

免疫系ネットワークの力学系モデルの解析

奈良女院人間文化 上江洌 達也 (Tatsuya Uezu), 板谷 聡子 (Satoko Itaya),
ロンドン大学 キングズカレッジ A C C Coolen*

Graduate School of Human Culture, Nara Women's Univ.,

* King's College, University of London

§1. はじめに

免疫系は、外部から生体内へ侵入する異物に対応するための極めて重要なシステムである。免疫系の特徴としては、次のことがらが挙げられる。

1. 体外からいかなる異物（抗原）が侵入しても、それを中和する抗体が体内で生成される。
2. ありとあらゆる種類の抗体を生成できるメカニズムが体内に存在すると考えられている。
3. 抗体を生産しうるリンパ球（B 細胞）は 刺激がなければ死んでしまうが、体内には莫大な数（人の場合 $\sim 10^{12}$ ）の免疫細胞が存在する。従って、B 細胞が存在し続けるためには、B 細胞が刺激され続けなければならない。

最後の項目を説明するために、免疫系のネットワーク理論が、N. K. Jerne によって提唱された (1974)[1]。それは、体内では 免疫細胞が常にお互いを刺激しあって 1 つのネットワークを構築するというものである。

しかしながら、その後 10 年間で、この説は次第に注目されなくなっていった。その主な理由は、

1. 外部の抗原が侵入したとき、ネットワークの状態が必ずしも抗原を中和するような方向に変化するとは限らない。
2. 免疫反応に関与する成分（T 細胞等）がいくつかみつきり、それらをネットワーク説に取り込むと理論全体が複雑になり過ぎる。

ということであった。そして現在でも、医学の分野ではネットワーク説は殆んど研究の対象とされていないように思われる。

しかしながら、新生マウス等で、抗原の侵入がないにも拘らず活性化されたリンパ球が維持されるという実験結果が報告されており、これは、ネットワーク描像を支持するものと考えられる。また、その後 Valera らによって、第 2 世代免疫ネットワーク理論が提唱され (1991)[2]、現在でも、数学、物理、生物の研究者によって、免疫系、と

くに、ネットワーク理論の研究が活発になされている [3]。更に、免疫系ネットワークは、工学的な応用も種々考えられ、応用の見地からの研究も盛んに行われている [4]。

免疫系ネットワークに対する上記の批判は、免疫系に限らず、多体ネットワークの構造安定性の問題でもある。記憶の埋め込みや進化の問題など、免疫系に限らず、多体ネットワーク系として極めて興味深い問題がある。我々は、免疫系ネットワークのモデルを解析することにより、以上のような問題にアプローチしている。

ここでは、Varela らによって導入された免疫系ネットワークの力学系モデルを扱う。§2 で免疫系の概略を述べた後、§3 でモデルの解説を行う。§4 で少数自由度系で得られている主な結果をまとめ、§5 で大自由度系に向けての研究の一部について解説する。§6 では、現在遂行中の研究と課題について述べる。

§2 免疫系の概略

免疫系の主たる構成要素は、

1. 骨髄 (Bone) 由来の B 細胞
2. 胸腺 (Thymus) 由来の T 細胞
3. 抗体

である。B 細胞や T 細胞は、細胞表面に抗原レセプターと呼ばれる蛋白質を持つ。B 細胞の抗原レセプターは抗体分子 (Ig) であり、これによって抗原を認識し結合する。一方、T 細胞の抗原レセプター (TcR) は抗原そのものを認識するのではなく、抗原提示細胞等が細胞表面に提示した抗原の断片を認識し結合する。その結果、ヘルパー T 細胞は免疫応答を促進させ、サプレッサー T 細胞は逆にそれを抑制する。また、キラー T 細胞はウィルスなどに感染した細胞に取り付き、それを殺す。各細胞のレセプターは固有の立体構造を持っており、それはイディオタイプと呼ばれる。一つの B 細胞が分裂してできた B 細胞の全体は、クローンと呼ばれる。クローンとそれが生成する抗体は同じイディオタイプを持つ。

免疫系の抗原への応答の概略

体の中に抗原が入ると、それと結合できるイディオタイプをもった B 細胞のクローンが結合し、T 細胞の助けを借りて成熟し、一部は分裂増殖する。また、他の一部は分化し抗体合成細胞に変化する。この抗体合成細胞の中で抗体が大量に生産され分泌される。その結果、同じイディオタイプを持つ多数の抗体がつくられる。そして、抗原と抗体が結合し中和する。中和が完了すると、サプレッサー T 細胞の働きにより B 細胞の分裂が抑制され、免疫反応が終了する。

以上のメカニズムでは、抗原に反応できる B 細胞のクローンが選ばれるため、クローン選択説と呼ばれ、実験的にも確かめられている。

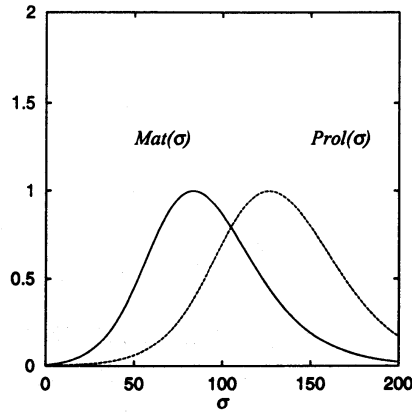


図 1: $Mat(\sigma)$ と $Prol(\sigma)$ の概形 (修正モデル)

§3. 免疫系のネットワークモデル (Varela et. al)

我々は、Varela らによって提唱された微分方程式モデルを解析する。このモデルでは、T 細胞等の役割が間接的に取り込まれている。 i を イディオタイプを識別する番号 ($i = 1, \dots, N$)、 m_{ij} を 2つの イディオタイプ i と j 間に働く 親和力としよう。

f_i : i 番目のイディオタイプを持つ自由抗体の濃度

b_i : i 番目のイディオタイプを持つ B 細胞の濃度

としたとき、抗体の濃度の時間発展方程式を次式で与えられる。

$$\frac{df_i}{dt} = -K_1 \sigma_i f_i - K_2 f_i + K_3 Mat(\sigma_i) b_i, \quad (1)$$

ここで、 K_1 : 他の抗体による中和率、 K_2 : 抗体の自然死亡率、 K_3 : B 細胞 による 生成率 である。一方、B 細胞の濃度の時間発展方程式は、

$$\frac{db_i}{dt} = -K_4 b_i + K_5 Prol(\sigma_i) b_i + K_6(i). \quad (2)$$

となる。ここで、 K_4 : B 細胞の死亡率、 K_5 : 増殖率、 $K_6(i)$: 骨髄からの供給率 である。 $Mat(\sigma)$ と $Prol(\sigma)$ は、T 細胞の効果を反映した関数で、成熟と増殖の確率を表す。それらの関数の概形を図 1 に示す。相互作用 は、次の 敏感性 σ_i と呼ばれる量を紹介して起こると仮定している。

$$\sigma_i = \sum_{j=1}^N m_{ij} f_j. \quad (3)$$

§4. 少数自由度系モデル (N=3)

Bersini らは [5] 親和力 $M = (m_{i,j})$ を

$$M = s \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{閉チェーンの場合}) \quad (4)$$

成熟関数と増殖関数を

$$Mat(\sigma_i) = \exp \left[- \left\{ \frac{\ln(\sigma_i/\mu_m)}{S_m} \right\}^2 \right] \quad (5)$$

$$Prol(\sigma_i) = \exp \left[- \left\{ \frac{\ln(\sigma_i/\mu_p)}{S_p} \right\}^2 \right] \quad (6)$$

として解析をした。ただし、パラメータは次の値である。

$s = 1$; $K_1 = 0.0016(\text{conc}^{-1}\text{day}^{-1})$; $K_2 = 0.02(\text{day}^{-1})$; $K_3 = 2.0(\text{day}^{-1})$; $K_4 = 0.1(\text{day}^{-1})$; $K_5 = 0.2(\text{day}^{-1})$; $K_6 = 0.1(\text{day}^{-1})$; $\mu_m = 80(\text{conc})$; $S_m = 0.5$; $\mu_p = 120(\text{conc})$; $S_p = 0.5$.

この系における結果をまとめると

1. 2 クローン系は、逆位相で振動
2. 3 クローン 開チェーン系は、端の二つのクローンが同期し、真ん中のクローンが、それらと逆位相で振動
3. 3 クローン 閉チェーン系は、frustration があり、カオスとなる。これは、位相次元 2 のカオス。また、カオスへのルートは ヘテロクリニック交差によるインターミッテンシー

我々は、成熟関数と増殖関数 を次のように変更した修正モデルと、

$$Mat(\sigma_i) = U_1 \times [\tanh \{U_2 \times (\sigma_i - T_{lm})\} - \tanh \{U_3 \times (\sigma_i - T_{um})\}], \quad (7)$$

$$Prol(\sigma_i) = U_4 \times [\tanh \{U_5 \times (\sigma_i - T_{lp})\} - \tanh \{U_6 \times (\sigma_i - T_{up})\}], \quad (8)$$

更に、このモデルで、抗体が他の抗体を認識できるしきい濃度を導入した閾値モデルを解析した。ここで、 $U_1 = 0.975$, $U_2 = 0.035$, $U_3 = 0.022$, $U_4 = 0.878$, $U_5 = 0.030$, $U_6 = 0.022$, $T_{lm} = 60$, $T_{um} = 100$, $T_{lp} = 100$, $T_{up} = 150$ とした。オリジナルモデル、閾値有り無しの修正モデルについての共通の特徴は、

1. 固定点と振動状態が共存している。
2. 3つのクローンのうち、任意の時刻において高い濃度を持つクローンは一つのみで、そのようなクローンが周期的、或はカオス的に入れ替わる (winner take all)。図 2 下段。
3. 図 2 上段 のような周期状態を考えよう。振幅の大きさでクローンの状態を区別するし、クローン (1, 2, 3) が、(M, L, S) の状態にあると表記する。この状態に、ある時刻にデルタ関数的にクローン 2 と反応する抗原が侵入すると、クローン 1 や、3 と反応する抗原が侵入したときよりも緩和が速い。($K_7 = 0$)。

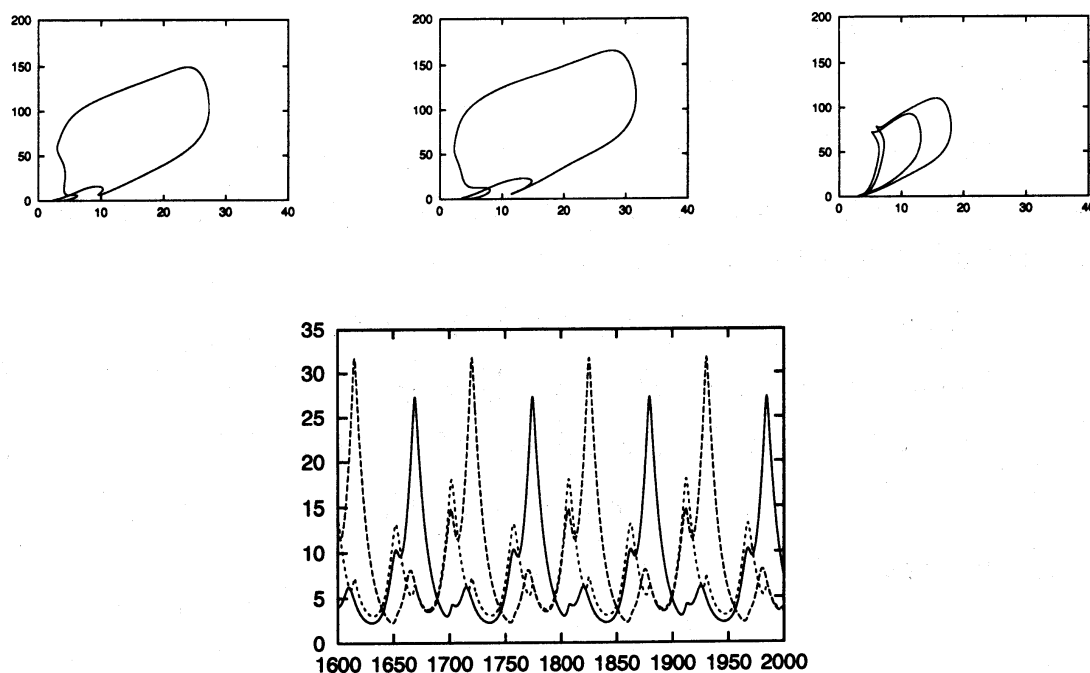


図 2: $S = 1.57$ におけるリミットサイクル. 上段: 横軸 b_i , 縦軸 f_i , 左から $i=1, 2, 3$. 下段: b_i の時系列. 実線: b_1 , 波線: b_2 , 点線: b_3

4. (M, L, S) の周期状態において、クローン 1 (3) と反応する抗原が定常的に侵入する場合 ($K_7 > 0$)、 K_u と K_l が存在して $K_l < K_7 < K_u$ のとき、クローン 1 (3) が、L 状態に近い状態になる。このとき、抗原も定常振動する。更にこのとき、ある時刻で、 $K_7 = 0$ とすると、クローン 1 (3) が、L 状態となる周期状態に収束する。

結果 2 より、リミットサイクル状態 (M, L, S) 及び M, L, S を置換した状態は、それぞれ特定の抗原を最も速く中和することがわかる。従って、それらは、分化状態とみなすことができる。次に、結果 3 より、このシステムは、耐性を持つという事ができる。更に、結果 3 の後半の結果より、系は、侵入してきた抗原を最も速く緩和する状態に変化することが分かる。

§5. 大自由度系に向けて

我々は、大自由度系の研究に向けてのいくつかの試みを行っている。ここでは、**ネットワークの構造の問題** について述べよう。

ネットワークの構造が全体として一つながりであり、分離不可能 (open) なのか、あるいは殆んど独立な多数のサブネットワークに分割されている (close) のかという問題は、まだ決着がついていない [7]。もし後者だとすると、巨大自由度系であっても、少数自由度系の性質が系の振る舞いを決定すると考えられ、その解析が重要となる。この問題にアプローチするために、我々は Varela らのオリジナルモデルを用いて解析を行なった。

a. 各クローンが全てと相互作用する場合。

相互作用行列を次のように仮定する。

$$m_{i,j} = \kappa_0/C_0; \text{ 全ての } i, j, \quad C_0 = c_0 N, \quad \kappa_0 = \mathcal{O}(1), \quad c_0 = \mathcal{O}(1).$$

この時、 $\sigma_i = \kappa_0 \bar{f}$ となり、平均値 $\bar{f} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N f_j$, $\bar{b} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N b_j$ と個々のクローンについて、次のような微分方程式が得られる。

$$d\bar{f}/dt = -(K_1 \kappa_0 \bar{f} + K_2) \bar{f} + K_3 \text{Mat}(\kappa_0 \bar{f}) \bar{b}, \quad (9)$$

$$d\bar{b}/dt = -(K_4 - K_5 \text{Prol}(\kappa_0 \bar{f})) \bar{b} + K_6, \quad (10)$$

$$df_i/dt = -(K_1 \kappa_0 \bar{f} + K_2) f_i + K_3 \text{Mat}(\kappa_0 \bar{f}) b_i, \quad (11)$$

$$db_i/dt = -(K_4 - K_5 \text{Prol}(\kappa_0 \bar{f})) b_i + K_6. \quad (12)$$

これらの $f_i \neq 0$ の解は、

$$f_i = \bar{f}, \quad b_i = \bar{b}. \quad (13)$$

今のパラメータで解くと解は固定点になる。一方、 $\hat{f} = \kappa_0 \bar{f}$, $\hat{b} = \kappa_0 \bar{b}$ とすると、

$$d\hat{f}/dt = -(K_1 \kappa_0 \hat{f} + K_2) \hat{f} + K_3 \text{Mat}(\hat{f}) \hat{b}, \quad (14)$$

$$d\hat{b}/dt = -(K_4 - K_5 \text{Prol}(\hat{f})) \hat{b} + \kappa_0 K_6 \quad (15)$$

となり、 κ_0 は、最後の式の最後の項にあるのみ。この解を $\hat{f}(\kappa_0)$, $\hat{b}(\kappa_0)$ とすると、

$$\bar{f} = \hat{f}(\kappa_0)/\kappa_0, \quad \bar{b} = \hat{b}(\kappa_0)/\kappa_0,$$

で、 $\hat{f}(\kappa_0)$, $\hat{b}(\kappa_0)$ の κ_0 依存性は小さければ、

$$\bar{f} \propto \frac{1}{\kappa_0}, \quad \bar{b} \propto \frac{1}{\kappa_0},$$

となる。これは、数値的に確認されている。自己との相互作用を除いた場合も、 f_i と b_i は $\mathcal{O}(1)$ として、 $\mathcal{O}(\frac{1}{N})$ の項を無視すると $N \rightarrow \infty$ の極限では、前と同じ式が得られ振動解とならない。従って、今のパラメータではネットワークモデルの解としては不適切と思われる。

b. 各クローンが平均 C_0 個のクローンと強度 $\frac{\kappa_0}{C_0}$ で相互作用する場合

この場合は、解析計算は不可能なので、数値解析を行った。方法は、次の通りである。ルンゲクッタギル (RKG) 法を用いて、刻み幅を $H = 0.01$ (単位を秒とする) とし、収束後、1 秒おきに 500 – 1000 個のデータを取り、 f_i の最大値を $f_{i,max}$ とする。 f_M を全ての $f_{i,max}$ の最大値とする。

$$f_M = \max_{1 \leq i \leq N} (f_{i,max}).$$

$[0, f_M]$ を 10 等分して、 $f_{i,max}$ のヒストグラム $\rho(1), \dots, \rho(10)$ を計算した。その結果をまとめる。

図 3: $N = 200, N_c = 160, \kappa_0 = 20$ for 10 data. $N_c/N = 0.8$.

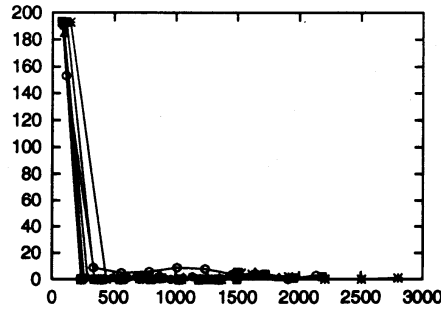
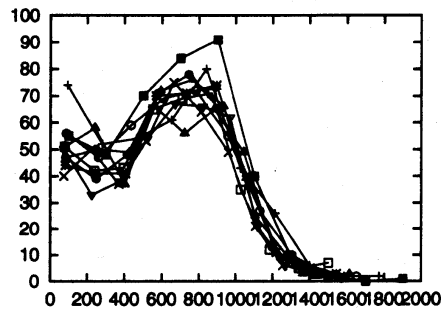


図 4: $N = 400, N_c = 5, \kappa_0 = 0.2$ for 10 data.



(1) $c_0 = \frac{C_0}{N} = \text{有限} (c_0 > 0)$ の場合。

$c_0 = 0.8, \kappa_0 = 0.2, 2, 20$ の場合に計算を行った。 $N = 50, 100, 200$ とすると、 N が増えるにつれ、 $\rho(1) \rightarrow N$ となる。図 3。また、 $f_M \sim 300N/\kappa_0$ 。 $c_0 = 0.2$ についても同様である。但し、この場合は、 $f_M \sim 70N/\kappa_0$ となる。

次に、有限個のクローンの振幅が $\mathcal{O}(N)$ で、他が $\mathcal{O}(1)$ の場合を考える。分子場近似を用いて、

$$\langle \text{Mat}(\sigma_i) \rangle \sim \text{Mat}(\langle \sigma_i \rangle), \quad \langle \sigma_i \rangle \sim \sum_j \left(\frac{C_0 \kappa_0}{N C_0} + \left(1 - \frac{C_0}{N}\right) \times 0 \right) f_j = \kappa_0 \bar{f} \frac{\kappa_0}{N},$$

として解析すると、このような解が存在しないことがわかる。

以上の結果より、一つのクローンが巨視的な数の相手と相互作用する場合は、最終的には、固定点に収束するように思える。

(2) $C_0 = \text{有限} (c_0 = 0)$ の場合。

次に、各クローンが有限個の相手と相互作用する場合を考える。

$C_0 = 5, (c_0 = 0)$ の場合。

$N = 50, 100, 200, 400, \kappa_0 = 20, 2, 0.2$ として計算すると、この場合、 ρ は最小のビン 1 と $f \sim f_p$ のビン i_p に 2 つのピークを持つことがわかった。図 4。この時、次のようなスケーリング則が成り立つ。

$$f_p \sim \frac{200}{\kappa_0}$$

$$\frac{\rho(i)}{N} \sim \tilde{\rho}(i), \tilde{\rho}(i) \text{ は } N \text{ に依存しない}$$

$$\text{特に } \rho(i_p) \sim 0.2N$$

つまり、巨視的な数のクローンが活性化されている。 $C_0 = 10 (c_0 = 0)$ の場合も同様な結果が得られた。従って、ローカルな相互作用の場合には、免疫系として意味のあるネットワークになっていると考えられる。

§6. 課題

§5 の結果より、局所的結合では定常分布に収束することが分かった。この結果を踏まえて、現在、以下の研究を遂行中である。

比較的少数のクローンをユニットにして、ユニット間が緩く結合している系の定常状態やその状態における抗原への応答の解析を行っている。この場合は、ユニットの特徴を維持しながら振動する状態が得られている。また、閾値の導入によりユニットの独立性が高まり、免疫反応が局所化しやすくなることが明らかになった。

比較的少数のクローンが、ランダムなネットワークを組んでいるときの定常状態の解析。この場合は、系はカオス状態となる。ここでは、相互作用の大きさが一定ではなく、また、クローン数は 30 程度なので、§5 の結果と矛盾するわけではない。ランダムな相互作用の場合に、クローン数を増やしても振動状態が得られるかについては、現在解析中である。

メタダイナミックスによるネットワークの進化の解析。メタダイナミックスの結果生成される典型的な定常状態がどのような状態かを解析している。例えば、上記のカオス状態において、ヘブ則のように、クローン対の濃度の大きさに応じて相互作用を一回だけ更新すると、周期解が得られる。また、少数のクローンからなるネットワークへランダムにクローンを付け加え、クローン間の濃度の大きさに応じて相互作用を更新したときのネットワークの変化を解析すると、この場合もしばしば周期状態が得られる。免疫系としてもっともらしい相互作用の変化の結果、最終的に周期解が得られるとすると、分化状態が進化の結果得られるということになり、極めて興味深い。

ここでの結果は、パラメータや、相互作用関数をいくつか変化させて得られている。しかしながら、これらの値や関数形を網羅的に調べたわけではないため、一般的な結論を出すには更なる解析が必要である。また、§5 で得られた定常状態が、open か close かの問題は、現在検討中である。

以上のような免疫ネットワークの研究は、免疫系の問題としてだけではなく、反強磁性的相互作用を有する振動子集団の定常状態がどのようなものか、また外部擾乱に対する応答がどうなるか、というより一般的な問題の一例と考えられる。個々の相互作用や素子の詳細によらない普遍的な性質を抽出することも、重要な課題である。

参考文献

- [1] N. K. Jerne N., Ann.Inst. Pasteur Immunol. **125C**(1974) 435-441.
- [2] F. J. Varela and A. Coutinho, Immunology Today **12**(1991) 159-166.
- [3] A. S. Perelson and G. Weisbuch, Rev. Mod. Phys.**69**(1997) 1219-1267, and references cited therein.
- [4] 石田 編著 「免疫型システムとその応用 - 免疫系に学んだ知能システム -」 コロナ社, 1998 年
- [5] H. Bersini and V. Calenbuhr, Chaos, Soliton & Fractals **5**(1995) 1533-1549.
- [6] S. Itaya and T. Uezu, Prog. Theor. Phys.**104**,No.5(2000) 903-924.
- [7] G. Parisi, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **87** (1990) 429-433.