

免疫系と腸内細菌叢の相互作用の数理解析モデリング

Modeling of interaction between immune system and gut microbiome.

原 朱音¹, 巖佐 庸²Akane Hara¹, Yoh Iwasa²九州大学大学院システム生命科学府¹, 九州大学大学院理学研究院生物科学部門²Graduate School of Systems Life Sciences, Kyushu University¹,Department of Biology, Faculty of Science, Kyushu University²**1. はじめに**

免疫系はウイルス、細菌、寄生虫などの感染から我々の体を守るシステムである。しかし一方で、花粉やダニ、食物などの無害な物質が過剰な免疫反応を引き起こすことがあり、これをアレルギーと呼ぶ。現在の主なアレルギーへの治療法は対症療法であり、臨床現場では根本的な治療法は主流ではない。

アレルギーのような過剰な免疫反応を抑制する機構として、制御性 T 細胞 [1] が存在する。近年、ヒト腸内細菌叢のある特定の系統では、代謝産物の産生を通して制御性 T 細胞を誘導すると報告されており [2]、腸内細菌叢による免疫系の制御が行われていることが示唆される。また、制御性 T 細胞の受容体 (T-cell receptor) の多様性が限られているマウスでは、常在の腸内細菌叢に免疫反応を起こし腸炎を引き起こすが、野生型由来の制御性 T 細胞の移植によって改善するという報告 [3] から、免疫系から「非自己」である腸内細菌叢への免疫応答が起こりうることが示唆される。以上のような実験研究は、腸内細菌叢と免疫系とが動的に相互作用していることを示唆するものである。そこで、腸内細菌叢に介入を加えることでもう一方の系である免疫系を制御することができると予想した。数理解析を用いた理論解析により、本稿では腸内細菌叢を介入対象とする新たな治療法を構想する。

2. 腸内細菌叢—免疫系結合モデル

先行研究の T 細胞分化系のモデル [4] を拡張し、免疫系と腸内細菌叢の相互作用を表す数理解析モデルを構築した。アレルギーを引き起こすヘルパー T 細胞の数

を $H(t)$, アレルギー抑制を行う制御性 T 細胞の数を $R(t)$, 腸内細菌の数を $B(t)$ とおいた数理モデルを以下の式(1a-c)と図 1 に示す。

$$\frac{dH(t)}{dt} = A \cdot b \cdot \frac{c}{1 + g \cdot B(t)} \cdot \frac{1}{m(R(t) + n)} - d_h \cdot H(t), \quad (1a)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = A \cdot b \cdot \left(1 - \frac{c}{1 + g \cdot B(t)}\right) - d_r \cdot R(t), \quad (1b)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = r \cdot B(t) \cdot \left(1 - \frac{B(t)}{K}\right) - f \cdot H(t) \cdot B(t). \quad (1c)$$

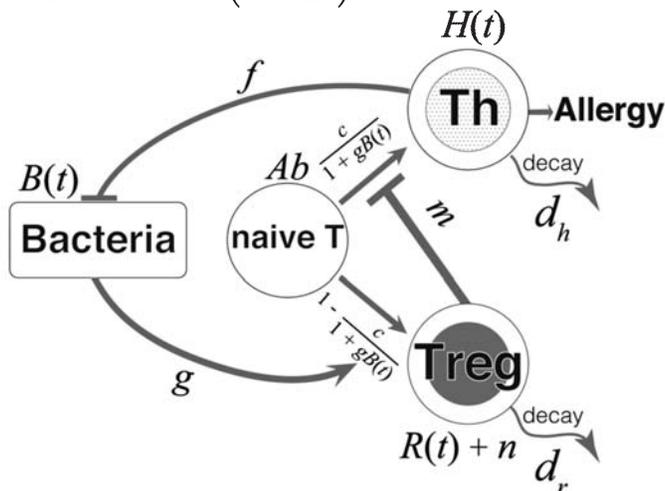


図 1 腸内細菌叢-免疫系結合モデル

T 細胞系の式(1a,1b)に含まれるパラメータ A は、抗原提示細胞により未分化 T 細胞に提示される抗原の量で、 b は 1 抗原あたりに活性化される抗原提示細胞の個数である。 Ab 個の抗原のうち、 $\frac{c}{1+g \cdot B(t)}$ の割合のものがヘルパー T 細胞に分化し、 $1 - \frac{c}{1+g \cdot B(t)}$ の割合で制御性 T 細胞に分化する。この項のうち c は、ヘルパー T 細胞への分化の基礎的な割合を示すパラメータで、これは腸内細菌による制御性 T 細胞の誘導が起こらない場合のヘルパー T 細胞への分化の割合を示す。さらに 1 細菌あたり g の強さでの制御性 T 細胞への分化の誘導を考える。

またヘルパーT細胞の増殖項(1a)には、 $\frac{1}{m(R(t)+n)}$ という力で、制御性T細胞による分化の抑制が入る。 m は制御性T細胞1細胞あたりのヘルパーT細胞分化の抑制の強さで、 n は制御性T細胞数の基礎値を表す。この基礎値は、分化過程とは独立にあらかじめ胸腺で一定数産生される「内因性制御性T細胞」の数に対応する。 $R(t)+n$ で内因性を含めた制御性T細胞の総数を表し、 $m(R(t)+n)$ で全体の制御性T細胞による抑制の力を表す。またヘルパーT細胞と制御性T細胞の減衰率を、それぞれ d_h , d_r とおく。腸内細菌叢の増減(1c)にはロジスティック式に従う増殖を想定し、増殖率 r と環境収容力 K をパラメータとする。さらにヘルパーT細胞による免疫反応の強さを f とおき、第二項では免疫反応による腸内細菌の除去を表す。これらのパラメータを表1にまとめる。

パラメータ	意味	単位
A	提示される抗原量	(抗原)/(日)
b	未分化T細胞の感受性	(細胞)/(抗原)
c	基礎のヘルパーT細胞への分化割合	1
d_h	ヘルパーT細胞の減衰率	1/(日)
d_r	制御性T細胞の減衰率	1/(日)
m	制御性T細胞による抑制の力	1/(細胞)
n	内因性制御性T細胞数	(細胞)
g	1腸内細菌あたりの制御性T細胞の誘導率	1/(細菌)
r	腸内細菌の増殖率	1/(日)
K	腸内細菌叢の環境収容力	(細菌)
f	ヘルパーT細胞による腸内細菌叢の除去の力	1/(細胞・日)

表1 パラメータの意味と単位

3. 結果と考察

3.1 アレルギーを引き起こさないための条件

非負の範囲に存在する安定平衡点に着目すると、ヘルパーT細胞数($H(t)$)、制御性T細胞数($R(t)$)、そして腸内細菌叢数($B(t)$)が十分な時間が経った後に取りうる値は、パラメータの値によって以下の3通りの状況が現れることが分かった。

- [1] 正の範囲に安定平衡点を1つだけ持つ場合
- [2] 正の範囲と $B(t) = 0$ の安定平衡点を持つ場合
- [3] $B(t) = 0$ のみを安定平衡点として持つ場合

このとき、[1], [2]に現れた正の範囲に存在する安定平衡点は、[2], [3]の $B(t) = 0$ の安定平衡点に比べて、ヘルパーT細胞数が小さく制御性T細胞数が大きいいため、「健康な状態」であるとみなした。逆に $B(t) = 0$ の安定平衡点では、ヘルパーT細胞数が大きく制御性T細胞が小さいため、アレルギー状態に対応づけられた。さらにこの場合は $B(t) = 0$ であるので腸内細菌が極端に少ない場合である。これらの場合分けより、アレルギーに対応する平衡点を持たないための条件式を導くことができた。即ち[1]を実現するためのパラメータの条件式は、

$$mg \frac{d_h}{c} \left(\frac{1-c}{d_r} + \frac{n}{Ab} \right) > \frac{f}{r},$$

と求められた。つまり患者の状態をこの条件式を満たすように変化させることができれば、患者を健康な状態に落ち着かせることができる。この条件式の右辺は、腸内細菌叢がヘルパーT細胞の反応により減衰する強さ(f)を、細菌の増殖率(r)で割り、腸内細菌への相対的な免疫応答の強さを示すものである。左辺は、ヘルパーT細胞1細胞あたりの制御性T細胞の抑制の強さを表すものである。条件式の意味としては、制御性T細胞の免疫抑制力が、腸内細菌叢への免疫応答よりも大きければ、アレルギーを引き起こさないということを示している。

3.2 腸内細菌叢に関するパラメータのヘルパーT細胞数への影響の評価

次に、腸内細菌叢に関連するパラメータについて、介入対象としてのアレルギー抑制効率を調べた。パラメータ g, K, r に着目し値を変化させて、 $t = 10000$ で

の $H(t)$ の値を計算した。 g, r については 0.1 から 1.0 の範囲で 0.1 刻み、 K は 1 から 10 までで 1 刻みでそれぞれに 10 段階の値を設定した。2 パラメータずつを軸にとり、 $H(t)$ の値をプロットしたものを図 2-4 に示す。

(i) K (環境収容力) と g (制御性 T 細胞の誘導効率)

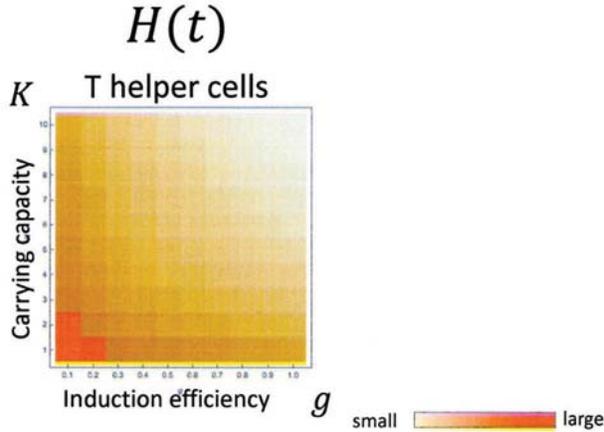


図 2 K と g

図 2 では縦軸 K に腸内細菌の環境収容力、横軸 g に腸内細菌による制御性 T 細胞の誘導の強さをとり、 $H(t)$ の値の大きさを色の濃さで表した。アレルギーの引き金となるヘルパー T 細胞数($H(t)$)に着目すると、 K と g ともに、値が大きいときヘルパー T 細胞数は小さくなり、つまりアレルギーが抑えられるとわかる。

(ii) r (増殖率) と g (制御性 T 細胞の誘導効率)

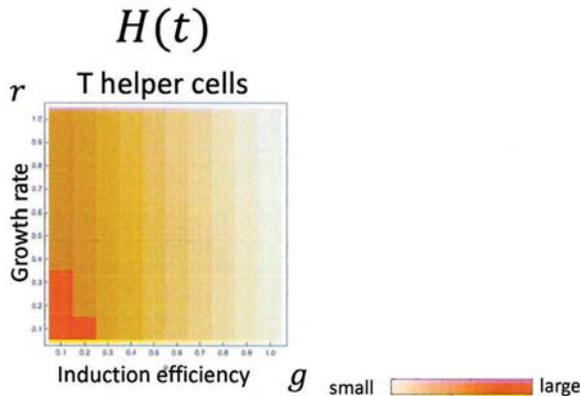


図 3 r と g

図3の縦軸 r は腸内細菌の増殖率、横軸 g は腸内細菌による制御性T細胞の誘導の強さである。ヘルパーT細胞数 $H(t)$ では、 r と g ともに、値が大きいときヘルパーT細胞数は小さくなり、アレルギーは抑えられる。さらに、 r が小さい場合であっても、 g を大きく取ることによってヘルパーT細胞数を小さく抑えることができ、腸内細菌の増殖率が小さいことによるアレルギーの起こりやすさを補完して抑制することができる。

(iii) r (増殖率)と K (環境収容力)

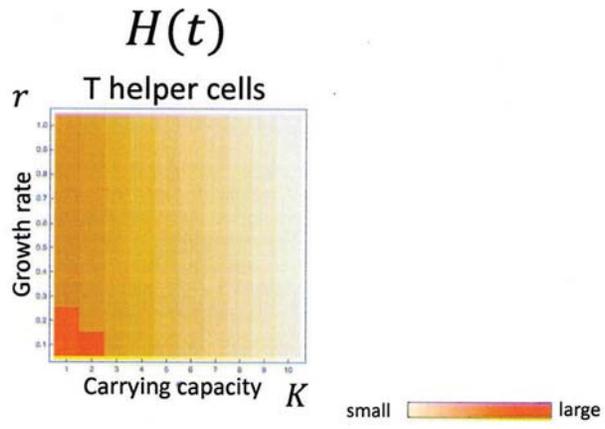


図4 r と K

図4の縦軸 r は腸内細菌の増殖率、横軸 K は腸内細菌の環境収容力である。アレルギーを引き起こすヘルパーT細胞数 $H(t)$ では、 r と K ともに、値が大きいときヘルパーT細胞数は小さくなる。さらに、 r が小さい場合でも K を大きく取ることによってヘルパーT細胞数を小さく抑えることができ、(ii)の制御性T細胞の誘導効率 g と同様に、環境収容力を大きくすることで、腸内細菌の増殖率が小さく、個体数が少ないことにより起こるアレルギーを抑制することができる。

4. 展望

本稿では、数理モデルを構築することにより免疫系と腸内細菌叢の関係性を表現する最初の試みについて述べた。アレルギー症状を腸内細菌叢への介入により改善するという新しい治療法を導くことが本研究の動機であり、より実用的な指標するために今後以下のような改善を行う。

まず、現在の腸内細菌叢のダイナミクス(式(1c))に細菌種構成の構造を考慮することで、特定の系統が制御性 T 細胞を誘導するという先行研究の報告[2]に即したモデルに近づけることができる。制御性 T 細胞を誘導する細菌種は他の細菌種と資源をめぐる競争関係にあると考え、免疫系に作用するのはそのうちの特定のサブグループであるとして、数理モデル上では別変数としてダイナミクスを計算するという拡張が考えられる。

さらに、3.2 で行った解析について、パラメータの範囲をより生物学的に意味のある範囲に設定することが必要である。腸内細菌の増殖率や環境収容力、制御性 T 細胞の誘導効率などのパラメータについて、実際に対応した値を設定することで、新しい治療法への定量的な示唆につなげることができる。

謝辞

本研究は、JSPS 科研費(No. 15H04423)の助成(巖佐)と、リバネス研究費「メタジェン・腸内デザイン賞」(原)の助成を受けたものです。

引用文献

- [1] Sakaguchi, S. et al. 2008. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 133, 775-787.
- [2] Furusawa, Y. et al. 2013. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504, 446-50.
- [3] Nishio, J. et al. 2015. Requirement of full TCR repertoire for regulatory T cells to maintain intestinal homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 12770-5.
- [4] Hara, A. and Iwasa, Y., 2017. When is allergen immunotherapy effective? *J Theor Biol* 425, 23-42.