

分子擬態と自己免疫疾患の数理モデル

A mathematical model of molecular mimicry and autoimmune disease

増田愛^{A,B}, 佐々木顕^C, 時田恵一郎^{A,B,D}

^A 大阪大学大学院理学研究科, ^B 大阪大学サイバーメディアセンター,
^C 総合研究大学大学院 先端科学研究科, ^D 大阪大学大学院生命機能研究科

Megumi Masuda^{A,B}, Akira Sasaki^C and Kei Tokita^{A,B,D}

^A Graduate School of Science, Osaka University,

^B Cybermedia Center, Osaka University,

^C Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI),

^D Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University

m-masuda@cp.cmc.osaka-u.ac.jp

概要

我々の体内の免疫系は、自己（自己抗原）を攻撃しないようになっている。例えば免疫系の一つである T 細胞は、自己抗原に反応しないように胸腺で教育され、体中に送られる。しかし、免疫系が自己抗原に反応し攻撃してしまうという病気があり、それが自己免疫疾患である。疾患が起こる根本的な原因は未だ解明されていない。本研究では、自己免疫疾患の原因は「分子擬態」であると考え、抗原のゲノムを一次元の空間で表すことで、ウイルスが抗原型を変異させつつ免疫系と競争する数理モデルを構築した。様々なパラメーターで数値シミュレーションを行った結果、(a) ウイルスが絶滅する (b) 自己免疫疾患になり、ウイルスが体内で共存するという結果を得た。(b) においては、(b-1) 自己免疫疾患のみ発症する (b-2) ウイルスが持続的感染に成功し、かつ自己免疫疾患も発症するという結果を得た。

1 自己免疫疾患

1.1 自己免疫疾患とは

我々の体内の免疫系は、本来ウイルスなどの非自己を攻撃し、自己（自己抗原）を攻撃しないようになっている。ところが免疫系が自己抗原を攻撃してしまうことがある。これを「自己免疫」と呼び、自己免疫により引き起こされる疾患を「自己免疫疾患」と呼ぶ。自己免疫疾患を2つに大きく分けると、臓器特異的な「臓器特異的自己免疫疾患」（多発性筋炎、バセドー病など）と、様々な臓器に起こる「全身性自己免疫疾患」（関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなど）がある。自己免疫疾患が起こる根本的な原因は明らかになっていない。

1.2 免疫系とネガティブセレクション

自己免疫疾患を引き起こす免疫系は様々なものがあると考えられているが、本研究では T 細胞や B 細胞を考える。これらの免疫系は感染細胞を攻撃するが、健康な細胞を攻撃しないようになっている。これは、免疫細胞が感染細胞上にあるウイルス由来の抗原と呼ばれるタンパク質には反応し、健康な細胞上にある自己抗原と呼ばれるタンパク質には反応しない

ようになっているからである。では、何故免疫系は自己抗原に反応しないようになっているのだろうか。これには生産される場所に秘密がある。

T細胞は胸腺で、B細胞は骨髄で生産される。この生産された免疫細胞の中には、ウイルス由来の抗原に反応するような免疫細胞だけではなく、自己抗原に反応してしまう、例えて言えば我々の体にとって不良品のような免疫細胞もあり、これは自己反応性細胞と呼ばれている。自己反応性細胞が体中へ運ばれてしまえば健康な細胞は攻撃を受けてしまう。このようにならないために、生産されてから体中に出る前に自己反応性細胞を死滅させる過程がある。胸腺や骨髄の中には自己抗原が存在し、その自己抗原と強く反応する自己反応性細胞は死滅するようになっているのである。これはネガティブセレクションと呼ばれている。

1.3 自己反応性細胞と自己免疫疾患

前節で自己反応性細胞が生産された場所で死滅すると書いたが、実際はネガティブセレクションから逃れて体中に運ばれていく自己反応性細胞も存在している。このような自己反応性細胞を抑制する仕組みもある。主なものとして3つあり、制御性T細胞による抑制、活性化誘導細胞死、アネルギーである。

- 制御性T細胞：免疫応答を抑制する。
- 活性化誘導細胞死：活性化した細胞の大多数が死に至る。
- アネルギー：活性化されないだけでなく、再び同じ抗原に出会ったときにも反応できない状態。

このように自己反応性細胞は抑制されるので、本来ならば体中に出ても自己抗原に反応しないはずである。ではなぜ自己免疫疾患が発症するのだろうか。考えられている原因はいくつかあり、(1) 制御性T細胞が異常を起こす(2) ネガティブセレクションで異常が起きる(3) 分子擬態などである。分子擬態とは、病原体が宿主分子と類似した蛋白や炭水化物を発現することである。原因と考えられているものは他にもあるが、多くの自己免疫疾患の発症原因は分かっていないものの方が多い。本研究では、ウイルス由来の抗原が体内で突然変異を起こし自己抗原に類似することで自己反応性細胞を活性化させる、すなわち、自己免疫疾患が発症する原因が分子擬態であると考えた数理モデルを構築した。

2 数理モデル

抗原のゲノムを一次元の空間で表す [1,2]。抗原型空間を連続値 $x, y (-\infty \leq x, y \leq \infty)$ によって定義し、 $\phi(x, t)$ を抗原型 x に応答する免疫細胞の個数、 $V(y, t)$ を抗原型 y を持つウイルスの個数とする。 b を免疫細胞の死亡率、 γ をウイルスの(増殖率-自然死亡率)、 ν をウイルスの抗原空間上の拡散係数とする。抗原 x が提示されたときの、抗原 y に応答する免疫細胞の親和性成熟の程度を

$$\alpha(x - y) = \frac{\alpha_0}{\sqrt{2\pi}\sigma_\alpha} \exp\left(-\frac{(x - y)^2}{2\sigma_\alpha^2}\right)$$

と仮定し、同様に、抗原 y を持つウイルスに対し、抗原 x に応答する免疫細胞が示す交差免疫の強さを

$$\beta(x-y) = \frac{\beta_0}{\sqrt{2\pi}\sigma_\beta} \exp\left(-\frac{(x-y)^2}{2\sigma_\beta^2}\right)$$

とする [2]。最後に、ネガティブセレクションを終えた免疫細胞の個数を

$$\omega(x) = c \left(1 - a \exp\left(-\frac{(x-s)^2}{2\sigma_s^2}\right)\right)$$

と仮定する。すなわち、自己抗原型 s を攻撃する自己反応性細胞がほとんど取り除かれていることを表している。

時刻 $t=0$ に初期抗原 $y=y_0$ をもつウイルスが侵入した後のウイルスの抗原型分布と免疫細胞の抗原型分布の時間変化を以下のように表す。

$$\frac{\partial \phi(x,t)}{\partial t} = \omega(x) + \int_{-\infty}^{\infty} \alpha(x-y)V(y,t)dy \phi(x,t) - b\phi(x,t) \quad (1)$$

$$\frac{\partial V(y,t)}{\partial t} = \gamma V(y,t) - \int_{-\infty}^{\infty} \beta(x-y)\phi(x,t)dx V(y,t) + \nu \frac{\partial^2 V(y,t)}{\partial y^2} \quad (2)$$

初期分布は $\phi(x,0) = \omega(x)/b$, $V(y,0) = V_0\delta(y-y_0)$ である。

シミュレーションでは (1)、(2) 式を無次元化したもので行う。

$$t' = \gamma t, \quad x' = \frac{x}{d}, \quad d = \sqrt{\frac{\nu}{\gamma}}, \quad V' = \frac{\alpha_0}{\gamma} V, \quad \phi' = \frac{\beta_0}{\gamma} \phi, \quad S_i = \frac{\sigma_i}{d}$$

とおくと、(1),(2) 式はそれぞれ

$$\frac{\partial \phi'(x',t')}{\partial t'} = \frac{\beta_0}{\gamma^2} \omega'(x') + \int_{-\infty}^{\infty} \alpha'(x'-y')V'(y',t')dy' \phi'(x',t') - \frac{b}{\gamma} \phi'(x',t') \quad (3)$$

$$\frac{\partial V'(y',t')}{\partial t'} = V'(y',t') - \int_{-\infty}^{\infty} \beta'(x'-y')\phi'(x',t')dx' V'(y',t') + \frac{\partial^2 V'(y',t')}{\partial y'^2} \quad (4)$$

となる。ここで、

$$\alpha'(x'-y') = \frac{1}{\sqrt{2\pi}S_\alpha} \exp\left(-\frac{(x'-y')^2}{2S_\alpha^2}\right)$$

$$\beta'(x'-y') = \frac{1}{\sqrt{2\pi}S_\beta} \exp\left(-\frac{(x'-y')^2}{2S_\beta^2}\right)$$

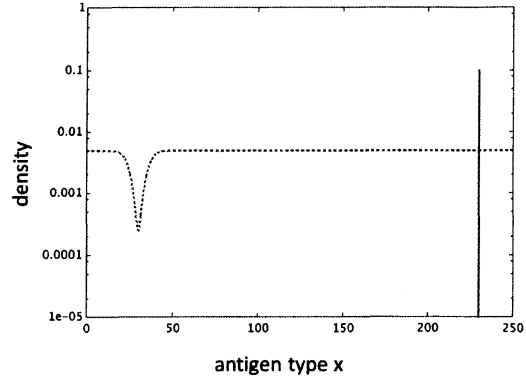


図1 ウイルス (実線) と免疫細胞 (点線) の初期分布。 $x'_0 = 230$ でウイルスが侵入し、 $s' = 30$ とその周辺で自己反応性細胞が取り除かれている。 ($a = 0.95$, $S_s = 5.0$, $\frac{\gamma}{b} = 300.0$)

とした。また、

$$\begin{aligned}\frac{\beta_0}{\gamma^2}\omega'(x') &= \frac{\beta_0}{\gamma^2}c \left(1 - a \exp\left(-\frac{(x' - s')^2}{2S_s^2}\right)\right) \\ &= c' \left(1 - a \exp\left(-\frac{(x' - s')^2}{2S_s^2}\right)\right) \\ \phi'(x', 0) &= \frac{\gamma}{b}c' \left(1 - a \exp\left(-\frac{(x' - s')^2}{2S_s^2}\right)\right)\end{aligned}$$

とにおいてシミュレーションを行った。

3 免疫系の交差免疫がなく、親和性成熟が特異的である場合

(1) 式において、 $\alpha(x - y) = \alpha_0\delta(x - y)$, $\beta(x - y) = \beta_0\delta(x - y)$ とすると、無次元化は以下ようになる。

$$\begin{aligned}\frac{\partial\phi'(x', t')}{\partial t'} &= \frac{\beta_0}{\gamma^2}\omega'(x') + V'(x', t')\phi'(x', t') - \frac{b}{\gamma}\phi'(x', t') \\ \frac{\partial V'(y', t')}{\partial t'} &= V'(y', t') - \phi'(y', t')V'(y', t') + \frac{\partial^2 V'(y', t')}{\partial y'^2}\end{aligned}$$

ここで、ウイルスが侵入した抗原型 y'_0 での、免疫系が活性化する前のウイルスの増殖率を

$$\begin{aligned}R &= 1 - \phi'(x', 0) \\ &\simeq 1 - \frac{\gamma}{b}c'\end{aligned}$$

とおき、以下では R の値を変化させ、シミュレーションを行った。

3.1 R が十分小さい場合

ウイルスは絶滅する。これは免疫系の初期密度が元から多いためにウイルスが侵入しても増殖できないからと思われる。

3.2 $R \simeq 0$ の場合

2 種類のふるまいが見られた。

- (a) 初期に侵入した抗原型のウイルスや侵入後に変異をしたウイルスは絶滅してしまうが、少量のものが自己抗原とその近傍の抗原型に変異し増加する。これは、ネガティブセレクションにより自己抗原型に対応する免疫細胞がある程度除去されているので、ウイルスの逃げ場となってしまうからである。自己抗原とその近傍のウイルスが増加していくと、自己反応性細胞が反応し増加してしまう。この結果は、ウイルスが分子擬態に成功することが原因で、自己免疫疾患が発症することに対応していると思われる。(図 2)

- (b) ウイルスは変異を成功させ、自己抗原に変異する。(a)とは違い、ウイルスはあらゆる抗原型で低い密度を保ちながら免疫細胞と共存する。この結果は、あらゆる抗原型のウイルスが生き残るので持続的感染に成功している状態と言える。また、分子擬態に成功したウイルスによって自己反応性細胞が増えているので自己免疫疾患の状態とも言える。(図3)

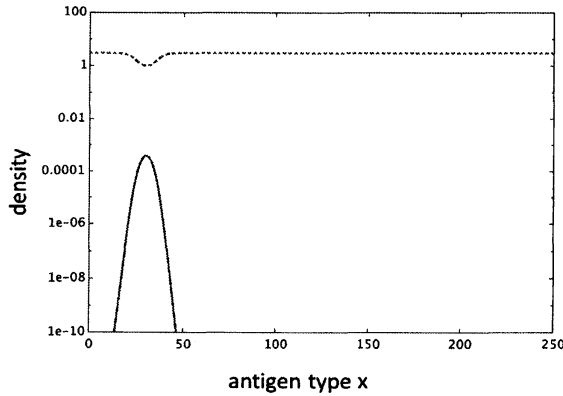


図2 $R = -2.0$ の場合

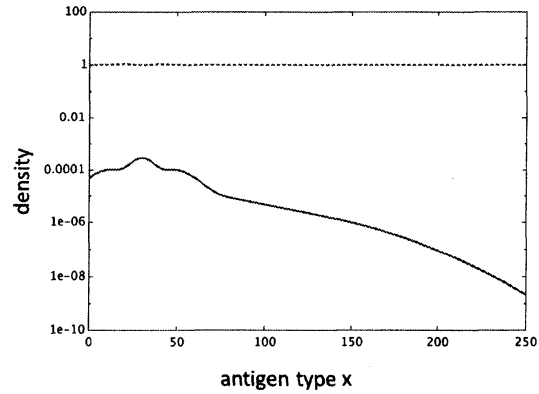


図3 $R = 0.0$ の場合

3.3 $R > 0$ の場合

ウイルスの抗原型空間上の分布は一定速度の進行波解に収束する。一度増えた抗原型のウイルスは免疫系によって殺されるが、ウイルスが抗原を変異させることで免疫系から逃げる事ができる。これは持続的感染に成功することに対応している。最終的にウイルスは分子擬態となり、自己反応性細胞は増えてしまう。その結果、自己免疫疾患となる。(図4)

4 免疫系の交差免疫があり、親和性成熟が特異的である場合

(1) 式において、 $\alpha(x-y) = \alpha_0 \delta(x-y)$ とした。無次元化は以下ようになる。

$$\frac{\partial \phi'(x', t')}{\partial t'} = \frac{\beta_0}{\gamma^2} \omega'(x') + V'(x', t') \phi'(x', t') - \frac{b}{\gamma} \phi'(x', t')$$

$$\frac{\partial V'(y', t')}{\partial t'} = V'(y', t') - \int_{-\infty}^{\infty} \beta'(x' - y') \phi'(x', t') dx' V'(y', t') + \frac{\partial^2 V'(y', t')}{\partial y'^2}$$

ウイルスが侵入した抗原型 y'_0 での、免疫系が活性化する前のウイルスの増殖率を

$$R = 1 - \int_{-\infty}^{\infty} \beta'(x' - y'_0) \phi'(x', 0) dx'$$

$$\simeq 1 - \frac{\gamma}{b} c'$$

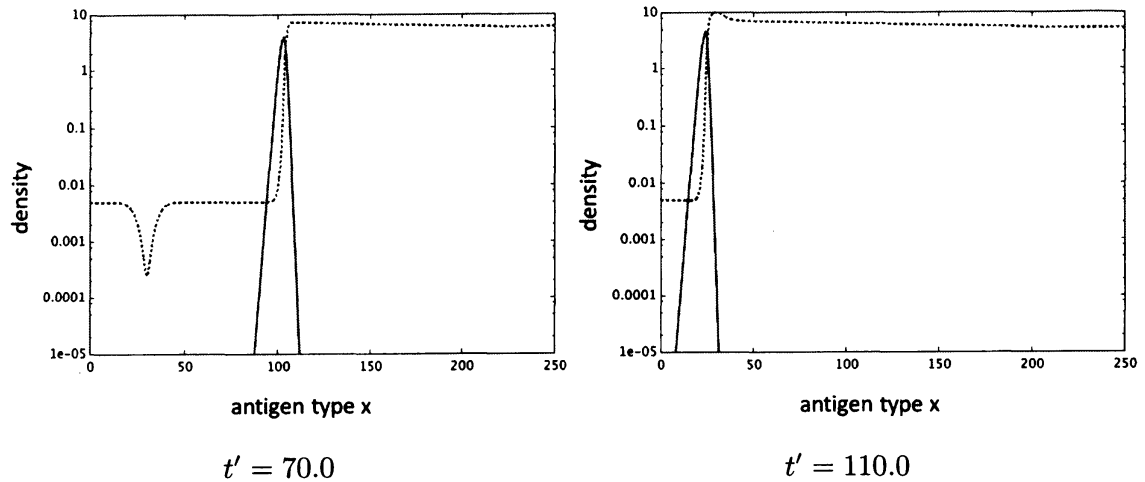


図4 $R = 0.995$ の場合

とおき、 R の値を変化させる（今回、ウイルスが侵入した抗原型 y'_0 が自己抗原型 s' と十分に離れているとした）。

4.1 R が十分小さい場合

無次元化後の免疫細胞の初期密度が大きい場合は、ウイルスの絶滅が見られた。3.1 節と同様、免疫系の初期密度が元から多いためにウイルスが増殖できないからと考えられる。

4.2 $R \simeq 0$ の場合

3.2 と同じような 2 つのふるまいがみられた。すなわち、(a) 自己免疫疾患にかかっている状態と、(b) 持続的感染に成功しているうえに自己免疫疾患にもかかっている状態である。

4.3 R が十分大きい場合

2 つのふるまいが見られた。

- (a) 交差免疫の幅 $S_\beta < 1$ の範囲では、3.3 節と同じふるまいがみられた。抗原型空間上に進行波が現れ、ウイルスは持続的感染に成功し、かつ自己免疫疾患にもかかる。
- (b) $S_\beta > 1.0$ の範囲では、抗原進化の停滞期と不連続的飛躍が連続する断続平衡的進化 [3] が起こる。3.3 節と同様に、一度増えた抗原型のウイルスは死ぬが、ウイルスは抗原型を変異させていき、免疫系から逃げることができる。(図 5)

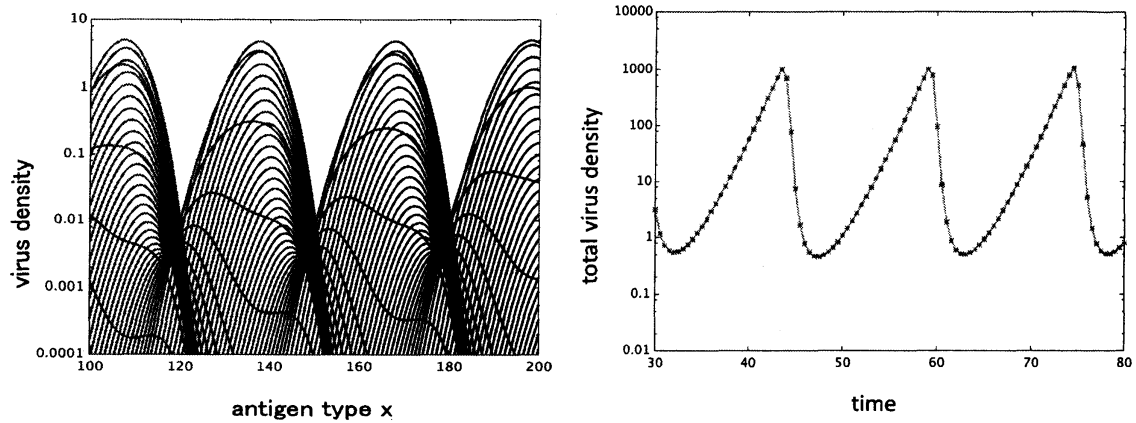


図5 $S_\beta = 10.0$ の場合。左図は時間 0.5 ごとに重ねた抗原型空間上のウイルスの分布。右図は全ウイルスの密度の時間変化。

5 免疫系の交差免疫があり、親和性成熟が非特異的な場合

(3),(4) 式をシミュレーションする。

5.1 シミュレーション結果

親和性成熟の幅 S_α を変えても 4 章と同様のふるまいが見られたが、抗原型空間上でのウイルスの進行波に変化が見られた。 S_α が小さいほど初期に侵入した抗原型に対応する免疫細胞とその近傍の細胞がたくさん反応するため、ウイルスの密度が小さくなる。逆に S_α が大きいほど広い範囲で免疫細胞が反応するが、その分抗原型ごとの免疫細胞の密度は小さくなる。結果、ウイルスは増えやすくなるため密度は大きくなる。

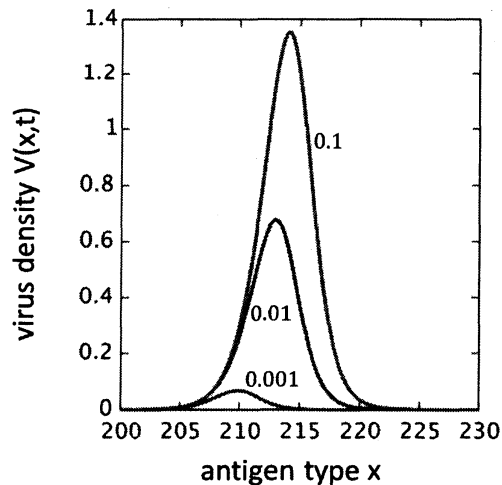


図6 無次元化後の親和性成熟の幅 S_α を変化させてウイルスの密度を比べたもの。
($S_\beta = 0.1$)

6 まとめ

3 章から 5 章より、無次元化後の免疫細胞の初期密度 $\gamma c'/b$ が系のふるまいを決めており、このパラメータによって自己免疫疾患や持続的感染に陥るか否かが変わってくるのが分かった。また、無次元化の親和性成熟の幅 S_α によって系のふるまい自体は変わらないが、ウイルスが感染に成功した時の密度に変化が現れた。

本研究では抗原型が一次元であると仮定したが、実際は多次元と思われる。一次元の抗原

型空間での解析が終わり次第、抗原型空間を2次元にしたものを解析する。

参考文献

- [1] A. Sasaki, *J. theor. Biol.* **168**, 291–308 (1994).
- [2] Y. Haraguchi and A. Sasaki, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **352**, 11–20 (1997).
- [3] 編著:稲葉寿 (培風館, 2008) 「感染症の数理モデル」佐々木顕編 第9章「病原体の進化と疫学動態」 pp.268–304.