

Theoretical studies on health and diseases that originate from the responses to external factors

原, 朱音

<https://hdl.handle.net/2324/4474951>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (理学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 原 朱音

論 文 名 : Theoretical studies on health and diseases that originate from the responses to external factors

(外部刺激への応答に伴う健康—疾患状態遷移の理論的解析)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

人体は、病原体の侵入や食物の摂取、昼夜のサイクルなどの体外の刺激に対して応答を行いながら、体内の系の恒常性を保っている。この恒常性を保つ機構の破綻により、感染症や生活習慣病などの疾患が引き起こされる。このような疾患発症の機構を理解するためには、時間とともに推移する、外部環境と体内の複数の系との相互作用を捉えることが必要である。さらに、疾患発症の条件には個人差があり複雑な様相を見せる。そこで、数理モデル解析により、分子生物学・医学分野の個々の研究で得られた知見を統合し、体内外の系の動的な相互作用を記述する理論を構築し、ヒトや動物での実験が難しい条件設定での発症予測を行うことが強力な手がかりとなる。本博士論文では、体内外の物質に対する免疫応答の結果としてのアレルギーと自己免疫疾患を、そして摂食時間帯の変化とグルコース代謝との関係とを題材に取り上げて、健康上の問題が起こる機構を理解し、その発症条件を予測することを目標として以下の研究を行った。

第一章では、アレルゲン免疫療法の理論的解析について述べた。アレルゲン免疫療法は、花粉や食物などのアレルギーの原因物質を予め少量ずつ摂取することでアレルギー症状を抑制する治療法であるが、その作用機序は明らかでない。さらに、治療効果には個人差がある上に長期間に及ぶ治療のコストがかかる。そこで、作用機序を表す数理モデルを構築し、治療が奏功する患者の条件を予測する枠組みを構築した。数理モデルでは、抗原提示に伴い、アレルギーの引き金となるヘルパーT細胞と、過剰な免疫応答を抑制する制御性T細胞が分化する過程を表した。解析の結果、制御性T細胞の減衰率が小さく、また抑制力が大きい患者で治療が成功しやすいことが予測された。さらに、時間と共に投与量を増加させる投与計画において、治療の副作用が最小限になることが予測された。

第二章では、腸内細菌叢への介入によるアレルギー治療法の探索について述べた。腸内細菌叢のうちある分類群では、短鎖脂肪酸を産生することで、制御性T細胞を誘導することが知られている。免疫系と腸内細菌叢との相互作用を理解し、腸内細菌への介入による新規のアレルギー治療法を探索するため、第一章のT細胞の分化を表すモデルに、腸内細菌の動態を組み合わせた数理モデルを構築し解析した。その結果、アレルギー発症リスクが小さく腸内細菌が生存する状態と、アレルギー発症リスクが大きく腸内細菌が死滅する状態に対応する2種類の平衡点が現れた。そして、アレルギーのリスクが小さい平衡点のみが安定となる条件式を導出し、腸内細菌への介入によるアレルギー治療の指標として提案した。さらに、腸内細菌の増殖率や環境収容力などを大きくし、ヘルパーT細胞による腸内細菌の排除率を小さくすることで、アレルギーリスクを低減できることを導いた。

第三章では、病原体感染により引き起こされる自己免疫疾患の発症機構について述べた。自己免疫疾患とは、自己由来のタンパク質抗原に対して過剰な免疫反応を起こす状態である。その発症機構を説明する一説として「分子擬態説」、つまりウイルス等の外来抗原が自己由来タンパク質に似せた抗原を持つことで発症の引き金となるという説がある。そこで、分子擬態を行うウイルスが排除された後に、擬態先の自己抗原への交差免疫反応が残ることで自己免疫疾患を惹起するという仮説を立て、病原体感染前後の免疫細胞・ウイルス動態を計算し、発症条件を調べた。交差免疫反応が(1)ウイルス排除、(2)免疫細胞活性化、そして(3)免疫細胞動態の下流での反応の3段階で起こると仮定し、それぞれの疾患発症への影響を調べたところ、(3)が疾患発症を促進した一方で、(1),(2)による効果は、効率よいウイルスの排除に貢献することで、むしろ感染後の疾患発症を抑制するとわかった。

第四章では、摂食時間とグルコース代謝との関係の理論的解析について述べた。現代社会での摂食時間帯のずれは、脂質の異常な蓄積を引き起こす。哺乳類における摂食時間帯の違いが、代謝の恒常性に影響を与える機構を理解するため、グルコースがグリコーゲンと脂質に分配される過程の概日時計制御を仮定して数理モデル解析を行った。摂食時間帯の条件として(1)活動時間での摂食、あるいは本来の摂食時間帯からずれた(2)休息時間での摂食を設定し、各物質とエネルギーの時間変化を計算した。代謝の恒常性を捉える指標として、エネルギーの枯渇と高血糖という2種類のリスクを定式化し、グリコーゲン・脂質の産生率の位相を変化させた条件群において計算した。解析の結果、エネルギー枯渇のリスクが最小となる位相条件においては、休息時間に摂食を行うと、活動時間に摂食するよりも多くの脂質が蓄積することがわかったが、高血糖リスクが最小となる条件ではその逆の結果となった。したがって、摂食時間帯のずれにより脂質が異常に蓄積する現象は、エネルギー枯渇を防ぐ条件の副産物であることが示唆された。