

腫瘍免疫及びヒト免疫不全ウイルス感染症の モデル化とその解析に関する研究

学位論文内容の要旨

免疫システムは、進化機構や神経網と並んで非常に魅力的な生物の情報処理方法であり、複雑系工学研究の観点からも注目されている。例えば、免疫システムの一部であろうと思われるイディオタイプネットワーク仮説をもとにした免疫アルゴリズムに関する研究が行われている。また、様々な免疫反応（ウイルス感染症、細菌感染症等）を解明するために、個々の免疫反応をモデル化し、解析する研究も盛んになりつつある。免疫反応は様々な疾患（感染症、自己免疫疾患、アレルギー、癌等）に関わるため、その研究は社会的意義のあるものと言える。

本論文は免疫細胞と異物（腫瘍細胞、感染細胞）との相互作用等において、これまでの免疫システムのモデル化とその解析に関する研究を調査し、免疫反応でよく認められる非線形性を取り入れ、腫瘍免疫とヒト免疫不全ウイルス感染症をモデル化し、解析し、シミュレーションによってそのモデルの妥当性と、複雑系工学の観点からの免疫学へのアプローチの可能性を示したものである。

第1章は序論であり、上記のような研究背景、研究意義を述べている。

第2章では、腫瘍免疫のモデル化とその解析に関する研究について述べている。

まず、研究背景と研究意義として、新たな癌治療として免疫療法が注目されていることを述べている。次に、これまでの腫瘍免疫のモデル化とその解析に関する研究を調査し、それらのモデルの問題点を明らかにしている。すなわち、従来の腫瘍免疫のモデルの基本と思えるロトカ・ヴォルテラ捕食系における相互作用は、捕食者と被捕食の接触する確率が小さいときには成り立つ。しかしながら、実際の腫瘍免疫では、腫瘍細胞と細胞傷害性T細胞（CTL）は常にいずれかの細胞と接触していると仮定できるため、腫瘍細胞と CTL の接触確率は極めて大きいと考えられる。従って、ロトカ・ヴォルテラ捕食系のように単純な捕食者数と被捕食数の積では相互作用を表現できない。本論文では、CTL による腫瘍細胞の減少率と腫瘍細胞による CTL の増加率を算出し、それら

を近似する式 (F 式) を得ている。そして、この F 式を用いて著者独自の腫瘍免疫のモデルを提案し、解析し、シミュレーションを行っている。そして、腫瘍細胞と CTL で構成された基本的なモデルでありながら、ロトカ・ヴォルテラ補食系で見られる周期解と大きく異なり、CTL によって腫瘍細胞が拒絶される結果や、腫瘍細胞が CTL と共に増殖し続ける結果を得ている。これらの結果は、実際の腫瘍は周期的な変動をせず、発症後進行を続けると考えられている医学的事実と合致し、妥当な結果であると思われる。さらに、腫瘍に対し十分な量の CTL を投与することで腫瘍を拒絶できることを示し、腫瘍に対する免疫療法の有効性を示唆している。

第3章では、ヒト免疫不全ウイルス感染症のモデル化とその解析に関する研究について述べている。まず、研究背景と研究意義として、後天性免疫不全症候群 (AIDS) とヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症が世界的に関心を集める疾患であり、そのモデル化とその解析に関する研究は活発に行われていることを述べている。次に、代表的な HIV 感染症のモデル化とその解析に関する研究として、D. D. Ho のモデルと F. M. C. de Souza のモデルを取り上げ検討している。その結果、Ho のモデルは、治療開始後 1 週間程度の現象のみを対象としており、長期の現象の解析は出来ない、また、de Souza のモデルは感染細胞を陽に取り扱っていないことやパラメーターの設定に問題点があること等を指摘している。これらの問題点を考慮し、著者は、急性期から慢性期にいたる長期の動的変動を対象とする広範な免疫学研究を調査し、感染細胞やウイルスの生体内における半減期からそれらに対応するパラメーター値を算出して、3 種類の独自の HIV 感染症のモデルを提案している。そして、それらのモデルを用いて様々なシミュレーションを行っている。シミュレーションの結果は、HIV 感染症は突然変異ウイルス株の出現が連続することで AIDS へ進行することを示している。同時に、突然変異ウイルス株の出現パターンによって HIV 感染症の進行は様々なパターンをとること (長期未発症例、徐々に進行する例、急速進行例) を示している。これらの結果は、医学的仮説と合致し、妥当な結果であると思われる。更に、抗 HIV 薬を長期投与中に突然変異の程度の大きい変異株が出現すると、HIV 感染症の再燃がおこることを示している。この結果は、現在行われている抗 HIV 療法の長期的効果について示唆を与えている。

第4章では、全体のまとめと残された研究課題と今後の免疫反応におけるモデル化とその解析に関する研究の課題について述べている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 大 内 東
副 査 教 授 大 森 隆 司
副 査 教 授 嘉 数 侑 昇
副 査 教 授 和 田 充 雄

学 位 論 文 題 名

腫瘍免疫及びヒト免疫不全ウイルス感染症の モデル化とその解析に関する研究

近年の分子生物学および免疫学の発展により、様々な免疫反応の詳細なメカニズムが解明されてきている。また、アレルギー性疾患の増加や、免疫システムを利用した治療法（免疫療法）が注目を浴びている。本論文は、複雑系工学の観点から、腫瘍免疫とヒト免疫不全ウイルス感染症の二つの免疫反応を各々モデル化し、解析し、その結果が医学的見地からも妥当であることを示し、モデル化と解析による方法が免疫学においても有効であることの可能性を示したものである。本研究のモデルと他の提案されているモデルとの大きな違いは、免疫細胞と異物（腫瘍細胞、感染細胞）の相互作用等を、免疫学の研究で良く認められる非線形特性を導入しモデル化したことである。免疫に関する疾患の増加を考慮すると、今後本研究のような免疫学の現象をモデル化し解析する研究はますます重要性を増していくと思われる。

本論文の主要な成果は以下の点に要約される。

1. 腫瘍免疫のモデル化と解析

著者は、従来の腫瘍免疫における提案モデルを調査し、それらの問題点を明らかにしている。そして、免疫学的考察から、腫瘍細胞と細胞傷害性 T 細胞（CTL）の接触確率を二項分布によって表現し、CTL による腫瘍細胞の減少率と腫瘍細胞による CTL の増加率を算出し、それらを近似する式（F 式）を得ている。そして、この F 式を用いて著者独自の腫瘍免疫のモデルを提案し、解析し、シミュレーションを行っている。そして、腫瘍細胞と CTL で構成された基本的なモデルでありながら、ロトカ・ヴォルテラ補食系で見られる周期解と大きく異なり、CTL によって腫瘍細胞が拒絶される結果や、

腫瘍細胞が CTL と共に増殖し続ける結果を得ている。これらの結果は、実際の腫瘍は周期的な変動をせず、発症後進行を続けると考えられており、医学的見地から見ても妥当なシミュレーション結果であることを述べている。さらに、腫瘍に対し十分な量の CTL を投与することで腫瘍を拒絶できることを示し、腫瘍に対する免疫療法の有効性を示唆していることを述べている。

2. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症のモデル化と解析

著者は、急性期から慢性期にいたる長期の動的変動を対象とする広範な免疫学研究を調査し、感染細胞やウイルスの生体内における半減期からそれらに対応するパラメータ値を算出して、3種類の独自の HIV 感染症モデルを提案している。そして、それらのモデルを用いて様々なシミュレーションを行っている。シミュレーションの結果は、HIV 感染症は突然変異ウイルス株の出現が連続することで AIDS へ進行することを示している。同時に、突然変異ウイルス株の出現パターンによって HIV 感染症の進行は様々なパターンをとること（長期未発症例、徐々に進行する例、急速進行例）を示している。これらの結果は、医学的仮説と合致し、妥当な結果であることを述べている。更にシミュレーション結果は、抗 HIV 薬を長期投与中に突然変異の程度の大きい変異株が出現すると、HIV 感染症の再燃がおこることを述べている。この結果は、現在行われている抗 HIV 療法の長期的効果について示唆を与えていることを述べている。この抗 HIV 薬の長期服用例のシミュレーション結果は、抗 HIV 薬の長期的効果が不明である現在、非常に興味あるところである。

これを要するに、著者は免疫学研究における知識を背景に、腫瘍免疫およびヒト免疫不全ウイルス感染症のモデル化と解析を行い、多くの知見を得て、複雑系工学の可能性を広げたものであり、複雑系工学、システム情報工学および免疫学の進歩に寄与するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。