

## 抗原抗体反応のモデル化と挙動に関する基礎研究

4 F-8 正野 啓太<sup>†</sup> 澤田 朋之<sup>†</sup> 鈴木 恵二<sup>†</sup> 大内 東<sup>†</sup> 岩淵 和也<sup>†</sup> 大野江 和則<sup>‡</sup>  
 北海道大学工学部<sup>†</sup> 北海道大学免疫科学研究所<sup>‡</sup>

### 1. はじめに

近年免疫システムの特徴に着目した研究が盛んになってきている [1][2]. 免疫システムは様々な機能を持った細胞が複雑に相互作用することで、免疫反応を引き起こす複雑系であるが、この免疫反応の中でも代表的な反応である抗原抗体反応を取り上げモデル化を行う。

モデル化の手法としては微分方程式を用いて数理モデル化を行うのが一般的である。しかし数理モデルで免疫系のように内部が均一でない系を表現することは困難である。そこで本稿では抗原抗体反応を起こすモデルを微分方程式を用いた数理モデルで表した後、このモデルを内部状態として持つセルを格子状に並べ、系の内部に偏在性を表現できる様にしたモデルを提案し、その挙動について検討する。

### 2. 内部モデル

抗原抗体反応は、非常に多くの要素の相互作用の結果引き起こされるため、すべてを表現したモデルの構築は困難である [3]. そこで、モデルを単純化するために最低限必要な要素として抗原 (Ag), 抗体 (Ab) の他に抗体を産生する B 細胞, B 細胞に活性化シグナルを与える helper T 細胞 (以下 TH 細胞) 及び、未活性化状態の B 細胞と TH 細胞である NB 細胞と NTH 細胞を挙げる。これらの要素を用いた抗原抗体反応のモデル図を示す (Fig.1).

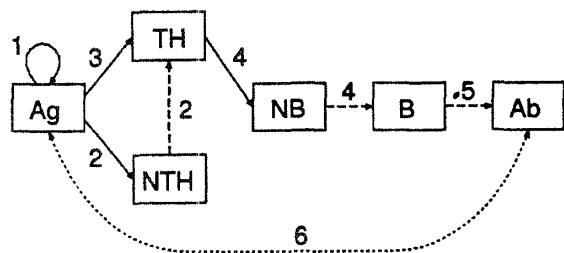


Fig.1 モデル図

実線は活性化, 点線は抑制, 破線は産生を表す。

#### 反応 1 抗原の自己増殖

A study on modeling of antigen-antibody interaction  
<sup>†</sup>Keita SHONO, Tomoyuki SAWADA, Keiji SUZUKI, Azuma OHUCHI

<sup>‡</sup>Kazuya IWABUCHI, Kazunori ONOE

<sup>†</sup>Faculty of Engineering, Hokkaido University

<sup>‡</sup>Institute of Immunological Science, Hokkaido University

反応 2 NTH 細胞が抗原から刺激を受け分裂し、一方が TH 細胞に分化する

反応 3 TH 細胞が抗原から刺激を受け増殖する

反応 4 NB 細胞が TH 細胞から刺激を受け分裂し、一方が B 細胞に分化する

反応 5 B 細胞が抗体を産生する

反応 6 抗原抗体反応で互いの量を抑制する

その他の反応 抗原, TH 細胞, B 細胞, 抗体は各々定められた減少率にもとづいて量が減少する

### 2.1 諸定義

この数値モデルは以下の変数からモデル化されている。

- 代表時間 :  $C_{Ag}$  (抗原の増殖周期)
- 空間容量 :  $G_i$

定義	無次元量
抗原	$Ag$
NTH 細胞	$NTH$
TH 細胞	$TH$
NB 細胞	$NB$
B 細胞	$B$
抗体	$Ab$
時間	$t$
NTH 細胞の分化 (分裂) 速度	$\alpha_{NTH}$
TH 細胞の分裂速度	$\beta_{TH}$
B 細胞の分裂速度	$\beta_B$
抗原の消滅速度	$\gamma_{Ag}$
TH 細胞の消滅速度	$\gamma_{TH}$
B 細胞の消滅速度	$\gamma_B$
抗体の消滅速度	$\gamma_{Ab}$
抗体の産生速度	$\delta$
抗原の減少率	$\epsilon_{Ag}$
TH 細胞の減少率	$\epsilon_{TH}$
B 細胞の減少率	$\epsilon_B$
抗体の減少率	$\epsilon_{Ab}$

Table.1 モデルパラメータ群

表 (Table.1) の値は時間に関する値は代表時間で、空間に関する値は空間容量で各々の値を割ることで無次元化してあり、各要素の量については [0, 1] の値をとる。

### 2.2 微分方程式

各セル内の要素の反応を以下の式で表す。

抗原：反応 1,6

$$\frac{dAg}{dt} = P_{inc}(Ag) \cdot Ag - \gamma_{Ag} \cdot P_{cont}(Ag) \cdot Ab - \epsilon_{Ag} \cdot Ag \quad (1)$$

$$\text{NTH 細胞：} \quad \frac{dNTH}{dt} = 0 \quad (2)$$

TH 細胞：反応 2,3

$$\frac{dTH}{dt} = \alpha_{TH} \cdot P_{inc}(TH) \cdot P_{cont}(Ag) \cdot NTH + \beta_{TH} \cdot P_{inc}(TH) \cdot P_{cont}(Ag) \cdot TH - \epsilon_{TH} \cdot TH \quad (3)$$

$$\text{NB 細胞：} \quad \frac{dNB}{dt} = 0 \quad (4)$$

B 細胞：反応 4

$$\frac{dB}{dt} = \beta_B \cdot P_{inc}(B) \cdot P_{cont}(TH) \cdot B - \epsilon_B \cdot B \quad (5)$$

抗体：反応 5,6

$$\frac{dAb}{dt} = \delta \cdot P_{inc}(Ab) \cdot B - \gamma_{Ab} \cdot P_{cont}(Ag) \cdot Ab - \epsilon_{Ab} \cdot Ab$$

- $P_{cont}(A)$ ：要素 A との接触確率

$$P_{cont}(A) = A \quad (7)$$

- $P_{inc}(A)$ ：要素 A の増加反応の起こる確率

$$G_t \rightarrow \infty \text{ とした近似式は} \\ P_{inc}(A) = 1 - A \quad (8)$$

### 3. 外部モデル

内部モデルを内部状態として持つセルを格子状に配置する。各セルの要素は上下左右に隣接しているセルとの間で各々の要素の量を徐々に平均化しよう調整される。

反応の進行は

- 各セルの内部状態の更新
- セル間の各要素の量の調整

の2つの操作を1ステップで行うものとして、ステップ単位で行う。そのため内部状態の更新には、微分方程式をステップ毎の要素の変化量を求める差分方程式に変換したものを用いた。また、ステップ毎のセル間の要素の調整による各要素の変化量は以下の式による。

$$\Delta a_x = \frac{\lambda(b_x - a_x)}{2 \cdot n} \quad (9)$$

- $\Delta a_x$  : セル a, b 間での要素 x の変化量
- $a_x$  : セル a 中の要素 x の量
- $\lambda$  : セル間の結合度 ([0, 1] の値をとる)
- $n$  : 隣接関係にあるセルの数 (ここでは 4)

### 4. 実験

セル空間は上下と左右がつながっている大きさ  $10 \times 10$  のものを使い、セル間の結合度は 0.004 とした。

また初期配置として置かれる各要素の量は、全セルに NTH 細胞と NB 細胞を各々 0.01、セル空間上のセルの 1 つに抗原を 0.01、その他の要素は全て 0 として実験を行った。

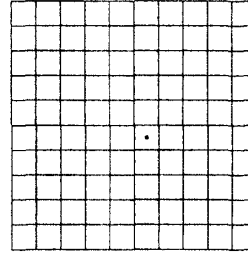


Fig.2 初期状態

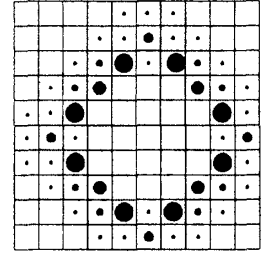


Fig.3 3000step 後

抗原の量を●の大きさで表したもの

### 5. 結果と考察

今回の実験では、抗原が広がりながら増殖し、それを追いかけるようにして抗体が産生されていく様子が観察された (Fig.2,3)。しかし反応の収束は抗原がセル空間全体に広がった後であり、実際の免疫系のように抗原の拡散を抑えることができなかった。そこで抗原の拡散を防ぐ方法として以下のような提案が挙げられる。

- 抗原は通れないが、抗原に比べ大きさの小さい抗体や T 細胞, B 細胞は通ることができる壁を設定する
- 抗原の侵入を全体もしくは周辺に知らせ、免疫反応を活性化させるシグナルを発生させる機構を導入する

### 6. おわりに

抗原抗体反応について、モデルを構成する要素の偏在性を表現することができるモデルを提案し、そのモデルを用いて抗原抗体反応を表現できるか実験を行い検討した。今後の課題として抗原の拡散を防ぐ方法について検討することや、セルごとに異なる環境設定を行うことなどが挙げられる。

### 参考文献

- [1] 石黒 章夫, 近藤 敏之, 渡辺 祐司, 内川 嘉樹, 免疫情報処理に基づく自律移動ロボットの動的行動調停システムの一強化学習法, 電気学会論文誌 C, Vol.117 No.1, pp.42-49(1997)
- [2] 森 一之, 築山 誠, 福田 豊生, 多様性を持つ免疫的アルゴリズムの提案と負荷割当て問題への応用, 電気学会論文誌 C, Vol.113, No.10, pp.872-878(1993)
- [3] Bruce Albelts et al., 中村, 他監訳:細胞の分子生物学 (第3版), 教育社 (1995).