

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K18147

研究課題名（和文）統計的情報処理としての細胞の分子識別と、免疫学的自己/非自己識別制御への応用

研究課題名（英文）Understanding of cellular ligand discrimination as a stochastic information processing system and its application for the control of immunological self/non-self discrimination

研究代表者

梶田 真司 (Kajita, Masashi)

福井大学・学術研究院工学系部門・助教

研究者番号：40804191

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：免疫T細胞は細胞表面のレセプター分子で認識した抗原ペプチド分子を、わずか1アミノ酸の精度で標的分子か非標的分子か識別することができる。この分子識別は比較的少数の分子から構成される反応系によって行われるが、少数性に起因する確率ノイズ下で分子を正確に識別するメカニズムは未解明である。本研究では免疫T細胞による抗原認識反応を数理モデル化しそれを解析した。これによりノイズを活用して抗原分子の違いを非線形増幅する反応ネットワーク構造などが明らかになった。また応用上重要になる、分子識別精度や標的・非標的分子の閾値制御に関する解析も行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫T細胞は類似する非標的分子が多数混在するなかで、標的分子を正確に識別している。さらに抗原識別反応は比較的少数の分子からなる確率的な反応系で構成されており、確率ノイズ下で正確な分子識別を可能にするメカニズムは不明である。本研究ではT細胞抗原認識過程を数理モデル化し、T細胞が直感に反してノイズと混在する非標的分子を活用して識別精度を高めるメカニズムがありうることを理論的に明らかにした。さらに上記以外のT細胞抗原識別モデルの構築と解析についても広く行なった。本成果はT細胞を利用した治療法開発における理論的土台に発展することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Immune T cells recognize antigenic peptides using receptor molecules on the cell surface, and discriminate between target and non-target ligands even though the difference is only a single amino acid substitution. This ligand recognition is conducted by a reaction system composed of a relatively small number of receptor molecules. However, little is known about the mechanism for accurate ligand discrimination under the stochastic noise due to the small number effect. In this study, we mathematically modeled and analyzed immune T cells' antigen recognition reaction systems. We clarified the reaction network structure that non-linearly amplifies the difference between the target and non-target ligands by utilizing noise. We also analyzed parameters that can control ligand discrimination accuracy and threshold of target and non-target ligands.

研究分野：理論免疫学

キーワード：システム生物学 数理生物学 確率モデル 化学反応ネットワーク T細胞 分子認識 分子識別

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々の体内にある免疫システムは、自己と非自己を識別することで感染症やがん、さらには自己免疫から生体を防御している。この免疫学的自己・非自己識別を担う重要なプロセスの1つが免疫T細胞による抗原識別である。免疫T細胞は、細胞表面のレセプター分子で認識した抗原ペプチド分子を、わずか1アミノ酸の精度で標的分子か非標的分子かを識別できることが知られている。最近ニボルマブなどの分子標的薬やCAR-T細胞などの遺伝子改変T細胞を用いることで免疫T細胞の抗原識別プロセスを制御するがん免疫療法が登場しており、免疫T細胞による抗原識別メカニズムのより精緻な理解の必要性が高まりつつある。

T細胞抗原識別の有力なモデルにkinetic proofreadingと呼ばれる分子識別モデルがある。このモデルは1974年ごろにJ. J. HopfieldやJ. Ninioらによって提案され、その後1995年にT. W. McKeithanによってT細胞抗原識別に適用された。このモデルでは分子認識に関わる化学反応系が決定論的モデルで表現されており、多段階反応によって分子の違いに関わるパラメータを指数関数的に増幅するメカニズムで分子識別現象を説明している。しかし、この逐次反応の数理的・生物学的妥当性については未だ議論が続いている。さらに近年のイメージング技術の発展により、T細胞による抗原認識の際に受容体がクラスターを形成すること、そのクラスター形成反応が比較的少数の分子から構成される反応系であること、などが明らかになった。特に分子数少数性に起因する確率ノイズは分子識別を困難にするはずであるが、そのような条件下で正確に類似分子を識別するメカニズムは非自明である。これらの性質や問題は従来のkinetic proofreadingモデルでは考慮されておらず、近年明らかになった生物学的知見を取り入れた新たなT細胞抗原識別モデルを構築する必要があった。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、近年のT細胞抗原認識に関する生物学的知見を取り入れた新たなT細胞抗原識別モデルの構築を目的とした。その数理モデルの解析を通じ、特にT細胞の抗原認識時に見られる受容体クラスター形成の意義、分子数少数性に起因する確率ノイズ下での正確な分子識別を可能にするメカニズム、の理解を目指した。さらに、将来的な医学応用につながる基礎研究として、免疫T細胞による標的・非標的抗原の閾値や識別精度の制御に重要な反応ネットワーク構造やパラメータなどを調査した。

### 3. 研究の方法

本研究では主に対象とする生命現象の数理モデリングと構築したモデルの数理解析を行なった。数理モデルには化学反応ネットワークの決定論モデルや確率モデル、相互作用を考慮した統計力学モデルを用いた。これらのモデルの数理解析や数値実験によってT細胞による抗原識別メカニズムの解析を行なった。

### 4. 研究成果

近年のT細胞抗原認識に関する生物学的知見を取り入れた新たなT細胞抗原識別モデルの構築を目的とし、特にT細胞の抗原認識時に見られる受容体クラスター形成の意義、分子数少数性に起因する確率ノイズ下での正確な分子識別を可能にするメカニズム、の理解を目指した。さらに、その研究の過程で明らかになった諸問題についても、さまざまな観点から研究を行なった。

#### (1) 確率ノイズと混在した非標的分子による標的分子検出感度の向上

近年の細胞イメージング技術の発達により、T細胞の抗原認識の際には、T細胞受容体などの分子のクラスターが抗原の周囲に形成されることが明らかになっている。イメージングによる定量解析から、このクラスターは比較的少数の分子で構成されていることも分かっており、クラスター形成反応は分子数少数性に起因する確率ノイズの影響を受けている可能性がある。しかし、確率ノイズ下でなぜ時には1アミノ酸の違いを識別できるほど高精度な分子識別が実現できるのかは未解明である。さらに、T細胞は抗原提示細胞から抗原提示を受けるとき、少数の標的分子に加えて非標的分子も多数提示される。したがって、T細胞は、確率ノイズ下で標的分子に類似する多数の非標的分子の混在下で少数の標的分子の有無を認識するという難しい情報処理を行なっている。

そこで本研究では自己触媒反応による受容体クラスター形成を化学反応ネットワークでモデル化した。抗原ごとに受容体クラスターが形成され、受容体リザーブを介して各クラスターが受容体を取り合う反応ネットワーク構造でクラスター形成反応を表現した。受容体の総分子数を変化させることで確率ノイズの影響を解析したところ、分子数が小さく確率ノイズの影響が大きいとき、決定論モデルの安定解とは異なる解に分布のピークが現れるタイプのノイズ励起転移が起こることが明らかになった。さらにこのノイズ励起転移は標的分子と非標的分子の差のパラメータを増幅する効果をもち、標的分子のみに安定的に大きなクラスターを形成されることが数値実験や理論解析により明らかになった。さらに非標的抗原の数を変化させても、クラスター間の分子の取り合い構造により、標的分子のみに安定的に大きなクラスターが形成されることが分かった。これらの結果は、直感に反してT細胞は分子数少数性に起因する確率ノイズと混在する非標的分子を活用することで高精度な分子識別を実現している可能性を示唆している。

提案モデルに見られたノイズ励起転移は、化学反応系で実装された逐次ベイズフィルターでも見られることが知られている。これは受容体クラスター形成を伴う T 細胞抗原識別システムが統計的な情報処理を行なっている可能性を示唆するものであり、この現象の更なる情報論的理論に繋がるのが期待できる。また本研究では標的・非標的分子の閾値や識別精度の制御に関わるパラメータも解析しており、これは免疫 T 細胞による抗原識別を実験的に制御するための土台となりうる。これらの成果の一部はChaos誌に掲載され(M. K. Kajita, et al., Chaos, 2020)、国内研究会などでも報告を行った。

### (2)反応の飽和性を利用した分子識別モデルにおける非標的分子の影響

(1)の研究で、複数抗原が同時に提示された場合を考える重要性が明らかになった。研究代表者は過去の研究で、T細胞抗原識別モデルとして、飽和性に起因する非線形応答性によって標的・非標的抗原分子の差を増幅する zero-order ultra-specificity メカニズムを提案している (M. K. Kajita, PRE, 20217)。しかし、当時は複数抗原が同時に提示された場合を考慮しておらず、(1)で構築したモデルの性能がどの程度特有なものなのか明らかになっていなかった。そこで飽和性に基づく分子識別モデルを拡張し、複数抗原が同時に提示される場合の識別性能を調査した。その結果、zero-order ultra-specificity でもある程度は非標的抗原混在下で高い識別精度を出すことはできるものの、Chaos誌に報告したモデルほどの分子識別性能は得られない可能性が高いことがわかり、Chaos誌に報告した確率的な受容体クラスター形成モデルの重要性が示唆された。これらの成果の一部は JARNAL 誌に掲載された(M. K. Kajita, JARNAL, 2020)。また一部はレビュー論文として生産研究誌にも掲載され(M. K. Kajita, SEISANKENKYU, 2019)、研究会などでも報告を行っている。

### (3)T細胞抗原識別の空間モデル

上記(1)で報告した受容体クラスター形成モデルは空間構造をコンパートメント化してモデル化しているものの、空間構造は陽にモデルに取り入れられていない。一方、T細胞抗原認識の実験研究は 1 細胞イメージングによって受容体の細胞表面分布を可視化するものが多く行われており相分離との関連も指摘されていることから、今後の実験検証のためには空間構造を陽に取り入れたモデルが重要になる可能性が高い。そこで本研究では T 細胞抗原識別を空間モデルに拡張するための基礎研究を行なった。Ising モデルなどの統計力学モデルや、フィルター理論のモデルなどを T 細胞抗原識別モデルへと拡張し数値実験を行なったところ、標的抗原の位置に受容体クラスターが形成されることが確認され、定性的に実験データを再現できることが分かった。これまでの研究は力学系理論と統計的情報処理をつなぐことで T 細胞の抗原識別メカニズムを明らかにする試みであったが、本結果は統計力学や情報理論の観点から T 細胞の抗原識別メカニズムを解析する上での土台になると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kajita Masashi K.	4. 巻 7
2. 論文標題 An Error Correction Mechanism for Reliable Chemical Communication Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Robotics, Networking and Artificial Life	6. 最初と最後の頁 52 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2991/jrnal.k.200512.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kajita Masashi K., Aihara Kazuyuki, Kobayashi Tetsuya J.	4. 巻 30
2. 論文標題 Reliable target ligand detection by noise-induced receptor cluster formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science	6. 最初と最後の頁 011104 ~ 011104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5140714	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 梶田 真司	4. 巻 71
2. 論文標題 免疫T細胞における抗原分子識別の定量的生物学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生産研究	6. 最初と最後の頁 125 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11188/seisankenkyu.71.125	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 梶田真司、合原一幸、小林徹也
2. 発表標題 免疫T細胞による抗原識別現象の理解に向けた数理モデリング
3. 学会等名 第一回 データ駆動数理医科学ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田真司、合原一幸、小林徹也
2. 発表標題 免疫 T 細胞の抗原識別における確率ノイズの機能
3. 学会等名 2019年度 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kajita Masashi K., Aihara Kazuyuki, Kobayashi Tetsuya J.
2. 発表標題 Stochastic mechanism on cellular ligand discrimination
3. 学会等名 2nd JOINT SYMPOSIUM BETWEEN MECHANOBIOLOGY INSTITUTE, National University of Singapore AND UNIVERSAL BIOLOGY INSTITUTE, The University of Tokyo, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田真司、合原一幸、小林徹也
2. 発表標題 The role of stochastic noise in ligand discrimination
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田真司、合原一幸、小林徹也
2. 発表標題 確率ノイズを活用した細胞内エラー訂正機構
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会12.0
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田真司、合原一幸、小林徹也
2. 発表標題 多様な分子を識別する細胞内反応系における空間効果の理解に向けて
3. 学会等名 定量生物学の会 北海道キャラバン2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田真司、合原一幸、小林徹也
2. 発表標題 免疫学的自己/非自己識別現象の理解に向けた理論的取り組み
3. 学会等名 人間行動科学研究拠点公開講義 人間研究のための基礎知識
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶田真司、合原一幸、小林徹也
2. 発表標題 免疫T細胞が類似抗原を識別するメカニズムについての理論的考察
3. 学会等名 第4回理論免疫学ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masashi K. Kajita
2. 発表標題 An error correction mechanism for reliable chemical communication systems
3. 学会等名 The 2020 International Conference on Artificial Life and Robotics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masashi K. Kajita
2. 発表標題 細胞内局在変化が生み出す免疫・神経機能への数理的アプローチ
3. 学会等名 合原・村上ムーンショット Projects 合同ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関