

HIV の多様性を考慮したセル・オートマトンによる HIV 感染モデル

上 田 浩[†] 岩 谷 幸 雄[†]
阿 部 亨^{††} 木 下 哲 男^{††}

CA (セル・オートマトン) 法を用いて HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 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, 免疫系それぞれの多様性に対応する「タイプ」を持っており, それぞれの 8 近傍セルの状態に依存する確率的ルールに従い状態遷移する. シミュレーションの結果, HIV の多様性が大きいほど T 細胞数が減少し, シミュレーション終了までのステップ数も増加する傾向が見られた. また, それぞれの試行において, 初期感染・潜伏・発症に対応する振舞いが再現される場合があることも分かった.

A Cellular Automata Model for HIV Infection with Diversity of HIV

HIROSHI UEDA,[†] YUKIO IWAYA,[†] TORU ABE^{††}
and TETSUO KINOSHITA^{††}

We modeled interaction between the immune system and HIV (Human Immunodeficiency Virus) 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. As a result, T-Cell decrease and simulation steps increase were found in the situation with great diversity of HIV. We also observed infection state, incubation period state, AIDS state in CA pattern.

1. はじめに

HIV (ヒト免疫不全ウイルス) に関する医学上の研究成果によって, HIV が変異の激しいウイルスであることが明らかになってきた. より詳細には, HIV の増殖過程において, 突然変異により遺伝子レベルの違いが生じ, 結果として免疫反応を受けない HIV 変異種が生まれる場合があると考えられている⁵⁾.

このような, 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, 微分方程式系モデルによる研究がこれまでに多くなされてきた^{3),12),20),23),24),27)}. これらの中の 1 つに Nowak, May らが提唱した「抗原多様性しきい値理論」がある^{11),13)-15)}. シミュレーション結果より彼らは, HIV の多様性—変異種の数—がしきい値を超えると HIV が爆発的に増加すると主張した.

免疫細胞と HIV は体内で主として局所的な相互作用をしていると考えられる⁸⁾ が, 上述のような微分方程式系モデルでは局所的な相互作用を記述するのは困難である.

局所的な相互作用からモデル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²⁹⁾. HIV と免疫系の相互作用を CA 法を用いてモデル化することにより, 実際の現象により近いシミュレーションが可能になると考えられる.

本論文は, CA 法により, HIV の多様性を考慮した HIV 感染モデルを構築し, 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を考察するものである. 以下, まず 2 章で免疫系と HIV の相互作用について述べる. 次に, 3 章で既存研究に触れ, 本研究の位置付けを明確にする. 4 章では HIV の多様性を考慮した CA モデルの構築手法を示す. 5 章では, 4 章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 の多様性とその振舞いにどの

[†] 東北大学電気通信研究所
Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University

^{††} 東北大学情報シナジーセンター
Information Synergy Center, Tohoku University

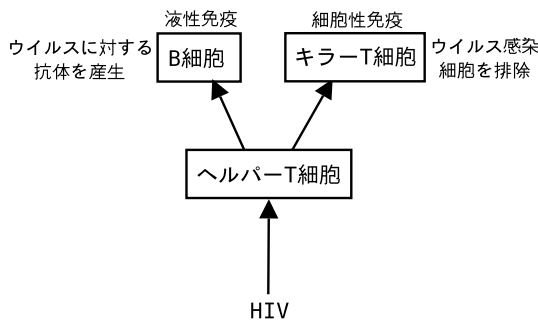


図 1 HIV 感染と免疫反応のしくみ

Fig. 1 HIV infection and immune response.

ような影響を与えるかに重点を置く。最後に、6 章でまとめと今後の課題を述べる。

2. 免疫系と HIV の相互作用

本章では、免疫系と HIV の相互作用を概観し、我々が HIV の多様性に着目する理由を述べる。

図 1 に示すように、HIV はヘルパー T 細胞に感染する。ヘルパー T 細胞は抗体産生（液性免疫）やウイルス侵入細胞を排除するキラー T 細胞を活性化する（細胞性免疫）、いわば司令官の役割を果たす。したがって、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。

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いわれている³⁰⁾。HIV が「ジェネラリスト」と呼ばれるゆえんは、すべての HIV 変異種が非特異的にすべ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 細胞はけっ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 1 億種以上といわれており³²⁾、それは穂積、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³¹⁾。

しかしながら、1980 年代後半に始まった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 を抑えることができない場合があることを示唆している。1 章で触れたとおり、HIV には増殖の際の突然変異により遺伝子レベルの

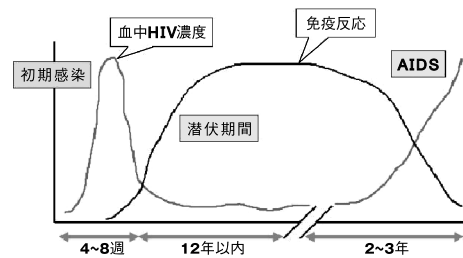


図 2 HIV とヘルパー T 細胞の個体数の変化

Fig. 2 Population dynamics of HIV and T-Cell CD4⁺.

違いが生じるため、T 細胞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。このように HIV は、多様な免疫系に多様性を持って挑む、免疫系の最大の敵となっている。

HIV 感染の後、AIDS 発症に至るまでには、数年ないし十数年の潜伏期間が存在する¹⁶⁾。図 2 に示すように、感染初期に HIV はさかんに増殖し、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、時間の経過とともに HIV が急激に増加し、再びヘルパー T 細胞が減少する。

以上の知見に基づき、本論文では、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 細胞の関係としてモデル化
- HIV の多様性を考慮
- CA で扱う局所的相互作用に単純化

したモデルを構築し、より現実に近い感染シミュレーションを行い、HIV の多様性の増加がモデルの振舞いにどのような影響を与えるか考察する。

3. 既存の研究と本研究の位置付け

本章では、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、本論文で提案するモデルの位置付けを明確にする。

3.1 Pandey らのモデル

Pandey らは、免疫系に関する多くの CA モデルを提案しており^{17)-19),21)}、2 次元または 3 次元空間に

アメリカでは、ヘルパー T 細胞の数が血液 1 mm^3 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。

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。彼らのモデルには、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ピットがあること、また、状態遷移の際に KUT モデル⁹⁾ を基にしたブル演算式を使うなどの特色がある。

3.2 Santos-Coutinho モデル

Santos, Coutinho らは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。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。彼らはこの 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、感染細胞が凝集する自己組織化に対応する現象も見出したとしている⁴⁾、この結果はパラメータに依存するという指摘もある²⁵⁾。

ほかにも、CA による HIV 感染モデルは多く提案されている^{が^{1),2),10),26),28)}、いずれも HIV の多様性については論じられていない。本論文で提案する 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、HIV, Virgin, Infect, Dead の 4 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。状態 HIV, Virgin, Infect には多様なタイプが存在するものとし、タイプを含め $HIV[i], Virgin[i], Infect[i] (i = 0, 1, 2, \dots, T_{max} - 1)$ で表す。 T_{max} は HIV の多様性の最大値である。また、任意のタイプを $HIV[*], Virgin[*], Infect[*]$ でそれぞれ表す。4 状態の詳細は以下のとおりである。

- **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 の存在に対応する状態 . 初期は $HIV[0]$ の 1 種類のみで、増殖時に $HIV[0], HIV[1], HIV[2], \dots, HIV[T_{max} - 1]$ のいずれかにランダムに突然変異する .
- **Virgin[i]** : 未感染 T 細胞 . 感染前の健康な T 細胞に対応する状態 . 感染 T 細胞 $Infect[i]$ を除去することができる .
- **Dead** : 死滅 . 何も無い状態 .

2 章で述べたように、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 1 種類の T 細胞として扱う。

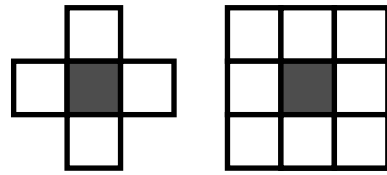


図 3 ノイマン近傍 (左) とムーア近傍 (右)
Fig. 3 Left: Neuman neighbor, Right: Moore neighbor.

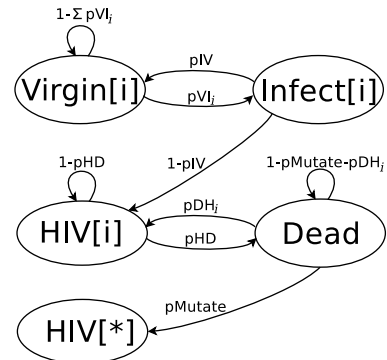


図 4 タイプ i セルに対する状態遷移図
Fig. 4 State transition diagram for type i Cell.

- **Infect[i]** : 感染 T 細胞 . $HIV[i]$ に感染を受けた $Virgin[*]$ に対応する状態 .

以下、上記の 4 状態を持つセルをそれぞれ $HIV[i]$ 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} 、格子空間の大きさ N である。初期状態では、格子空間に $HIV[0]$ セルが p_{HIV} の割合で存在し、それ以外は $Virgin[0], Virgin[1], \dots, Virgin[T_{max} - 1]$ セルがランダムに分布するものとする。境界条件は周期的境界条件 (格子空間の端がつながっている) 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。ムーア近傍とは図 3 に示すように、それぞれのセルの辺が接する上下左右の 4 つのセル (ノイマン近傍) に加え、角で接するものも加えた 8 つのセルのことである。

本モデルでは、各セルの現在の状態に応じ、次のルール 1~4 のいずれかを適用し、状態を更新する。たとえば、現在のセルの状態が HIV なら、ルール 1 を選択し、近傍セルの状態に依存した確率で Dead セルに遷移する。タイプ i のセルについての状態遷移図を図 4 に示す。

ルール 1 : HIV セルの状態遷移 . $HIV[i]$ セルは、近傍に $Dead$ または $Virgin[*]$ セルがあれば、確率

$p_{HD} = (\text{Deadセルの数} + \text{Virgin[*]セルの数})/8$
で *Dead* セルになる。これは、HIV が未感染 T 細胞に感染するか *Dead* セルに移動することを表すものである。

ルール 2: *Virgin* セルの状態遷移. *Virgin*[*i*] セルは、近傍に *HIV*[*j*] セル ($j = 0, 1, \dots, T_{max} - 1$) があれば、 $p_{VI_j} = \text{HIV}[j]$ セルの数/8 の確率で *Infect*[*j*] セルになる (図 4 の状態遷移図では、 $j = i$ の場合について示す)。これは、未感染 T 細胞がすべてのタイプの HIV から感染を受ける、すなわち、HIV が T 細胞との相互作用において「ジェネラリスト」であることを表現したものである。

ルール 3: *Infect* セルの状態遷移 *Infect*[*i*] セルは、
a) 近傍に *Virgin*[*i*] セル、つまりタイプの同じ未感染 T 細胞があれば、 $p_{IV} = \text{Virgin}[i]$ セルの数/8 の確率で *Virgin*[*i*] セルになる。これは、タイプ *i* の未感染 T 細胞が同じタイプの感染 T 細胞のみを認識し活性化し除去するという、T 細胞の「スペシャリスト」性を表現したものである。
b) それ以外の場合は *HIV*[*i*] セルになる。これは、*HIV* により感染 T 細胞が破壊されることを表したものである。

ルール 4: *Dead* セルの状態遷移 *Dead* セルは、
a) 近傍に *Infect*[*] セルがあれば、 $p_{Mutate} = \text{Infect}[*]$ セルの数/8 の確率で *HIV*[*] セルになる。これは、HIV が突然変異した結果生じる、感染細胞からの新しいタイプの HIV の出芽を表している (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、 $p_{DH_i} = \text{HIV}[i]$ セルの数/8 の確率で *HIV*[*i*] セルになる。これは、HIV の移動を意味している。

このように、本提案モデルは、CA の考え方により HIV と免疫系の関係を空間的な局所的相互作用に基づくものとして単純化したうえで、HIV の多様性を考慮したものである。

5. シミュレーション結果と考察

提案モデルにおいて、HIV の多様性の最大値 T_{max} を 1 から 34 にとり、その増加がモデルの振舞いに与える影響について調べる。シミュレーション条件は以下のとおりである。

- 格子空間: $N = 10 \sim 110$, 周期的境界条件。
- 初期配置: *HIV*[0] セル (初期感染率 $p_{HIV} = 0.05$ ²²⁾, 配置ランダム) と *Virgin*[*i*] セル (タイ

プ *i* は $1 \leq i \leq T_{max} - 1$ の範囲で様にランダム)。

- 終了条件: *HIV*[*] と *Infect*[*] セルの両方または、*Virgin*[*] がなくなったとき。
- 試行回数: 各 T_{max} に対して 1,000 回。

本モデルは、状態遷移に確率的なルールを持つので、シミュレーションの試行ごとに振舞いと結果が異なることが予想される。シミュレーションを繰り返す行い、まず 5.1 節で、結果の傾向について検討する。次いで、5.2 節において 1 試行の振舞いについて考察し、実際の現象との比較を 5.3 節で行う。

5.1 試行全体の平均について

図 5, 図 6, 図 7 にシミュレーション結果の平均値を示す。図 5 は *HIV*[*] セルの存在率 (セル数を格子空間の大きさと割った量) と T_{max} の関係を表したものである。これを見ると、 T_{max} が 4 未満の場合には HIV が全滅しているのに対し、4 以上になると存在率が 0 ではない。HIV と T 細胞の非対称な相互作用という本モデルの特性上、HIV と T 細胞が共存することはないため、 $T_{max} \geq 4$ で *HIV*[*] が残り、*Virgin*[*] が全滅する場合があることが分かる。

図 6 は *Virgin*[*], *Dead* セルの存在率と T_{max} の関係を表したものである。 T_{max} の増加とともに、*Virgin*[*] セルの減少ならびに *Dead* セルの増加が見られている。本モデルにおける *Virgin*[*] セルの減少は、HIV の T 細胞への感染 (4 章, ルール 2, 3) の結果起こり、このとき、免疫系による HIV 感染細胞の除去 (4 章, ルール 3) は十分には機能していない。すなわち、HIV の多様性の増加により、T 細胞が (局所的に) 認識不可能な HIV が数多く存在していると思われる。

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 は、その 8 近傍にタイプが同じ T 細胞がなければ、免疫反応を逃れうることになる。したがって、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ことができれば、本モデルは、免疫系の多様性をもってしても HIV を抑えられない理由を説明していると考えられる。

図 7 はシミュレーション終了までのステップ数と T_{max} の関係を表したものである。 T_{max} の増加にもない、ステップ数が増加していることが分かる。 T_{max} が高ければ、特異的免疫反応による HIV の除去 (4 章, ルール 3) が起こりにくく、結果として *Virgin*[*] が感染を受け、格子空間全体が *HIV*[*], *Dead* セルで占められていくまでの時間が必要となる。

図 7 は $N = 10 \sim 110$ の格子空間に対する平均値で

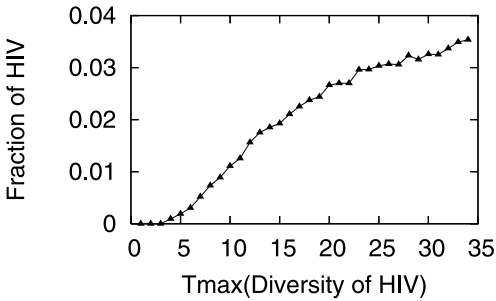


図 5 HIV セル存在率と HIV 多様性の関係
Fig. 5 Relationship between HIV fraction and T_{max} .

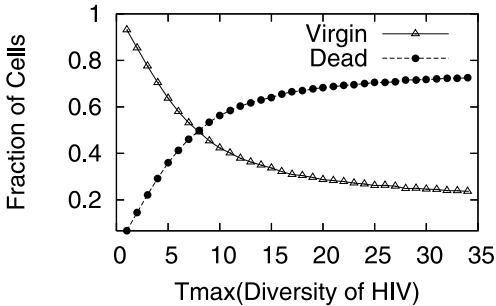


図 6 Virgin セル, Dead セル存在率と HIV 多様性の関係
Fig. 6 Relationship between Virgin, Dead fraction and T_{max} .

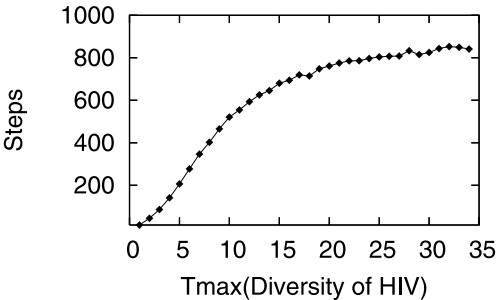


図 7 シミュレーション終了までのステップ数と HIV 多様性の関係
Fig. 7 Relationship between steps and T_{max} .

ある．本モデルでは周期的境界条件を用いていることから，格子空間の大きさにかかわらず同じ傾向が見られた．HIV の多様性の増加がシミュレーション終了までのステップ数の増加を促す現象は，潜伏期間が長い，HIV 感染現象と一致するものである．

5.2 1 試行におけるセル数の変化について

図 5～図 7 は各 T_{max} に対して 1,000 回， $N = 10 \sim 110$ におけるすべて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 を除去し抑え込むか）は試行ごとに異なる．本節では 1 試行のモデルの振舞いについて考察する．

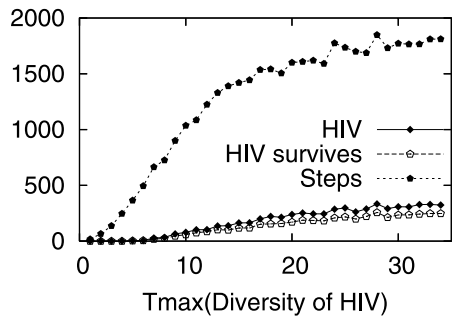


図 8 $p_{HIV} = 0.05$ ， $N = 100$ における平均 HIV セル数，終了ステップ数，HIV 生存回数

Fig. 8 Average HIV population, simulation steps, number of HIV survives ($p_{HIV} = 0.05$, $N = 100$).

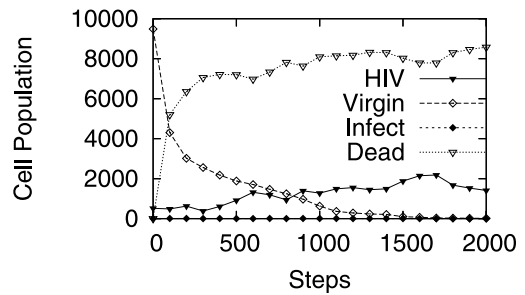


図 9 $p_{HIV} = 0.05$ ， $T_{max} = 24$ ， $N = 100$ における各セル数の時間変化の例

Fig. 9 An example of time evolution for cell population ($p_{HIV} = 0.05$, $T_{max} = 24$, $N = 100$).

図 8 に， $N = 100$ の格子空間において 1,000 回の試行のうち，HIV[*] と Dead セルが全体を占めるようになる回数，HIV[*] セル数の平均，シミュレーション終了までのステップ数の平均と T_{max} との関係について示す．たとえば， $T_{max} = 24$ の場合，1,000 回のうち 208 回 HIV[*] と Dead が格子空間を占めたことを示す．この回数は T_{max} とともに増加していく．HIV[*] セル数，シミュレーション終了までのステップ数も同様である．このことは，多様性 (T_{max}) が高い HIV が免疫系を荒廃に至らせる現象と定性的に一致する．

このような，HIV[*] と Dead セルが全体を占める場合の各セル数の時間変化の例を図 9 に示す．HIV[*] セルが，最初の 500 ステップ程度までは低いポピュレーションを保ち，その後，増加と減少を繰り返す，最終的に HIV[*] と Dead セルが全体を占めるようになっていることが分かる．

このとき，CA の状態は図 10，図 11，図 12 に示すように遷移していく．濃い灰色が Infect セル，黒が HIV セル，白が Virgin セル，灰色が Dead セルである．感染初期においては，図 10 に示すように Infect

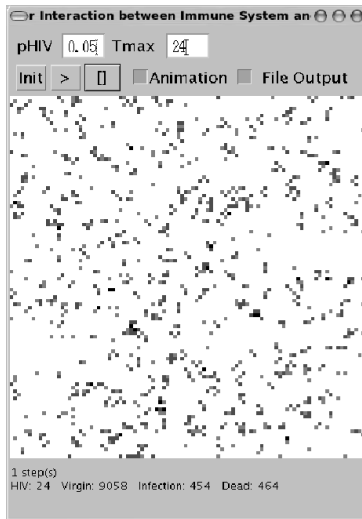


図 10 CA 状態のスナップショット (1 ステップ)
Fig.10 Snapshot of CA in step 1.

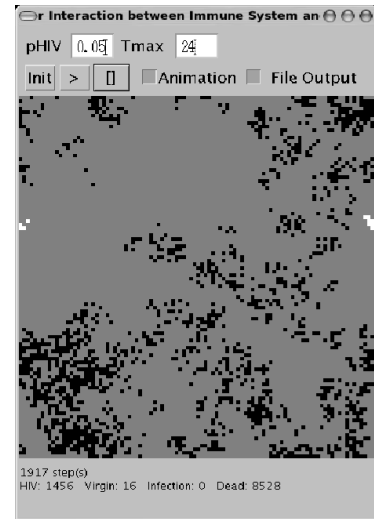


図 12 CA 状態のスナップショット (1917 ステップ)
Fig.12 Snapshot of CA in step 1917.

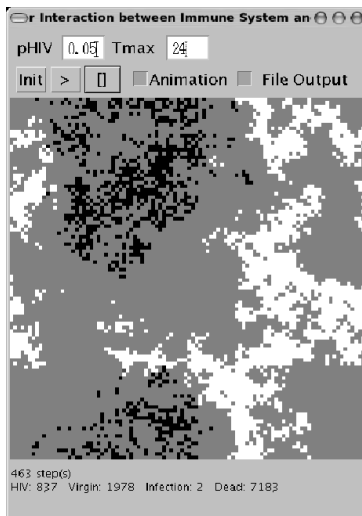


図 11 CA 状態のスナップショット (463 ステップ)
Fig.11 Snapshot of CA in step 463.

セルが目立つものの、しばらくすると図 11 に示す状態になる。このとき、*Virgin* セルに比べて *HIV* セルは少なく、増減を繰り返している (図 9) ため、潜伏期間に対応する状態であると考えられる。最終的には、図 12 は *Virgin* セルが減少し *Dead* セルが大部分を占める、AIDS 発症に対応する状態へと遷移する。

本 CA モデルではルール 4 において、*Dead* セルから *Virgin*[*] セルへの遷移は考慮していない。もしルール 4 において *Dead* セルから *Virgin*[*] セルへの遷移を付け加えると、図 12 において *Dead* セルが *Virgin*[*] セルへと遷移した後、高い確率で感染を受け *Infect*[*] に遷移し、結果として *HIV* セルが増加

すると思われる。

5.3 in vivo (図 2) との対応について

図 2 (典型的な in vivo の HIV, T 細胞濃度変化) と図 9 (本モデルにおけるセル数変化) を比較すると、HIV のセル数が低いレベルで変動する点、長い潜伏期間を持つという点では同じ傾向であることが分かる。しかしながら、HIV が初期感染時急激に増減し、その後低いポピュレーションを保持し、最終的には HIV が爆発的に増加するという現象を本モデルは再現しなかった。

この原因として (本モデルでも、in vivo でも) HIV の増加が宿主である未感染 T 細胞の存在に依存していることがあげられる。本モデルにおいては、未感染 T 細胞の存在は、4 章、ルール 3 に依存する。しかしながら、多様性 T_{max} が高いほど HIV を認識するのが困難になり、活性化する T 細胞数よりも、感染し破壊される T 細胞が多くなっていくため、HIV の宿主が少なくなってしまう。より現実に近いモデルとするためには、5.2 節の末尾で触れたように、ルール 4 において *Dead* セルからの *Virgin*[*] への遷移を付け加える必要がある。加えて本モデルでは、感染 T 細胞から多数の HIV が出芽する現象を考慮していない (4 章、ルール 4)。より現実に近いモデルを構築するために、HIV の増殖率に相当するパラメータを導入する必要がある。

6. おわりに

本論文では、CA 法により免疫系と HIV の関係を局所的相互作用に単純化したモデルを提案した。我々

はこの相互作用が「スペシャリスト」のヘルパー T 細胞と「ジェネラリスト」の HIV の関係であると仮定し、モデル化の際には HIV の多様性を考慮する必要があるとの考えから、モデルを構成するセルに、4 つの状態とタイプを持たせることで、より現実に近いシミュレーションを標榜した。

決定論的モデルとは異なり、同じパラメータであっても試行により結果が違う 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定性的に一致する。

多様性を考慮した本モデルでは、HIV が局所的な免疫反応を逃れ増殖する振舞いが見られた。この振舞いは、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場合があることを説明するものである。加えて、本モデルは、HIV、Dead セル、ステップ数の増加が多様性の増加にともない起こることを提示している。これらは、多様性を考慮することで得たものであり、既存 CA モデルにはない独創的な点である。

今後、HIV の多様性はどのように発展するのか解析することや、CA パターンについての系統的な考察が残されている。5.3 節で述べた、より現実に近いモデルの構築も必要である。

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, No.3, pp.307–313 (2002).
- 2) Chen, F.: Model of Drug Therapy for HIV Infection using Non-uniform Cellular Automata, Ph.D. Thesis, University of Amsterdam (2002).
- 3) DeBoer, R.J. and Boerlust, M.C.: Diversity and Virulence Thresholds in AIDS, *Proc. National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol.91, No.2, pp.544–548 (1994).
- 4) dos Santos, 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., Brander, C., Tang, Y., Tremblay, C., Colbert, R.A., Addo, M.M., Rosenberg, E.S., Nguyen, T., Allen, R., Trocha, A., Altfeld, M., He, S., Bunce, M., Funkhouser, R., Pelton, S.I., Burchett, S.K., McIntosh, K., Korber, B.T.M. and Walker, B.D.: Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection, *Nature*, Vol.412, No.6844, 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, *Proc. 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).
- 10) Kougias, 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., Anderson, R.M., McLean, A.R., Wolfs, T.F., Goudsmit, J. and May, R.M.: Antigenic Diversity Thresholds and the Development of AIDS, *Science*, Vol.254, No.5034, pp.963–969 (1991).
- 14) Nowak, M.A. and Bangham, C.R.M.: Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses, *Science*, Vol.272, No.5258, pp.74–79 (1996).
- 15) Nowak, M.A. and May, R.M.: Mathematical Biology of HIV Infections: Antigenic Variation and Diversity Thresholds, *Mathematical Biosciences*, Vol.106, No.1, pp.1–21 (1991).
- 16) Nowak, M.A. and McMichael, A.J.: How HIV Defeats the Immune System, *Scientific American*, Vol.273, pp.58–65 (1995).
- 17) 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).
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) Perelson, A.S., Neumann, A.U., Markowitz, M., Leonard, J.M. and Ho, D.D.: HIV-1 Dy-

namics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time, *Science*, Vol.271, No.5255, pp.1582-1586 (1996).

- 21) Ruskin, H.J., Pandey, R.B. and Liu, Y.: Viral load and stochastic mutation in Monte Carlo simulation of HIV, *Physica A*, Vol.311, No.1-2, pp.213-220 (2002).
- 22) 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).
- 23) Stilianakis, N.I., Dietz, K. and Schenzle, D.: Analysis of a Model for the Pathogenesis of AIDS, *Mathematical Biosciences*, Vol.145, No.1, pp.27-46 (1997).
- 24) Stilianakis, N.I., Schenzle, D. and Dietz, K.: On The Antigenic Diversity Threshold Model for AIDS, *Mathematical Biosciences*, Vol.121, pp.235-247 (1994).
- 25) Strain, M.C. and Levine, H.: Comment on "Dynamics of HIV infection: A Cellular Automata Approach", *Physical Review Letters*, Vol.89, No.21, p.219805-1 (2002).
- 26) Strain, M.C., Richman, D.D., Wong, J.K. and Levine, H.: Spatiotemporal Dynamics of HIV Propagation, *Journal of Theoretical Biology*, Vol.218, No.1, pp.85-96 (2002).
- 27) 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).
- 28) Tomé, T. and de Felício, J.R.D.: Probabilistic cellular automaton describing a biological immune system, *Physical Review E*, Vol.53, No.4, pp.3976-3981 (1995).
- 29) 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).
- 30) 石田好輝: 免疫系と HIV の相互作用のダイナミ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).
- 31) 上野川修一: からだと免疫のしくみ, 日本実業出版社 (1996).
- 32) 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).

(平成 17 年 2 月 9 日受付)

(平成 17 年 4 月 18 日再受付)

(平成 17 年 5 月 9 日採録)



上田 浩 (正会員)

2004 年豊橋技術科学大学大学院博士後期課程修了。現在, 東北大学電気通信研究所博士研究員。博士 (工学)。HIV と免疫系の相互作用モデル, 生態系の数理モデルに興味を持つ。電子情報通信学会, 日本数理生物学会各会員



岩谷 幸雄 (正会員)

1993 年東北大学大学院修士課程修了。同年秋田大学鉱山学部助手。2000 年秋田大学工学資源学部講師。2002 年東北大学電気通信研究所助教授。博士 (情報科学)。知能情報通信, パーチャルリアリティ等の研究に従事。電子情報通信学会, 音響学会, IEEE 各会員。



阿部 亨 (正会員)

1990 年東北大学大学院博士後期課程単位取得退学。同年同大学情報処理教育センター助手。1993 年北陸先端科学技術大学院大学情報科学研究科助教授。2001 年東北大学情報シナジーセンター助教授。工学博士。パターン認識, 知識処理の研究に従事。



木下 哲男 (正会員)

1979 年東北大学大学院修士課程修了。同年沖電気工業 (株) 入社。1996 年東北大学電気通信研究所助教授, 2001 年同大学情報シナジーセンター教授。知識工学, エージェント工学, エージェント応用システム等の研究開発に従事。情報処理学会平成元年度研究賞, 同平成 8 年度論文賞, 電子情報通信学会平成 13 年度業績賞等, 受賞。工学博士。電子情報通信学会, 人工知能学会, 日本認知科学会, IEEE, ACM, AAAI 各会員。