

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	吉戸 香奈
論文題目	数理モデリングを用いた予測符号化に基づく免疫記憶形成によって実現される抗原の有害/無害識別メカニズムの解明		
(論文内容の要旨)			
<p>免疫系は、抗原の危険性に応じて適切な応答を誘導することで、生命の維持に寄与している。例えば、病原体などの有害な抗原に対しては、強い応答を誘導することで、その抗原を排除する。一方で、食物や自己抗原などの無害な抗原に対しては、強い応答を誘導しないことで、アレルギーや自己免疫疾患で見られるような不必要な炎症を防いでいる。さらに、アレルギー発症時には、突然、無害な抗原に対して強い応答が誘導される一方、アレルギー免疫療法によって、再び、その抗原に対する応答が弱まるなど、抗原に対する応答は、抗原に対する暴露の記憶に基づいて時間とともに変化することが知られている。このように、免疫系が、抗原の危険性、および、その抗原暴露の記憶に応じて適切な応答を引き起こすことは明らかであるが、そのメカニズムには不明の点が多い。</p> <p>そこで、本論文は、これを明らかにするために、T 細胞の集団動態によって免疫応答を記述する数理モデルを構築した。さらに、免疫系を、次の抗原の入力とそれに続く免疫応答を予測する学習システムと見なし、予測と観測の間の予測誤差に基づいて予測を更新するという予測符号化に基づく免疫記憶形成をモデルに導入した。本論文では、この数理モデルのシミュレーションにより、抗原濃度とその入力速度に応じて誘導される応答の強度が変化することを示し、抗原濃度とその入力速度に基づく抗原の有害/無害識別の存在を示唆した。また、この数理モデルは、アレルギーの発症、および、アレルギー免疫療法で見られる同一の抗原に対する識別の変化を再現した。これらの結果から、免疫系は、初めて経験する抗原に対しては、抗原の濃度とその入力速度に基づいて有害な抗原と無害な抗原を識別し、さらに、予測符号化に基づく免疫記憶形成によって、これまで経験した抗原の履歴に基づく識別の変化を実現することが示唆された。また、T 細胞の活性化様式が抗原の有害/無害識別に与える影響も調べることで、1 細胞レベルの応答特性の違いがアレルギー免疫療法の治療効果の持続性、すなわち、抗原履歴依存的な有害/無害識別の長期的変化に影響を与えることも示した。この結果から、1 細胞レベルの応答特性の違いが、抗原の種類や個人の間での応答の違いを規定している可能性が示唆された。本論文は、学習システムに基づくモデルによって、免疫系が多様な抗原入力に対して各抗原に応じた免疫応答を誘導するための統一的なメカニズムの存在を提唱する最初の研究である。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

免疫系は、生体を外敵から守る防御システムである。例えば、細菌やウイルスが体内に侵入すると免疫系はそれを検知し、その外敵を排除するための免疫応答を誘導する。しかしながら、生物は、生体にとって危険ではない物質にも常に曝されており、このような無害な物質に対して同様の免疫応答を誘導すると生体へダメージを与えることとなる。したがって、免疫系は、体内に侵入する物質(抗原)のそれぞれに対し、適切な強度の免疫応答を誘導することで有害な抗原のみを排除していると考えられるが、これを実現するメカニズムについては不明の点が多い。

本研究において申請者は、体内に侵入した抗原に対して、適切な強度の免疫応答を誘導するメカニズムを明らかにするために、T細胞の集団動態を記述する数理モデルを構築した。さらに、免疫系を学習システムとして捉えることで、予測符号化に基づく免疫記憶形成を本モデルに導入した。

本数理モデルのシミュレーションにより、入力された抗原の濃度および入力速度によって、その免疫応答の強度が変化することを示した。また、申請者は本数理モデルを用いて、アレルギーの発症やアレルゲン免疫療法(減感作療法)の効果を再現することにも成功した。この結果は、抗原に暴露された記憶に依存した有害/無害識別が、予測符号化に基づく免疫記憶形成によって実現されることを示唆するものである。また、1細胞レベルの応答特性の違いが、抗原の有害/無害識別の長期的変化に影響を与えることも示した。本研究の結果は、抗原の濃度および入力速度が引き起こす免疫応答の多様性を生み出す統一的なメカニズムの存在を示唆するものであると考えられる。

申請者は今後の研究の方針として、免疫応答の場の状態を考慮する数理モデルへと拡張することで、より様々な免疫応答やそれによって実現される抗原の有害/無害識別についての議論へと発展させることを挙げた。実際、特定の抗原の入力によって誘導される免疫細胞から分泌されるサイトカインは、周囲にある別の免疫細胞の分化や増殖にも影響するため、このようなサイトカインがつくる場の状態が様々な抗原に対する免疫応答を規定する可能性がある。申請者は、この議論を可能にするため、実際に、本論文で構築した単一抗原に対する免疫応答を記述する数理モデルから複数抗原に対する免疫応答を記述する数理モデルへの拡張を検討しており、免疫系による抗原の有害/無害識別メカニズムについて、さらに生物学的に妥当な議論および理解が可能となることが期待される。したがって、申請者による本研究は、「各抗原に応じた免疫応答の誘導」という免疫系の最も重要な性質に関する従来の理解を拡張し、新しい研究の道を開くものであると評価される。

以上のように、本論文は申請者の免疫学と数理モデリングにおける優れた研究能力と生命科学の理解・発展に寄与する新しい知見とが示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。更に、令和6年1月31日に、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)