

力学系モデルによる免疫応答の特徴の再現

奈良女子大学 大学院人間文化研究科, インシリコサイエンス社 *

吉田 実加 (Mika Yoshida), 淵上 欣司 (Kinji Fuchikami)*, 上江洲 達也 (Tatsuya Uezu)

Graduate School of Humanities and Sciences, Nara Women's University

In-Silico Sciences, Inc.*

1 はじめに

我々は、免疫応答時の特徴的な現象を力学系モデルによって再現することを試みた。まずはじめに、特異的免疫応答について簡単に述べる [1][2]。特異的免疫応答には、様々な細胞、生理活性分子が複雑に関わっているが、その中でも最も基本となる系は、抗原を直接中和できる抗体（免疫グロブリン）、B細胞（B-lymphocytes）とT細胞（T-lymphocytes）から成る。抗体は、それぞれ一種類の抗原に対応する可変部位（V領域）と生理機能の異なる定常部（C領域）からなるグロブリン構造をもつタンパク質で、C領域の違いによりIgM, IgG, IgEなどに分類される。抗体はB細胞から産生される。特異的な抗原刺激に反応して、特定のB細胞が分化・増殖する。それぞれのB細胞表面には抗原と選択的に反応する細胞膜貫通型のグロブリン構造を持つB細胞受容体があり、それと同じ抗原に反応するV領域をもつ分泌型の免疫グロブリンを産生することで、体液中の抗原を排除する（液性免疫）。B細胞受容体は固有の3次元構造を持っており、これらは「イディオタイプ」と呼ばれる。同じイディオタイプを持つB細胞とそのB細胞によって生成される抗体の集団を「クローン」と呼び、多種多様な抗原の各々に対して、特定のイディオタイプのクローンが特異的に対応している（クローン選択説）。T細胞はウイルス感染した細胞や癌細胞等を直接殺傷する機能（細胞性免疫）の他に、液性免疫で免疫応答を調節する役割を担っている。具体的には、抗原の侵入を認識し、その抗原に特異的なB細胞の成熟・増殖を促進させ、抗原が中和された後には、B細胞の成熟・増殖を抑制することで免疫応答を終わらせる。このような補助作用をもつT細胞はヘルパーT細胞、直接殺傷する機能をもつものはキラーT細胞と呼ばれる。

実際の免疫系の主な観測事実のうち、我々は以下の特徴に注目する。

1. 特異的抗体濃度が、2次免疫応答では1次免疫応答に比べて著しく（10倍以上）増加する [1]。
2. 抗原が侵入した際、親和性の高いクローンが選ばれる（クローン選択説） [1]。
3. 抗原の侵入により、B細胞に体細胞超変異 (somatic hypermutation) が起こり、多様な親和性を持つ抗体が作られる [3]。
4. 体細胞超変異で生じたB細胞のうち、親和性の高いものが残され、それが大量の抗体を分泌するようになる（親和性の成熟, affinity maturation） [2][3]。
5. 免疫応答時、増殖をはじめたB細胞のアポトーシス（細胞死）率は極端に下がる [4]。
6. 免疫記憶細胞が作られる [1]。

我々は、特徴1と4を力学系モデルで再現するために、Varelaら [5]により導入された第二世代免疫ネットワークモデルをベースにして解析を行った。このモデルは、Jerneのイディオタイプネットワーク [6]を基に作られたものであるが、免疫細胞間の相互作用は実際にはあまり重要でないため、抗原と免疫細胞の相互作用のみを考慮する。つまり、我々はネットワーク説の立場には立たない。

2 モデル1 ～ 体細胞超変異の導入 ～

2.1 基本モデル

我々が Varela ら [5] の力学系モデルである第二世代免疫ネットワークモデルを基礎とするのは、このモデルにおいては抗体とB細胞の濃度変化を微分方程式で表わされ、T細胞の効果が間接的な形で考慮されているため、体細胞超変異やアポトーシスの変化などを考慮するのに適しているからである。Varela モデルは、体内の抗体と抗イディオタイプ抗体との相互作用を表わしたネットワークモデルであるが、我々はネットワークの立場を取らないため、抗体は、他の抗体とは相互作用せず、抗原とのみ相互作用するとする。以下では、クローンを添字 i で区別する。 i 番目のクローンのB細胞の濃度を b_i 、抗体の濃度を f_i で表わす。ある抗原が系に侵入した場合を考える。その抗原の濃度を A で表わす。 m_{iA} をクローン i と抗原との親和力とする。簡単のため、 $m_{iA} = m_{Ai} = m_i$ とおく。 i 番目のクローンの抗原に対する敏感性を、以下のように定義する。

$$\sigma_i = m_i A \quad (1)$$

f_i と b_i の時間変化を以下の常微分方程式系で与える。

$$\frac{df_i}{dt} = -K_1 \sigma_i f_i - K_2 f_i + K_3 M(\sigma_i) b_i \quad (2)$$

$$\frac{db_i}{dt} = -K_4 b_i + K_5 P(\sigma_i) b_i + K_6 \quad (3)$$

(2) 式の第1項は抗体が抗原との中和反応によって系から取り除かれることを表わし、第2項は抗体の自然死、第3項は成熟したB細胞による抗体生成を表わしている。B細胞の成熟の割合は、敏感性 σ に依存していると仮定し、この効果を成熟関数 $M(\sigma)$ で表わす。(3) 式の第1項はB細胞のアポトーシス、第2項はB細胞の増殖を表わしている。B細胞の増殖の割合は、敏感性 σ の関数として増殖関数 $P(\sigma)$ で表わす。さらに、(3) 式の第3項は骨髄からのB細胞の供給を表わしている。パラメータ $K_1 \sim K_6$ は、観測事実から見積もられた以下の値を用いる [7][8]。 $K_1 = 0.001[\text{day}^{-1} \text{unit}_f^{-1}]$ 、 $K_2 = 0.15[\text{day}^{-1}]$ 、 $K_3 = 1.0[\text{unit}_f \text{unit}_b^{-1} \text{day}^{-1}]$ 、 $K_4 = 0.5[\text{day}^{-1}]$ 、 $K_5 = 1.5[\text{day}^{-1}]$ 、 $K_6 = 0.1[\text{unit}_b \text{day}^{-1}]$ 。ただし、 $1[\text{unit}_b]$ は、あるイディオタイプのB細胞が骨髄から10日間で供給される量、 $1[\text{unit}_f]$ はB細胞 $1[\text{unit}_b]$ から1日に生成される抗体量であるとする。成熟・増殖関数は、実際の免疫応答の際のT細胞によるB細胞の成熟や増殖の促進、抑制の作用を考慮して図1に示されるような凸型の関数を用いる。

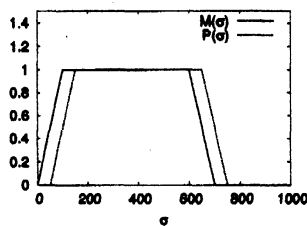


図1 B細胞の成熟関数 $M(\sigma)$ と増殖関数 $P(\sigma)$

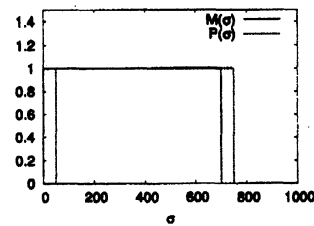


図2 免疫記憶細胞の成熟関数 $M(\sigma)$ と増殖関数 $P(\sigma)$

2.2 体細胞超変異の導入

基本モデルに、観測事実に基づく特徴2、3、5、6を取り入れ、実際の免疫応答の特徴の再現を試みる。特徴2のクローン選択説を考慮して、ある抗原が系に侵入した時、抗原と反応できるB細胞の中で、もっとも

有効に反応できるB細胞が選ばれるとする。これをクローン1とする。抗原が侵入すると、その刺激によってクローン1のB細胞が休止状態から活性化し成熟や増殖をはじめる。特徴3の体細胞超変異については、次のような現象が分かっている。特異的抗原に暴露前にB細胞が産生する抗体はIgMクラスであり、このクラスの抗体の抗原中和力は弱い。特異的抗原に刺激された後、B細胞はクラススイッチを起こすことで抗原中和力の高い別のクラスの抗体(IgGクラス等)を生成できるようになる[3]。クラススイッチはB細胞の細胞分裂による増殖と同期して起こることが知られている。体細胞超変異は、このB細胞のクラススイッチ時に同時に引き起こされる現象であり、近年この反応に関わる酵素 activation-induced cytidine deaminase (AID) が同定され、これらの現象が分子レベルで明らかになっている[9]。このことを考慮して、抗原に対する1次免疫応答の間に、クローン1のB細胞濃度 b_1 が閾値 θ_{b_1} を越えるとクラススイッチと体細胞超変異が同時に起こるとする。クローン2をクラススイッチによって生じたクローン、クローン3から n を体細胞超変異によって生じたクローンとする。ここでは、 $n=5$ の場合を考える。クラススイッチと体細胞超変異が起こった直後の、クローン1から5の各B細胞濃度を、以下のように仮定する。

$$b_1 = (1-p)b_1^0, \quad b_2 = p\{1-(n-2)q\}b_1^0, \quad b_3 = b_4 = b_5 = pqb_1^0$$

ここで、 b_1^0 はクラススイッチ直前のクローン1のB細胞濃度である。

クローン i ($i=2, \dots, 5$) は、抗原との親和力 m_i を持つ。ここでは、 $m_1=2, m_2=2, m_3=3, m_4=8, m_5=1$ とおく。簡単のため、体細胞超変異は一度だけ起こるとする。 f_i と b_i の従う方程式は、式(2)、(3)であるが、クローン2から5については、式(3)の第3項目を $K_6=0$ とし、骨髓からの供給は無いものとする。抗原濃度 A の方程式は次のように与える。

$$\frac{dA}{dt} = -K_1 \sigma_A A, \quad (4)$$

$$\sigma_A = m_{A1} f_1 = m_1 f_1 \quad (\text{体細胞超変異前}) \quad (5)$$

$$\sigma_A = \sum_{j=1}^n m_{Aj} f_j = \sum_{j=1}^n m_j f_j \quad (\text{体細胞超変異後}) \quad (6)$$

さらに、クローン2から5については、各B細胞量が θ_m 増えるごとに一定の量 $\tilde{b}$ が免疫記憶細胞に分化すると仮定する。これらのクローンは、骨髓からの供給がない ($K_6=0$) ため、免疫応答終了後、消滅する。免疫記憶細胞は寿命が長い(個体の寿命程度の寿命を持つ)とし、また1次免疫応答時には活性化しないとす。同種の抗原が2度目に侵入した場合は、次のように考える。抗原量が閾値 θ_A を越えていた場合、免疫記憶細胞は活性化し、成熟や増殖をはじめる。活性化した免疫記憶細胞の K はクローン2から5と同じものになり、免疫応答を行う。そして、1次免疫応答時と同様に免疫記憶細胞を残すとする。免疫記憶細胞は普通のB細胞よりもより速く応答を行うので、それを実現するため、成熟関数 $M(\sigma)$ 、増殖関数 $P(\sigma)$ として免疫記憶細胞用のものを与える(図2)。ここで、免疫記憶細胞はT細胞からの活性化の刺激に対して非常に敏感であると考えている。また、特徴5を考慮して、B細胞のアポトーシス率である K_4 を、次のように仮定する。

$$\begin{aligned} K_4 &= K_{4l} \quad \sigma_i \geq 50[\text{unit}_t] \text{ の時} \\ &= K_{4s} \quad \sigma_i < 50[\text{unit}_t] \text{ の時} \end{aligned}$$

ただし、 $K_{4l} < K_{4s}$ である。また、パラメータは次のようにおく。 $\theta_{b_1}=30[\text{unit}_b]$, $p=0.7$, $q=0.1/3$, $\theta_m=25[\text{unit}_b]$, $\tilde{b}=0.1[\text{unit}_b]$, $\theta_A=50[\text{unit}_t]$, $K_{4l}=0.001[\text{day}^{-1}]$, $K_{4s}=0.5[\text{day}^{-1}]$ 。これらの仮定のもとで、数値計算を実行したところ、特徴4の親和性の成熟は抗原の量がある濃度の範囲の時に再現されることがわかった。実際の応答では、抗原量が低い時は、親和性の高いB細胞だけが抗原と反応して増殖し、大量の抗原が侵入した場合は、親和性の高低に関係なくB細胞が反応するので、数値計算結果はこのような事実を再現

していると考えられる。一方、特徴1の2次応答時における抗体量が1次の10倍以上になるという結果は得られなかった。そこで、さらにモデルに時間遅れを導入する。

2.3 時間遅れの導入

時間遅れを導入する理由は、現実の免疫応答において、抗原を認識するまでに時間がかかることを反映させるためである。この効果は、式(2)の $M(\sigma_i)$ 中の σ_i を $\sigma_i^m \equiv m_i A(t - \tau_m)$ 、式(3)の $P(\sigma_i)$ 中の σ_i を $\sigma_i^p \equiv m_i A(t - \tau_p)$ とおくことによって実現される。それ以外の、式(2)、(3)、(4)中の σ_i と σ_A は変えない。実際の観測事実より、時間遅れを数日程度とするのが妥当である。そこで、 $\tau_m = 1.3[\text{day}]$ 、 $\tau_p = 2[\text{day}]$ とする。

2.4 数値計算結果

抗原が侵入する前は、すべてのクローンは休止状態 $f_i = 0$ 、 $b_i = \frac{K_6}{K_4}$ にある。時刻 $t = 0$ で、系に抗原量 A_0 の抗原が侵入し、クローン1のB細胞量 b_1 がはじめて $30[\text{unit}_b]$ に達した時、クラススイッチと体細胞超変異が起こる。同一抗原(抗原量 A'_0)による2度目の侵入は、1度目からおよそ100日後に起こるとする。図3は $A_0 = 50$ 、 $A'_0 = 50$ でのシミュレーション結果である(縦軸は抗体量 $[\text{unit}_f]$ 、横軸は時間 $[\text{day}]$)。図4では、抗体クラスの違いによる抗体量の対数を縦軸にとっている。ここで、IgMはクローン1、IgGはクローン2から5を合わせたものである。図3より、抗体量が最も大きくなっているのが親和力の最も大きい

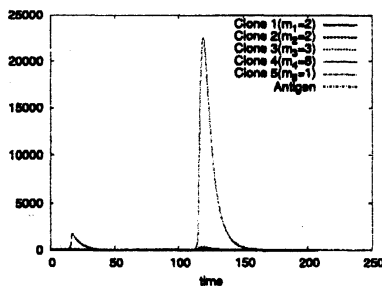


図3 抗体量の時間変化を見たもの。 $A_0 = 50$ 、 $A'_0 = 50$ 。

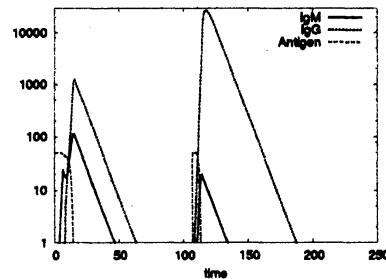


図4 抗体量の時間変化を片対数プロットで見たもの。 $A_0 = 50$ 、 $A'_0 = 50$ 。

クローン4であることから、親和性の成熟が実現されていることがわかる。また、図4より、2次免疫応答時の全ての抗体量の和は、1度目の抗原侵入時の10倍以上になっていることがわかる。

以上のように、時間遅れを考慮することで、2次免疫応答時の抗体量を飛躍的に大きくすることが可能であることが分かった。そこで、どのように時間遅れをとると効果的であるのか調べたところ、成熟と増殖で同じにした場合($\tau_m = \tau_p$)や増殖の方を長くとした場合($\tau_m < \tau_p$)に2次免疫応答時に飛躍的に大きな抗体量が得られた。一方、成熟の方を長くとした場合($\tau_m > \tau_p$)は1次と2次での抗体量の差があまり変わらなかった。通常、成熟の方が増殖よりも先に始まると考えられるので、この結果は妥当である。成熟の時間遅れを増殖と同じか、増殖よりも短くとり、増殖の時間遅れを延ばして抗体量の変化を調べたところ、 $\tau_p = 2.6$ 以上で2次での抗体量が発散した。このことから、時間遅れをうまくとることで、2次の抗体量はいくらでも大きくできることがわかる。また、このシミュレーション結果は、抗原に対する応答時間が実際の結果とほぼ同じになっている。1度目は抗原侵入後9.5日目に突然変異が起こり、IgG抗体量がピークに達するのは、17日目で $1900[\text{unit}_f]$ である。2次免疫応答の時には、IgM抗体量のピークは7日目、IgG抗体量のピークは10.5日目

で $23000[\text{unit}_t]$ である。これは、実際の1次免疫での抗体量が、10日から2週間でピークに達し、2次では、それよりも短い時間でピークに達するということを再現している。抗原量が半分になるまでにかかる時間（抗原の半減期）は、1次が13.7日で、2次が5日であり、2次の方がより速く抗原を中和できていることがわかる。以上より、時間遅れを考慮した体細胞超変異モデルにより特徴1と4を再現できることがわかった。

3 モデルへShape-spaceの導入

体細胞超変異導入モデルでは、親和力の大きさを適当に設定した。それによって、どのような抗原濃度の時にどのような大きさの親和力のクローンが残されるかという傾向がわかった。そこで、次に体細胞超変異で新たに生じるクローンの親和力を確率的に与えるモデルを考える。様々な種類の抗原に対する親和力を表現するための方法として1次元のShape-spaceを導入し、各抗原が持つ特異的な型である抗原決定基を表現するモデルを提案する。図5の横軸は抗原決定基を表わした1次元のShape-spaceである。抗原決定基は変数 X で

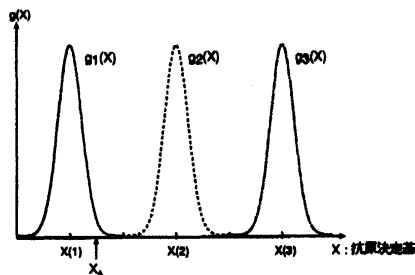


図5 1次元 Shape-space

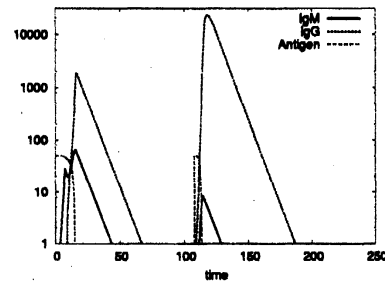


図6 1次元 Shape-space モデルで、抗体量の時間変化を片対数プロット見たもの。 $A_0 = 50$ 、 $A'_0 = 50$ 。

表わす。この時、特定の抗原の抗原決定基はある実数（例えば X_A ）となる。縦軸は抗原決定基に対する各クローンの親和力の大きさを表わす。 $X(i)$ はクローン i と最も強く反応できる抗原の抗原決定基の値とする。以後、 $X(i)$ をクローン i の親和力中心値と呼ぶ。クローン i は $X(i)$ から少しずれた抗原決定基の値を持つ抗原とも反応できるとし、クローン i と X との親和力の大きさは $X(i)$ でピークとなる山型の関数 $g_i(X)$ を用いて表わす。したがって、クローン i と抗原決定基 X_A の抗原との親和力は $m_i = g_i(X_A)$ となる。抗原決定基 X_A の抗原量を A とすると、この抗原に対するクローン i の感受性は、 $\sigma_i = m_i A$ となる。

親和力をこのように表現すると、複数種類の抗原が侵入した場合の感受性は次のようになる。例えば濃度が A_1, A_2 、抗原決定基の値が X_{A_1}, X_{A_2} の2種類の抗原が同時に侵入した場合のクローン i の感受性は

$$\sigma_i = m_{iA_1} A_1 + m_{iA_2} A_2 \quad (7)$$

となる。ここで、 $m_{iA_1} = g_i(X_{A_1})$ 、 $m_{iA_2} = g_i(X_{A_2})$ である。

抗原に対する応答の流れは次の通りである。初期状態として、存在する全てのクローンの $X(i)$ ($i = 1, 2, \dots$) の値を適当に与える。そこに、実数値 X_A の抗原決定基を持つ抗原が濃度 A で侵入すると、 X_A に近い親和力中心値を持つクローンが選択されることになる。例として、 X_A に対して、最も大きな親和力を持ったクローンが1種類だけであった場合を考える。この選択されたクローンをクローン1*と呼ぶ。抗原決定基 X_A を持つ抗原との応答によりクローン1*のB細胞濃度が閾値 θ_{b_1} を越えると体細胞超変異モデルと同様にクラススイッチと体細胞超変異を起こすとする。クローン2*をクラススイッチによって生じたクローン、クローン3*から n^* を体細胞超変異によって生じたクローンとする。体細胞超変異で新たに生じたクローンの親和力中心

値は、 $X(1^*)$ を中心とし、分散 z のガウス分布からランダムに与えられるとする。親和力の大きさの関数はクローン $1^* \sim n^*$ で同じであるとする。ここでは、関数 $g_i(X)$ は中心が $X(i)$ 、分散 x のガウス分布関数を 10 倍したものとする。

以上の設定で、パラメータを $z = 1, x = 0.1, n = 5$ として、数値計算を行った。初期状態として存在するクローンは親和力中心値が偶数をとるものとし、抗原決定基 $X_A = 10.6$ 、抗原量 $A = 50$ の抗原が侵入した場合を考えた。この時、クローン 1^* として選択されるクローンの親和力中心値は $X(1^*) = 10$ であり、それ以外のクローンは抗原との親和力が十分小さいため無視した。図 6 は、抗体クラスの違いによる抗体量を比較した結果である。ここで、IgM はクローン 1^* 、IgG はクローン 2^* から 5^* を合わせたものである。体細胞超変異における抗体、B 細胞量についてのパラメータは体細胞超変異モデルと同じとし、さらに時間遅れも考慮している。図 6 より、2 度目の応答時の IgG 抗体量が 1 度目の 10 倍以上になっていることから特徴 1 が再現できていることがわかる。この時の各クローンの侵入抗原に対する親和力はクローン 1^* とクローン 2^* は 2.085、クローン 3^* は 2.000、クローン 4^* は 0.1727、クローン 5^* は 8.766 であった。各クローンの抗体量に注目すると、最も親和力の大きいクローン 5^* が抗体量を最大にしていたことより、特徴 4 も再現できている。このように、パラメータを適当に設定することで、1 次元 Shape-space モデルにおいても特徴 1 と特徴 4 を再現できることがわかった。

4 まとめと考察

Varela らの導入した第二世代免疫ネットワークモデルに免疫応答の特徴を考慮した改良を加えたモデルや、さらに、1 次元 Shape-space を導入したモデルにおいて、免疫応答時に観測される特徴を再現する力学系モデルを構築することができた。パラメータ K と時間遅れ τ は現実的な値を用いた。成熟関数、増殖関数やその他のパラメータについては、ロバスト性があり、パラメータを少し変更したものを用いても同様の結果を示すことは可能であった。例えば、B 細胞と免疫記憶細胞の成熟、増殖関数を同型のものにし、高さを変える（免疫記憶細胞の関数の方を高くとる）とした場合でも同様の結果を得ることができた。それらの値が現実的であるのかについては、この論文では調べていない。免疫応答における重要な性質を再現できるメカニズムや要因に興味があるからである。また、抗原決定基を多次元 Shape-space で表現することなどによって、より現実的なモデルを構築することも可能と思われる。

参考文献

- [1] 多田富雄 監修、『免疫学イラストレイテッド』原書第 5 版 (南江堂, 2000).
- [2] 中村桂子、松原謙一 監修『細胞の分子生物学』第 4 版 (Newton Press, 2004).
- [3] H. Song, X. Nie, S. Basu and J. Cerny, Immunological Reviews **162**(1998)211-218.
- [4] J. Eeva and J. Pelkonen, Apoptosis **9** (2004) 525-531.
- [5] F. J. Varela and A. Coutinho, Immunology Today **12**(1991)159-166.
- [6] N. K. Jerne, Ann.Inst. Pasteur Immunol. **125C**(1974) 435-441.
- [7] D. M. Weir and J. Stewart, 『免疫学概説』第 8 版 (共立出版株式会社, 1999).
- [8] S. Itaya and T. Uezu, Progress of Theoretical Physics Vol. **104**, No. 5 (2000) 903-924.
- [9] M. Muramatsu, K. Kinoshita, S. Fagarasan, S. Yamada, T. Shinka and T. Honjo, Cell **102**(2000) 553-563.