

免疫ネットワークモデル

原田耕治

日本大学理工学研究科

1 はじめに

免疫系はパターン認識、記憶、自他の区別などの高次機能を持つシステムである。このような高次機能を実現している他の器官として脳がある。脳では神経細胞のネットワークとして記憶が行なわれていると考えられている。では免疫系はどのようにしてこのような機能を実現しているのだろうか。

1.1 戦略面から見るイェルネのモデル

免疫機能をダイナミカルな視点から捉えようとした最初の研究にイェルネのイディオタイプネットワークモデル [1,2] がある。このモデルの重要な点はすべての抗体にとってそれと相補的な形を持つ抗体は抗原として働き抗体は抗体同士でネットワークを形成しているとする点である。ここでは抗原と抗体の間に区別はなく抗原は抗体間ネットワークへの摂動として扱われる。では抗原と抗体の異質性を本当に考える必要はないのだろうか。私はイェルネのモデルを越えるものとして抗原が戦略を持つモデルを提案したい。要するにパターン認識の面での抗原、抗体の同一性と戦略面での異質性に注目する。その結果、抗原の戦略面から見た免疫機能を考察することが可能になる。

1.2 免疫における自己、非自己とは？

たとえばこういう実験がある。受精後3～4日の鶏とウズラの卵を使って、発生途上のウズラの神経管を鶏のそれと入れかえてしまうのである。やがて羽化した白い鶏は、外見上、黒いウズラの羽が生えているように見える。このように異なった種の動物細胞が一つの個体の中に共存する状態をキメラという。この鶏は、羽を動かし、食事をし、正常に成長するが、生後三週間から二カ月もすると、まず羽がマヒしてぶら下がり、歩行も食事もできなくなる。やがて全身のマヒが進行し、衰弱して死ぬ。鶏の免疫系が、ウズラ由来の神経細胞を「非自己」の異物として認識し、拒絶するからである。これは自然が種というものを厳格に区別する働きをいかにたいせつにしているかを示す例である。ところが神経管移植の際に免疫の中樞臓器である胸線になる原基を神経管と一緒に移植しておく、と、拒絶反応は起こらず、鶏は一生ウズラの羽をつけたまま生きのびる。この実験の提起する問題は自己とは何か、非自己とはなにか、というたいへん重要な問題である。 [3]

1.3 研究目的

今回、私は抗原の戦略として指数的な増殖をする抗原のダイナミクスを用い、そのような抗原の戦略に対してどのように自己非自己問題が語られるかを力学的視点から考察する。現代版イェルネのモデルとしては Bersini らのもの [5] を使った。

2 免疫系の基本

免疫系を構成する基本的な要素としてB細胞、T細胞 (Bcell, Tcell) がある。B細胞は各B細胞に固有の形をしたレセプターを非常に多く細胞表面につけている。このレセプターを抗体 (An-

tbody) と呼ぶ。抗原 (Antigen) すなわち細菌やウイルスのようなものが入ってきた時、抗原の細胞表面の特異的な形に相補的な形のレセプターを持った B 細胞が刺激を受けて分裂し増殖する。(この集団をクローンという) 次にその B 細胞はレセプター、すなわち抗体を分泌する。抗体は抗原に相補的に結合し、そうしてできた抗原と抗体の複合体はマクロファージと呼ばれる細胞に捕まり消化される。また抗体に対して相補的な形を持つ抗体どうしも抗体と抗体の複合体を作ると考えられこれらもマクロファージにより処理される。また、T 細胞には主にキラー T 細胞とヘルパー T 細胞 (Killer T cell, Helper T cell) がある。キラー T 細胞は細胞にとりついたウイルスなどを見つけて細胞ごと壊す。ヘルパー T 細胞は免疫系を活性化する物質をだす。これらはレセプター間のパターン認識を用いた特異的反応と情報伝達分子による非特異的反応を用いて免疫系全体の調節を行なっている。今回用いた Bersini らのモデルはイェルネのモデルにもとづいた抗体、B 細胞のダイナミクスであり T 細胞の効果は無視したものである。

2.1 Cross-linking

抗原刺激を受けた B 細胞は抗体を大量に分泌し、自らも分裂して増殖する。ここで一つ問題がある。何故、B 細胞や抗体は爆発的に増えないでいられるのか。これは全体の中で相対的に少ないものに対しては増殖できるように、また逆の場合は増殖が抑えられるようなフィードバックがかかっているためだと思われる。このことを具体的に示したのが Cross-linking という考えである。抗体は二つの結合部位を持つが他の抗体の結合部位とその両方が結合するとき Cross-link したとする。そしてフィードバックの強さを Cross-link のできた量で決めるという考えが Cross-linking である。[4]

図 2.1 ではお互いに相補的に結合する抗体、B 細胞間での Cross-link を表している。B 細胞のレセプターと相補的な抗体が低濃度の時は、Cross-link のできる量が少なく、よって B 細胞はほとんど増殖できない。相補的な抗体が適度にある時は、Cross-link も適度にできる。よって B 細胞は十分増殖できる。相補的な抗体が高濃度な時は結合部位がせめぎあってしまい、逆に Cross-link のできる量は少ない。よって B 細胞はほとんど増殖できない。今回のモデルでこの変化を具体的に表したのがベル型関数 $mat(\sigma_i)$ と $prol(\sigma_i)$ である。

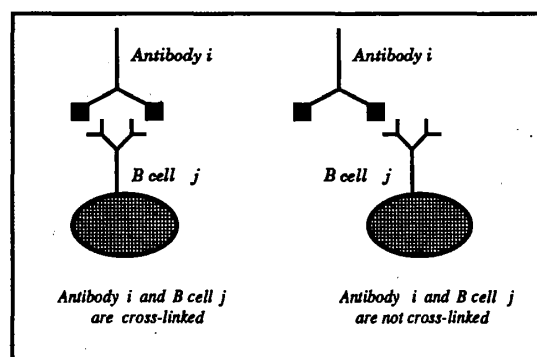


図 2.1 Cross-link

3 モデル

タイプ i の抗体の濃度 f_i , タイプ i の B 細胞の濃度 b_i , タイプ i の抗原の濃度 a_i とする。抗体、B cell のダイナミクス

$$\dot{f}_i = -k_1 \sigma_i f_i - k_2 f_i + k_3 mat(\sigma_i) b_i$$

$$\dot{b}_i = -k_4 b_i + k_6 + k_5 \text{prol}(\sigma_i) b_i$$

は H.Bersini and V.Calenbuhr(1994) [5] に依るものである。Bersini らのモデルでは抗原のダイナミクスが不足しているためそのままではこのモデルは免疫機能に対して何もいえない。免疫機能を見るために私は一番単純な形の抗原のダイナミクス

$$\dot{a}_i = k_7 a_i - \sum_{j=1}^n m_{ij} f_j a_i$$

を加えた。抗原は指数的な増殖をする。これは抗原の持つ一種の戦略と考えてもいい。結果として次のダイナミクスが今回私の解析したものである。

$$\dot{f}_i = -k_1 \sigma_i f_i - k_2 f_i + k_3 \text{mat}(\sigma_i) b_i \quad (1)$$

$$\dot{b}_i = -k_4 b_i + k_6 + k_5 \text{prol}(\sigma_i) b_i \quad (2)$$

$$\dot{a}_i = k_7 a_i - \sum_{j=1}^n m_{ij} f_j a_i \quad (3)$$

関数 mat、prol と σ_i は

$$\begin{aligned} \text{mat}(\sigma_i) &= \exp\left(-\frac{(\ln(\frac{\sigma_i}{\mu_m}))^2}{s_m^2}\right) \\ \text{prol}(\sigma_i) &= \exp\left(-\frac{(\ln(\frac{\sigma_i}{\mu_p}))^2}{s_p^2}\right) \\ \sigma_i &\equiv \sum_{j=1}^n m_{ji} (f_j + a_j) \\ i &= 1 \sim n \quad n \text{ タイプの数} \end{aligned}$$

で定義する。

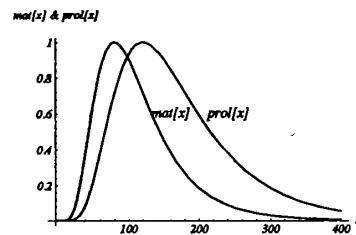


図 3.1 mat、prol 関数

3.1 各タームの説明

式(1)の第一項目は抗体と抗体、抗体と抗原の各複合体がマクロファージによって消化されることを表している。第二項目はダンピングを表している。第三項目は抗原または抗体と B 細胞のレセプターが結合し B 細胞が刺激されて Cross-link ができた割合に応じて抗体を分泌することを表している。次に式(2)の第一項目はダンピングタームを表す。第二項目は骨髄から新しい B 細胞が配給される効果を表す。第三項目は B 細胞が刺激されて Cross-link ができた割合に応じて自分が分裂増殖する効果を表す。最後に式(3)の第一項目は抗原の自己増殖を表しており、第二項目は抗原と抗体の複合体をマクロファージが処理することを表す。

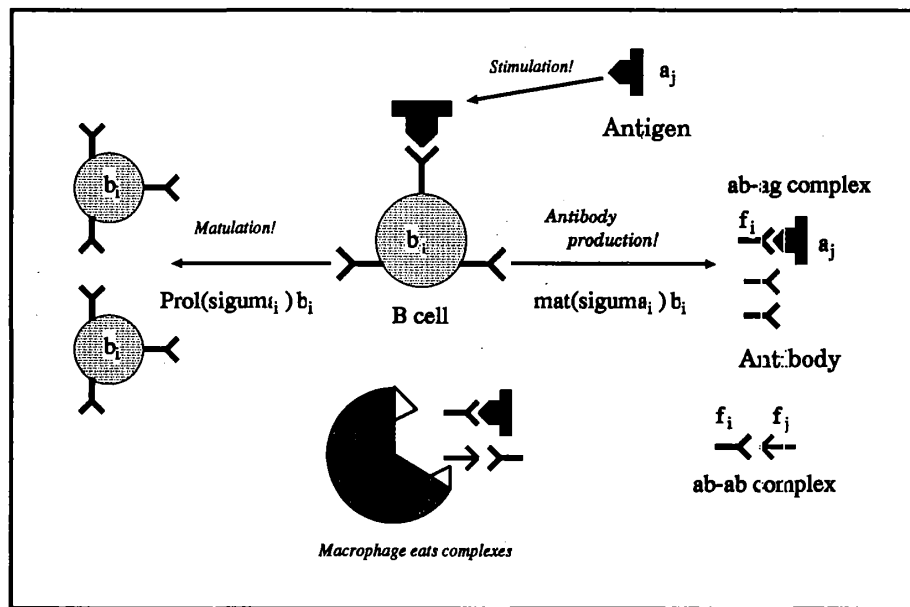


図 3.2 免疫ネットワーク

4 解析

4.1 パラメータと条件

私が免疫系と抗原の関係で見たいのは抗原の増殖率 k_7 が変化した時の免疫系の振舞いである。以下パラメータは k_7 のみ変化させ、他は $k_1 = 0.0016, k_2 = 0.02, k_3 = 2.0, k_4 = 0.1, k_5 = 0.2, k_6 = 0.1, \mu_m = 80.0, s_m = 0.5, \mu_p = 120.0, s_p = 0.5, n = 3$ に固定した。 $n=3$ より 3 クローンシステムで変数の数は 9 変数である。結合マトリックス m は closed chain 型, $m = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$ を採用した。[5] 要するにクローンのタイプを簡単に 1、2、3 で表すと 1 は 2、3 と、2 は 1、3 と、3 は 1、2 と相互作用するということである。さらに解析を単純にするために今回はタイプに依存しない、すなわち ($f_1 = f_2 = f_3 \equiv f, b_1 = b_2 = b_3 \equiv b, a_1 = a_2 = a_3 \equiv a$) の条件を付け加える。

4.2 免疫系が抗原を非自己と認識する場合 (免疫系が抗原を駆逐する時)

免疫系が抗原を駆逐する場合を表す抗原の濃度 $a=0$ を満たす fixedpoint はパラメータ k_7 に依存せずに 3 つある。今、それらを state 1,2,3 とする。ここでのメインとなる話しは 2 つのサドル型 fixedpoint、state 2,3 の間の遷移として免疫記憶を理解することができる点である。

	statel	state2	state3
f	0.0	25.869	108.41
b	1.0	1.9437	145.27
a	0.0	0.0	0.0

表 4.1 抗原の濃度 $a=0$ の fixedpoints

次に $k_7=4.0$ で、各 state に抗原を入れた時に免疫系がどのような振舞いをするかを見る。まず statel にほんの少し抗原 $a=0.01$ 入れてやる。すると $a \rightarrow \infty$ の fixed point に落ちる。これは免疫系が抗原にやられてしまったことを表す。次に免疫記憶についてであるが、これは重要なので新たに小々節を設けることにする。

4.2.1 2つのサドル型固定点の遷移と免疫記憶

最初に各サドル型固定点 state2,3 にさまざまな濃度をもった抗原を入れた時にどのような固定点に落ちるかを述べ、次にその振舞いと免疫記憶のアナロジーについて述べる。

まず state2 に抗原を $a=1.0, 10.0, 50.0$ 入れると抗原を駆逐して state3 へ移る。今、これを第一次感染とすると state3 を抗原に対して記憶ができた状態と考えることができる。state3 を記憶ができた状態と考えるにはこの状態に抗原をいれたとき state2 で抗原を駆逐した時間より早く駆逐できなければならない。そこで state3 に抗原を $a=50.0, 100.0, 1000.0$ 入れるとだいたい state2 に入れた時の 10 分の 1 の時間で抗原を駆逐できることがわかる。

4.3 免疫系が抗原を自己と認識する場合（免疫系が抗原を受け入れる時）

免疫系が抗原を受け入れてしまう時を表す抗原 $a \neq 0$ の fixed point は 2 つあることがわかりそれぞれを statel', 2' する。

	statel'	state2'
f	$\frac{k_7}{2}$	$\frac{k_7}{2}$
b	$b(k_1 \sim k_7)_{small}$	$b(k_1 \sim k_7)_{large}$
a	$a(k_1 \sim k_7)_{small}$	$a(k_1 \sim k_7)_{large}$
	k_7 によっては stable	k_7 によらず unstable

表 4.2 抗原の濃度 $a \neq 0$ の fixed points

抗原の増殖率パラメータ k_7 を動かした時の安定性を調べてやると statel' は k_7 によっては安定、state2' は k_7 によらず不安定である。statel' の分岐の様子のみ調べると k_7 が $0 \leq k_7 \leq 7.7543$ 時は安定固定点、 $7.7543 \leq k_7 \leq 14.219$ 時は安定周期軌道、 $14.219 \leq k_7$ 時は安定周期軌道が壊れ抗原 $a \rightarrow \infty$ の fixed point に落ち免疫系は抗原によって支配される。ここでの結論としては抗原の増殖率 k_7 が $0 \leq k_7 \leq 14.219$ までは免疫系は抗原と共存でき k_7 がそれ以上大きくなると免疫系は抗原によって支配されてしまうということである。

4.4 Global な構造

抗体、抗原、B 細胞の初期濃度をさまざまな値に取った時、どのようなアトラクタに落ちるかを調べる。結果は図 4.4 であり、そこでの記号 0、1、2 は次のように定義する。0 は抗原の濃度 $a \rightarrow \infty$ の fixed point に落ちたことを表し 1 は免疫系が抗原を駆逐したことを表す。2 は抗原が自己抗原化した場合、すなわち免疫系と抗原が共存していることを表すとする。

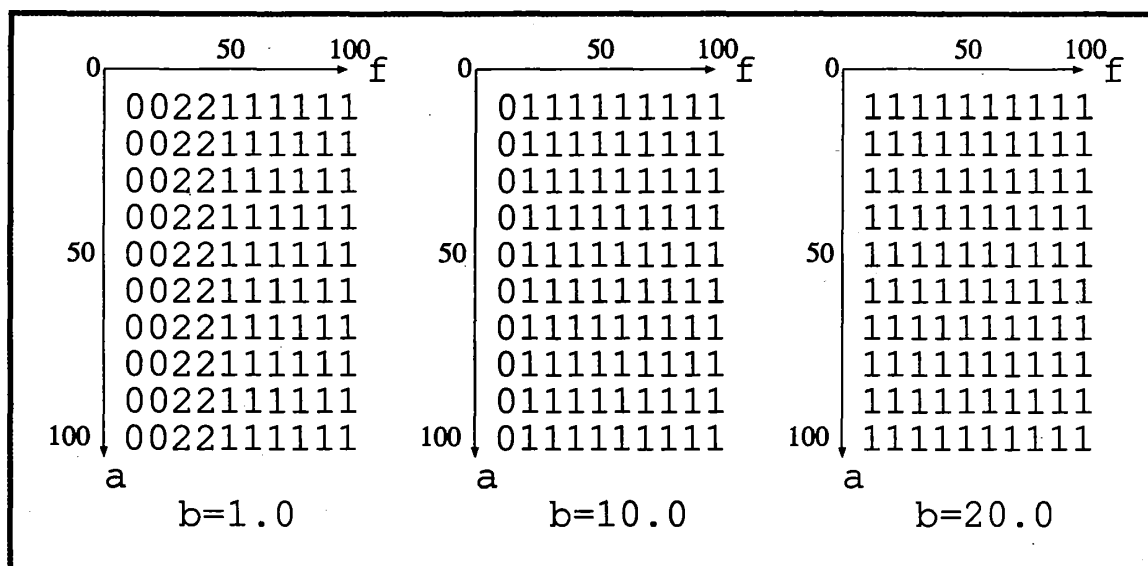


図 4.1 Baisn の構造

図 4.1 の結果より抗原が免疫系が共存できるような初期点の範囲は非常に狭いことがわかる。これは抗原が指数的な増殖をするためであると考えられる。

5 結論

今回、指数的な増殖をする抗原のダイナミクスを加えたことにより、それに対する Bersini らのモデルの免疫機能が調べられた。通常の免疫反応、免疫記憶を表すと思われる力学状態や、ある状態で入ってきた抗原に対しては免疫系が寛容になってしまう状況がある。免疫系が抗原を受け入れて共存状態を作る場合を免疫系にとって自己、攻撃して駆逐してしまうのを免疫系にとって非自己と考えれば免疫系の自己非自己の認識は免疫系の状態と抗原の状態の関係において語られるものである。また今回の自己、非自己問題に対する結果は抗原のダイナミクス、すなわち抗原の戦略にも大きく依存していると考えられる。図 4.4 において免疫系が抗原を自己と認識する領域 2 が非常に狭いのは、抗原が指数的増殖をするという免疫系にとっては有難くない戦略が効いていると思われる。例えばロジスティック型の増殖をする抗原は直観的には免疫系にやさしいタイプの抗原でないかとおもわれ、このような時は免疫系が自己と認識する領域 2 は広がるのではないかと考えられる。生体内で作られるタンパクなどに対して免疫系が寛容になっている理由として抗原のダイナミクス、すなわち抗原の持つ戦略という視点からの理解が可能ではなかろうか。

また、免疫記憶という点では、2つのサドル型固定点間の遷移として記憶を理解する可能性を示唆できた。

今後の課題として多種類の抗原のダイナミクスを入れた場合に免疫系がどのような振舞いをするかを見てみたい。それによって免疫系が抗原の戦略のえりごのみをするようであればおもしろいではなかろうか。

参考文献

- [1] N.K.Jerne, Sci.Ame.222(1973),52.

- [2] N.K.Jerne,Ann.Immunol.Inst.Pasteur(Paris)125C(1974),378.
- [3] 多田富雄,免疫の意味論. 青士社 (1993)
- [4] Perelson,A.S. & C.DeLisi,Math:Biosci.48(1980),71-110.
- [5] H.Bersini and V.Calenbuhr:Frustration Induced Chaos in a System of ODE's,to appear in Chaos,Solitons,and Fractal(1994)