

40. 免疫系における

Phase · Selection

東京大 物理 池上 高志

□ 研究の目的

免疫系は、神経系、酵素系 同様 環境に適応して 系の状態や構造を変化させ、知的機能—記憶・パターン認識・制御etc—を達成しうるシステムである。これらの機能は、化学反応の複雑なネットワークの振舞として理解できるはずである。計算機上でネットワーク・モデルをシミュレートし、その様な還元論的な見方が どの程度可能かを追求する。

□ 免疫系の簡単なレビュー

免疫系内の反応プロセスは主に3つに分けて考える事ができる。 1) マクロファージが侵入した物質を探知し、その侵入物のタイプ(抗原)を他の細胞に伝える。 2) 侵入した抗原に相補的に結合することの出来る分子が分泌され、抗原と結合する。そのような分子を抗体分子と呼ぶ。 3) 補体タンパク系が、抗体によって結合された抗原のみを破壊する。

上の3つのプロセスは、T・B、2種類のリンパ球によって非常にうまく調節されている。この調節機能の発現は、抗体分子同様リンパ球上のレセプター(Bリンパ球の場合は表面の抗体分子)が他の細胞や分子を特異的に認識出来るということに大きくよっている。

免疫系はこれらの反応プロセスの結果として、自己と非自己を区別したり、一度侵入した外部抗原を記憶することができる。特にこの免疫記憶はその抗原に反応する抗体を分泌するBリンパ球が一部 記憶細胞として数年に渡って生き残るためといわれている。しかし一般に免疫記憶が一生つづくことや、同じ抗原の再侵入に対し より強く結合できる抗体が分泌されることを考えると記憶のメカニズムはもっと複雑であると思われる。

ところで、これらのリンパ球や抗体分子は、外部抗原に対して特異的に反応できるだけでなく、系の内部に対して抗原として働きうるという説が Jerne (73) によって提出された。彼の説にしたがえば、外部抗原に対する免疫応答は1つのタイプの抗体の産出を誘引するだけでなく カスケード的に他の抗体の産出を促すことになる。さらにいえば免疫系は外部からの刺激がなくとも ひとつの抗体が他の抗体を刺激して自発的に反応を起こしている多・抗体ネットワークということができる。

ここでの研究の目的は、イエルネのネットワーク説に基づいた免疫系をシミュレートすることである。

□ 今までのモデル・アプローチとの比較

イエルネ がネットワーク説をだして以来、理論サイドのアプローチがなされてきた。初期のモデル(Richter (75), Hiernaux (77))は、免疫系の知的機能をイエルネ説でい

かに説明するかにあった。例えば、一度侵入した抗原を記憶する『免疫記憶』や、低濃度でくりかえし侵入したり（LZT）、一度に大量に侵入した（HZT）抗原に対しては攻撃しなくなる『免疫寛容』などをである。後者は負の記憶ともよばれる。

ここで1次元的な抗体の列（AがBを刺激し、増えたBはAを抑制する。BはCを刺激し．．）を考える。もしBがCを刺激する域値に達しなければBは高いレベルにあがったままでAは抑制されっぱなしとなる。このためAが認識する抗原がはいってきてもAは反応することができない。これがひとつのLZTの解釈である。同様にHZTは抗体CのLZTとして解釈できる。この状況は双安定な非線形微分方程式を1次元的にカップルさせるとことによって実際にシミュレートする事ができる。必要な条件は高い方の安定な解が次の抗体を刺激するしきい値より低いことである。しかし、このことが生理学的に確認されたという話はきかないし、たとえばAとCを同時にLZTにするにはどうするか、Bが反応する抗原をいれるとAに対するLZTはなくなるだろうか、などを考えると実際の免疫系の機構としてかたすぎるように思える。

抗体の列がループをなす場合には系の周期的ふるまいが予想される。実験的にも周期的ふるまいはかなり以前から確認されている。(Weigle(75), Illiernaux(82) etc. more than 10 experiments) ここでいう周期的ふるまいとは、はじめに注入した抗原に反応する抗体が、周期的に出現するというものである。この現象はGrossman(80)によってtime delayのはいった式をつないだもの（ただしネットワークではなく、ひとつのリンパ球を表す3変数系）で解析されている。3変数は、そのリンパ球の各々 静止、刺激、プラズマ細胞 状態にある濃度を表している。プラズマ細胞とは抗体を産出するに至った状態をいう。但し、この振動している抗体を認識する抗体(anti-idiotope)が Out of Phase で振動する報告(Kelsoe(79))もあり、ネットワーク説を裏付けているととれる。

Farmer(86)らは1次元的ではなく曖昧にすべての抗体と認識しあうネットワークを考えていて面白いが、モデル自体はスフェリカル・スピングラスのダイナミカル版というところで、シミュレーションの結果はない。最近Hoffmann(85,86)は、免疫系にもとづく神経系のモデルというのを提唱しているが、これは双安定な非線形微分方程式を分子場的につないだものでうまく初期状態をえらぶことにより、インプット-アウトプットの組を学習させることができる。シナプスの可塑性をいれなくても学習できる事がうりものの。

われわれのモデルは いままでのモデルに対し サイコロをふってシミュレートする事に加え、次の2点を考慮している。

I) しきい値ダイナミクスに従うのは単体の抗体の濃度ではなく「抗体と抗原の複合体の濃度」である。

II) 複合体と単体の抗体との反応を考慮することで、1次元ネットワークから始めても複合体を介して反応のレンジがひろがる。

この2点は以下にみる様にモデルの振る舞いにおいてエッセンシャルと思われる。

□ モデルの記述

イエルネ説のポイントは 各抗体・リンパ球が特異的に他を認識すると同時に認識され

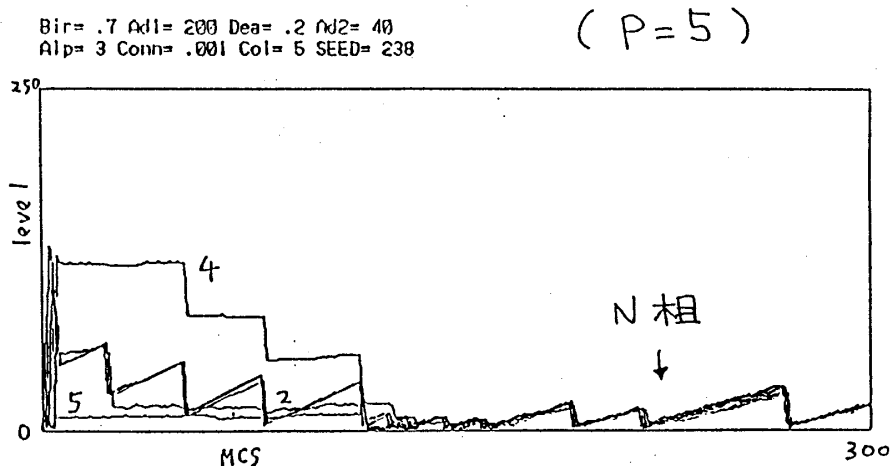
るところにある。イエルネに従い結合する部分を「バラトープ」、結合される部分を「イデオトープ」とよぶ。ここで我々は、免疫ネットワークの構成要素をこれら2成分をもつ分子で表すことができる。これらの分子を個々に扱いモンテ・カルロ法により反応系をシミュレートする。

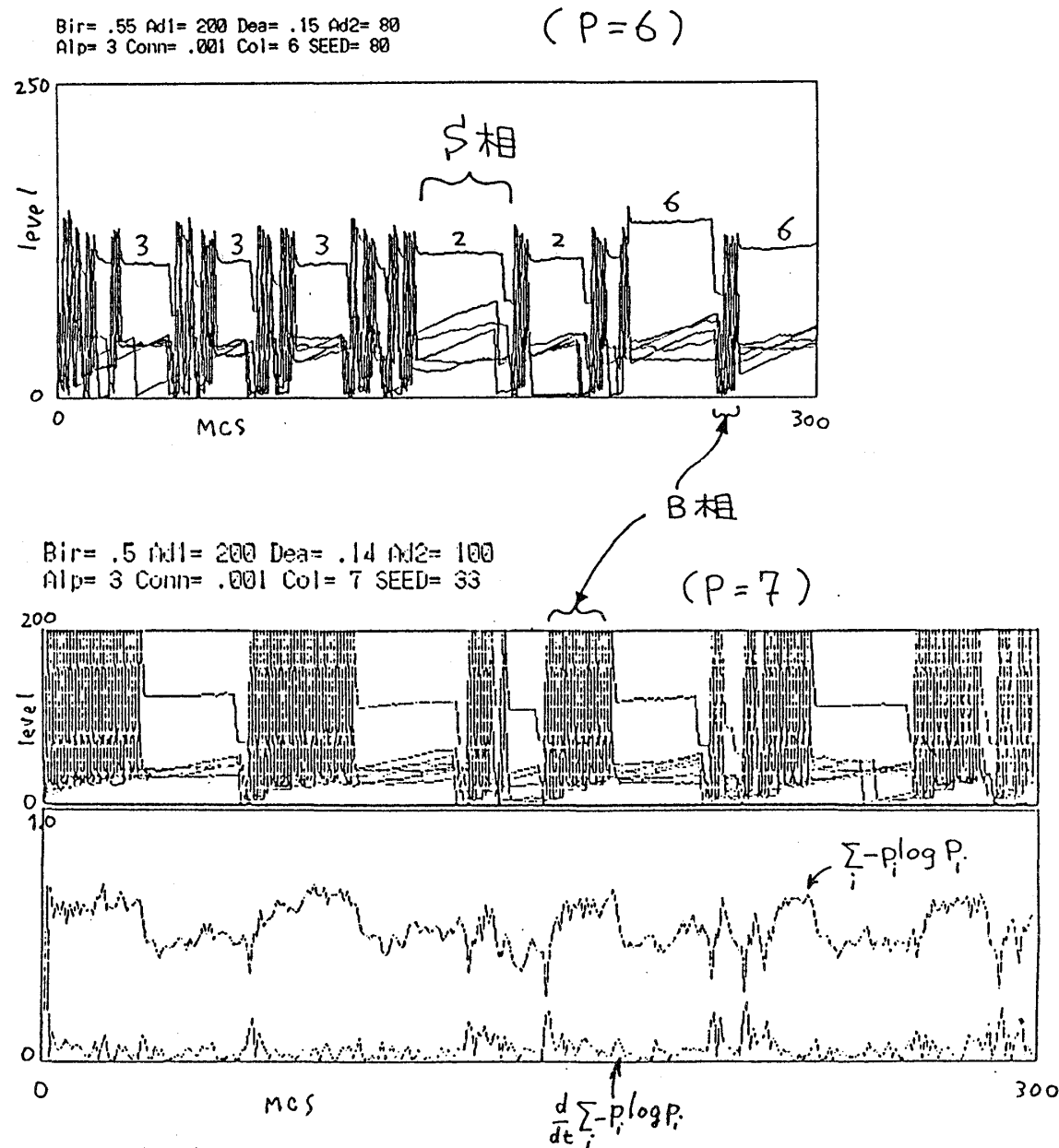
実際のイデオトープやバラトープは3次元的な蛋白構造で表現されているが、簡単のためにここでは正の整数で表す事とする。サイコロを振って2ヶ分子を持ってき、どちらかのイデオトープが一方のバラトープと一致すれば結合できる。結合できたらその結合体をひとつ戻し、できなければそのまま2ヶもとに戻す。分子1ヶあたりのイデオトープとバラトープの組 (x_i, y_i) は、1次元的に相互作用する様にアレンジする。(次式参照)

$$\begin{cases} x_i = i \\ y_i = (x_i + 1) \bmod p \end{cases} \quad (i = 1, p)$$

免疫系をシミュレートするには、2分子を結合させるプロセスの他に 次の生死プロセスを必要とする。 i) 特定のイデオトープがある濃度に達すると、このイデオトープに相補的なバラトープをもつ抗体が系に注入される。達しない場合には毎ステップ各種1ヶずつ注入される。 ii) 複合体をなすイデオトープがある濃度に達すると、補体タンパクによって除去される。達しない場合には何も取り除かれない。 i), ii)とも、各々しきい値 $\alpha_B N, \alpha_D N$ にしたがうとする。 N はsystem sizeで $\alpha_B > \alpha_D$ とする。 この生死プロセスは マクロ・ファージ、リンパ球、補体系 等の動きを表している。

○モデルの動性の現象論・・・免疫系として期待される振舞いをこのモデルが示し得るか、ということが シミュレーションの最初の模索である。特定の外部抗原に対して特異的に反応するためには、その抗原に相補的なバラトープを持つ抗体を他の抗体に比べ 著しく多く保たなくてはならない。しかも decay せずにある期間一定の量に保つ事ができるであろうか。



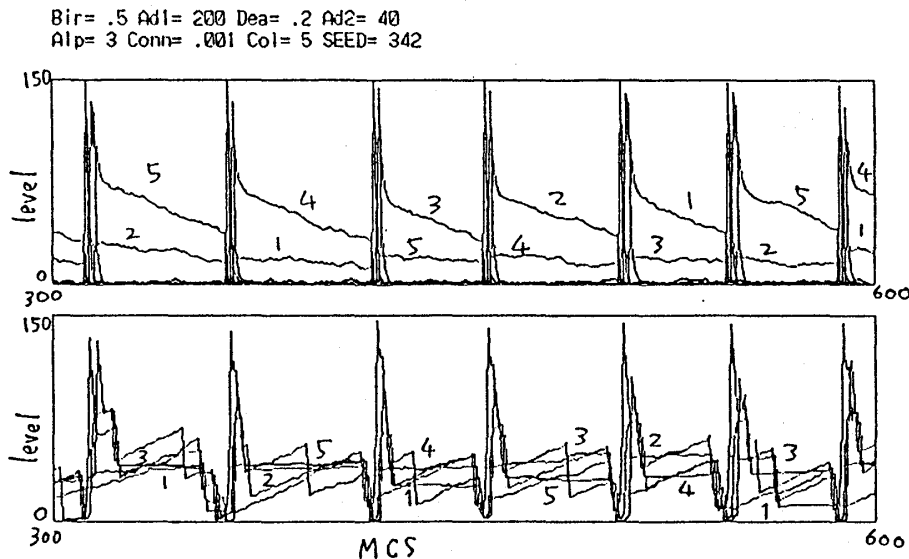


★絵1 P=5,6,7 について各 p 種の抗体の時間発展の様子を重ね書きしたもの。

S, N, B相がみてとれる。数字は、パラトープの番号。 一番下の絵はP=7について 抗体種の多様性 $I = \sum -p_i \log p_i$ と その時間変化 dI/dt をプロットしたもの。 p_i は単体の抗体の中での抗体 i の割合を表す。S相の I は大体 0.4~0.5, N相では 0.8~0.9 (P=5,7), 0.65 (P=6) となる。B相の I は S相より高めにでる。

パラメータをうまく選ぶことにより実際、上の性質をもつ準安定相を見出すことができる。この相をS相 (SPECIFIC)とよび、特異的に保たれる抗体のパラトープ (あるいはイデオトープ) で code する。これに対し 非特異的な相 (N相)と特異的だがバースト的にしか出現しない相 (B相)が存在する。B相は刺激されたイデオトープが次々に次のパラトープを励起していくプロセスである。

これらの相は、各抗体の時間発展を重ねてかかせた絵をみれば、一目で区別できるが、その相内に存在する抗体の割合（エントロピー）やその時間変化率などで定量的に分類することもできる。



★絵2 P=5 について各々 単体（上図）と複合体（下図）の抗体の時間発展の様子を重ね書きしたもの。安定して連続に S相が励起されている。この S相は $m=1, n=3$ の状態で、どの種が F_1 になるかで F_2 、 F_3 となる種も決まってくる事が分かる。

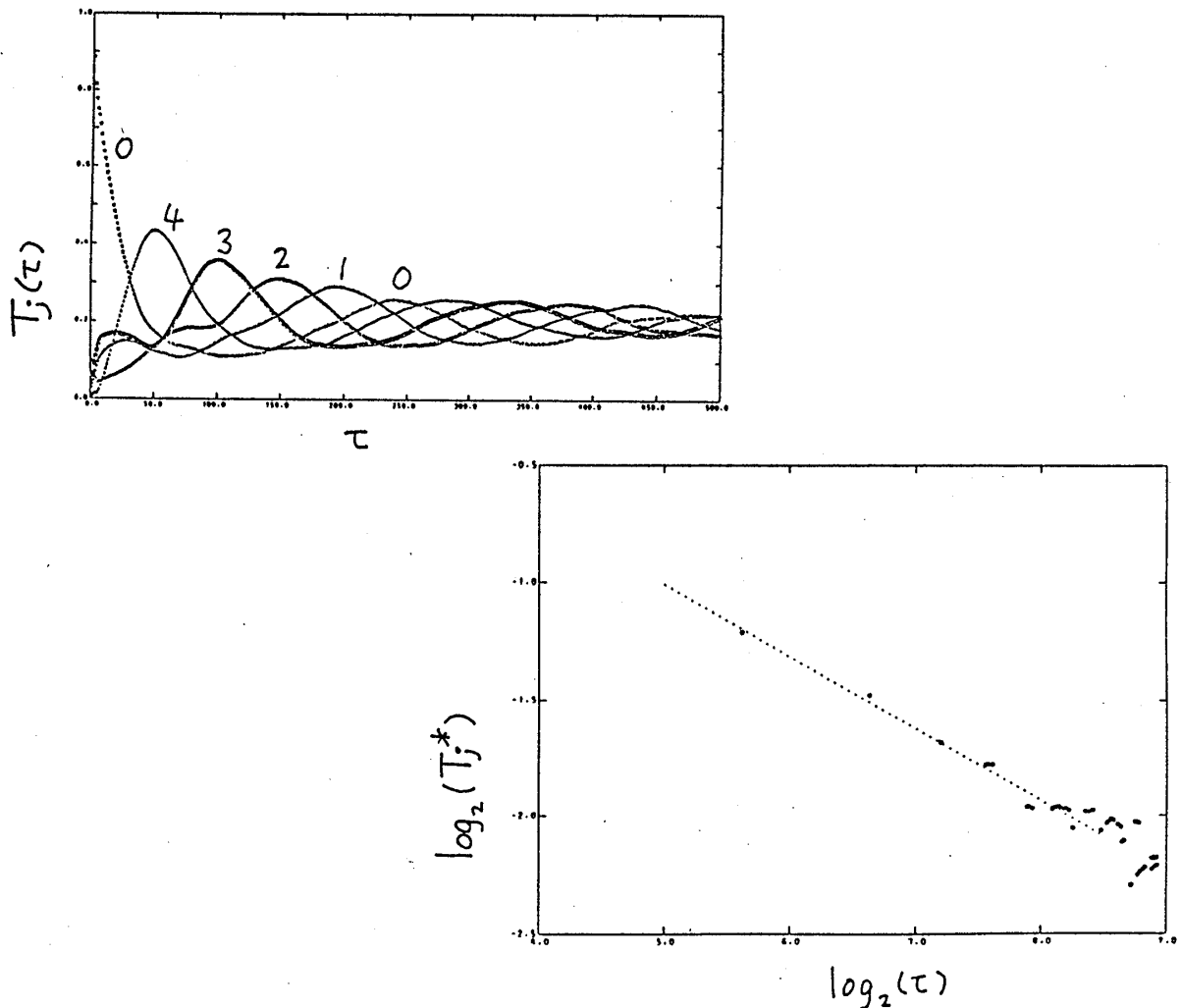
S相の出現頻度は抗体の種類数（P）にどう依存するのだろうか。 $P = 3, 4, 5, 6, 7, \dots$ に関し、 $\alpha_B = 0.5, \alpha_B \leq P^{-1}$ として調べてみる。うまく初期値を選んでやれば 系を初期に過渡的にS相にしてやることはできる。この時S相からB相を介して連続的にS相を励起するか、N相となるかはS相を構成している抗体の割合をみることで評価できる。S相は単体の抗体に注目するとその個体数から3つの組に分けることができる ($F_1 \gg F_2 > F_3$)。S相の定義より F_1 に属する抗体はひとつ、さらに F_2, F_3 に属する抗体の数を各々 m と n ($= P - m - 1$) としよう。ここで構成した1次元ネットではイデオトープの隣合う番号は prey-predator の関係にあるので、 F_1, F_2 の抗体種の両隣には F_3 が来やすい。このため可能な m は $\{0, 1, 2, \dots, [(p-2)/2]\}$ となる。ここで $[*]$ は $*$ を越えない最大の整数。

半現象論的にS相からN相に移行するかB相に移行するかは、系からカスケード的に複合体がすべて取り除かれた時に決定される事が多い。B相を励起するには F_1 の割合が α_B をこえなくてはならない。（次式参照）

$$\frac{F_1}{F_1 + mF_2 + nF_3} > \alpha_B$$

m が小さい程、つまり P が小さい程、 B 相は励起されやすいことが分かる。

m がとりうる値は初期値によるが、 P が偶数の場合、交互に F_2, F_3 となる状態が整合して許されるので、 F_1 の抗体は徐々に F_2 になり、 F_3 は1つおきに F_2 になる。このため m はより大きな値をとりやすく S 相はより N 相に推移しやすいことを意味する。つまり P が奇数の場合に比べて B 相は励起されにくいといえる。 計算機実験で連続的な S 相が長い時間観測されるのは せいぜい $P=7$ くらいまでで、 $P=6$ は実際 $P=7$ に比べ B 相を励起しにくい。これは上の理由によるとと思われる。

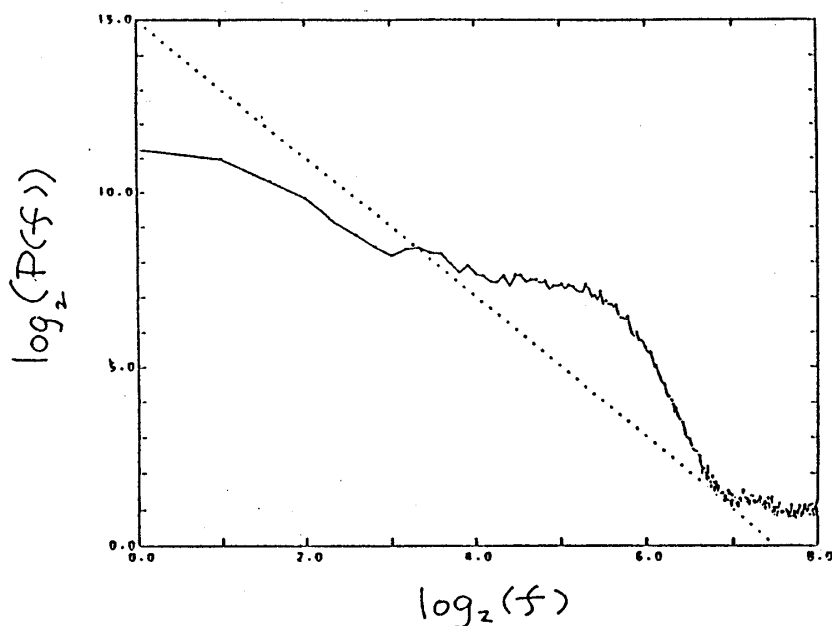


★絵3 $T_j(\tau)$ v.s. τ (上図、曲線上の数字は j を表示) と τ についての極大値 $T_j(\tau)^*$ のプロット (下図)。 $T_j(\tau)^*$ はべき的 ($\sim \tau^{-0.3}$) にふるまう。

S 相はまったくランダムに選ばれるのだろうか。特異的に保たれる抗体のパラトープ (あるいはイデオトープ) で S 相を code して相間の遷移確率を計算してみる。遷移確率 $T_j(\tau)$ は次の様に定義する。 $P_i(t)$ は時刻 t で抗体種 i が相対的に最も量が多くなる確率である。

$$T_j(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T dt \sum_{i=1}^P P_i(t) P_k(t+\tau)$$

ここで $k=(i+j) \bmod P$ 。全くランダムに相が選ばれる場合には S 相の寿命より長い τ で $\text{code}(j)$ によらず P^{-1} になるはずである。 $P=5$ について α_B を変えてゆくと、 S 相が連続的に現れるパラメーター領域では絵の様に非常に規則的に変動している。また $T_j(\tau)$ の極大値のみをプロットしてみるとその規則性はべき的に失われていくことが分かる。 $P=6, 7$ に関してはきれいな結果が得にくい。実際に遷移がランダムに起こりやすい事と、 P を上げていくと N 相に推移してしまう確率が高くなるからと思われる。

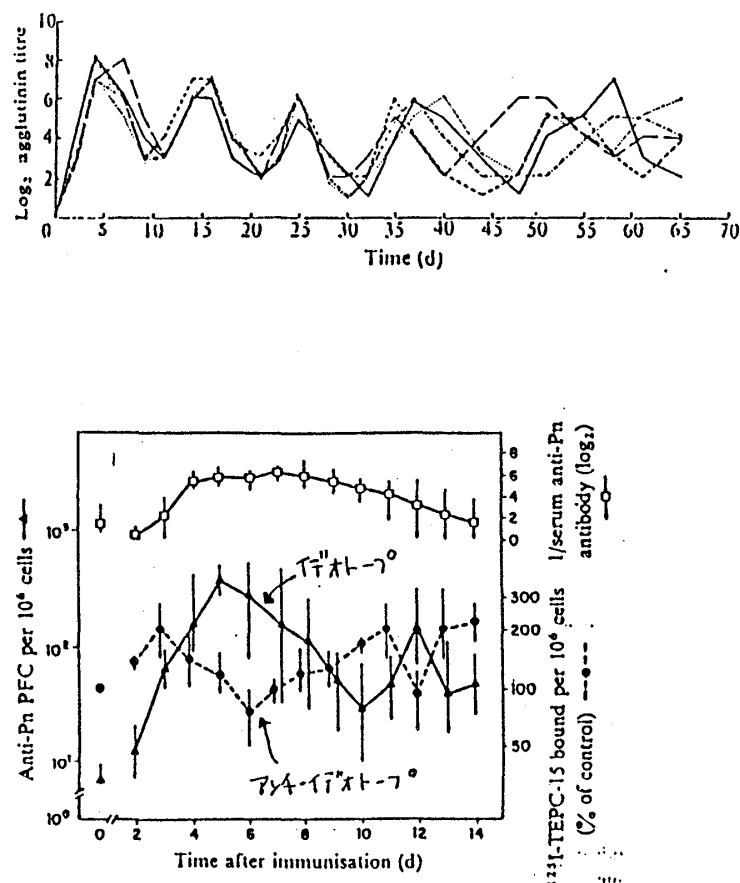


★絵4 絵2と同じパラメーター領域でのパワー・スペクトラム。点線は f^{-2} 。

スペクトルの特徴的な形態にも、連続した S 相の出現をみることができる。この形は抗体の注入による速い立上がり、除去による立ち下りのローレンツ型のスペクトル、それに S 相出現のブロードな周期性の山がかぶさっていると思われる。さらに長い time-scale で $1/f$ 的になっている可能性もある。

○ 生理学との対応づけ・・・1) われわれのネットワークの自励振動は、実験でみられる抗体の振動現象と対応していると思われる。実験での周期性はかなりよく、大体8-10日といわれている。(★ 絵5を参照)

2) このモデルでは複合体の数が徐々に増していき、それが相の遷移を引き起こしたり特異的な S 相を形成する。実際の免疫系でも抗原と抗体の複合体が、マクロ・ファージの活動レベルを高めたり(Iyengar(87)), 記憶細胞の生成に関与している(Klaus(77,78)) 可能性があるという面白い報告がある。



★絵5 抗体振動の実験例。上図は Stimpfling(67)より、下図は anti-idiotope が Out of Phase で振動する例で Kelsoe(79) より転載。

以上の実験をふまえて、つぎの様な可能性も考えられる。

免疫系にも短期記憶と長期記憶があり、後者は記憶細胞が担い、前者はここで述べた S 相 が担う。S 相は 特異的なパラトープと同時にイデオトープも高いレベルに保つ。絵3で、さいしょのピークが $j=4$ であり 前の S 相のパラトープと今の S 相のイデオトープが一致している。つまり外部抗原が つぎの相で内部抗原として抗体により特異的に提示されている。この時に記憶細胞が生成され、短期記憶から長期記憶への移行がなされるとも解釈できる。

□ 今後の研究の展望

ループがいくつも絡んだネットワーク あるいは B 愛昧にすべての抗体と認識しあうネットワークを扱うことが今後の課題である。また免疫系はネットワークの構成要員を外界に応じて変化させてゆく自己発展系である。このメカニズムをうまくモデルに組みこんでいくことを考えたい。

しかし ここには、自己-非自己を区別するために一体何を計算すればよいか。ネットワークは何を計算しているのか。(あるいは何を計算させればよいか)といった計算理論

Computational theory (Marr(82)) が不足していると思われる。その様な計算理論があった場合にネットワークがこの計算理論を実行しようとするといろいろな生理学的制約がつく。その制約のもとに免疫系のアルゴリズムが起動する。その時とりうるアルゴリズムに付随する結果として なぜし Z T や H Z T が生ずるか が理解されるはずである。つまり いったん免疫系を離れたパターン認識の理論の研究が必要なのである。但しその様な一般計算理論が存在すればの話ではあるが。

□ 参考文献

1) 免疫系の概説

- Alberts, B. et al., "Molecular Biology of the Cell" (Garland, 83) § 17.
Mizel, S. B. and Jaret, P., "In Self-Defense the Human Immune System"
(Jovanovich, 85) 日本語訳は『免疫学の挑戦』(ホルト・サウンダース社、85年)

2) イエルネ説

- Jerne, N. K., Sci. Ame. 229 (73) 52.
Ann. Immunol. Inst. Pasteur (Paris) 125C (74) 378.
Science 229 (85) 1057.

3) ネットワーク・モデル

- Richter, P. H., Eur. J. Immunol. 5 (75) 350.
Hiernaux, J., Immunochem. 14 (77) 733.
Seghers, M., J. theor. Biol. 80 (79) 553.
Farmer, J. D., Packard, N. H. and Perelson, A. S., Physica 22D (86) 187.
Hoffmann, G. W., J. theor. Biol., 122 (86) 33.
Hoffmann, G. W. et al. Physica 22D (86) 233.

4) 一種類の抗原に対するリンパ球、抗体の微分方程式系による免疫系のモデル

- Hoffmann, G. W., Eur. J. Immunol. 5 (75) 638.
Grossman, Z., Asofsky, R. and Delisi, C., J. theor. Biol. 84 (80) 49.
Kaufman, M. and Thomas, R., J. theor. Biol. 129 (87) 141.

5) 抗体の振動状態に関する実験

- ・1975年までの総括的レポートは、Wiegler, W. O., Adv. Immunol. 21 (75) 87.
- ・振動の絵のきれいなものは、Nielsen, K. H. and White, R. G., Nature 250 (74) 234.,
Stimpfling, J. H. and Richardson, A., Transplantation. 5 (67) 1496.,
Kelsoe, G. and Cerny, J., Nature 279 (79) 333 などである。
- ・最近のものとしては、Hiernaux, J. R et al., J. Immunol. 128 (82) 1054.

6) 抗体・抗原複合体の役割について

Klaus, G.G.B. and Humphrey, J.H., Immunol. 33 (77) 31.

Klaus, G.G.B., Nature 272 (78) 265.

Iyengar, R., and Stuehr, D. and Manietta, M.A.,

Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 84 (87) 6369.

7) その他

・『特集＝免疫と自己組織化』 現代思想 12 (84).

・Marr, D., "Vision" (Freeman, 82) 日本語訳は 産業図書より 87年版。

4.2. 高振動励起 SO_2 の量子カオス準位構造

東大・教養 山内 薫, 土屋 荘次

誘導放出分光法 (Stimulated Emission Pumping 法: 以下 SEP 法と略す) は, 多原子分子の高振動励起準位構造を調べるうえで有効な方法である。一方, 3 原子分子の高振動励起状態は, 分子内モード間へのエネルギー分配のランダム化や古典論における結合振動子のカオス状態の量子力学における対応を考えるうえで最も基本的な対象であり, 多くの理論研究がなされているが対応する実験結果の報告例は無い。本研究では, SO_2 に SEP 法を適用し, $17000 \sim 23000 \text{ cm}^{-1}$ の領域での振動回転準位構造を求めた。

多くの Fermi 結合, コリオリ結合の存在が見出されたが, 最近接準位間隔の 2 次のモーメントを測定したところ, 1.99 であった。量子力学における準周期的振動およびカオス的振動は最近接準位の分布がそれぞれ Poisson および Wigner 分布で与えられ, その 2 次のモーメントは 1.96 および 1.27 である。このことから, 測定された領域での SO_2 の量子振動準位は準周期的振動を反映していることが示された。さらに高い振動エネルギー領域では, 振動準位間隔が Fermi 結合の結果として Wigner 分布を形成すると予想される。