

免疫系における寛容機能の動的制御

櫻井 和弥^{†1} 檜森 与志喜^{†1}

概要：免疫系の重要な機能は、自己に対して有害な外来抗原を見つけ攻撃し、沈静化した後に免疫記憶を形成することである。一方で、体内組織を構成する自己細胞に対しては攻撃しないことが重要である（免疫寛容）。この免疫寛容については様々な機構が提案されているが、制御性T細胞が免疫細胞の抗原への攻撃性をコントロールすることが知られている。しかしながら、制御性T細胞がどのように免疫寛容を形成しているのかについてはまだよくわかっていない。この問題を研究するため、本研究では免疫システムのセルオートマトンモデルを作成する。このモデルでは免疫細胞や制御性T細胞の機能的ふるまいが **chronicity** という動的な変数によって変化する。また、サイトカインのような化学物質も細胞活動に対して“場”としての影響を与える。このモデルを用いて、免疫系の寛容機能が免疫細胞、制御性T細胞、サイトカインなどの免疫要素の動的な相互作用によってどのように生じるのかについて研究する。

キーワード：免疫系、制御性T細胞、免疫寛、セルオートマトンモデル

1. はじめに

1.1 背景と目的

免疫系は胸腺において外来抗原に対抗するための免疫細胞を教育しリンパ節へ供給する。この時に、自己抗原に対して強く反応しすぎるものは教育の段階で排除されるが低い確率で自己と反応してしまう免疫細胞が体内へ移動してしまう[1]。自己抗原を攻撃する際には免疫寛容によって免疫細胞を不活性化させる。免疫寛容については様々な機構が提案されている。その一つに制御性T細胞がある。この細胞は免疫応答を抑制的にコントロールする働きも持っている。制御T細胞がほかのT細胞の抗原への攻撃性を抑制することが報告されている[2,3]。しかしながら、制御性T細胞がどのように免疫寛容を形成しているのかについてはまだよくわかっていない。我々は、以前、免疫系における自己・非自己識別の機構を説明する数理モデルを提案した[4]。しかし、このモデルには制御性T細胞は含まれていなかった。本研究では、このモデルに制御性T細胞の機能を導入したモデルを作成し、免疫系の寛容機能が免疫細胞、制御性T細胞、サイトカインなどの動的な相互作用によってどのように制御されているのかについて研究する。

2. モデル^[4]

2.1 モデルの概要

図1にモデルを示す。空間を 100×100 のセルに分割し、各セルには抗原 (Ag)、免疫細胞 (Im)、制御性T細胞 (T-reg)、正のサイトカイン (PC)、負のサイトカイン (NC) が存在できる。これらの細胞は近接した細胞と相互作用し、増殖、死滅を繰り返す。またサイトカインは空間内を拡散する。

2.2 chronicity の導入^[4]

このモデルでは免疫細胞が持っている活性度の尺度として **chronicity** という量を導入する。この量は抗原と接触する度に増加する。**chronicity** には、図2に示すように2つの閾値があり、その閾値によって免疫細胞の状態が変化する。

2.3 免疫系の各物理量の変化

(i, j)セル内に存在する免疫細胞の **chronicity**, c_{ij}^I は以下の式で変化する。

$$(c_{ij}^I)^{t+1} = c_{ij}^I - \tau_I (c_{ij}^I)^2 + \Delta c^I (1 - c_{ij}^I), \quad (1)$$

ここで、 τ_I は時定数、 Δc^I 増加率である。

また、免疫細胞が増殖する確率は、次の式で与えられる。

$$P_{pro}^I = \frac{c_{ij}^I}{\theta_{ij}^H}, \quad (0 \leq c_{ij}^I < \theta_{ij}^H) \quad (2a)$$

$$P_{pro}^I = \frac{(1-c_{ij}^I)}{(1-\theta_{ij}^H)}, \quad (\theta_{ij}^H \leq c_{ij}^I \leq 1) \quad (2b)$$

ここで、 θ_{ij}^H は高い閾値である。正、負のサイトカインの量、

$P_{(i,j)}, N_{(i,j)}$ は以下の式で決まる。

$$P_{(i,j)}^{(t+1)} = D[(P_{(i+1,j)} - P_{(i,j)}) - (P_{(i-1,j)} - P_{(i,j)}) + (P_{(i,j+1)} - P_{(i,j)}) + (P_{(i,j-1)} - P_{(i,j)})] + P_{(i,j)} - d^P P_{(i,j)} - N_{(i,j)} + \alpha_{PC}^{sec} F P S^I - \alpha_{PC}^{ab} \left(\frac{\theta_{ij}^H}{\theta_0^H}\right), \quad (3a)$$

$$N_{(i,j)}^{(t+1)} = D[(N_{(i+1,j)} - N_{(i,j)}) - (N_{(i-1,j)} - N_{(i,j)}) + (N_{(i,j+1)} - N_{(i,j)}) + (N_{(i,j-1)} - N_{(i,j)})] + N_{(i,j)} - d^N N_{(i,j)} - P_{(i,j)} + \alpha_{NC}^{sec} F N S^I - \alpha_{NC}^{ab} \left(\frac{\theta_{ij}^H}{\theta_0^H}\right)$$

^{†1} 電気通信大学
 The University of Electro-Communications

$$+\alpha_{NC}^T F N S^T, \quad (3b)$$

Im と Ag は、それぞれ内部変数として selectivity, s_{ij}^I, s_{ij}^{Ag} を持ち、その差に依存して以下の確率で相互作用する。

$$P^{IT} = \frac{1}{9} \sum_{i=-1}^{i+1} \sum_{j=-1}^{j+1} \exp[-(\frac{s_{ij}^I - s_{ij}^{Ag}}{\sigma})^2], \quad (4)$$

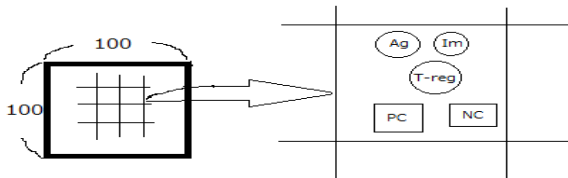


図 1 免疫系のモデル



図 2 chronicity に依存した免疫細胞の状態

3. 結果

3.1 自己抗原に対する免疫系の応答

図 3 に中央に 32×32 の大きさを持った自己抗原を配置した際の Im と Treg の総数と chronicity の時間変化を示す。最初は免疫細胞が自己抗原を攻撃するため急激にその量が増加するが、 $t=150$ あたりで沈黙化し以降平衡状態になり、免疫寛容が維持される。Im, Treg の chronicity の時間経過についても同様に、Im は低い閾値以下で不活性化し、Treg の chronicity もほぼ一定の値を維持している。また図 4 に $t=100, 150, 200, 800$ の時の負のサイトカインの空間分布を示す。いずれの時間帯でも負のサイトカインが中央の抗原付近に存在している。このように、負のサイトカインが自己抗原を囲うように分布することで Im の抗原への攻撃を抑制していることがわかる。

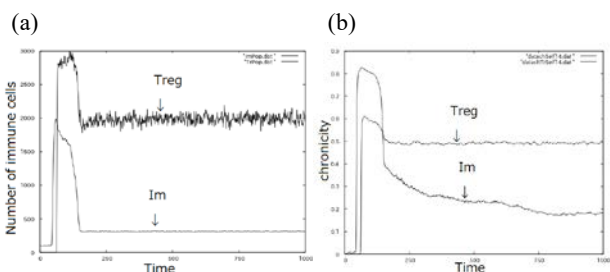


図 3 自己抗原への応答 (a) Im, Treg の総数の時間変化. (b) chronicity の時間変化

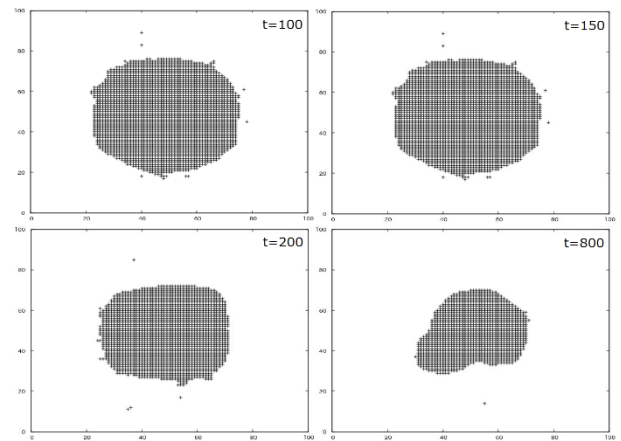


図 4 負のサイトカイン (黒の点) の空間分布の時間的変化

3.2 自己寛容の維持

図 3 で示したように過渡的な抗原への攻撃の後、免疫系は自己寛容を反映した定常状態となる。定常状態を実現するメカニズムを調べるため Im と Treg の接触回数を調べた。図 5 にその結果を示す。定常状態では Im と Treg が適度に接触することでお互いの chronicity を維持していることがわかる。この chronicity の維持が、Im の不活性化の保持と Treg の負のサイトカインの定常的な供給を支えている。

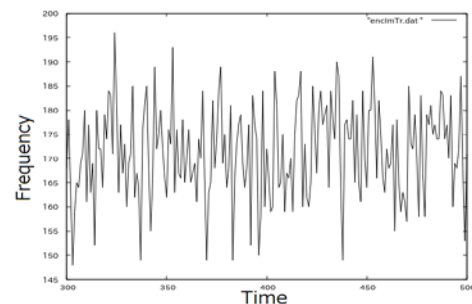


図 5 Im と Treg の接触回数の時間的変化

4. 結論

本研究では以下のことがわかった。

- 1) Im, と Treg は内部活性の指標である chronicity によってその振る舞いが制御され、自己組織的に自己寛容となる定常状態を生じる。
- 2) 定常状態は Im と Treg の適度な接触による chronicity の維持により生じる。また、これにより抗原付近での負のサイトカインの分布は抑制場を形成する。

参考文献

[1] 審良静男 黒崎知博 『新しい免疫入門』 講談社 ブルーバックス 2014
 [2] Z. フェベヴァリ 坂口志文 『免疫系の“守護神” 制御性 T 細胞 日経サイエンス 2007 年 1 月号 p22~p30
 [3] Sakaguchi et al. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell 133, 775-787 (2008).
 [4] Kashimori et al. A quantitative measure for discriminating between self and non-self antigens in immune response. BioSystems 100, 231-237 (2010)