

## 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‡

† 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、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ルールに従い状態遷移する。シミュレーションの結果、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わかった。

## A Cellular Automata model for HIV infection with diversity of HIV

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. 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

突然変異する HIV<sup>1</sup> 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 [5, 10]。微分方程式系によるモデルは決定論的であり、初期値とパラメータにより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。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ので [4]、HIV と免疫系の相互作用を CA を用いてモデル化するのは興味深い。

本報告では、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与える影響を考察する。続く 2 節で免疫系と HIV の相互作用について述べる。3 節では既存研究に触れ、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し、5 節でシミュレーション結果をまとめ考察する。最後に、6 節でまとめと今後の課題を述べる。

<sup>1</sup>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 [2]。

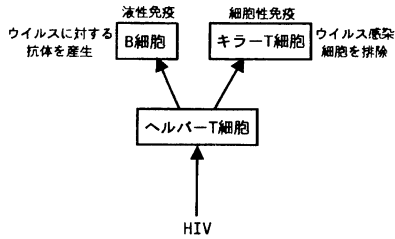


図 1: HIV 感染と免疫反応のしくみ

## 2 免疫系と HIV の相互作用

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。全ての HIV 変異種は非特異的に任意のタイプのヘルパー T 細胞に感染することができるのに対し、免疫細胞は HIV 変異種それぞれに対し、多様な特異的免疫反応を導く T 細胞を持っている。

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 [11]、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 [3]。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。

しかし、1980 年代後半からの後天性免疫不全症候群 (AIDS) の流行は、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示唆している。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。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 発症に至るまでには、数少ないし十数年の潜伏期間が存在する。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意味で興味深い。

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

Pandey らは、免疫系に関する多くの CA モデルを提案しており [7, 6, 8]、2 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 モデルを基にしたブール演算式を使うところに特色がある。

Santos 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に基づき、2 次元 4 状態の CA でリンパ系組織をモデル化している。彼らはこのモデルで初期感染、潜伏期、発症という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 [1]、パラメータに依存するという指摘もある [9]。

CA を用いた HIV 感染モデルは他にも多く提案されているが、HIV の多様性については論じられていない。我々は、HIV の多様性を考慮に入れた CA モデルを提案する。

## 4 提案モデル

提案モデルは、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。

- $HIV[i]$ : 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。初期感染時は  $HIV[0]$  の 1 種類のみである。
- $Virgin[i]$ : 未感染 T 細胞。感染 T 細胞  $Infect[i]$  を除去することができる状態
- $Dead$ : 死滅。何もない状態。
- $Infect[i]$ : 感染 T 細胞。  $Virgin[*]$  (任意の未感染 T 細胞) 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。また、それぞれの任意のタイプを  $HIV[*]$ ,  $Virgin[*]$ ,  $Infect[*]$  で表す。

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  $Virgin[0]$ ,  $Virgin[1]$ , ...,  $Virgin[T_{max} - 1]$  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、次のようにムーア近傍のセルの影響を受ける。ムーア近傍とは、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。

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。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 の移動を意味している。

## 5 シミュレーション結果と考察

シミュレーション条件は以下の通りである。

- 格子空間:  $10 \times 10 \sim 110 \times 110$
- 初期配置:  $pHIV = 0.05$
- 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  $T_{max}(1 \sim 34)$  に対して 1000 回。

図2, 3にシミュレーション終了時の各セルの存在率、終了までのステップ数の平均値と  $T_{max}$  の関係を示す(セルの存在率とは、セル数を格子空間の大きさで割ったものである)。  $T_{max}$  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セル存在率について注目すると、 $T_{max}$ が4未満の場合は HIV はいつも全滅しているのに対し、4以上になると HIV 存在率が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

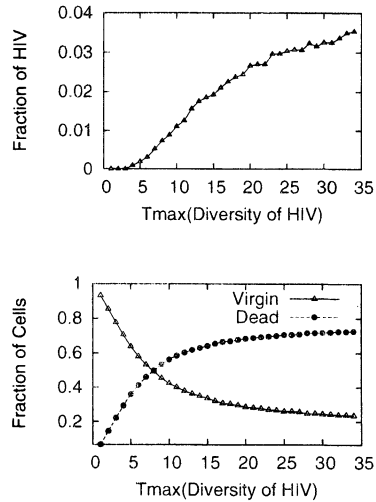


図2: (上)HIVセル, (下) $Virgin$ セル,  $Dead$ セル存在率と HIV 多様性の関係

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、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 CA 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。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2~3は1000回、様々な格子空間の大きさにおける全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を抑え込むか）は試行ごとに異なる。図4~5に、 $T_{max} = 24, pHIV = 0.05$ 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4右)は  $Infect$ セルが目立つのに対し、図5左では  $Virgin$ セルに比べ HIVセルは少なく、潜伏期間に対応する状態であると考えられる。同様に、図5右は  $Virgin$ 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。

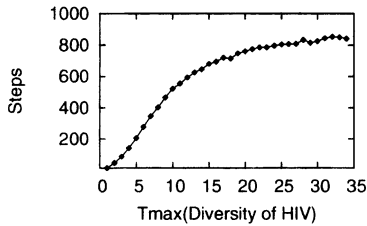


図 3: シミュレーション終了時のステップ数と HIV 多様性の関係

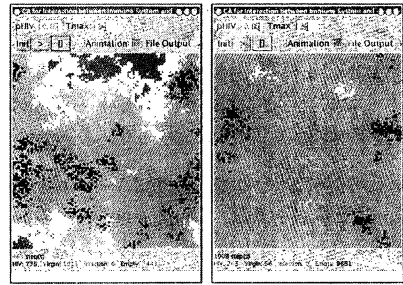


図 5: CA 状態のスナップショット 2

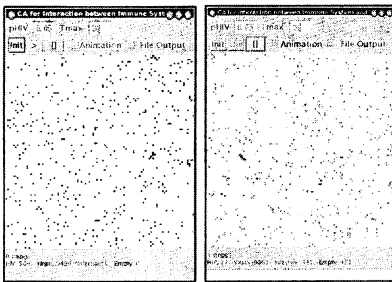


図 4: CA 状態のスナップショット 1

## 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一致するものである。

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事が示された。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 パターンの系統的な考察が残されている。

## 参考文献

- [1] 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).
- [2] Goulder, P. J. R., et al.: Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection, *Nature*, Vol. 412, pp. 334-338 (2001).
- [3] 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).
- [4] Jerne, N. K.: The Immune System, *Scientific American*, Vol. 229, No. 1, pp. 52-60 (1973).
- [5] Mclean, A. R.: The balance of power between HIV and the immune system, *Trends in Microbiology*, Vol. 1, pp. 9-13 (1993).
- [6] 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).
- [7] 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).
- [8] 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).
- [9] 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).
- [10] 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).
- [11] 矢田純一: 免疫 からだを護る不思議なしくみ (第 2 版), 東京化学同人 (1995).