

免疫ネットワーク理論による 記憶現象へのアプローチ

原田 耕治*

東北大学 電気通信研究所

概要

ワクチン医療では、自己増殖能力を敢えて残したいいわゆる”viral” 抗原をワクチンとして使用することで、10 年以上もの長期に渡り持続する免疫記憶を作り出すことができる一方、non-viral な抗原を使用した場合に形成される記憶は、その持続期間が比較的短く数年以下であることが経験的に知られている。これは免疫系が抗原の自己増殖能力の有無、つまり危険度の高低に応じて抗原を記憶しておく期間に違いを設けていること示唆しており、免疫系の記憶戦略を考察する立場から興味深い現象であると考えられる。

本研究は、Jerne により提案された idiotype network 仮説に従ったシンプルで解析可能なミニマルモデルを用い、抗原の自己増殖能力の有無と、記憶の持続性の相関関係を力学的に明らかにする。具体的には、抗原が自己増殖する度合を増し、その危険度を高めると、システムはある自己増殖率を境に、トランジェントダイナミクスに埋め込まれた”失われる”記憶ではなく、アトラクターに埋め込まれた”失われることのない”記憶を形成するようになることを示す。

1 はじめに

ワクチン接種は、ウイルスや細菌などの抗原による感染を予防する一つの有効な手段であり、人為的に病原性の低い抗原を個体に与え、個体が抗原に対する免疫を獲得することを目的としている。免疫を獲得させる目的で使う弱毒化した抗原をワクチンと呼ぶ。現在、ワクチンは大きく分けて二つのカテゴリーに分類されており、一つは自己増殖能力を奪われた、いわゆる non-viral な抗原であり、もう一つは自己増殖能力を低く抑えた viral な抗原である。

ワクチン医療においては、経験的にはあるが non-viral な抗原と比較して、viral な抗原ではより持続性のある記憶を獲得できることが知られており [1]、これは自己増殖できる危険な抗原に対してはその記憶を長期にわたり保持しておこうとする免疫系の重要な戦略の一つであると考えられる。

この小論では、抗原の viral/non-viral な違いが、抗原記憶の持続性とどのような関係にあるのか、力学的視点から明らかにする。

本研究は、イエルネが 1974 年に提案した idiotype ネットワーク仮説 [2] に従い、リンパ球間の相互作用を非対称にしたネットワークモデルを採用している。非対称型相互作用に基づいた免疫記憶の理論研究としては、1975 年の Richter による研究 [3] が有名であるが、この研究の成果は後に Hoffmann により詳細に検討され、いくつかの問題点が指摘されている [4]。彼が特に問題視したのは、Richter のモデルでは、免疫記憶や寛容が中立安定な力学状態として実

*e-mail:harada@shiratori.riec.tohoku.ac.jp

現される一方で、その力学状態に関係した複数のリンパ球間の相互作用が完全に切れてしまうことにあった。これは、様々な抗原に対して記憶を作れば作るほど、システムはネットワークとして動作しなくなることを意味している。この Hoffmann による指摘はかなりのインパクトを持って受け止められ、実際これ以後の多くのモデルは、当時 Hoffmann が支持していた対称型相互作用を採用している。そしてその中で特に多くの研究者によって詳細に検討されたロールモデルは、R. J. De Boer, P. Hogweg, A. S. Perelson らが提案した Bell-shaped activation function を採用した対称型相互作用ネットワークモデルであり、このモデル研究を通して多様な免疫現象が力学の言葉で記述された [5]。例えば、免疫記憶は抗原未感作を意味する” virgin state” からその抗原に対して大量の抗体を生成できる” immune state” へのアトラクター間の遷移現象として記述されている。しかしながらこのモデル研究は、皮肉なことに対称型相互作用の枠組では、ネットワーク制御で欠かせない機能である増殖リンパ球クローンの抑制制御や寛容が、実現不可能なことも同時に明らかにしており、逆に対称型相互作用自体が持つ問題を浮き彫りにしている [6]。従って我々は免疫記憶を研究するためのモデルの枠組を、対称型相互作用を採用したモデルに限定することなく、これまでほとんど検討されて来なかった非対称型相互作用を採用したモデルに於いても、検討していく必要があると考えている。

このような背景を踏まえ先の研究 [7] では、非対称型相互作用でミニマルな idiotype network モデルを提案し、その計算機実験を通して non-viral な抗原に対して、“過渡状態であるが長期間持続”する免疫記憶を実現できることを明らかにした。この記憶は、記憶の本質的特徴である”忘却”の特徴を備えており、記憶の動的な側面をとらえている。

本小論では、まず non-viral な抗原に対して獲得される忘却可能な記憶について簡単に紹介し、その後、抗原を non-viral から viral なものへ変更することで、すでに獲得されていた忘却可能な記憶が、力学アトラクターに埋め込まれた忘却不可能な記憶へと質的に変化することを示す。つまり、自己増殖する危険な抗原に対しては、免疫系は再度感染されないように忘却不能で安定な記憶を作ることに対応するという、興味深い免疫記憶戦略が示される。またこの結果を通して、ワクチン接種で知られている経験的事実、つまり viral な抗原に対する記憶は、non-viral な抗原に対する記憶より長期間維持されるという事実に対する一つの力学的な根拠が与えられる。

2 Model

免疫システムの構成要素であるリンパ球は、それぞれ idiotype と呼ばれる固有の三次元構造をした認識分子をその細胞表面に表出させており、各リンパ球はその認識分子を相互に接触させることで相互作用している。実際、idiotype を詳細に観察すると、他のリンパ球を認識するレセプター部位と認識されるリガンド部位とで構成されており、それぞれ paratope 及び idiotope と呼ばれている。一方、抗原は epitope と呼ばれる固有のリガンド部位のみを持つ。また、paratope-idiotope(または epitope) 間の認識が成立するか否かは、互いの部位が物理化学的、構造的にどの程度相補的であるかで決まる。

本研究で提案するネットワークモデルは、一種類の抗原とそれを特異的に認識し、また自身をも同時に認識する一つの idiotype から構成された最小のシステムである。

Idiotype のクローンサイズを X とすると、Jerne のネットワーク仮説 [2] に従ってその X のポピュレーションダイナミクスは、次のようにかける。

$$X^{n+1} = X^n + bX^n(A^n + X^n) - b'(X^n)^2 - dX^n + s \quad (1)$$

ここで、 A は抗原のポピュレーションを指し、パラメータ s 、 d はそれぞれ idiotype の配給率及び減衰率である。

各項に注目すると、第二項は、idiotype X の paratope が抗原の epitope 及び自身の idiotope を相補性 b で認識して興奮性刺激を受けたことにより増加する効果を表現している。また第三項は、自身の idiotope が自身の paratope によって相補性 $b' (= b\alpha)$ で認識されたことにより抑制性の刺激を受けて減少する効果を表現している。ここで、パラメータ α は paratope, idiotope 間の認識に非対称性を与えている。

本研究では、システムパラメータを次のように選択した。 $\alpha = 2.0$, $b = 0.1$, $s = 10^{-6}$, $d = 0.1$.

3 non-viral な抗原に対する忘却可能な記憶

この節では、自己増殖能力を持たない、いわゆる non-viral な抗原に対する免疫記憶現象について述べる。ここでは、抗原は単に抗原特異的な idiotype との接触を通して減少するだけなので、そのダイナミクスは、

$$A^{n+1} = A^n - bX^n A^n. \quad (2)$$

となる。

まず始めに、免疫記憶現象について定義したい。免疫学では、免疫記憶現象を、二度に渡る同一抗原の投与に於いて、特に、再投与の際により増幅された量の idiotype が生成される現象として定義している。

図 1 は、免疫記憶現象を観測するために、1.1units の抗原を二度にわたり投与し、その際に生成される idiotype 量の時系列を表したものである。この時系列は、最初の抗原投与と比較して二度目の抗原投与でより強い免疫応答を引き出せることを示しているので、本研究が提案したモデルはその式の単純さにもかかわらず、抗原を記憶することができるといえる。

では実際、どのようなメカニズムによって抗原に対する記憶が実現されているのであろうか。実は、この記憶は次の二つの力学的条件、つまり (1) ダイナミクスの nullcline (X の時間変化が 0 を満たす曲線) が神経ダイナミクスで知られる”興奮性”と呼ばれる特性を持ち、さらに (2) 軌道が nullcline 上を時間発展することで起こるゆっくりとした緩和過程、が満たされることで成立していることが明らかになっている。また条件 (2) は、この記憶が”トランジェント”でゆえに忘却可能な記憶であることを示唆している。

実際、ダイナミクスの nullcline を求めると、idiotype X の nullcline $X(A)$ は、

$$X(A) = \frac{(bA - d) + \sqrt{(bA - d)^2 + 4(b' - b)s}}{2(b' - b)}, \quad (3)$$

となり、抗原 A の nullcline $A(X)$ は、

$$A(X) = 0, \quad (4)$$

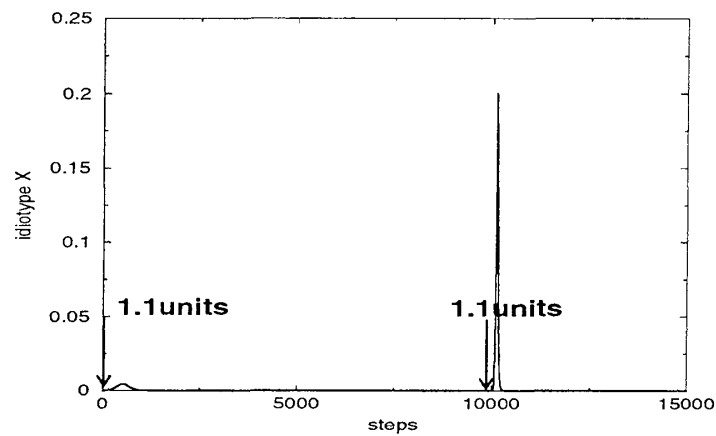


図 1: 免疫記憶応答：1.1units の non-viral な抗原を 0steps 及び 10,000steps において二度に渡り投与した際に観測される増幅された免疫応答

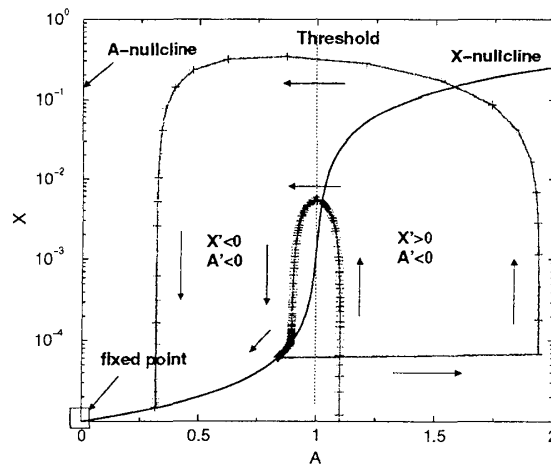


図 2: X,A-nullcline 及び、1.1units の non-viral な抗原を二度投与した際に観測された免疫記憶応答の軌道 (10 ステップ毎にプロット (+)) の重ね書き

としてあたえられる。

図2は、A-X 相空間上にこれら nullcline 及び図1の免疫記憶応答を示す軌道を重ね書きしたものである。図2においてまず X-nullcline の形に注目すると、その曲線が $A=1.0$ の近傍で急激に立ち上がり、加えて変数 X の微分符号がこの曲線の左右でマイナスからプラスへ変わることから、この nullcline はいわゆる”興奮性”を示していることがわかる。従って 1.0 を越えた抗原量を投与した場合は強い免疫応答を起こす。言い換えると、抗原量 1.0 の位置に強い免疫応答を引き起こすための閾値が形成されていることになる。

では実際、記憶はどのようにして実現されるのであろうか。図2で軌道の軌跡に注目すると、初期の抗原投与における軌道は最終的に X-nullcline 上に落ちつきその後 nullcline 上で緩和し始めるが、特にその緩和が非常にゆっくりとしたものであるため、軌道は閾値近傍に長時間停留することができる。その結果、再度の抗原投与では軌道の初期値は、初期投与の場合とかなり異なり閾値から右に大きく外れるため、X-nullcline が持つ興奮特性をうまく利用することて

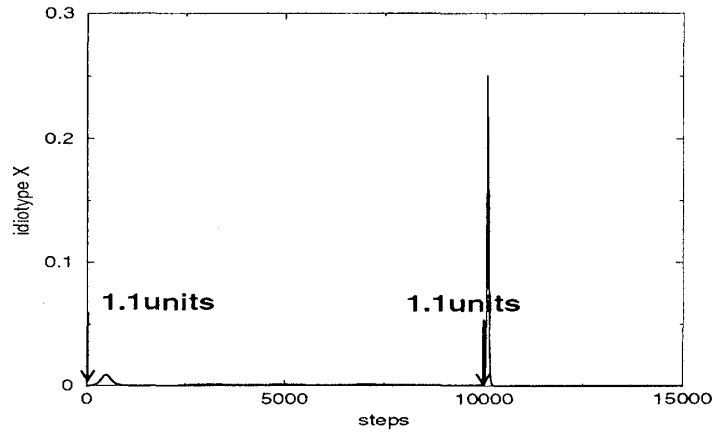


図 3: 免疫記憶応答：1.1units の viral な抗原を 0steps 及び 10,000steps において二度に渡り投与した際に観測される増幅された免疫応答

初期免疫応答と比べてより増幅された二次免疫応答（つまり免疫記憶応答）を引き出せるのである。

つまり、抗原が non-viral な場合、その記憶は nullcline 上でのゆっくりした緩和を応用したものであり、故にトランジェントダイナミクスに埋め込まれた忘却可能な記憶となる。

4 viral な抗原に対する忘却不可能な記憶

この節では、本モデルに於いて自己増殖能力を持つ、いわゆる viral な抗原に対する免疫記憶は可能か否か、また可能であるならばどのようなメカニズムによって実現されているのか、といった問題を議論する。

ここでは、自己増殖能力を持つ抗原のダイナミクスを

$$A^{n+1} = A^n + aA^n - bX^nA^n. \quad (5)$$

として定義し、自己増殖パラメータ a を 10^{-4} とする。

まず始めに、viral な抗原に対する免疫記憶現象が実現されるかどうか確認するために、前節での計算機実験と同様に 1.1 units の抗原を二度にわたって投与し、その際の免疫応答を調べた（図 3）。図中の時系列は、初期投与抗原を再投与することにより増強された免疫応答を引き出せることを示しており、ゆえに本研究で提案されたモデルは non-viral な抗原に加えて viral な抗原に対しても免疫記憶を形成できるといえる。

興味深いのは、この免疫記憶応答の振舞いが前節で示した non-viral な抗原に対する免疫記憶応答の振舞いとよく似ているにもかかわらず、実はそれぞれ力学的に異なった機構により実現されている点である。

そこで、次にこの viral な抗原に対する免疫記憶のメカニズムを、前節と同様に nullcline を解析することで明らかにする。

idiotypic X の nullcline は、そのダイナミクスに変更はないので再び式 (3) で与えられるが、一方で抗原の nullcline は、そのダイナミクスが自己増殖の効果を取り入れたため、 $A(X) = 0$

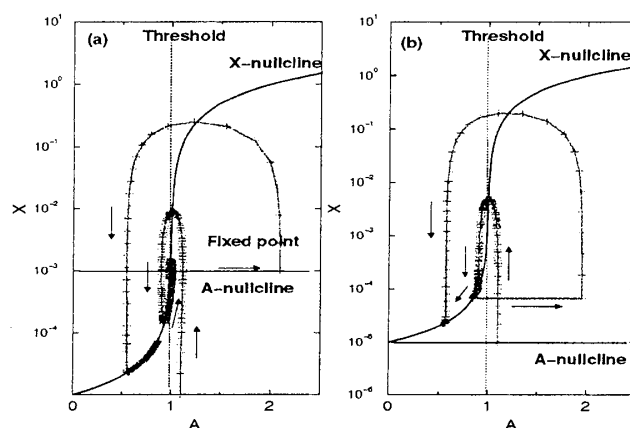


図 4: X, A-nullcline 及び、1.1units の viral な抗原を二度投与した際に観測された免疫記憶応答の軌道 (10 ステップ毎にプロット (+)) を重ね書き (a) 自己増殖率 a : 10^{-4} (b) 自己増殖率 a : 10^{-6}

から $X(A) = a/b$ へ変更される。

図 4(a) は、A-X 位相空間に抗原の自己増殖パラメータ a が 10^{-4} の時の X-nullcline 及び、A-nullcline と抗原 1.1units を二度にわたって投与した際の、軌道をプロットしたものである。また X-nullcline と A-nullcline の交点は安定固定点となっている。

図 2 と図 4(a) を比較すると、最初の抗原投与の際に見られる軌道の振舞いは、軌道が X-nullcline 上に至る過程では non-viral な抗原を投与した際に観測された軌道の振舞いと非常に類似しているが、軌道が X-nullcline 上を滑り出してからは全く異なる経過を辿ることがわかる。実際、viral な抗原の場合では、軌道は non-viral な抗原を投与ときに見られたように X-nullcline 上をゆっくりと下っていくのではなく、逆に X-nullcline 上をゆっくりと登り、安定固定点へと次第に巻き付いていく。ではなぜ記憶できるのであろうか。それは、安定固定点が興奮性の閾値近傍にあることで、抗原を再投与すると軌道の初期点が閾値から大きく右にずれるため、X-nullcline の興奮特性を利用して初期の免疫応答より強い免疫応答を引き出すことができるためである。つまり、この安定固定点が閾値近傍に存在することが抗原の記憶を可能にしているのである。

ここで重要なことは、この固定点は大域的なので何度抗原を投与しても、ある程度時間が経過すると軌道はこの固定点へ収束することから、viral な抗原に対しては永久に忘却されることのない安定な免疫記憶が提供される点である。

以上、抗原の自己増殖率が 10^{-4} の時に実現される免疫記憶現象について見てきたが、ひとつ疑問なのは、抗原の自己増殖率を 10^{-4} から下げた場合に観測されるであろう免疫記憶現象がどのようなものなのかということである。

例えば、自己増殖率を徐々に下げて 10^{-6} とすると、X-nullcline と A-nullcline の交点は、virgin state と一致する。このとき先程と同様に 1.1units の抗原を二度投与すると、このとき観測される記憶は、図 4(b) から分かるように前のセクションで示したトランジェントタイプの忘却可能な記憶となる。これは、このシステムが、自己増殖率 α_c (ここでは 10^{-6}) を閾値にして投与された抗原を忘却可能な形で記憶するか、また忘却不可能な形で記憶するかを区別するしていることを意味している。つまり、このシステムでは自己増殖率が α_c 以下の抗原は、危険性があ

まりないとしてランジェントタイプの記憶で対処するが、 α_c より大きい自己増殖率を持つ抗原は危険性が高いとして、忘却不可能なアトラクタータイプの記憶を形成して対処するのである。このことは、言い換えるとシステムが抗原の自己増殖率 α_c を、いわゆる抗原の自己/非自己を区別する境界とみなしていると考えられなくもない。

5 まとめ

本論では、免疫系が抗原の自己増殖能力の高さ、つまり抗原の危険度に応じて、持続時間が異なる記憶を形成することを示し、これが免疫系の抗原の危険度を反映した適応戦略となっていることを明らかにした。具体的には、自己増殖能力の低い危険でない抗原に対しては、忘却性を備えたランジェントダイナミクス埋め込まれた記憶を形成し対応するが、その一方で自己増殖能力の高い、より危険な抗原に対しては忘却することのないアトラクターに埋め込まれた記憶を形成する。また、ここで得られた結果は、ワクチン投与において経験的に知られている事実、つまり viral なワクチンは、non-viral なワクチンより持続期間の長い免疫記憶を残すことができる、に対する一つの力学的な説明を与えており興味深いと考えられる。

参考文献

- [1] I. Roitt, J. Brostoff and D. Male *IMMUNOLOGY FIFTH EDITION*. Mosby Internatinal Ltd, London, 1998.
- [2] N.K. Jerne, *Ann. Immunol.* **125C** (1974) 373–389.
- [3] P. H. Richiter *Eur.J.Immunol.* **5** (1975) 350–354.
- [4] G. W. Hoffmann, *Regulation of Immune Response Dynamics*, C.DeLisi and J.R.J.Hiernaux(Eds), **1** (1982) 137–162
- [5] R. J. De Boer *in Theoretical Immunology Parts II*. Addison-Wesley Pub. Company Inc, New York, (1988), 265–289.
- [6] R.J. De Boer and P. Hogeweg *Bull. Math. Biol.* **51**, **2** (1989) 223–246.
- [7] K. Harada and N. Shiratori, *Proc. of Seventh International Conference on Knowledge-based Intelligent Information Engineering Systems*. Springer-Verlag, Berlin, (2003), 519–523