

免疫ネットワークのシミュレーション

原田哲治*

00/09/11

概要

免疫系に見られる自己・非自己の認識, 自己寛容, 免疫学的記憶などの特異な現象を, イディオタイプ・ネットワークに代表される免疫ネットワーク・システムから理解しよう, という試みが古くからなされている. 本研究では, Harada らによって提案された, shape-space モデルに親和度という概念を組み合わせた免疫ネットワーク・ダイナミクス・モデルをもとに, 1 抗原投与時に観察される抗原に特異的に反応する現象を計算機シミュレーションで追試・確認する. さらにシミュレーションを拡張して, 自己抗原, 外来抗原を想定した 2 つの抗原をネットワークに投与する実験を行なった. その結果から, 双方の抗原量によってはネットワークがカオスからリミット・サイクルに陥り, 双方の抗原に対するネットワークの親和度が特異な挙動を呈する, という現象を報告する.

1 はじめに

神経回路網, 遺伝子などと並んで, 免疫系は生物の主要な情報処理機構のひとつに数えられる. 免疫現象の中でとくに興味深い点は, 免疫系が自己と非自己を明確に区別することである. 外界から生体内に侵入してくる細菌や異物(これらを抗原という)に対して, その個体の免疫系は的確に反応し, 抗原を除去しようとする. 一方でその個体自身を構成する細胞などの自己抗原に対しては免疫系は特異的には反応していないように見える. この差は一体どこにあるのだろうか? また, 一度感染した細菌を覚えていて, 次に同じ細菌がやってきたら速やかに反応をする, という記憶機能も免疫系の特徴のひとつである. このような免疫系の驚異的な機能の仕組みについて古くから研究が行なわれてきた.

Jerne は B 細胞クローンと抗体とからなる液性免疫について, イディオタイプ・ネットワークと呼ばれるモデルを提案した [5, 6]. それによると, 各抗体は他の抗体や抗原を認識する部分(イディオトープ)と他の抗体に認識される部分(パラトープ)とを合わせた独自の型(イディオタイプ)を持ち, 互いに認識し認識され合いながらネットワークを形作っているという. そこに, ある抗体のパラトープに認識される部分(エピトープ)を持つ抗原が侵入してくれば, それはネットワーク全体に混乱をもたらすことになる. Jerne は, 連鎖する反応の, ネットワーク全体の結果として免疫機能を説明しようとした. 現在では Burnett のクローン選択説や主要組織適合抗原, T 細胞抗原レセプタ, ヘルパー T 細胞やサイトカインなどによって異物の識別や免疫系全体の反応調節が説明されようとし

*櫻井研究室

ており，そのままではイディオタイプ・ネットワーク説は成り立たないとされている [7]．しかし液性免疫系の自己・非自己の識別などについてはまだ不明な点が多く，免疫系の数理モデルもイディオタイプ・ネットワーク仮説を基礎に現在でも多く提案され続けている（例えば，[1, 2, 3, 4] など）．

Detours ら [3] は，shape-space の概念を使って，ふたつの抗原が免疫ネットワークにあった場合のネットワークの振舞いを観察した．shape-space モデルでは，形が配置された座標空間を考え，形と形の座標間距離によって相互作用の強さを決める．Detours らは 2 次元（平面で表される）の shape-space をふたつ用意し，それぞれに抗原をひとつずつ配置した場合，あるパラメータ・セットのもとでは，shape-space は反応の高いところと低いところに二分されて落ち着くのを観察した．彼らはこのうち低いほうを“ tolerant ”，高い方を“ vaccinated ”としている．この結果から Detours らは，寛容は安定な fixed-point によって実現されていると結論している．しかしこの結果では shape-space に含まれる形の半分が“ tolerant ”でもう半分が“ vaccinated ”であることになり，自己寛容の十分な説明になっていないことは Detours らも認めている．

Calenbuhr ら [?] は，ネットワークのトポロジに焦点を当てて，1 つから 3 つの B 細胞クローンからなるネットワークに抗原をひとつ投与した場合のクローンのポピュレーションについて，詳細に考察している．相互作用のトポロジの違いによってネットワークの振舞いが変わってくるが，3 つのクローンからなるネットワークに抗原をひとつ投与した場合，抗原量によっては，抗原に対応するクローンが不安定に増殖することなく，安定した状態で抑制されることがあった．Calenbuhr らは，不安定な増殖を免疫反応，安定な抑制状態を自己寛容に見立てている．彼らは，ネットワークのトポロジを少しいじるだけでネットワークの振舞いが大きく変わってくることが，動的なレパートリを揃えたモデルで寛容を実現するキーになると考えているようである．

Calenbuhr らや Detours らは，B 細胞と抗体とを別々の微分方程式で扱うダイナミクスでモデル化を行なったが，Harada & Ikegami [4] は，shape-space モデルに親和度という概念を導入し，B 細胞と抗体とを区別せずに扱って方程式を単純化し，ある抗原型に対するネットワーク全体の平均親和度を見るという手法でネットワークの挙動を観察した．それによると，ある抗原量では，ネットワークは fixed-point 状態で，そのときの抗原型に対する平均親和度は高い値で安定する．抗原量が多いとネットワークはカオスになり，平均親和度は低い値で推移する．Harada らは，前者を免疫反応，後者を自己寛容とした．つまり，自己寛容はネットワークがカオス状態であることにより実現されていると考えている．

本研究では，この Harada ら [4] によって提案されたモデルをもとに，Harada らの示した 1 抗原投与時のネットワークの挙動を計算機シミュレーションで追試・確認する．さらにシミュレーションを拡張して，自己抗原，外来抗原を想定した 2 つの抗原をネットワークに投与する実験を行なった．その結果から，双方の抗原量によってはネットワークがカオスからリミット・サイクルに陥り，双方の抗原に対するネットワークの親和度が自己寛容や自己の入れ替えを示唆するような特異な挙動を呈する，という現象を報告する．

2 免疫ネットワーク・ダイナミクスのモデル

Harada ら [4] によって提案された免疫ネットワーク・ダイナミクス・モデルは、まとめると次のようである：

$$x_{k,j,m}^{n+1} = (1 - \mu')x_{k,j,m}^n + \mu'/2 \sum_{m'=m-1,+1} x_{k,j,m'}^n + x_{k,j,m}^n \sum_{p,q,r} (b_{k,q,r} - \alpha b_{p,j,r}) x_{p,q,r}^n - dx_{k,j,m}^n + s_m \delta_{0,m} + \sum_i A_i b_{k,i,m} x_{k,j,m} \quad (1)$$

ここで、 $x_{k,j,m}^n$ は、パラトープ k 、イデオトープ j 、成熟度 m を持つ n 世代目のクローンの量で、 k, j, m, n はいずれも整数である。 μ' はクローンの突然変異割合で、(1) 右辺第 1 および 2 項は、成熟度 m のイデオタイプ (k, j) のクローンが、一部突然変異で $m+1$ および $m-1$ の成熟度の (k, j) クローンになることを示している。 b は

$$b_{k,j} = \frac{1}{\sigma} e^{-|k-j|/\sigma} \quad (2)$$

で決定される係数で、イデオトープ (k, j) 間の相互作用の強さを決定する。ここで σ は

$$\sigma = 2^{M-m} \quad (3)$$

である。 m は M よりも小さい値をとるとする。 σ の定義により、 m が大きくなれば、 b はある形により鋭敏に反応することになる。つまり、クローンの成熟度 m が上がれば、ある形に対する親和度が高まることになる。(2) と (3) より、(1) の右辺第 3 項は、すべてのクローンと $x_{k,j,m}$ との相互作用を表現している。クローンは他のクローンを認識すれば活性化され増殖し、他のクローンに認識されれば抑制され減少する。注意すべきことは、この相互作用は、自分と同種のクローンとも行なわれる、ということである。なお、 α は抑制項にかかる係数である。

(1) の右辺第 4 および 5 項はそれぞれクローン細胞死、細胞誕生に当たり、 d, s_m はそれぞれの係数である。誕生の際にはいつも成熟度が低いと考え、 $m=0$ のもののみとしている。(1) の右辺最終項は、ネットワークに投与される抗原からの影響項である。 A_i はタイプ i のエピトープを持つ抗原の量を規定する。

以下のシミュレーションでは、(1) のパラメータ・セットとして Harada らの採用しているものをそのまま (すなわち、 $\mu' = 0.3, s = 1.0, d = 0.1, \alpha = 2.0$) 用いた。形のタイプは 5 種類 ($k, j = 1 \sim 5$) とし、成熟度は 5 つのレベルに区分けしている (すなわち、 $M = 5$ で、 $m = 0 \sim 4$)。

ダイナミクスを観察するにあたって、その指標を得るために Harada らは、タイプ i の形に対する n 世代目のネットワーク全体の親和度 (specificity) を次のような形で定義している。

$$Sp_i^n = \frac{\sum_j \sum_m m x_{i,j,m}^n}{\sum_j \sum_m x_{i,j,m}^n} \quad (4)$$

以下のシミュレーションでは、この Sp_i^n の値が、ネットワークに投与される抗原の量によってどのように変動するのか、を観察することが主な関心事となる。

3 1 抗原投与シミュレーション

シミュレーションはまず，Harada ら [4] の実験と同様にネットワークにひとつの抗原を投与する形で行なった．タイプ 4 のエピトープをもつ抗原を投与した際の，タイプ 4 に対するネットワークの親和度の分布と，時間平均親和度を示す (図 1) ．

図 1: 抗原量に対する親和度の分岐図と時間平均値．小さなドットが親和度 (Sp_4) ． (+) が抗原量に対する親和度の時間平均値．最初の 3000 ステップはトランジェントとして捨てて，その後の 2000 ステップを用いている．

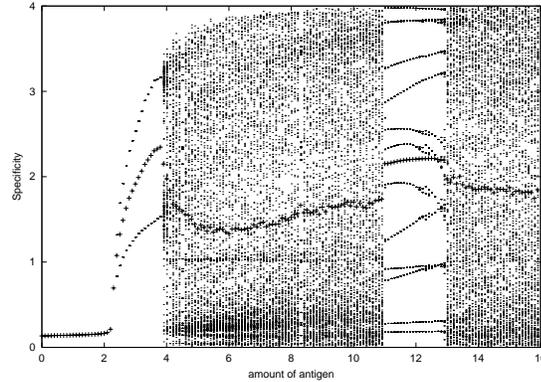
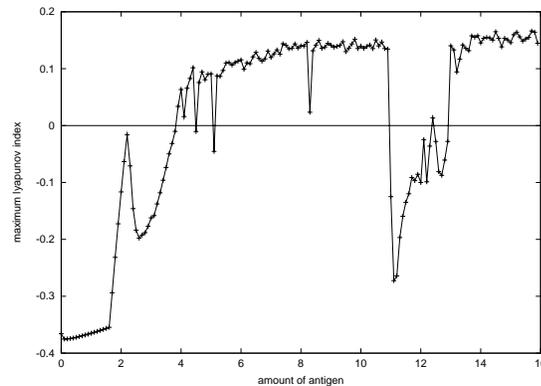


図 2: 抗原量に対するリアプノフ数の変化．図 1 に対応する．分岐図の窓に対応してリアプノフ数が負になっている．



抗原の量はタイプ 4 以外のものは 0 とし，各クローン・サイズも 0 を初期値としている．最初の 3000 ステップはトランジェントとして捨てて，それ以降の 2000 ステップを分岐図，平均親和度計算に用いている．抗原量の少ないときはネットワークはほとんど反応を見せないが，抗原量が 2~4 でネットワークはタイプ 4 に対する平均親和度を急激に増加させる．分岐図からは，その後倍分岐を起こしながら急速にカオスに突入していくことがうかがえる．このとき平均親和度は低めに抑えられている．抗原量が 11~13 あたりでネットワークはほぼ周期 13 のリミット・サイクルに陥り，平均親和度はカオスのときより約 0.5 程度上昇して安定する．このとき分岐図では窓ができており，対応する図 2 のリアプノフ数は負になっている．抗原量が 13 を越えるとネットワークは再びカオス状態となり，平均親和度は抗原量によらず低い値に抑えられ続ける．

リミット・サイクルのときのネットワーク・トポロジは，タイプ 4 に対して高い親和性を示すしているときには反応は少数のクローン種間で行なわれ (図 3,4)，一方，リミット・サイクル中でも親和度が低く抑えられているときは反応トポロジがネットワーク全体に拡

がっていたり、タイプ 4 に直接関係のないクローンの反応が高くなっている。

図 3: リミット・サイクル時のネットワーク・トポロジの一例。パラトープ 4 をもつクローンの反応度が一般的に高く、反応に寄与しているクローン種は比較的少数に限られている。

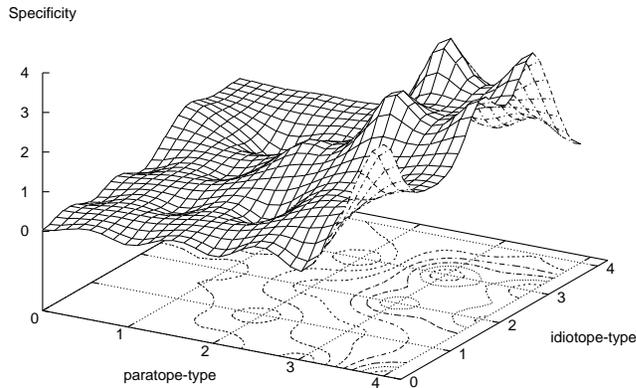
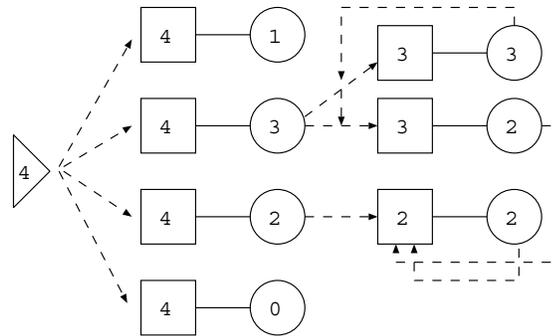


図 4: 図 3 の模式図。リミット・サイクル時のネットワーク・トポロジの規模はこのように比較的小さく閉じていると考えられる。は抗原，はパラトープ，はエピトープで、中の数字はそれぞれの形のタイプを表す。

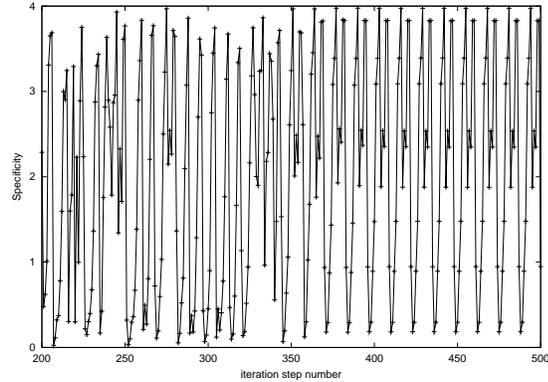


ネットワーク・サイズについてのこのような傾向は Harada らのシミュレーションでも見られており、今回もその傾向が認められた。クローンを種別に見ると、リミット・サイクル全周期で (4,0) クローンは常に高い親和度を維持し続けており、特異反応時の平均親和度への (4,0) クローンの寄与が非常に大きい。(4,0) クローンが特異的に選択されているのは、タイプ 4 の抗原に対してタイプ 4 のパラトープが選択的に反応しており、且つタイプ 4 に対して最も影響力の弱い(つまり係数 b が小さい、shape-space 空間において距離的に最も遠い)タイプ 0 をイデオトープに持つからであると考えられる。

抗原量が 2~4 のときも同じくリミット・サイクルで、平均親和度も特異的に急上昇しているが、このときはほぼ (4,0) クローンのみが反応しており、他のクローンはフラットである。タイプ 4 の抗原によって (4,0) クローンが活性化されるが、そこから他のクローンに動揺を与えるほど抗原の量が多くなく、その結果 (4,0) 以外に反応が拡がらず特異反応になっている、と考えられる。

投与される抗原量に対するネットワーク平均親和度の傾向は、Harada らの結果 [4] と概ね一致することが確認された。しかし $Sp4$ の分岐図 (図 1) を見ると、特異反応を見せてい

図 5: 親和度の時系列変化．400 ステップあたりではすでにリミット・サイクルに陥っていることがわかる．抗原はタイプ 4 で，量 12 のとき．



るときでも，ネットワークは Harada らの示すような fixed-point attractor ではなく，周期 13 のリミット・サイクルになった．また，リミット・サイクルに陥る時期も極めて早く，抗原量 12 の場合ではおよそ 400 ステップ程度で周期的挙動を見せ始める (図 5)．これらの違いは，細かなシミュレーション条件の違いによるのかもしれない (例えば，Harada の私信によれば，係数 b にはさらにその強度を調整する係数をかけている，とのことである)．

なお，(2) の係数 b の定義により，ここで導入した 5 種類の形は，shape-space 空間内で互いに等価ではない．従って，ネットワークにエピトープ 4 をもつ抗原を投入した場合とエピトープ 3 をもつ抗原を投入した場合とでは結果が変わってくるが，同じパラメータ・セットのもとでそれぞれの場合の Sp_3 ， Sp_2 は Sp_4 ほどはっきりとした特異反応を示さなかった．また，5 種類の形を shape-space 空間内で互いに等価になるように b の定義を変更して同じ実験をしてみると，ここでみた Sp_4 の特異反応のような現象はほとんど見られなかった．

4 2 抗原投与シミュレーション

1 抗原投与シミュレーションの結果を受けて，同じネットワークに 2 つの抗原を投与する拡張実験を行なった．ふたつの抗原のうち一方は自己抗原を想定し，ネットワーク形成当初から固定量を投与する．もう一方の抗原は外来抗原を想定しており，ネットワーク形成がある程度進んだところで初めて投与される．なお，以下では最初からネットワークに投与する，自己抗原を想定した抗原を「内在抗原」と呼ぶことにする．なぜなら「自己」が一体どちらの抗原を指していることになるのか，わかりにくくなるからである．

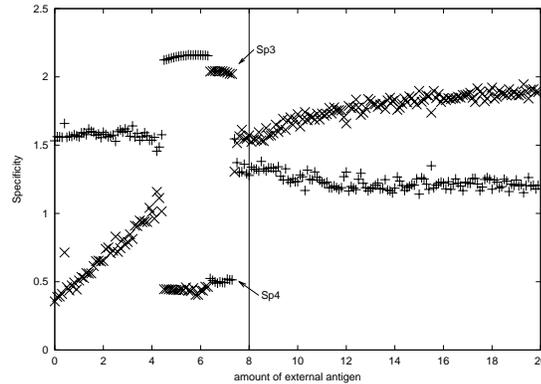
(1) を単純に解釈すると，ネットワークは，より量の多い抗原タイプに，より高い親和度を示すと考えられる．実際，2 抗原シミュレーションにおいて投与する抗原タイプの組合せの多くでは，内在，外来にかかわらず量の多いタイプに対して親和度が高くなるというシミュレーション結果になる．これをネットワークの自明的な反応とすると，自明ではない反応としては，少量の抗原に特異的に反応する一方で多量の抗原には反応しない，というようなものが考えられる．これは，少量のほうを外来抗原，多量のほうを内在抗原と想定すると，ネットワークが自己寛容状態を呈していることを示唆する．また，外来抗原の量が内在抗原の量を越えた際に，それまで内在抗原に対して寛容だったネットワークが

内在抗原に対して特異的に反応し，逆に外来抗原に対しては寛容になる，という現象も考えられる．免疫的には自己の入れ替えが起きた場合と解釈できそうである．この章では，これら 2 種類の特異な反応状態のシミュレーション例を取り上げていく．

4.1 少量の外来抗原に特異反応を示す場合

抗原量は 外来 < 内在 であるから，この場合の自明的な反応は，内在抗原に対して高い親和度を示し外来抗原に対する親和度は低い，というものである．それに対し，内在抗原 = タイプ 4，外来抗原 = タイプ 3 でシミュレーションをしたときの， Sp_4 および Sp_3 の結果が図 6 である．

図 6: 内在抗原はタイプ 4 で量 8.0．外来抗原はタイプ 3．(+) は Sp_4 ，(×) は Sp_3 ，垂線は内在抗原量を示す．最初の 5000 ステップはトランジェントとして捨てて，その後の 3000 ステップを親和度の計算に用いた．外来抗原は 3000 ステップ目から投与している．amount of antigen = 6.2 ~ 7.5 付近で逆転現象を起こしている．



最初の 5000 ステップはトランジェントとして捨てて，その後の 3000 ステップを平均親和度計算に用いた．外来抗原は 3000 ステップ目から投与している．このとき内在抗原量は 8.0 である．外来抗原量が 6.5 ~ 7.5 付近では，内在 > 外来であるにもかかわらず，外来抗原に対して特異的に高い親和度を示し，逆に内在抗原に対しては親和度は特異的に低く抑えられている．分岐図(図 7, 8)では外来抗原量 4 ~ 8 あたりは窓になり，ネットワークはリミット・サイクルになっていることがわかるが，例えば内在抗原(今の場合は Sp_4 ，図 7)に対しては前半部ではリミット・サイクルに高い親和度が多く，後半部では逆に親和度の低いものばかりになる．外来抗原(今の場合は Sp_3 ，図 8)ではそれがまったく逆になっている．この特徴的な内在外来抗原間の親和度逆転現象は，次節で紹介する例でも見られる．

また，内在抗原 = タイプ 4，外来抗原 = タイプ 2 でシミュレーションをしてみると，前例とはまた違った形で少量の外来抗原に特異的に反応し，多量の内在抗原に対して低い親和度を維持している状態を実現している(図 9)．

4.2 外来抗原の量が内在抗原の量を越えたとき，内在抗原に対して特異的な反応を示す場合

抗原量は 外来 > 内在 であるから，この場合の自明的な反応は前節とは逆に，外来抗原に対して高い親和度を示し内在抗原に対する親和度は低い，というものである．それに対

図 7: 図 6 に対応する, 内在抗原 (Sp_4) の親和度分岐図(ドット)とその平均値(+). 親和度が低く抑えられているときは, アトラクタが低いところに集中している.

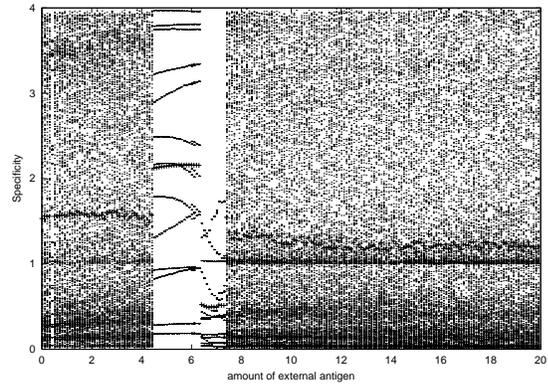


図 8: 図 6 に対応する, 外来抗原 (Sp_3) の親和度分岐図(ドット)とその平均値(+). 親和度が高いときは, アトラクタが高いところに集中している.

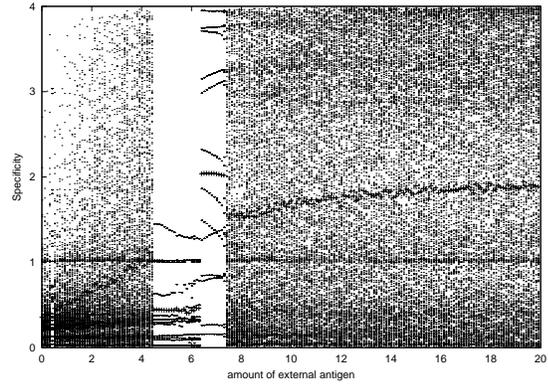
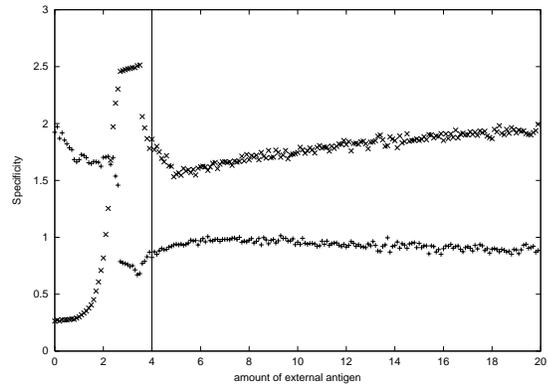
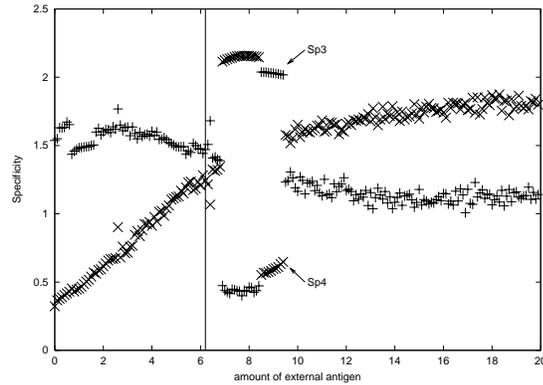


図 9: 内在抗原はタイプ 4 で量 4.0 . 外来抗原はタイプ 2 . (+) は Sp_4 , (x) は Sp_2 , 垂線は内在抗原量を示す . 外来抗原量 3 前後で Sp_2 が急上昇し, 逆に Sp_4 が急下降していることがわかる . 最初の 5000 ステップはトランジェントとして捨てて, その後の 3000 ステップを親和度の計算に用いた . 外来抗原は 3000 ステップ目から投与している .



し、内在抗原 = タイプ 3、外来抗原 = タイプ 4 でシミュレーションをしたときの、 Sp_3 および Sp_4 の結果が図 10 である。

図 10: 内在抗原はタイプ 3 で量 6.2 . 外来抗原はタイプ 4 . (+) は Sp_3 , (x) は Sp_4 , 垂線は内在抗原量を示す . 最初の 5000 ステップはトランジェントとして捨てて、その後の 3000 ステップを親和度の計算に用いた . 外来抗原は 3000 ステップ目から投与している .

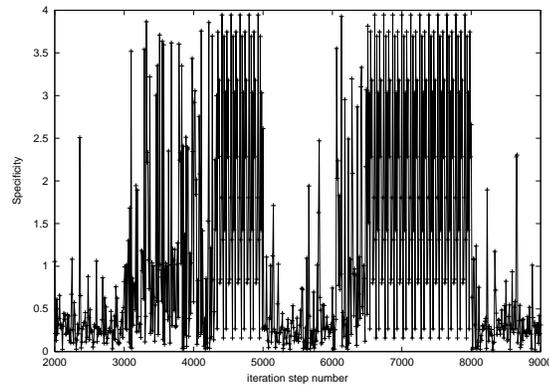


このとき内在抗原量は 6.2 である . 外来抗原量が 8.5 ~ 9.5 付近では、内在 < 外来であるにもかかわらず、内在抗原に対して特異的に高い親和度を示し、逆に外来抗原に対しては親和度は特異的に低く抑えられている . 図 10 の形は前節の図 6 と極めてよく似ている .

4.3 2 次反応はあるか – 免疫学的記憶

自己寛容状態とともに外来抗原に対して特異的な反応を見せたネットワークから、いったん外来抗原の投与をやめ、ネットワークがほぼ小康状態に復してから、再び同じタイプの外来抗原を投与した際、ネットワークはどのような振舞いをするだろうか . 外来抗原に対して速やかに特異的反應を再開し、しかも 1 次反應よりも高い親和度で反應するだろうか ? もしくは、外来抗原の初回の投与では特異的反應を見せなかったが 2 回目の投与では特異反應を見せるようになった、というようなことはないだろうか ?

図 11: 2 次反應の一例 . 内在抗原タイプ 4 で量 8.5 , 外来抗原タイプ 3 で量 6.3 の場合 (図 6 で、逆転反應をしている状態とほぼ同等の箇所) の Sp_3 の時系列変化図である . 外来抗原は 3000 ~ 5000 ステップで第 1 次投与し、6000 ~ 8000 ステップで第 2 次投与を行なった . 1 次反應時の Sp_3 平均は 1.49 なのに対し、2 次反應時のそれは 1.82 に上がっている



ここでは前者のような事例をひとつだけ紹介するにとどめる . 図 11 は内在抗原 = タイプ 4 で量 8.5 , 外来抗原 = タイプ 3 で量 6.3 の場合である . 外来抗原を 3000 ~ 5000 ステップで投与し、いったん投与を止めたのち、6000 ~ 8000 ステップで再び投与した . それぞれ

の投与期間での親和度の平均値は1次が1.49なのに対して2次では1.82と、2次反応のほうが1次のそれよりも大きい。

5 考察

5.1 モデルの有効性

本研究のシミュレーションに採用した Harada ら [4] の免疫ダイナミクス・モデルは、数多く研究されているイディオタイプ・ネットワーク・モデルの中では比較的単純な構成の部類に入ると言える。抗体とクローンを分けて考えずに同一視し、ダイナミクスは微分方程式ではなく写像で表現されている。shape-space モデルの取り込みも通し番号のみの区別で行なわれ、そのぶん個々のクローン・タイプに成熟度のパラメータを導入するなどの工夫で、思い切ったモデルの単純化を図っている。Harada らは、このモデルによる1抗原投与のシミュレーションでトレランスと免疫反応についての議論を行っており、本研究において同じモデルを2抗原に拡張しても、免疫現象を示唆するような状態が観察された。このことから Harada らのモデルが概ね有効であると言えるだろう。

このモデルでの特異的現象は、5つの形が shape-space で等価ではないことに負うところが大きい。タイプ4(あるいはタイプ0)はこの shape-space ではいわば端っこに位置する形であり、他の形との相互作用が多様である。それに比べてタイプ2は shape-space でいうとちょうど真中の形で、周囲の形からまんべんなく弱い力を受けることになる。このような微妙な力の不平等が、繰り返し相互作用で拡大されて、タイプ4が絡む特異反応になると考えられる。クローンの結合の仕方によるネットワークの挙動の違いは Calenbuhrs ら [1] によって(ダイナミクス・モデルはここのものとは違うが)調べられており、その結合の仕方によってはネットワークの挙動が大きく変わってくることが示されている。

5.2 自己・非自己と寛容

1抗原シミュレーションでは、平均親和度はリミット・サイクルのところでは高まり、カオスのときは低く抑えられている。Harada らはこれらをそれぞれ免疫反応と自己寛容、と解釈している [4]。

2抗原シミュレーションでも同様にリミット・サイクルの箇所で平均親和度が特異的に上がっている場合がある。4.1節の例で、内在抗原を自己抗原と見れば、そこでは免疫反応と自己寛容とが同時に成立していると考えられる。もっと敷衍して言えば、Harada らの言うカオス状態としてではなく、リミット・サイクルとして安定した形で自己寛容が実現されている可能性もありそうである。自己寛容とは、外来抗原が侵入しているからこそ実現されているものであり、他者がいるからこそ自己がある、という考え方もできそうである。

もっとも、イディオタイプ・ネットワーク仮説ではもともとどれが自己でどれが非自己、という区別はしていないから、1抗原投与の結果で、タイプ4だけが非自己として免疫反応により排除され、他のタイプはすべて自己として寛容されている、のかもしれない(未確認)。だとすれば1抗原投与と実験と2抗原投与と実験に本質的な差はあまりないとも言える。

4.2 節の例は、自己の入れ換え現象を示唆する．そこでは自己とは量であり、外来抗原の量が内在抗原の量を越えたら、内在は自己ではなくなり、外来が自己になる．もっとも、単純に考えても内在抗原よりも外来抗原のほうが多くなったら、その内在抗原はやっぱり自己と言えるのだろうか？ 脳を身体に移植したとしたらそれは誰なのか、という問題にも似ている．どちらにせよ今のところ科学の範疇ではなさそうである．

1 抗原実験の、抗原量が少ないときの急反応は、アナフィラキシー・ショックを思い起こさせる．少量の抗原に対して、その抗原に選択的に反応するクローンだけが他とはほぼ独立に活性化されている、という状態である．実際の免疫系においてアレルギー反応に係わる抗体は IgE と呼ばれるもので、この IgE は他の抗体と性質を異にしている他の免疫系エージェントとはほぼ独立に活動していることから、このアナロジーはまるっきり当てはまらない、というわけでもないだろう．

5.3 免疫学的記憶

2 抗原シミュレーションの応用として、外来抗原を 2 度に分けて投与する実験を行なって、免疫学的記憶現象を示唆するような結果を得た．図 11 では平均親和度は第 1 次投与終了後は急速に復旧しているように見えるので、外来抗原のタイプに対応するクローンのポピュレーション自体は投与前と同じ程度に戻っていると思われる．しかしその後の 2 次反応では 1 次反応より若干ながら高い親和度を示していることから、単にそのタイプのクローンのポピュレーションが増えただけではなく、ネットワーク全体の平衡が移動することによって、ある抗原に対する記憶が達成されていると考えることができる．

もっとも実際の免疫系では、記憶は B 細胞から分化した記憶細胞が担当しているようである．計算機シミュレーションでも記憶を担当させる別のエージェントを用意したメタ・ダイナミクスを考えてもよいだろう．

6 おわりに

本研究では、Harada ら [4] により提案された免疫ネットワーク・モデルの、1 抗原投与実験の追試を行ない、その特異現象を確認した．さらに実験を 2 抗原に拡張し、免疫反応と自己寛容、自己の入れ換えなどを示唆する現象を観察した．自己寛容は、外来抗原が侵入しているからこそ実現される、と考えることができる．そして免疫反応と自己寛容とは、ともにリミット・サイクルで実現されており、そのような特異現象をもたらす主要な要因は、shape-space における形の非等価性ではないだろうか、というのが本研究での主張である．

高次元でのシミュレーション、免疫学的記憶現象についての詳細なシミュレーション、安定性解析などの理論面からのモデルの検討、などが今後の課題になる．

謝辞 本研究(副テーマ)を御指導下さった北陸先端科学技術大学院大学の橋本敬助教授と、シミュレーション・モデルについていろいろ助言をしてくださった東京大学池上研究室の原田耕治氏に、厚く感謝申し上げます．

参考文献

- [1] V. Calenbuhr, H. Bersini, J. Stewart, and F.J. Varela. Natural tolerance in a simple immune network. *J. theor. Biol.*, No. 177, pp. 199–213, 1995.
- [2] R. de Boer, A.U. Neumann, A.S. Perelson, L.A. Segel, and G. Weisbuch. Recent approaches to immune networks. In J. Demongeot and V. Capasso, editors, *Mathematics Applied to Biology and Medicine*, pp. 243–261. Wuerz Publishing Ltd, 1993.
- [3] V. Detours, H. Bersini, J. Stewart, and F. Varela. Development of an idiotypic network in shape space. *J. theor. Biol.*, No. 170, pp. 401–414, 1994.
- [4] K. Harada and T. Ikegami. Evolution of specificity in an immune network. *J. theor. Biol.*, No. 203, pp. 439–449, 2000.
- [5] N.K. Jerne. The immune system. *Sci. Amer.*, No. 229, pp. 52–60, 1973.
- [6] N.K. Jerne. Towards a network theory of the immune system. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*, No. 125 C, pp. 373–389, 1974.
- [7] 多田富雄. 免疫の意味論. 青土社, 1993.