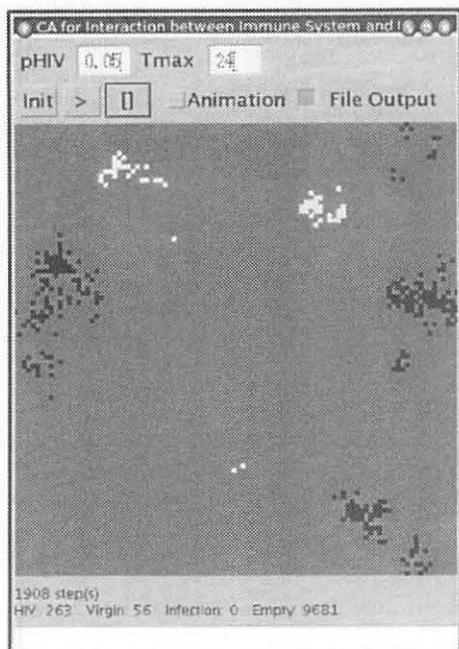


図 8: CA 状態のスナップショット 3

- [10] Kougiyas, F. and Schulte, J.: Simulating the Immune Response to the HIV-1 Virus with Cellular Automata, *Journal of Statistical Physics*, Vol. 60, No. 1/2, pp. 263-273 (1990).
- [11] May, R. M., Stekel, D. J. and Nowak, M. A.: Antigenic Diversity Thresholds and Hazard Functions, *Mathematical Biosciences*, Vol. 139, pp. 59-68 (1997).
- [12] Mclean, A. R.: The balance of power between HIV and the immune system, *Trends in Microbiology*, Vol. 1, pp. 9-13 (1993).
- [13] Nowak, M. A. and Bangham, C. R. M.: Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses, *Science*, Vol. 272, pp. 74-79 (1996).
- [14] Nowak, M. A. and Bangham, C. R. M.: Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses, *Science*, Vol. 272, pp. 74-79 (1996).
- [15] Nowak, M. A., et al.: Antigenic Diversity Thresholds and the Development of AIDS, *Science*, Vol. 254, pp. 963-969 (1991).
- [16] Nowak, M. A. and May, R. M.: Mathematical Biology of HIV Infections: Antigenic Variation and Diversity Thresholds, *Mathematical Biosciences*, Vol. 106, pp. 1-21 (1991).
- [17] Nowak, M. A. and McMichael, A. J.: How HIV Defeats the Immune System, *Scientific American*, Vol. 273, pp. 58-65 (1995).
- [18] Pandey, R. B.: Cellular automata approach to interacting cellular network models for the dynamics of cell population in an early HIV infection, *Physica A*, Vol. 179, No. 3, pp. 442-470 (1991).
- [19] Pandey, R. B.: A Stochastic Cellular Automata Approach to Cellular Dynamics for HIV: Effect of Viral Mutation, *Theory in Biosciences*, Vol. 117, pp. 32-41 (1998).
- [20] Pandey, R. B. and Stauffer, D.: Immune response via interacting three dimensional network of cellular automata, *Le Journal de Physique*, Vol. 50, No. 1, pp. 1-10 (1989).
- [21] Perelson, A. S., et al.: HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time, *Science*, Vol. 271, No. 5255, pp. 1582-1586 (1996).
- [22] Ruskin, H. J., Pandey, R. B. and Liu, Y.: Viral load and stochastic mutation in Monte Carlo simulation of HIV, *Physica A*, Vol. 311, pp. 213-220 (2002).
- [23] Schnittman, S. M., et al.: The Reservoir HIV-1 in Human Peripheral Blood Is a T Cell That Maintains Expression of CD4, *Science*, Vol. 245, pp. 305-308 (1989).
- [24] Stilianakis, N. I., Dietz, K. and Schenzle, D.: Analysis of a Model for the Pathogenesis of AIDS, *Mathematical Biosciences*, Vol. 145, pp. 27-46 (1997).
- [25] Stilianakis, N. I., Schenzle, D. and Dietz, K.: On The Antigenic Diversity Threshold Model for AIDS, *Mathematical Biosciences*, Vol. 121, pp. 235-247 (1994).
- [26] Strain, M. C., et al.: Spatiotemporal Dynamics of HIV Propagation, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 218, pp. 85-96 (2002).
- [27] Strain, M. C. and Levine, H.: Comment on "Dynamics of HIV infection: A Cellular Automata Approach", *Physical Review Letters*, Vol. 89, No. 21, pp. 219805-1 (2002).
- [28] Takayanagi, T. and Ohuchi, A.: Computer simulations of slow progression of Human Immunodeficiency Virus infection and replace during Anti-HIV treatment with reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors, *Microbiology and Immunology*, Vol. 46, No. 6, pp. 397-407 (2002).
- [29] Tomé, T. and Felício, de J. R. D.: Probabilistic cellular automaton describing a biological immune system, *Physical Review E*, Vol. 53, No. 4, pp. 3976-3981 (1995).
- [30] 加藤恭義, 光成友孝, 築山洋: セルオートマトン法-複雑系の自己組織化と超並列処理-, 森北出版 (1998).
- [31] 石田好輝: 免疫系と HIV の相互作用のダイナミックスと抗原多様性しきい値条件について, 電子情報通信学会論文誌, Vol. J84-A, No. 2, pp. 171-179 (2001).
- [32] 上野川修一: からだと免疫のしくみ, 入門ビジュアルサイエンス, 日本実業出版社 (1996).
- [33] 矢田純一: 免疫 からだとを護る不思議なしくみ (第 2 版), 東京化学同人 (1995).
- [34] 塩川優一: エイズ, 人類最大の危機, エイズ危機, NHK スペシャル, pp. 9-15, 日本放送出版協会 (1992).