

生体防御：応答時間・効果・コストの異なる2つのシステムへの最適分配

首藤絵美・巖佐 庸（九大理学府生物科学）

## 序論

生物は、自己を攻撃してくる病原体に対してさまざまな防御を備えている。ほ乳類の獲得免疫応答には2つの経路（細胞性免疫と液性免疫）がある。細胞性免疫では、Th1細胞によるマクロファージやCTL（細胞傷害性T細胞）の活性化が起こる。マクロファージは活性化により病原体を貪食する効率が上がる。CTLは活性化により、すでに病原体に感染されてしまった自己細胞を破壊する。液性免疫では、Th2細胞によりB細胞を活性化し、抗体を産生させる。2つの経路に関わるTh1、Th2細胞はともにTh0細胞から分化する細胞で、その分化の方向は、Th0細胞に提示される抗原の量や種類によって変化することが知られている。

次に、植物の防御の例を考えると、タバコやトマトでは、病原体など攻撃を受けた後、葉中でPRタンパクが合成される。PRタンパクを合成する経路にも2経路あり、サリチル酸合成、ジャスモン酸合成それぞれを伴う2経路である。病原体（ウイルス）感染によってジャスモン酸経路、サリチル酸経路の両方が活性化されるが、傷害（ハサミで葉を傷つける）によってはジャスモン酸経路しか活性化されない。

獲得免疫応答に於ける細胞性免疫、液性免疫も植物に於けるジャスモン酸経路、サリチル酸経路も、2つの誘導防御応答の組み合わせであると捉えることができる。宿主が唯一つの防御応答でなく2つの防御応答を持つメリットは、2つの防御応答の性質が異なるからであろう。私は、防御の性質の違いを防御応答の効果やコスト、応答開始までの時間遅れと考えた。上述のように宿主が2つの防御を備えている場合、状況によって変化する最適応答の解析を行った。宿主がどちらか片方の応答を採用すべきか双方を併用すべきかは状況によって異なる。

## モデル

( ) 時間遅れの異なる 2 つの誘導防御の使い分け

病原体はホストの体内に侵入後、指数増殖する。応答は病原体の増殖率を抑える。early response、late response の応答開始時間を  $L_1, L_2$  とする。病原体増殖率は次のようになる。(図 1)

$$\frac{dN}{dt} = rN \quad (0 < t < L_1)$$

$$\frac{dN}{dt} = (r - e_1x)N \quad (L_1 < t < L_2)$$

$$\frac{dN}{dt} = (r - e_1x - e_2y)N \quad (t > L_2)$$

2 つの誘導応答は、病原体及び寄生虫や植食者の増殖を抑える効果や防御システムの活性によるコスト、また、活性がフルに高まるまでの時間遅れがそれぞれ異なる。病原体によるダメージとコストの和を最小とする防御の選び方を最適応答と呼ぶ。

$$\begin{aligned} \text{Damage caused} \\ \text{by pathogen} \end{aligned} = K \int_0 N(t) dt$$

$$\begin{aligned} \text{Cost of defense} \\ \text{responses} \end{aligned} = c_1x + c_2y$$

$$= \begin{array}{l} \text{Cost of defense} \\ \text{responses} \end{array} + \begin{array}{l} \text{Damage caused} \\ \text{by pathogen} \end{array} \quad \text{minimum}$$

$$\begin{aligned} (x, y) &= c_1x + c_2y + K \int_0 N(t) dt \\ &= KN_0 \exp[rL_1] \frac{(1 - \exp[-(e_1x - r)(L_2 - L_1)])}{e_1x - r} + \frac{\exp[-(e_1x - r)(L_2 - L_1)]}{e_1x + e_2y - r} \\ &\quad + c_1x + c_2y + \text{constant} \end{aligned}$$

(eq1)

我々は、いかなるパラメータを選んでも、大域的に最適な防御の組み合わせが唯一存在し、の極小点が複数存在することはないことを示すことができた

(詳しくは、Shudo & Iwasa, 2001)。 の Contour は(図 2)のようになる。

この解析結果のおかげで実現される最適応答のパターンは簡単な条件式で決定される。

(eq1)は次のように書き換えられる。

$$= \frac{c_1 u}{e_1 m} + \frac{c_2 v}{e_2 m} + KN_0 \exp[rL_1] m \frac{1 - \exp[-u]}{u} + \frac{\exp[-u]}{u + v} + \text{constant}$$

$$(\because m = L_2 - L_1 \quad u = (e_1 x - r)m \quad v = e_2 y m)$$

$$\begin{aligned} \psi(u, v) &= \frac{KN_0 \exp[rL_1] m}{KN_0 \exp[rL_1] m} \\ &= \frac{u}{E_1} + \frac{v}{E_2} + \frac{1 - \exp[-u]}{u} + \frac{\exp[-u]}{u + v} + \text{constant} \end{aligned}$$

$$(\because E_1 = Km^2 N_0 \exp(rL_1) e_1 / c_1 \quad E_2 = Km^2 N_0 \exp(rL_1) e_2 / c_2)$$

constant は u, v に依存しない定常項。

$x^* > 0, y^* > 0$  即ち  $u^* > -rm, v^* > 0$  のとき  $\partial\psi/\partial u = 0$  かつ  $\partial\psi/\partial v = 0$  が満たされる。

$$\frac{\partial\psi}{\partial u} = \frac{1}{E_1} + \frac{\exp(-u)}{u^2} \{ (u+1) - \exp(u) \} - \frac{\exp(-u)}{(u+v)^2} (u+v+1) = 0 \quad (\text{eq.2.a})$$

$$\frac{\partial\psi}{\partial v} = \frac{1}{E_2} - \frac{\exp(-u)}{(u+v)^2} = 0 \quad (\text{eq.2.b})$$

$x = 0$  かつ  $y = 0$  より、  $u = -rm$  かつ  $v = 0$ 。

$x^* > 0, y^* = 0$  との境界は(eq.2.a)より得られる。  $x^* > 0, y^* = 0$  が満たされる条件は

$$\left. \frac{d\psi}{du} \right|_{u=-rm} > 0 \quad \left. \frac{d\psi}{dv} \right|_{u=-rm} = 0 \quad \text{より}$$

$$E_2 < E_1 \exp(\sqrt{E_1})$$

$x^* = 0, y^* > 0$ が満たされる条件は  $\left. \frac{d\psi}{du} \right|_{v=0} = 0$   $\left. \frac{d\psi}{dv} \right|_{v=0} > 0$  より

$$\frac{1}{E_1} - \frac{1}{2}(1+rm) < \frac{1}{E_2} \sqrt{E_2} \left(1 + \frac{1}{2}rm\right) + 1$$

$x^* > 0, y^* > 0$ が満たされる条件は

$$E_2 > E_1 \exp(\sqrt{E_1}) \text{ かつ } \frac{1}{E_1} - \frac{1}{2}(1+rm) > \frac{1}{E_2} \sqrt{E_2} \left(1 + \frac{1}{2}rm\right) + 1$$

2本の境界線は交差しないことが示される(証明略)。

次にパラメータ依存性を調べる。E1、E2 に多数のパラメータが含まれているためパラメータ依存性が見えにくい。  $e_1/c_1 - e_2/c_2$ 空間のグラフに直す。パラメータの変化によって境界線が変化する。それに伴いそれぞれが最適となる領域の広さが変化する(図3)。

( ) 定常防御と誘導防御の使い分け

( )と同様な解析をした。(図4)定常防御は常に活性を持っているので病原体侵入後すみやか(時間遅れ 0)に応答することができる。しかし、病原体に感染なくても防御のコストを宿主は払い続けねばならない。  $p$  は病原体が攻撃してくる確率である。結果を示す(図5)。

$$\frac{dN}{dt} = (r - e_0z)N \quad (0 < t < L)$$

$$\frac{dN}{dt} = (r - e_0z - e_1x)N \quad (t > L)$$

$$= \text{Cost of constitutive defense} + p \text{ Cost of inducible defense} + \text{Damage caused by pathogen}$$

$$= c_0z + pc_1x + pK \int_0^L N(t)dt \quad \text{minimum}$$

## 考察

### 1 ほ乳類の獲得免疫応答への適用

感染に対してそれらのどちらを起動させるかは、Th0 細胞の Th1 と Th2 への分化の切り換えによって行われ（スイッチング）、病原体の量や種類によって分化の方向が異なる。マウスは、*Leishmania.major*（細胞内寄生性原虫）の少量の感染によって細胞性免疫が高められるが多量の感染では高められない。本論文のモデルの結果を適用すると、防御の効果係数/コスト係数比が大きい（効率の高い）が時間遅れの大きな防御応答は、病原体の初期値が大きくなると早く応答できる防御に切り替えるべきである。本論文のモデルの結果が獲得免疫応答のスイッチングに適用できるならば、細胞性免疫は液性免疫よりも応答開始までの時間遅れが長いと予測される。

### 2 植物の PR タンパク合成経路への適用

陸上植物は、病原体や植食者による攻撃の後に複数の防御を呈する。攻撃された植物の葉中では、PI タンパクや PR タンパクの合成経路が活性化され、ジャスモン酸やサリチル酸の合成が起こる。サリチル酸はウイルスなどの病原体によって合成されるが傷害では合成されないのに対して、ジャスモン酸は傷害や感染双方によって合成される(Malamy et al.(1990), Farmer & Ryan(1992))。私は、この2経路を誘導防御と捉えた。傷害はジャスモン酸経路を活性化し、ウイルスは、両方の経路を活性化する。モデルの観点から、ウイルスは早く増殖する病原体にあたり、傷害は増殖の遅いそれにあたる。モデルによって、サリチル酸経路はジャスモン酸経路よりも応答開始までの時間遅れが短いと予測される。

## 図の説明

図 1 :

2つの誘導防御を持つときの病原体量の変化。横軸は感染後の時間。縦軸は病原体量。early response、late response は感染後それぞれ  $L_1$   $L_2$  経過して応答開始。(a)併用 (b) early response のみ使用 (c)late response のみ使用  
 $r = 0.1$   $e_1 = 0.01$   $e_2 = 0.015$   $N_0 = 10$   
(a)  $x = 5$   $y = 20$  (b)  $x = 20$   $y = 0$  (c)  $x = 0$   $y = 20$

図 2 :

の Contours. 軸は  $x$ - $y$ . (a) 最適分配が  $x^* > 0$ ,  $y^* > 0$  のとき。  
 $E_1 = 0.5$   $E_2 = 1.25$  (b) 最適分配が  $y = 0$  のとき  $E_1 = 1.0$   $E_2 = 1.0$  (c) 最適分配が  $x = 0$  のとき。  $E_1 = 0.2$   $E_2 = 1.0$

図 3 :

パラメータによって変化する3つのパラメータ領域。縦軸は  $e_1/c_1$  横軸は  $e_2/c_2$  (防御の効果/コスト係数比)。位相 : 併用するのが最適になる領域 位相 : early response のみ使用するのが最適になる領域。 位相 : late response のみ使用するのが最適になる領域。実線は と の境界。波線は と の境界。図で特に指定しない限りパラメータには次の値を用いた :

$N_0 = 1.0$   $K = 1.0$   $r = 0.1$   $m = 1.0$   $L_1 = 1.0$

(a) 病原体初期値 ( $N_0$ ) 依存性。  $N_0$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。(b) 病原体増殖率 ( $r$ ) 依存性。  $r$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。(c) 時間遅れの差 ( $m = L_2 - L_1$ ) 依存性。  $m$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。(d) 病原体の過酷さ ( $K$ ) 依存性。  $K$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。

図 4 : 定常防御と誘導防御を持つときの病原体量の変化。

$r = 0.1$   $e_0 = 0.01$   $e_1 = 0.015$   $N_0 = 10$

(a)  $z = 5$   $x = 20$  (b)  $z = 20$   $x = 0$  (c)  $z = 0$   $x = 15$

図 5 : パラメータによって変化する位相。軸は  $e_0/c_0$  と  $e_1/c_1$  (応答の効果/コスト係数比) 位相 : 併用するのが最適になる領域 位相 : constitutive defense のみ使用するのが最適になる領域。 位相 : inducible response のみ使用する

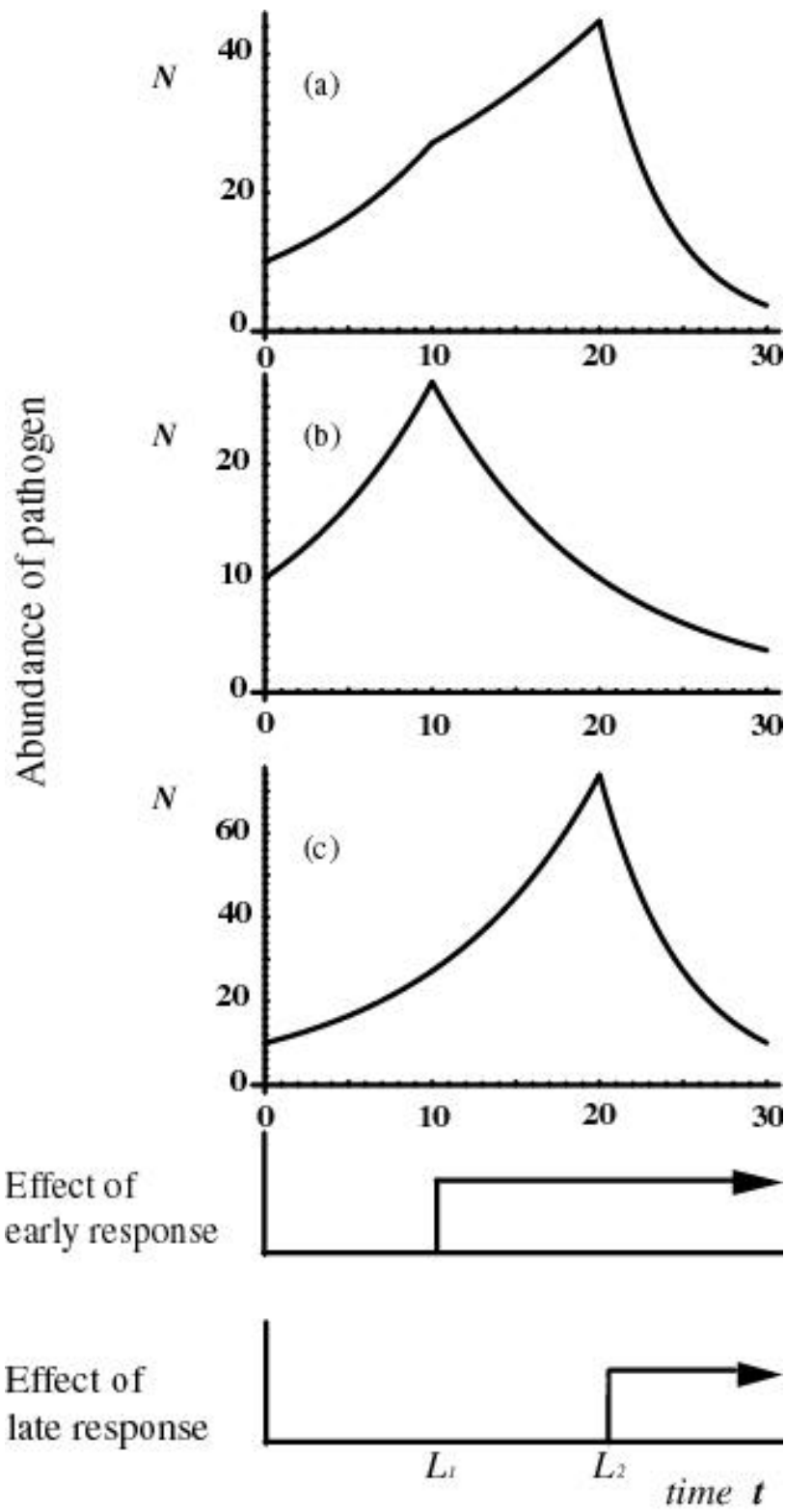
のが最適になる領域。実線は と の境界。波線は と の境界。特に指定しない限りパラメータには次の値を用いた：

$$N_0 = 1.0 \quad K = 1.0 \quad r = 0.1 \quad L = 1.0 \quad p = 0.1$$

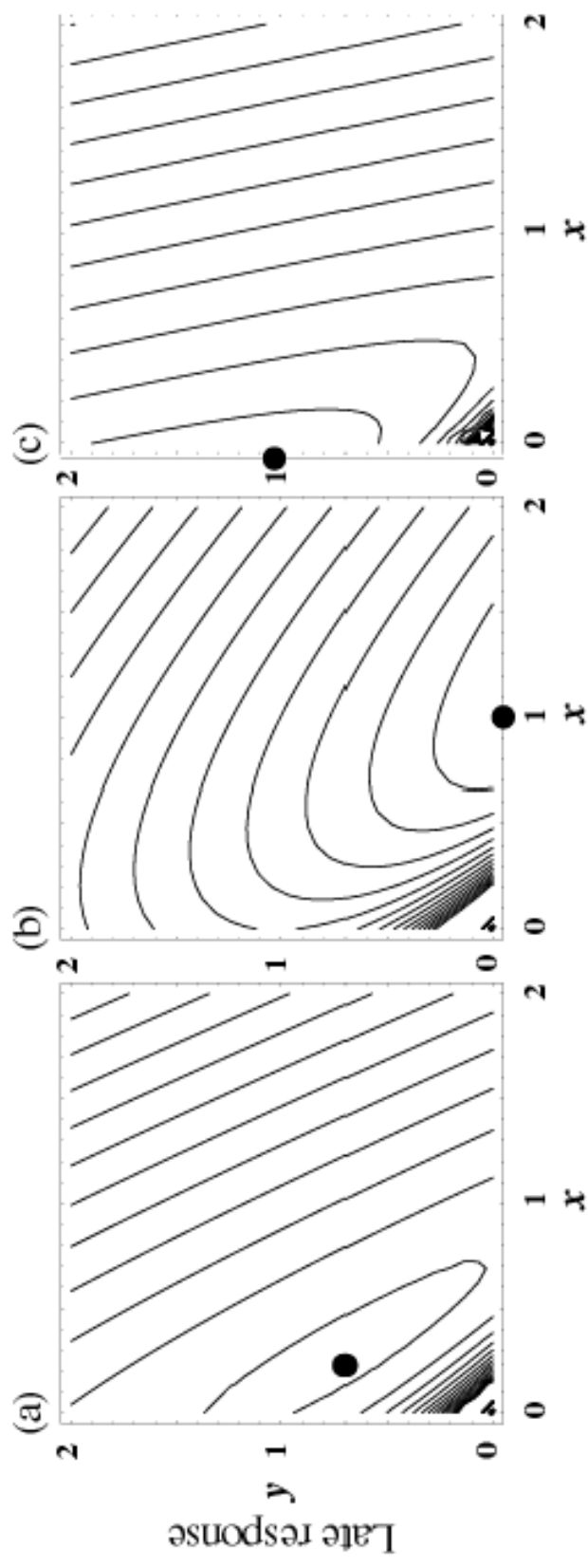
(a) 病原体初期値 ( $N_0$ ) 依存性。  $N_0$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。(b) 病原体増殖率 ( $r$ ) 依存性。  $r$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。(c) 時間遅れ ( $L$ ) 依存性。  $L$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。(d) 病原体の過酷さ ( $K$ ) 依存性。  $K$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。(e) 病原体の攻撃を受ける確率 ( $p$ ) 依存性。  $p$  が大きくなるにつれて位相 は広くなり位相 は狭くなる。

### 参考文献

E. Shudo & Y. Iwasa J.theol.Biol. , 209, 233-247 (2001)







Early Response

