

免疫ネットワークモデルにおける状態遷移

高頭 和輝[†] 長谷川 智史[†] 穴田 一[†]東京都市大学 大学院 工学研究科[†]

1. 研究背景及び目的

免疫系は、生物が生きていく上で重要な役割を担っている。それは、自己を構成している細胞を体内に侵入してきた抗原から守るというものである。しかし、免疫系についての研究は多数行われているが、解明されていない現象が多い。その1つに免疫記憶がある。免疫記憶とは、体内に1度侵入した抗原が再び侵入してきた際に、以前の抗原侵入時と比べて素早く抗原を除去する現象である。

このメカニズムを解明するために、様々な説が提唱されている。その1つに Jerne[1]のイデオタイプネットワーク説がある。この説は、B細胞が他の抗体や抗原を認識する部分(パルトープ)と認識される部分(イデオトープ)を持っており、その相互認識によりネットワークを形成する。そして、このネットワークの中に1度侵入した抗原に対する記憶が内在するというものである。この説に基づいて Harada らは、B細胞に対して、特異性という要素を取り入れた Shape Space モデル[2]を提案した。このモデルは、B細胞同士が認識し合い、ネットワークを形成している。Harada らは、B細胞数の変動が安定したタイミングで抗原を投与し、1度目と2度目に投与した抗原が排除されるまでにかかったそれぞれの時間を比較している。しかし、このモデルには、2つの考慮すべき点がある。1つ目は、Shape Space モデルで用いられている認識割合 b において、特異性が低いB細胞が、差別化されていない点である。2つ目は、シミュレーションで用いるB細胞の種類が少ない点である。

そこで、本研究ではこれらの点を考慮したモデルを提案する。そして、提案モデルにおいて1度目より2度目に投与された抗原を排除するまでの時間が、短縮されるかを検証する。

2. 既存研究

2.1 Shape Space モデル

抗原に対する抗体は、B細胞という細胞によって作られる。B細胞は、細胞表面の受容体で他の細胞や抗原を認識することができる。この受容体は未知の抗原でも認識できるように多様性に富んでいる。

この受容体をパルトープと呼ぶ。B細胞は、パルトープで抗原や他の細胞を認識することで活性化し、クローン増殖する。この増殖する過程で、B細胞は抗原に対して特異的に反応するようになる[3]。これらのことを踏まえ、Harada らはB細胞同士の相互認識によるモデルを提案した。このモデルでは、時刻 $n+1$ のB細胞数を以下の式で示している。

$$x_{k,j,m}^{n+1} = (1 - \mu')x_{k,j,m}^n + \frac{\mu'}{2} \sum_{m'=m-1, m+1} x_{k,j,m'}^n + x_{k,j,m}^n \sum_{p,q,r} b_{k,q,m} x_{p,q,r}^n - \alpha x_{k,j,m}^n \sum_{p,q,r} b_{p,j,r} x_{p,q,r}^n - dx_{k,j,m}^n + s_{m=1} \quad \text{式 2.1}$$

ここで、 $x_{k,j,m}^n$ は、時刻 n のパルトープ k 、イデオトープ j 、特異性を持つB細胞の細胞数を表す。 k , j は、1から N の整数値で周期境界条件をとり、 m は1から M の整数値をとる。 N はB細胞の種類数を、 M は特異性の最大値を表す。 μ' は特異性変化が起こる割合、 d は細胞死の割合を表し、それぞれ0以上1未満の値をとる。また $s_{m=1}$ は、体内で新たに作られるB細胞数を表し、特異性 m の値が1のB細胞のみ供給される。 $b_{k,q,m}$ は、パルトープ k と特異性 m を持つB細胞が、イデオトープ q を認識する割合を表す。

式2.1の第1項は、特異性変化により減少する細胞数を表し、特異性変化は突然変異によって起こるものとしている。第2項は、特異性 $m+1$, $m-1$ から特異性 m に変異した細胞数を表す。第3項は、B細胞が他のB細胞や抗原を認識することで増殖することを表す。第4項は、他のB細胞に認識されることで減少することを表す。また、この項の係数 α は、第3項と差別化をはかったものである。第5項は、死亡する細胞数を表す。

このモデルでは、特異性の変化という特徴をとりいている。この特徴は、特異性の上昇によってB細胞が、あるB細胞や抗原にのみ強く反応するというものである。反応の強さである認識割合 $b_{k,q,m}$ は以下の式で示している。

$$b_{k,q,m} = \frac{1}{2^{M-m}} \exp \left[\frac{-|k-q|}{2^{M-m}} \right] \quad \text{式 2.2}$$

式 2.2 より特異性 m が最大特異性 M に近づくにつれて、 $b_{k,q,m}$ は、 $|k-q|$ が小さい値の B 細胞や抗原に対して高い値をとるようになる。

2.2 考慮すべき点

このモデルには考慮すべき点がある。まず、1 項目は、式 2.2 の認識割合 $b_{k,q,m}$ についてである。特異性 m が最も低い値である 1 の場合、B 細胞の認識割合は、 $|k-q|$ の値が変動してもほぼ同じ値をとる。このことは、新たに作られた B 細胞は、どんな B 細胞や抗原に対しても反応することを意味し、生理学的観点からみても不自然である。つまり、特異性が低い B 細胞の差別化がなされていない。2 項目は、B 細胞の多様性についてである。Harada らは、 N を 5 でシミュレーションを行っているため、 $|k-q|$ の値は最大で 2 ということになる。このため $|k-q|$ の最小値と最大値の認識割合 $b_{k,q,m}$ を比較しても、あまり差がない。これらのことから、 N の値が小さすぎる。

3. 提案モデル

本研究では、B 細胞の相互認識によるネットワークモデルを提案する。このモデルでは、特異性の要素を取り入れていない。提案モデルは、以下の式で表される。

$$x_{k,j}^{n+1} = x_{k,j}^n + x_{k,j}^n \sum_{p,q} b_{k,q} x_{p,q}^n - x_{k,j}^n \sum_{p,q} b_{p,j} x_{p,q}^n - dx_{k,j}^n + s \quad \text{式 3.1}$$

ここで $x_{k,j}^n$ は、時刻 n におけるパラトープ k 、イディオトープ j を持つ B 細胞の細胞濃度を表す。 k, j は、Shape Space モデルと同様に整数値で周期境界条件をとる。 d は細胞死の割合を表し、 s は体内から新たに供給される細胞濃度を表す。 $b_{k,q}$ は、パラトープ k を持つ B 細胞がイディオトープ q を認識する割合を表す。

第 1 項は、時刻 n における B 細胞の細胞濃度を表し、第 2 項、第 3 項は、B 細胞の相互認識による増減を表す。第 4 項は、細胞死によって減少する細胞濃度を表す。

Shape Space モデルで用いられていた認識割合は、規格化がなされていない。そのため、本研究では、認識割合を以下のように表す。

$$a_{k,q} = \frac{1}{2^M} \exp \left[\frac{-|k-q|}{2^M} \right]$$

$$b_{k,q} = \frac{a_{k,q}}{\sum_q a_{k,q}} \quad \text{式 3.2}$$

ここで、 M は認識率のパラメータを表し、正の実数値をとる。認識割合に差をつけるために 0 より大きく 1 以下の実数とした。式 3.2 のように、 $|k-q|$ に

対して規格化を行った。認識割合を以下の図に示す。

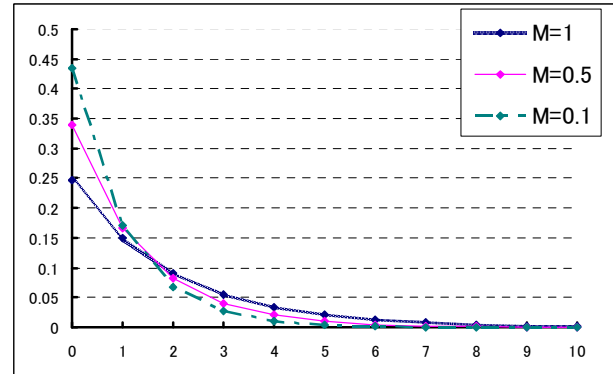


図 1 認識割合 $b_{k,q}$
縦軸は認識割合 $b_{k,q}$ の値を表し、横軸はパラトープ k とイディオトープ q の距離 $|k-q|$ を表す。この図より、認識割合 $b_{k,q}$ は、 M が低い値をとるにつれて特異的な値をとる。

4. シミュレーション設定

本研究では、B 細胞の多様性を考慮し、 N の値を 20 とし、B 細胞を 400 種類用いてシミュレーションを行う。ただし、パラトープ k とイディオトープ j のタイプが等しい B 細胞は、シミュレーションから除く。また、認識割合のパラメータ M を 1 とし、各細胞濃度は、時刻ごとに全細胞濃度で規格化する。

5. 今後の課題

本研究では、B 細胞の相互認識によるネットワークモデルを提案した。今後の課題として、B 細胞の特徴の 1 つである特異性の変化を考慮する必要があると考える。Shape Space モデルでは、特異性というパラメータを設けていた。しかし、このモデルは、認識割合 b が規格化されておらず、また、 N の値が 5 という少ない設定でシミュレーションを行っている。そのため、認識割合は、特異性の上昇によって、ある B 細胞や抗原に対して特異的な値をとっていない。また、Shape Space モデルでは、特異性の変化を突然変異というかたちで導入しているが、生理学的に不一致である。このことから、B 細胞の特徴の 1 つである特異性の変化を表せていないと考える。よって、今後の課題として生理学と照らし合わせながら、B 細胞の特異性の変化を取り入れたモデルを検討していく。

参考文献

- [1] Jerne N.K, 「Towards a network theory of the immune system」, Ann. Immunol(1974), 125C, 373-389
- [2] Kouji Harada, Takashi Ikegami, 「Evolution of Specificity in an Immune Network」, Journal of Theoretical Biology(2000), 203, 439-449
- [3] Bruce Alberts, etc.. 「細胞の分子生物学 第 5 版」(2010), 株式会社ニュートンプレス