

免疫ネットワークシステムにおける自然寛容の動的実現¹

東京大学大学院 総合文化研究科 原田 耕治²

1 序

一般に免疫反応 (抗原-抗体反応) は、強く特異的な相互作用としてよく知られている。これに対して Wedemayer らは、抗体の抗原結合部位は元々、抗原に対して弱く非特異的な相互作用を行うように遺伝的にコードされており、抗原特異的な相互作用とは、抗原結合部位に頻繁に起こる突然変異を通して結果的に生み出される特徴であることを示した [1]。

この実験結果を踏まえて本論では、イエルネのイデオタイプネットワーク仮説 [2] に基づき、突然変異による特異性進化を考慮した新しい力学モデルを紹介する。さらに、抗原との特異的-非特異的免疫反応の動的側面を、力学的、構造的視点から議論する。

ここでは抗原のダイナミクスに関して、二つの異なる状況下での計算機実験を行う。

初めに、定常的な抗原刺激に対する免疫反応を議論する。これは生体内の自己抗原をモデル化しており、この場合、抗原に対する特異的反応と非特異的反応が、力学的、ネットワーク構造的に異なった状態として実現できることが示される。さらにこの結果から、自己抗原に対する免疫反応を回避するための力学的、構造的特徴を抽出する。

次に、外からの抗原投与に対する免疫反応を議論する。ここで投与される抗原のダイナミクスは、自己増殖をせず、単に抗原-抗体反応によって除去される単純なものを考える。

主な結果としては、抗原特異的反応を起こす抗原量には下限があり、その閾値を利用することで動的に免疫記憶を蓄えられることが示される。

ここで免疫記憶とは一度投与した抗原と同じものがある期間において、再び投与することで前回より強い免疫反応を引き起こせる現象をいう。

2 特異性進化モデル

特異性進化のダイナミクスについて紹介する前に、私のモデルの基本となるイデオタイプネットワーク仮説を紹介する。

このネットワークの構成要素はイデオタイプと呼ばれ、B リンパ球の抗体分子を抽象化したものである。イデオタイプは他のイデオタイプから認識される部位としてのイデオトープ

¹この原稿は、複雑系6研究会報告である。

²E-mail: harada@sacral.c.u-tokyo.ac.jp

と、他のイデオタイプを認識する部位としてのパラトープからなる。またそれらは形の多様性を持つ。

今、あるBリンパ球のイデオトープが他のリンパ球上のパラトープによって認識されたとすると、認識されたBリンパ球は不活性化され、一方、認識したリンパ球は活性化される。

このことは、タイプ k パラトープとタイプ j イデオトープを持つイデオタイプのクローンサイズを $x_{k,j}^n$ とすると、以下の式で表現される。

$$x_{k,j}^{n+1} = x_{k,j}^n + \sum_p \sum_q b_{q,k} x_{p,q}^n x_{k,j}^n - \alpha \sum_p \sum_q b_{j,p} x_{k,j}^n x_{p,q}^n - dx_{k,j}^n + s, \quad (1)$$

イデオトープ、パラトープそれぞれの形空間 [3] に於いて、形の似通ったものに近い番号を与え、さらにイデオトープ、パラトープが同じ番号を持つ時、それらの形の関係は相補的であるとする。

これらを踏まえ、 i イデオトープ- j パラトープ間相互作用の強さ $b_{i,j}$ は $\frac{1}{\sigma} e^{-\frac{|i-j|}{\sigma}}$ で与えられる。ここで分散パラメータ σ は相互作用の特異性の度合と反応の強さを決めている。最も単純な場合として、このパラメータを2の中で表現し ($\sigma_m = 2^{M-m}$)、特異性値を表す新たな変数 m を導入する。特に $m = M$ の時に、最も強く特異的な相互作用を行う。

次に、特異性 m の進化を記述する式を以下に示す。

$$x_{k,j,m}^{n+1} = (1 - \mu') x_{k,j,m}^n + \mu'/2 \sum_{m'=m-1, m+1} x_{k,j,m'}^n + s_{m=1}, \quad (2)$$

そこで、 μ' は特異性に関する突然変異率を表しており、ソースタームは最も低い特異性値を持つイデオタイプに対してのみ与える。

これらの式を組み合わせたものが、特異性の進化を考慮したイデオタイプネットワークモデルを構成する。今回の計算機実験では、異なる五種類のイデオトープとパラトープを用意し、それぞれに0から4までの番号をつける。特異性値としては五段階 ($M=5$) 用意した。

3 抗原特異的-非特異的反応の力学的特徴

この章では、定常的な抗原刺激に対する免疫応答を力学的な側面から解析する。そこでまず結合部位 k を持った定常的な抗原刺激を表す式 $A_k b_{k,j} x_{i,j,m}$ を上の式に加える。

今回の計算機実験はタイプ4の抗原に対して行うが、イデオトープ、パラトープ空間は周期的境界条件を採用しているため、この後の計算結果は抗原タイプに依存しない。

図1では、タイプ4の抗原濃度をパラメータとした時、その抗原に相補的なタイプ4パラトープを持つあらゆるイデオタイプに関する1万ステップでの平均特異性値を示している。また図2は、図1に対応した最大リヤプノフ数である。

図1から抗原濃度(約9.5)を閾値として、特異性値の不連続な上下動が見られる。また図1、2を比較してわかる特徴的なことは、抗原量が約9.5から13.5ぐらいの間で、抗原刺激に対して特異的反応を起こさない、すなわち寛容なカオス状態(タイプ1と呼ぶ)と、特異反応を起こしてい

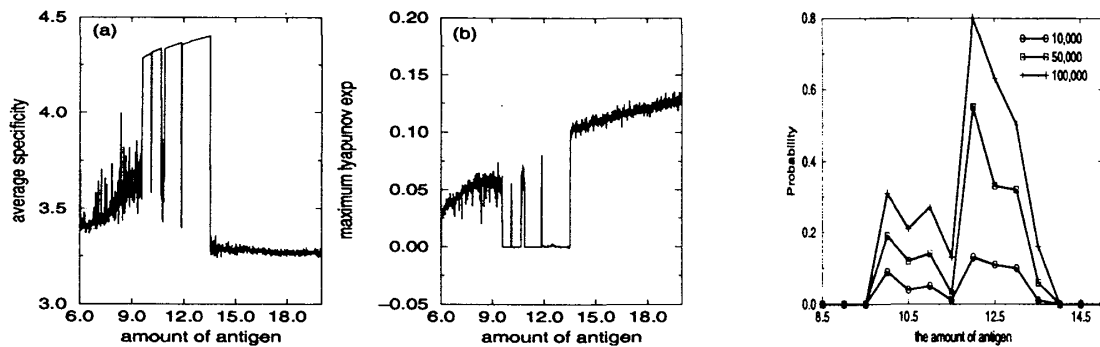


図1 抗原濃度に対する特異性の変化 図2 抗原濃度に対する最大リヤプノフ数の変化
 図3 あるステップ数 ($10^4, 5.0 \times 10^4, 10^5$) で、タイプ1 状態から2へ遷移する割合

る安定固定点(タイプ2と呼ぶ)の状態が共存していることである。さらに興味深いのは、抗原量が13.5以上では、強いカオスを示し、完全に抗原特異反応が抑制されていることである。特にこの抗原量領域が、自己寛容と関係していると思われる。

図1での特異性値の不連続な上下動は、抗原刺激に対して寛容なタイプ1状態が純粋なアトラクターではなく、超過渡状態であることを示している。超過渡状態は、高次元系でよくみられその主な特徴は、非常に長い時間その状態に滞在した後、別のアトラクターへ遷移する点である[4]。この特徴を調べるために、図3では各抗原濃度に対して、イディオタイプに関するランダムに選んだ100サンプルの初期条件からダイナミクスを動かしたとき、ある観測時間の中に、どの程度の割合の初期条件が、タイプ1状態からタイプ2状態へ移れるかを計算した。

この図から、観測時間をより長くとることで、タイプ1からタイプ2への遷移確率があらゆる抗原量で常に上昇することが観測される。このことはいうまでもなくタイプ1状態が過渡状態であることを意味している。

さらに実用的な面から言えば、抗原投与後、どのくらいの速さで抗原特異的反応が現われるかを議論することには意味がある。

今、抗原特異的反応を起こすのにかかる時間を1万ステップ以下とすると、この図から特異反応を起こす可能性は、ほんの12パーセント以下である。このことから、カオス超過渡状態は抗原特異的な免疫反応を抑制する性質を持つと結論付けられる。

4 抗原特異的-非特異的反応のネットワーク構造上の特徴

この章では、ネットワーク構造、またそのネットワークを構成しているイディオタイプの特異性値から、抗原特異的-非特異的反応を特徴付けてみたい。

まず、図4に抗原に対して特異的な状態(図4 a)と、非特異的な状態(図4 b)のネットワークトポロジーを示す。

まず気づくことは、抗原に対して非特異的(寛容)な状態は特異的な状態に比べて、自由度の高

いネットワークによって生み出されている点である。逆に抗原特異的な状態は、主に抗原刺激によって生み出されていることも分かる。

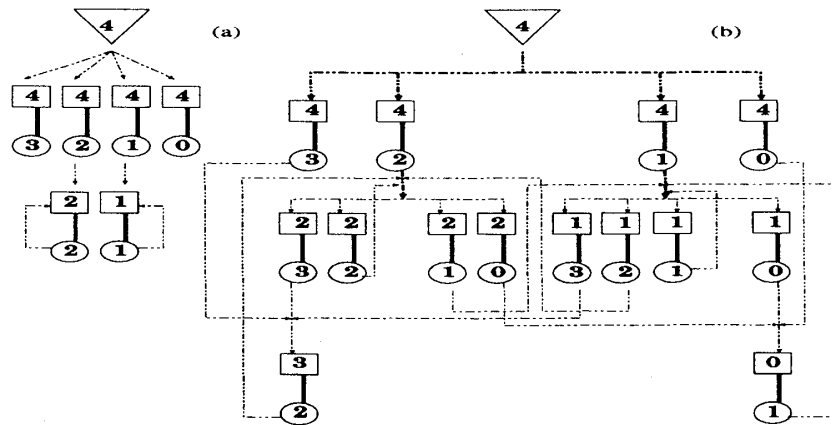


図4 抗原特異的な状態と非特異的な状態でのネットワークポロジ。△記号は抗原、□記号はパラトープ、○記号はイデオトープを表現している。各記号内の数字はタイプを示す。矢印は刺激の向きを示す。

さらにこの図の中に現われる個々のイデオタイプの特異性値を計算した。具体的に特異性値は示さないが、その結果、抗原刺激に寛容な状態では、特異的な状態と比較して全体的に特異性値が低く保たれていることがわかった。このことは寛容状態のネットワークが対一というより、多対多的で複雑な刺激反応関係によって維持されていることを意味する。

まとめると、抗原特異的な状態は、抗原刺激を抗原認識パラトープを持つイデオタイプのみにより局所化することによって生成、維持されており、逆に抗原刺激に寛容な状態では、大きく、互いに密に反応するネットワークを形成することで、系全体に抗原刺激を分散し弱めることを可能にし、その結果、抗原特異反応が起こるのを抑えている。

Stewartらは、自己免疫病に関する研究から、体内抗原に対する寛容は、イデオタイプ間の結合が密なほど、より安定に維持されるはずであることを示した。これは、私の得た結果を支持している [5]。

5 免疫記憶の動的実現

この章では、免疫システムが投与された抗原を如何に動的に記憶し、その後の抗原投与に対して、強い免疫反応を引き起こすのかを議論する。

タイプ i 抗原濃度は以下の式によって時間発展するとする。

$$A_i^{n+1} = (1 + \beta)A_i^n - \sum_{k,j,m} b_{i,j,m} x_{k,j,m}^n A_i^n, \quad (3)$$

今回はまず $\beta=0$ 、つまり自己増殖のない抗原ダイナミクスの場合について議論する。

図5 (a) は、1.8 unit のタイプ 0 の抗原を二度 (500, 3000 steps) にわたって、投与したときの、抗原特異的イデオタイプの濃度の時間発展を示している。同様に図5 (b) は、投与抗原の濃度

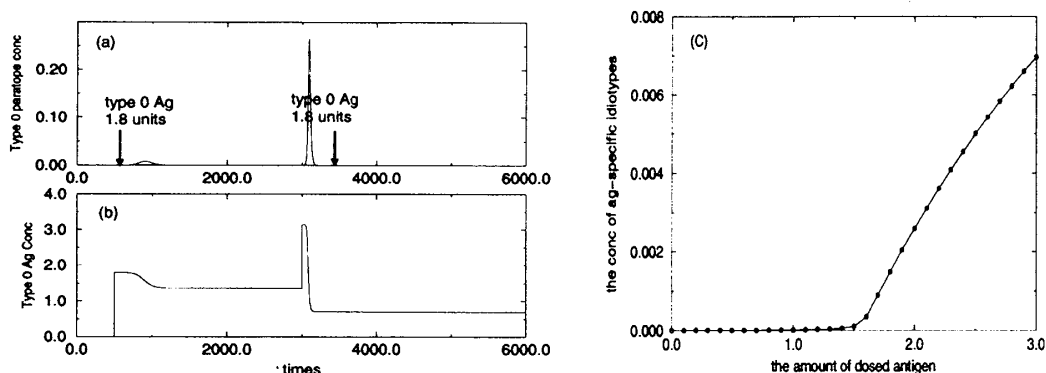


図5: a) 二度にわたる抗原投与による抗原特異的抗体濃度の時間発展 b) 投与抗原濃度の時間発展 c) 投与抗原量に対する抗原特異的抗体の生成量

の時間発展を示している。

興味深い点は、図5 (a) で同じ量の抗原を投与しているにもかかわらず、二度目の投与では一度目と比べて非常に強い免疫反応が起こっていることである。これは一度目の投与がシステムに免疫記憶を残し、それが元で二度目の投与では強い反応を誘導できていると考えられる。では、記憶は如何にして残るのか？

それを理解するために抗原投与量に対する抗原特異的抗体の生成量を図5 (c) にプロットした。この図から、約 1.6 unit 以下の抗原投与に対しては抗原特異的な免疫反応はほとんど起こらない。つまり、投与抗原はほとんど除去されないということである。このことから投与した 1.8unit の抗原は図5 (b) からわかるように投与後、数千ステップにわたってほとんど除去されず、システム内に保存され、それが記憶としてシステム内に残る。これが抗原特異的抗体を励起した状態に引き上げるため、次の抗原投与の際、強い免疫反応を引き起こすきっかけとなるわけである。

このように抗原が免疫系によって完全に除去されずに残り、その残された抗原によって動的に免疫記憶が維持される現象は、G.Gray らの実験において確認されており、今回得られた結果もこれを支持する [6]。

さらに免疫記憶が、他に備えるべき性質として記憶の再帰性と独立性が上げられだろう。記憶の再帰性とは、初期抗原投与により蓄えられた記憶が、その後の繰り返される同一抗原投与に対して壊されることなく、つねに強い免疫反応を引き出せることをいい、また記憶の独立性とは、初期抗原投与後、異なる抗原投与によって初期記憶が壊されることなく維持されることをいう。つまりこれらの性質は記憶の安定性と関係する。

この問題を調べるための二つの実験を行った。

まず、記憶の再帰性を調べるために、500step でタイプ 0 抗原を 1.8 unit 投与した後、同一同量抗原を 3000steps おきに五回投与した。その時の抗原特異的抗体量の時間発展を図6 a に示す。また抗原量の時間発展を図6 b に示す。

結果的には、図6 a より、初期抗原投与によって蓄えられた記憶は、その後の同一抗原投与の

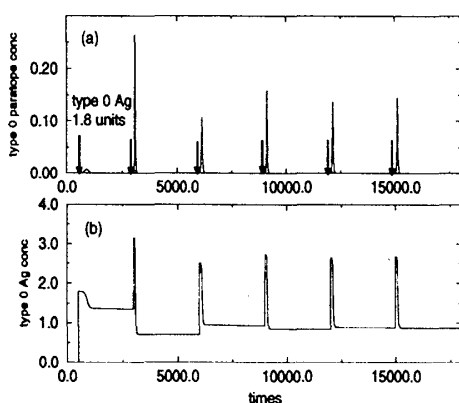


図6 記憶の再帰性

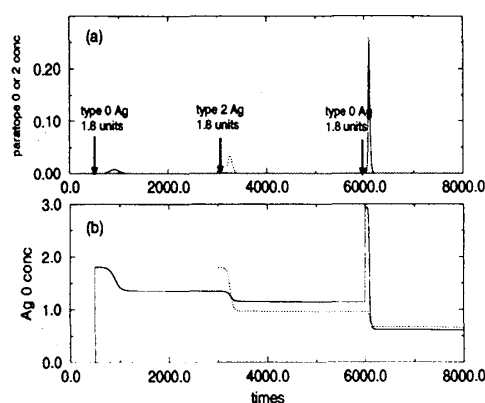


図7 記憶の独立性

繰り返しに対して強い免疫反応を引き出せることから、安定に保たれることがわかる。

さらに記憶の独立性を調べるために、前と同様 500 step でタイプ0抗原を 1.8 units 投与した後、3000 step で初期投与抗原と異なるタイプ2抗原を 1.8 unit 投与し、再び 6000 step でタイプ0抗原を 1.8 unit 投与した。

その時のタイプ0抗原特異的抗体量(黒線)とタイプ2抗原特異的抗体量(赤線)の時間発展を図7 a に示す。またそれぞれの抗原量の時間発展を図7 b に示す。

図7 a より、途中で初期投与に使われた抗原と異なるタイプの抗原投与(タイプ2)があったとしても、その後、初期投与抗原と同じ抗原の投与により強い免疫反応を引き出せることから、初期投与で蓄えられた記憶は安定に保たれていることがわかる。

すなわち、記憶の再帰性と独立性はこの系では実現されている。

6 結び

本研究で、私は新しく特異性進化のメタダイナミクスを取り入れたイデオタイプネットワークモデルを提案し、このモデルを通して、免疫システムが備えるべきいくつかの機能が、どのようなメカニズムから生み出されているのかを力学的側面から議論した。

最初の問題は、”免疫系がどのように自己抗原に対する寛容を動的に生成維持することが可能か” というもので、これは自己免疫病が何故起こらないかという疑問と関係している。

私は、これに対する答えとして、寛容状態を生成、維持するには、抗原刺激を拡散しやすくさせればよく、それには自由度の高い、互いに密な相互作用を行うネットワークを形成することが必要であることを示した。

また、私は寛容状態が常にカオス振動と共に観測されることを示した。Varela らも、マウス実験 [7] において、寛容状態におけるカオス振動を発見しており、カオスが寛容状態の生成維持になんらかの役割を持っていることが想像できる。

次に議論したことは、”免疫系がどのように投与した抗原を記憶するのか” というものであった。

これに対し私は、まず抗原特異的反応を引き出すためには、ある量以上の抗原投与が必要であ

るということを示し、さらにこの閾値以下の量の抗原を前もって投与することで、この抗原に対する記憶が作られることを示した。また、ここで現われた抗原量に対する閾値は、最も特異性の低い抗体を励起するのに必要な刺激の強さとして決まっていると思われる。

本研究での主な結果は、私が新たに導入した、特異性の度合をコントロールするメタダイナミクスによって引き出されている。またここで私が行ったように、さまざまな免疫機能を力学的な視点から特徴づけることは今後ますます重要になるとと思われる [8]。

参考文献

- [1] Wedemayer,G.J., et al.; Science.**276** (1997) 1665–1669
- [2] Jerne,N.K.; Ann.Immunol.**125C** (1974) 373–389
- [3] Segel,L.A., Perelson,A.S.; Theoretical Immunology edited by Perelson,A.S. Addison-Wesley Pub.Company (1987) 321-344
- [4] Kaneko,K. Phys.Lett.**149 A** (1990) 105–112
- [5] Stewart,J. et al.; J.Autoimmune.**2** (1989) 15–23
- [6] David,G. and Skarvall,H.; Nature.**336** (1988) 70–73
- [7] Varela,F. et al.; Proc.Natl.Acad.Sci.USA.**88** (1991) 5917–5921
- [8] Harada,K., Ikegami,T.; submitted to J.theol.Biol (1998)