

# 体内感染システムの動特性モデリングと安定性解析

学籍番号：90187138 大塚研究室 外尾祥悟

## 1 はじめに

数理モデルを構築することにより、多数の因子が複雑に絡み合った感染システムを的確に理解することができる。そこで本研究では、人間や動物などの体内で病原体による病気の感染がどのように進むかについてマラリアを例にして、数理モデルを構築し安定性解析を行う。

なおマラリアとは、蚊によって媒介されるマラリア原虫が引き起こす疾患の名称であり、毎年数百万人もの死亡者が出ている。症状として 48~72 時間ごとの定期的な発熱が特徴的である。また原虫は、ヒトの肝細胞や赤血球の中で自身の形態を多様に変化させることで免疫による攻撃を免れる。今回提案したモデルは、原虫が赤血球を住処とするステージにおけるモデルとなっている。

## 2 モデルの構築と定性的安定性解析

本研究では、元となる基本的なモデルから必要に応じて以下の手順でモデルを発展させた。

1. 総合的な免疫機能の基本モデルへの追加。
2. 免疫機能の役割の相違に基づく分割。
3. 値が小さいため無視していた要素のモデルへの再導入。
4. マラリアに特徴的な要素の追加。
5. 細胞への病原体の感染確率の変動性の考慮。
6. 細胞分裂による細胞の増殖の考慮。
7. 免疫機能への Hill の式の導入。

ここでは現時点での最終的なモデルとして、上記に基づいた以下の Hill 免疫モデルを提案する。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx + P(x) - \beta'xp \\ \frac{dy}{dt} &= \beta'xp - ay - \nu yz' \\ \frac{dp}{dt} &= ar y - bp - \beta'xp - \mu pz \\ \frac{dz}{dt} &= H(p, z) - cz \\ \frac{dz'}{dt} &= M(y, z') - c'z' \end{aligned} \quad (1)$$

$$P(x) = hx\left(1 - \frac{x}{L}\right), H(p, z) = mz\theta_p(p), M(y, z') = nz'\theta_y(y),$$

$$\theta_p(p) = \frac{(\gamma p)^\psi}{K_1 + (\gamma p)^\psi}, \theta_y(y) = \frac{(\epsilon y)^\omega}{K_2 + (\epsilon y)^\omega}$$

ここで、未感染細胞が生産される割合を  $\lambda$  [10<sup>11</sup> 個/人・日]、未感染細胞の死亡率を  $d$  [/日]、感染率を  $\beta$ 、感染細胞の死亡率を  $a$  [/日]、感染細胞が崩壊するときに出す病原体の数を  $r$  [個]、病原体の死亡率を  $b$  [/日] とする。ただし、ここでは感染率は病原体量に比例して増加するものとし、 $\beta' = \beta(1 + \eta p)$  を感染率としている ( $\eta$  は比例定数)。液性免疫の強さ<sup>1</sup>  $z$  (または細胞性免疫の強さ<sup>2</sup>  $z'$ ) [10<sup>11</sup> 個/人] については病原体 (または感染細胞) による刺激で増大し、一定の割合  $c$  ( $c'$ ) で減衰するとする。また、病原体 (または感染細胞) からの刺激による免疫の強さの増加率は、病原体 (感染細胞) 密度に関する Hill 関数  $\theta_p(p)$  (または  $\theta_y(y)$ ) に比例するとする (比例定数を  $n$  (または  $m$ ) とする)。さらに、病原体は免疫の強さに比例して除去されるとする (この除去率を  $\mu$  (または  $\nu$ ) とする)。加えて、 $P(x)$  は細胞分裂による増殖項、 $K_1, K_2$  は飽和定数、 $\psi, \omega$

<sup>1</sup>抗体の数であるとしている。

<sup>2</sup>細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の数であるとしている。

は Hill 係数、 $\gamma, \epsilon$  はそれぞれ  $p, y$  の影響力を反映するパラメータであるとする。

今回、免疫の効果を用いて Hill の式を用いてモデル化した理由は、免疫反応に対する抗原<sup>3</sup>の影響が、Hill の式に特徴的なシグモイド曲線に沿って増大する現象が、現実的な免疫反応により近くなることが想定できるからである。

Hill 免疫モデルの元となるモデルについて線形近似を行い、フルビッツの安定判別法によりその安定性を解析した。結果として、解軌道が常に安定であるという保証はできないが、用いるパラメータの値によっては安定となる領域が存在することがわかった。今回解析に用いたパラメータはマラリア感染における値となっている。

## 3 マラリア感染におけるシミュレーション解析

マラリアのパラメータ値におけるシミュレーション結果の一例 ( $\psi = \omega = \gamma = \epsilon = 1, K_1 = K_2 = 300$ ) を示す。

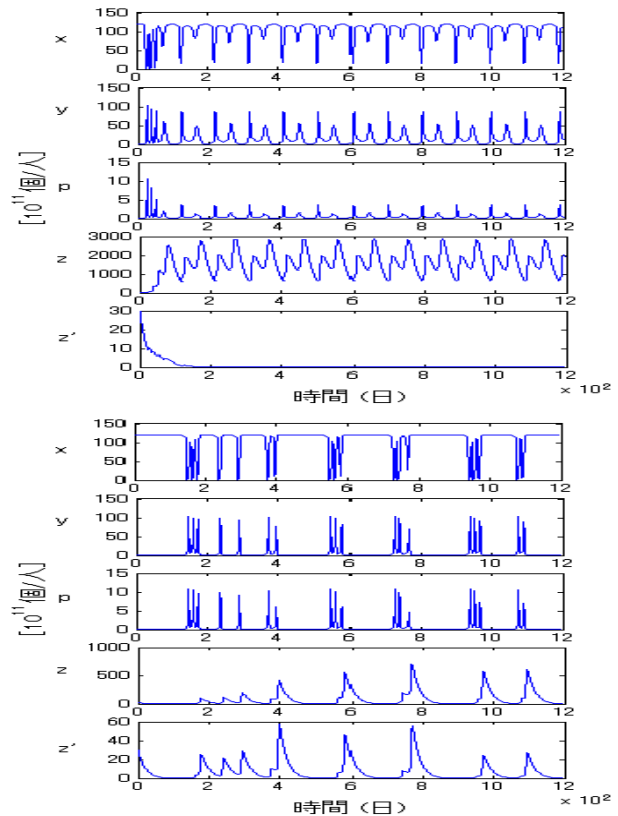


Fig. 1: Hill 免疫モデルにおけるシミュレーション結果 (上:  $n = 0.5, m = 30, \beta = 0.1$ , 下:  $n = 3, m = 30, \beta = 0.05$ )

結果として、現段階では周期が現実と離れているものの、マラリアに特徴的な周期的な発熱と同様の感染細胞および病原体 (原虫) の増殖を示した。Fig. 1(上) は免疫抗体応答における初期応答と二次応答の関係を表しており、Fig. 1(下) は熱帯熱マラリアに特徴的なランダムな周期性をよく表していると考えられる。

## 4 おわりに

本研究では、体内感染における動特性解析のためのモデルを構築し、その妥当性を検討した。今後はさらにモデルを厳密にするとともに、マラリア以外の感染症に関するモデル構築や罹患者への薬剤投与による病原体の増殖の制御などをモデル化する方針である。

<sup>3</sup>免疫反応を引き起こさせる物質