

リンパ節における樹状細胞と T 細胞の接触に関するシミュレーション

坂本 理緒 (指導教員: 由良 敬)

1 はじめに

生体の免疫機構とは、体内への異物の侵入を防ぎ、体内に侵入した異物を排除する仕組みのことをいう。異物とは、自己の物質でないものをさし、細菌やウイルスなどを最たる例としてあげることができる。種々の異物は抗原と称される。免疫機構は、3つの段階に分かれていると言われていいる。第1段階は、皮膚によるバリア防御であり、皮膚が細菌やウイルスなどの異物が体内に侵入するのを防ぐ防御壁となっている。第2段階は、食作用による防御であり、体内で異物が目つき次第、食細胞(好中球、マクロファージ、樹状細胞など)によって排除される仕組みである。第3段階は適応免疫と呼ばれる。T細胞やB細胞などのリンパ球ひとつひとつが、異なる侵入物に対して免疫反応をすすめる。適応免疫には、B細胞による体液性免疫と、T細胞(Th1、Th2、キラーT細胞など)による細胞性免疫の2つ種類が存在する。

本研究では、適応免疫が始まる際に見られる現象の一部をシミュレーションした。適応免疫は、抗原となる抗原異物と樹状細胞とがリンパ節で接触し、異物を取り込んだ樹状細胞が、抗原提示をすることから始まる。抗原とは、リンパ球によって非自己(もともと自己のものとして体内にないもの)と認識されたものである。1つのT細胞は、1つの抗原を認識することしかできないが、様々な抗原に対応するリンパ球が多数生成されることで、全体としては何百万という種類の抗原を認識することができるようになる。適応免疫は、異物を取り込んだ樹状細胞の抗原提示によって始まるが、その後、樹状細胞は自身の近くにあるリンパ節に移動する。次に、通常は血液中にいるT細胞が、リンパ管を経てリンパ節に移動する。ここで、樹状細胞が提示する抗原に対応しないT細胞は再び血液中に戻るが、この抗原と、抗原受容体に対応するT細胞は、樹状細胞からの刺激を受けて活性化される。最後に、活性化されたT細胞は、細胞分裂することで特定の病原体に対抗するT細胞を増やす。

リンパ節内ではT細胞は短期間一定方向に進むが、長期的にはランダムに移動しているように見える[1]。また、1~3分ごとに1回停止し、進行方向を大きく変えることや、近くのT細胞に近い動きをとることなどが、動きの特徴としてあげられる[1]。T細胞が移動する速さは、概ね9~12 $\mu\text{m}/\text{分}$ よりも早く(平均16 $\mu\text{m}/\text{分}$)、全体としては0~25 $\mu\text{m}/\text{分}$ であることも指摘されている[1]。

現在、T細胞の動き方や動く速さについては、先行研究によって明らかになっている。そこで、T細胞の独特な動き方や移動速度によって、より多くの樹状細胞との接触ができていると仮説を立てたが、これを調べるために本研究を行った。本研究では、T細胞の個数や動き方が変化することで、樹状細胞との接触時間がどのように変わっていくか調べることを目的に、抗原を提示する樹状細胞とリンパ節内のT細胞との接触をシミュレーションしている。

2 手法

2.1 シミュレーションモデルの作成

2.1.1 ランダムな動きをするT細胞モデル

リンパ節内のT細胞の動きに関する論文を元に、シミュレーションモデルを作成した[2]。シミュレーションのプラットフォームには、NetLogo6.0.4を使用した[3]。100個のT細胞(図1右画面の立方体内に配置された緑色の球)と、抗原を提示した2個の樹状細胞(図1右画面の赤色の球)を、リンパ節を模した立方体内にランダムに配置した状態を初期設定とした。単位時間(1ステップ)を0.5分とし、T細胞の移動速度は16 $\mu\text{m}/\text{分}$ と設定した。各T細胞には、進行方向がランダムに設定されており、進行方向に向かって、移動速度16 $\mu\text{m}/\text{分}$ を維持しながら進む。また、進行方向は移動するごとに少しずつランダムに変化する。抗原を提示した樹状細胞から半径24 μm 以内にあるT細胞は、樹状細胞とのリンク(T細胞と樹状細胞の間に描かれる線のこと)が生成され、緑色から青色の細胞に色が変わることによって、樹状細胞とT細胞との接触を表現した。

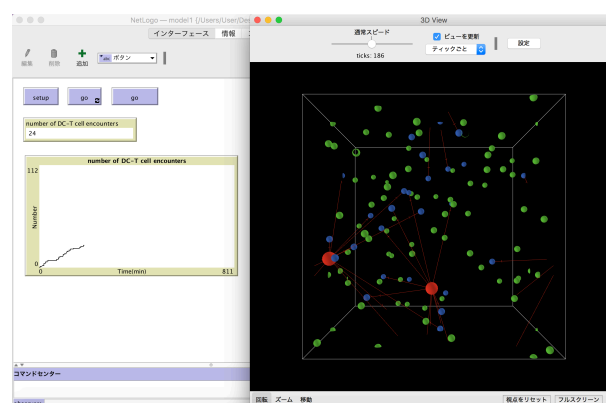


図1: シミュレーション時の画面

2.1.2 T細胞の動きに関する変更

2.1.1のシミュレーションでは、変数は用意されておらず、初期設定は、T細胞100個、樹状細胞2個と決まっていた。そこで、初期設定で生成されるT細胞の数を設定できるようにし、取れる値を0~300とした。

また、2.1.1までのシミュレーションでは、T細胞同士がぶつかっても特に動きの変化はなく、T細胞を表す球も重なって表示されていた。T細胞の動きとしては、移動速度(16 $\mu\text{m}/\text{分}$)を維持しながら、ランダムに移動方向を変えるようになっていた。そこで、以下の2つの変更を加え、T細胞の動きをより実際の動きに近づくようプログラムした。このように、T細胞の動きを実装することで、従来よりも精度の高いシミュレーションができるようになると思われる。

① T細胞同士の接触を回避

各T細胞の $8\mu\text{m}$ 以内にあるT細胞を検知し、この2つのT細胞をそれぞれ右に 90 度ずらすことで接触を回避している。

② T細胞の動きをモデリング

過去の研究を元に動きを再現した[1]。各T細胞に“進行方向”を与え、短期的には小さく、長期的には大きくランダムに変化するよう設定した。また、平均2分ごとに一旦停止し、進む方向をランダムに選択する動き、比較的近くのT細胞に似せた動きも再現した。さらに、従来はT細胞の移動速度は、一定と設定されていたが、 $0\sim 25\mu\text{m}/\text{分}$ で動くよう変更を加えた。

2.2 シミュレーション結果の表示

2.2.1 ランダムな動きをするT細胞モデル

リンパ節内のT細胞の動きに関する論文を元にしたシミュレーションでは、X軸に時間(分)、Y軸に樹状細胞に接触したT細胞の数(個)を取り、2次元グラフを作成している(図1左下画面にグラフ)。

2.2.2 T細胞の動きを実装したモデル

T細胞の個数と動きを変化させることで、T細胞と樹状細胞との接触時間がどのように変わるか調べることを目的に、グラフを作成した。作成したのは、T細胞がランダムに動く場合と、実際の動きと同様に動く場合とで、樹状細胞とT細胞の接触までにかかる時間の差を見るためのグラフで、X軸を時間(分)、Y軸を樹状細胞に接触したT細胞の数(個)とした。

3 結果

シミュレーションの結果、得られたグラフを示す。

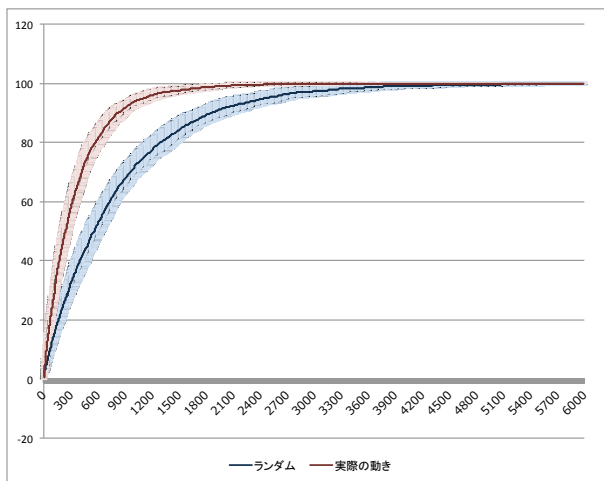


図2: X軸に時間(分)、Y軸に樹状細胞に接触したT細胞の数(個)を表示する2次元グラフ(青:ランダムな動きをするT細胞のモデル、赤:実際の動きをするT細胞のモデル)

4 考察

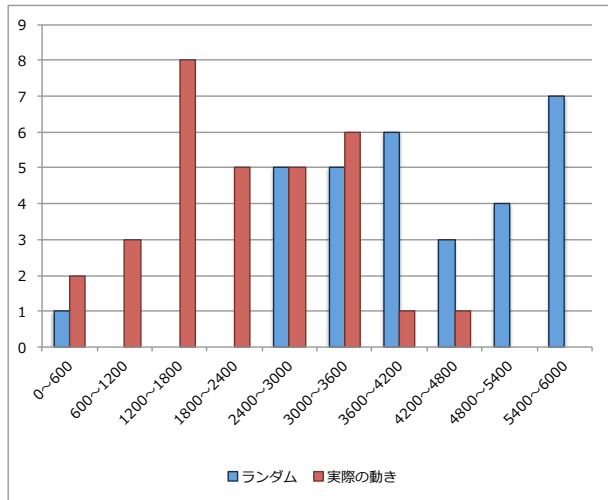


図3: 初期に設定したT細胞全てが樹状細胞と接触するのにかかった時間(最大値は6000)のヒストグラム(青:ランダムな動きをするT細胞のモデル、赤:実際の動きをするT細胞のモデル)

図2より、時間が経つほど、樹状細胞に接触するT細胞の数は増加する。しかし、T細胞がランダムに動くモデルと実際のT細胞と同様に動くモデルとでは、増加具合に違いが見られる。

図3より、T細胞がランダムに動くモデルに比べて、実際のT細胞と同様に動くモデルの方が、樹状細胞と接触するのにかかる時間が短くなっていることが分かる。つまり、T細胞の動きを実装することで、より短い時間で効率良く、樹状細胞と接触できると考えられる。

5 まとめ・今後の課題

本研究は、T細胞がランダムに動くモデルと、実際のT細胞と同様に動くモデルの2種類を作成し、T細胞の動き方や速さが変化することで、樹状細胞との接触時間がどのように変わるか調べた。その結果、実際のT細胞の動きを実装したモデルの方が、T細胞がランダムに動くモデルよりも、より短い時間で樹状細胞と接触することが分かった。今後は、何が要因となって、2つのモデルでこのような違いが起きているのか調べていきたい。

参考文献

- [1] Joost B. Beltman, Athanasius F.M. Marée, Jennifer N. Lynch, Mark J. Miller, and Rob J. de Boer, “Lymph node topology dictates T cell migration behavior”, in *The Journal of Experimental Medicine*, Vol.204, No.4, 2007, pp.771-780
- [2] Catherine A. A. Beauchemin, Laura E. Liao, and Kenneth Blahut, “Tutorial on agent-based models in Netlogo applied to immunology and virology”, 2018
- [3] 「NetLogo」[<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>](最終検索日: 2019年1月23日)