

# HIV 力学系における薬物治療モデルの安定性解析

酒井 佑禎\* 江上 親宏  
沼津工業高等専門学校 電子制御工学科

## 1 はじめに

HIV-1 に対する免疫応答系において, 1996 年に Perelson et al. [3] がプロテアーゼ阻害剤の投与による薬物治療を考慮した数理モデルを提案した. これとほぼ同時期に Nowak & Bangham [2] は, 体内免疫反応をより精密に表現するために感染細胞と CTL の複合体を考慮したモデルを構築した. 後者の解は Hopf 分岐を起こす. Liu [1] は, 上の 2 つを統合したモデルを提案し解析を行ったが, 平衡点の局所安定性について数値計算を用いた定理の証明に留まっている. 本論文では, 感染細胞と CTL の複合体を導入したモデルと薬物治療を統合したモデルに対する解の安定性と大域的性質について解析的及び数値的の両側面から解析を行う.

## 2 免疫応答モデル

免疫応答モデルの変数は, 未感染細胞  $x$ , 感染細胞  $y$ , 自由ウイルス粒子  $v$ , CTL  $z$ , 感染細胞と CTL の複合体  $w$  の 5 つの濃度から成る. 未感染細胞は, 単位時間あたり定数  $\lambda$  だけ生産され, 比率  $d$  で消滅する. 感染細胞は未感染細胞と自由ウイルスの接触回数に比例 (比例定数  $\beta$ ) して生まれ, 比率  $a$  で死亡する. 自由ウイルスは感染細胞から比率  $k$  で作られ, 比率  $u$  で体内から消滅する. CTL は, 感染細胞との遭遇回数に比例 (比例定数  $s$ ) して複合体を形成し, 比率  $b$  で消滅する. この複合体は, Figure 2 に示す 4 つの経路のいずれかを迎る.

- 比率  $r_1$ : 標的細胞は殺され, CTL は分裂の刺激を受ける.
- 比率  $r_2$ : CTL は標的細胞を殺さずに分裂する.
- 比率  $r_3$ : 標的細胞は殺され, CTL は分裂しない.
- 比率  $r_4$ : 何も死なず, 分裂もしない.

以後,  $r = r_1 + r_2 + r_3 + r_4$  と書く.

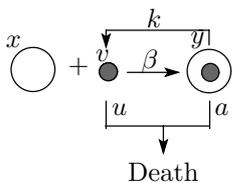


Figure 1: ウイルス複製

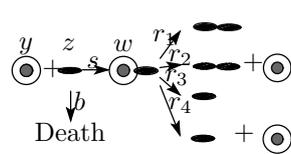


Figure 2: CTL 応答

以上により, ウイルス感染に対する免疫応答モデルは次のように導出される:

$$(C) \quad \begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay - syz + (r_2 + r_4)w \\ \dot{v} = ky - uv \\ \dot{z} = (r + r_1 + r_2)w - bz - syz \\ \dot{w} = syz - rw \end{cases}$$

系(C) では Virus-free(ウイルスなし・未感染状態) 平衡点  $\hat{E}$ , Immune-free(免疫応答なし) 平衡点  $\tilde{E}$ , 非自明な正の平衡点  $\bar{E}$  の 3 つの平衡点が存在する. 系(C) に対して基本再生数  $R = \lambda\beta k / (aud)$  と定義すると, 解の大域的安定性は Table 1 に示すように分類される. ここで  $R_1 = 1 + b\beta k / (cud)$  である.

	$R < 1$	$1 < R < R_1$	$R_1 < R < R_2$	$R_2 < R$
$\hat{E}$	G.A.S. <sup>†</sup>	Unstable	Unstable	Unstable
$\tilde{E}$	—	G.A.S.	Unstable	Unstable
$\bar{E}$	—	—	G.A.S.	Unstable

<sup>†</sup>Globally Asymptotically Stable

Table 1:  $R$  の変化による安定性の分類

## 3 薬物治療モデル

薬物治療モデルは, 免疫応答モデル(C) とウイルス複製抑制モデル(D) を統合することによって導き出される.

薬物治療モデルは, (C) の変数のうち自由ウイルス濃度  $v$  を感染性ウイルス濃度  $v_1$  と非感染性ウイルス濃度  $v_2$  に置き換えた 6 つの変数で構成され, パラメータ  $\eta \in [0, 1]$  は, 抗ウイルス薬のウイルス複製抑制力を表す. すなわち,  $\eta = 0$  は複製抑制力が全く作用しないことを意味し,  $\eta = 1$  はウイルス複製を完全に抑止できることを意味する. 宿主に薬物が投与されると, 感染細胞でウイルスが複製される時, 確率  $\eta$  で非感染性ウイルスが生成され,  $(1 - \eta)$  で感染性ウイルスが生成される.

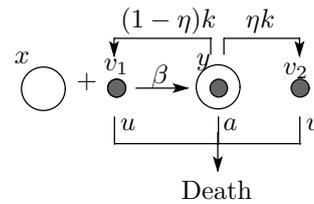


Figure 3: 薬物治療

以上より, 薬物治療モデルは次のような方程式系で与えられる:

$$(D) \quad \begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv_1 \\ \dot{y} = \beta xv_1 - ay - syz + (r_2 + r_4)w \\ \dot{v}_1 = (1 - \eta)ky - uv_1 \\ \dot{v}_2 = \eta ky - uv_2 \\ \dot{z} = (r + r_1 + r_2)w - bz - syz \\ \dot{w} = syz - rw \end{cases}$$

系(D) では  $\eta = 1$  の時, Virus-free 平衡点  $\hat{E}'$  だけが存在し, 大域的漸近安定になる. 一方,  $0 < \eta < 1$  の場合,  $\hat{E}'$  の他に Immune-free 平衡点  $\tilde{E}'$  と非自明な正の平衡点  $\bar{E}'$  が存在する. 系(D) の安定性は Table 1

Stability Analysis of a Medicinal Treatment Model for HIV Infection  
\*Yuma SAKAI: sakai@eces.numazu-ct.ac.jp  
Chikahiro EGAMI: egami@numazu-ct.ac.jp  
Department of Digital Engineering, Numazu National College of Technology

の  $\hat{E}, \tilde{E}, \bar{E}, R, R_1, R_2$  をそれぞれ  $\hat{E}', \tilde{E}', \bar{E}', R'$  =  $(1 - \eta)\lambda\beta k/(aud)$ ,  $R'_1 = 1 + (1 - \eta)b\beta k/(cud)$ ,  $R'_2$  に置き換えた形式で分類される。

## 4 シミュレーション

各パラメータは  $\lambda = 1, a = 0.2, b = 0.3, s = 2.5, d = 0.2, k = 0.2, u = 1, r_1 = 0.1, r_2 = 0.1, r_3 = 0.7, r_4 = 0.1, \beta = 0.33$  と設定する。

Figure 4, 6 は、それぞれ  $\eta = 1, 0.3$  と設定し、初期値  $(x_0, y_0, v_{10}, v_{20}, z_0, w_0) = (1.0, 0.6, 0.5, 0.3, 0.4, 0.2)$  を与えた時の濃度の時系列である。また Figure 5, 7 は、それらの相空間  $(x, y, v_1)$  への射影プロットである。

$\eta = 1$  の場合、 $\beta$  の値に関わらず、平衡点は大域的漸近安定な  $\hat{E}'$  しか存在しないため、Figure 4 において  $x(t)$  は 5.0 に収束し、それ以外は 0 に収束する。これは薬の完璧な効力によって、感染細胞、感染性ウイルス、非感染性ウイルスは単調減少し、ウイルスが宿主から完全に除去される状況を表している。

$\eta = 0.3$  の場合、再び正の Limit cycle が現れ global attractor になる。これは  $\beta = 0.33$  という感染力を持つウイルスに対して薬の効力が弱く、ウイルスの増殖を抑え切れずに CTL 応答は継続することを意味する。

$\beta = 0.33$  と設定した(D)において、Limit cycle が出現しなくなる閾値はおおよそ  $\eta = 0.504$  であり、この値を境にして  $\bar{E}'$  の安定性は不安定から漸近安定に変わることが数値的に確認される。

さらに、 $\beta$  の値を変化させながら  $\eta$  の閾値データを収集し 1 つのグラフに整理すれば、 $R'_2$  を解析的に得るための重要な手掛りになるものと推測される。

## 5 今後の課題

本論文では、HIV-1 感染に対する体内免疫応答モデルとプロテアーゼ阻害剤による薬物治療モデルの解の安定性について定性的解析を行い、その結果に対する数値的確認と免疫学的考察を与えてきた。安定性に関する問題として、 $\bar{E}, \bar{E}'$  に対する  $R_2$  と  $R'_2$  の存在証明が依然残されている。近年、ウイルス感染症の力学モデルの分野では、薬物治療の他にも、ウイルスの突然変異や多種ウイルスによる同時感染 [2]、またウイルス複製に要する細胞内時間遅れ等をモデルに取り入れて活発な議論が交わされている。今後、このような免疫応答・薬物治療・時間遅れを統合した拡張モデルに対して、解析的な手法を構築し、生体现象の解明に取り組んで行く。

## References

- [1] Wei-min Liu. Nonlinear oscillations in models of immune responses to persistent viruses. *Theoret. Population Biol.*, Vol. 52, pp. 224–230, 1997.
- [2] Martin A. Nowak and Charles R. M. Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, Vol. 272, pp. 74–79, 1996.
- [3] Alan S. Perelson, Avidan U. Neumann, Martin Markowitz, John M. Leonard, and David D. Ho. HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, Vol. 271, pp. 1582–86, 1996.

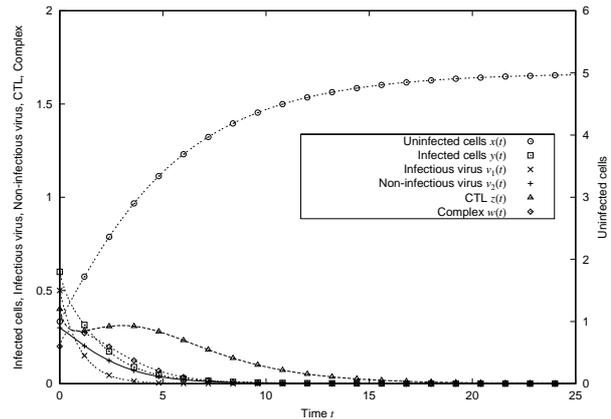


Figure 4:  $\eta = 1$  における時系列

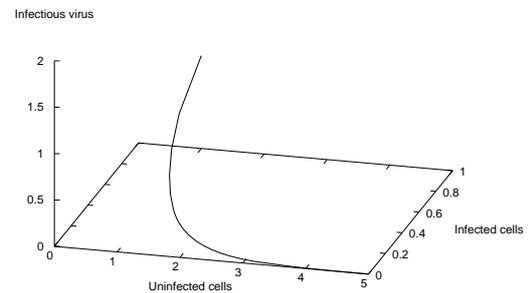


Figure 5:  $\eta = 1$  の相空間  $(x, y, v_1)$  への射影プロット

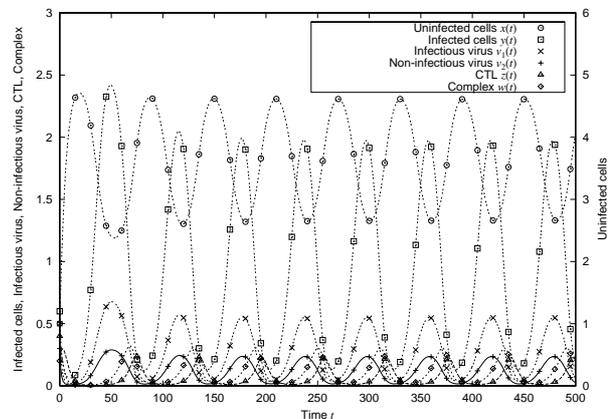


Figure 6:  $\eta = 0.3$  における時系列

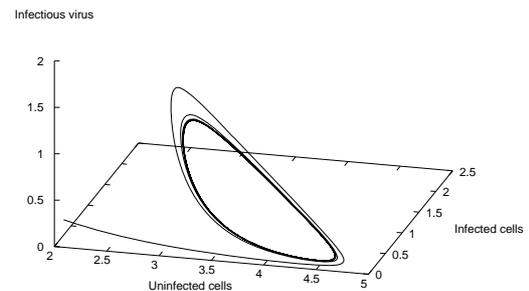


Figure 7:  $\eta = 0.3$  の相空間  $(x, y, v_1)$  への射影プロット