

抗体群相互作用系の安定性に関する考察

○北大工,重田洋佑 旭川医科大学公衆衛生,平山博史 北大工,横井浩史 北大工,嘉数侑昇

要旨

本研究は生体免疫系をモデル化し人工免疫系を構築することを目的としている。ここでは提案したモデルの,各パラメータを変化させることで系に表れる特徴的な振る舞いを分類し,免疫モデルの動特性を明らかにしている。

1.はじめに

本研究は,人工免疫系の数理モデルを構築することを目的としている。一般に免疫系は,抗体の作り出す平衡状態ネットワークにより,高い生体防御機構を実現していることで知られている。本研究ではこのような抗体群の特性を数理的モデルにより構築し,モデルの性質を明らかにすることを試みる。

本論に述べる人工免疫系は,抗体郡の選定とそれらの相互作用系により表現され,結果として表れる平衡状態とその変遷履歴が興味の対象となる。

以上のことを方針として,本稿では,我々の提案する系においてまず,基本的な平衡状態,特に新たな抗体の追加を考えない系の平衡状態について調査し,各パラメータを変化させることで系に表れる特徴的な振る舞い(平衡状態)を分類し系の動特性を明らかにすることを目的とした。

2.抗体群相互作用系(イデオタイプネットワーク)

実際の生体の抗体は,抗原とマクロファージなど貪食細胞をつなぐ橋としての役割を担っている,分子である。ここでモデルの前提として条件を2つ挙げる。①抗原・貪食細胞ともに十分大量に存在②刺激を受けた抗体は細胞のように自己増殖可能。前者によって免疫反応が抗体の量によって制御できるようになり,後者によって免疫反応が単純化される。

抗原→抗体,抗体*i*→抗体*j*間の刺激の強さは,それぞれ順番に,エпитープ→イデオトーブ,パラトーブ→イデオトーブとよばれる分子間の構造的相補性によって,規定される。例えば,それぞれ抗体が独立した鍵および鍵穴を持っているとする。このとき,抗体*i*から抗体*j*への刺激の強さ m_{ij} は,抗体*i*の鍵(パラトーブ)と抗体*j*の鍵穴(イデオトーブ)との一致度で決定される。抗原(エピトーブ)から抗体(イデオトーブ)への刺激の強さも同様に求めることができる。

抗体は鍵を差し込むと増殖し,鍵が差し込まれると増殖を抑制するように設定した。このとき,Fig.1 に示すような互いに刺激-抑制の関係で結ばれたネットワークが構成される。このネットワークの特徴は,ある個体の個体数が変化したとき,その影響が,次々と伝播していくが,最終的にはある平衡状態に落ち着くことにある。このネットワークは一般にイデオタイプネットワーク[1]と呼ばれている。ちなみに,免疫

的記憶とはこの平衡状態の遷移の結果と説明されている[2]。

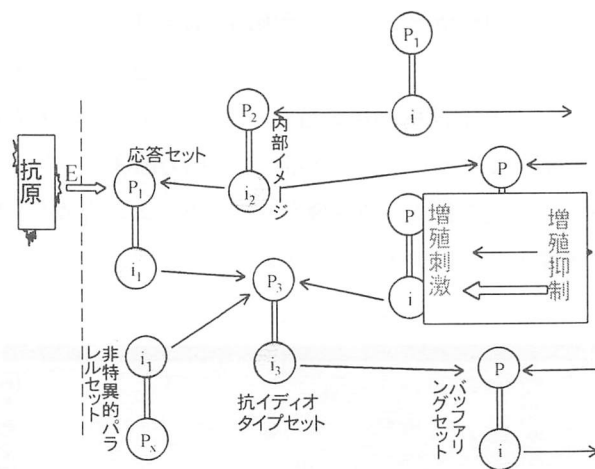


Fig. 1 イデオタイプネットワーク[1]

3.モデル[3]

前章にて設定したイデオタイプネットワークをモデル化する。エピトーブ・パラトーブ・イデオトーブなどを2進*n*ビット列であらわし,一致度は排他的論理和の開始位置を1ビットずつずらしたものの合計とした。このように設定すると異なる長さのビット列同士であっても,評価できるという利点がある。例えばパラトーブ[000]とイデオトーブ[11]との間の一致度は,2+2+1=5となる(実際的一致度は[0,1]に正規化される)。この関係は式①で表される。

$$m_{ij} = \sum_k^n G \left(\sum_l^n P_i(l+k) \wedge I_j(l) \right) \quad \text{式①}$$

ここで, m_{ij} は個体*ij*間的一致度,*n*は個体種数, $P_i[l+k]$, $I_j[l]$ は,個体*i*の*l+k*番目パラトーブおよび個体*j*の*l*番目イデオトーブの値(0 or 1)を表している。

また,各個体の数は非常に大きいと仮定した。このとき各個体は他の全ての個体と結合でき,個体ではなく個体群としてシグモイド関数で正規化した量で考えることができる。各個体の増殖の割合は主に,自分が鍵を差し込んだ相手の一致度及び個体数と,自分に鍵を差し込んだ個体の一致度及び個体数の差で表すことができ,以下の式で示される。

$$\dot{x}_i = c \left[\sum_{j=1}^N m_{ij} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^N m_{ij} x_i x_j \right] - k_2 x_i \quad \text{式②}$$

ただし x_i は個体 i の個体数, m_{ij} は個体 $i \rightarrow j$ 間の一致度, c は個体間の衝突の割合, k_1 は抑制度を表しておりそれぞれ第 1 項は自分が鍵を差し込んだ個体との間で決まる増殖値, 第 2 項は自分に鍵を差し込んだ個体との間で決まる抑制値, 第 3 項は自然減少率 k_2 で決まる自然減少項である. また, $M(m_{ij}) = M'(m'_{ij}/a)$ と表されるとき, 刺激の係数 $k_0 = c/a$ を導入した.

4. 実験

個体種数 4, 初期正規化個体数 0.1, 各個体の持つパラトープ (P), エピトープ (E) の長さは 1 でそれぞれ, $(P, E) = (0, 0), (0, 1), (1, 0), (1, 1)$ としたとき, 以下のように計算機実験を行った.

実験 1 系の平衡状態は, パラメータ (k_0 : 刺激の係数, k_1 : 抑制度, k_2 : 自然減少率) をどのように設定したときに表れるか

実験 2 平衡状態にある系に対して任意の個体の個体数を増加させることで系の平衡状態を乱す. この外乱に対する系の特徴的応答の分類.

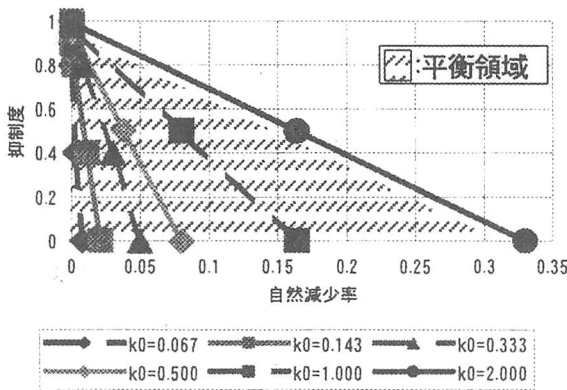


Fig.2 実験結果 1

結果 1 恒等的な入力をゼロとしたときに全ての個体の個体数がゼロになったときこの系は破綻したとする. 各パラメータで張られる空間を考え, 平衡・破綻状態と各パラメータとの関係を見た. 自然減少率-抑制度平面での結果を Fig. 2 のように示す. これより①刺激の係数が大きく②抑制度は小さく③自然減少率も小さいとき, 系は平衡状態をとることがわかった.

結果 2 系の特徴的な応答は 3 通りに分けることができた. ①外乱を受ける前の平衡状態に収束, ②振動的な平衡状態に収束, ③外乱によって系が破綻. また各パラメータと外乱に対する代表的な応答関係を Fig. 3 に表した. これより, ①抑制度が小さいときは安定な応答②抑制度が大きくなり, かつゼロ入力破綻の境界線に近づくにつれて振動的応答・破綻的応答③刺激の係数が, ③¹小さいときは安定な応答, ③²大きいと

きは安定及び破綻的応答, ③³ $k_0=1$ の前後では安定, 振動, 破綻的応答が表れる, ことがわかった.

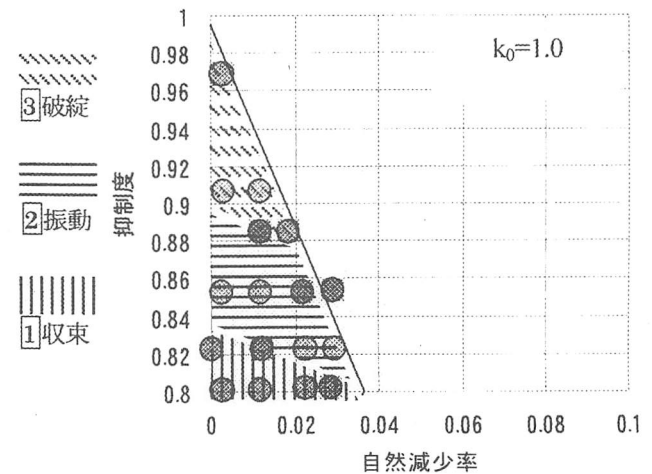


Fig.3 実験結果 2

5. 安定性に対する考察

本実験条件において, 式②は $\begin{pmatrix} \frac{k_2}{c(1-k_1)} & 0 & 0 & \frac{k_2}{c(1-k_1)} \end{pmatrix}'$ のよ

うな解を持っている. しかしこれは実際に得られる解とは異なっている. このことは正規化: $f(x)$ による影響と考えられる. そこで, そのことも考慮に入れて方程式を整理すると, k_1, k_2 及び c に関する一次関数が得られる.

$$\begin{cases} k_1 = -\frac{1}{c(x_2 + x_4)} k_2 + \left(\frac{x_3 + x_4}{(x_2 + x_4)} + \frac{1}{c(x_2 + x_4)} + \frac{1}{cx_1(x_2 + x_4)} \log \left(\sqrt{\frac{1-x_1}{1+x_1}} \right) \right) \\ k_1 = -\frac{1}{cx_4} k_2 + \left(\frac{x_1}{x_4} + \frac{1}{cx_4} + \frac{1}{cx_2 x_4} \log \left(\sqrt{\frac{1-x_2}{1+x_2}} \right) \right) \\ k_1 = -\frac{1}{cx_1} k_2 + \left(\frac{x_4}{x_1} + \frac{1}{cx_1} + \frac{1}{cx_1 x_3} \log \left(\sqrt{\frac{1-x_3}{1+x_3}} \right) \right) \\ k_1 = -\frac{1}{c(x_1 + x_3)} k_2 + \left(\frac{x_1 + x_2}{(x_1 + x_3)} + \frac{1}{c(x_1 + x_3)} + \frac{1}{cx_4(x_1 + x_3)} \log \left(\sqrt{\frac{1-x_4}{1+x_4}} \right) \right) \end{cases}$$

この式より, 実験結果 1 の平衡領域境界線が説明される.

6. まとめ

本稿では構築した免疫系が平衡安定となる各種パラメータの値及び, 外乱に対する応答の分類を行った. 今後は, この系に新たな抗体を追加することでの影響を調査したい.

参考文献

- [1] N. K. Jerne, "THE IMMUNE SYSTEM", Sci. Am., vol. 229, pp. 52-60, 1973
- [2] 多田富雄, 免疫の意味論, 青土社, 1993
- [3] J. Doyer, FARMER, Norman H. PACKARD, Alan S. PERELSON, "THE IMMUNE SYSTEM, ADAPTATION, AND MACHINE LEARNING", Physica 22D, pp. 187-204, 1986