

## 免疫系の情報処理のシステム解析とその応用

System analysis and applications of information processing in the immune system

代表研究者 東京大学生産技術研究所助教授 藤田 博之  
Assoc. Prof., Inst. of Ind. Sci., Univ. of Tokyo  
Hiroyuki FUJITA

協同研究者 東京電機大学工学部助教授 合原 一幸  
Assoc. Prof., Faculty of Enging., Tokyo Denki Univ.  
Kazuyuki AIHARA

The objective of this study is to perform the system analysis of the immune system, which is one of information processing systems in our body, and to apply the essential features of the system to engineering. The essential features are:

- (1) production of many varieties of receptors through DNA recombination,
- (2) selection and reinforcement of particular clones which have receptors combining strongly to antigens,
- (3) formation of networks among clones through mutual recognition.

Mechanisms to realize these features were analysed using mathematical calculation and models.

We chose an autonomous decentralized system for determining micromachining processes as the example of immune-oriented engineering systems. A small design system was developed and proved the feasibility.

### 研究目的

本研究では、脳神経系と並ぶ、もう一つの生体分散情報処理系である免疫系を、マクロなシステム論の立場から解析し、その原理を明らかにするとともに、工学的応用の可能性を探究することを目的とする。この時、免疫系の次の諸点に特に注目する。

- ①多様性の創出: DNAの断片を組み合わせ、様々な形を持つ抗原認識部を作り、未知の抗原(外敵)も必ず見つけだすことができる。
- ②選択と強化: 多様な認識が可能なものの内、外敵と反応するものだけを選択し・増殖させることで、限られた資源の中で有用なものだけを強化できる。
- ③ネットワークの構築: 強化されたもの間で、認識部が相補的なものが相互に連結する

ことで、類似したものが強く結びつく連想記憶に似たネットワーク構造を形成できる。

以上の点について、最新の実験的免疫学の成果に基づいた数式モデルを作り解析を行う。この解析と考察より、免疫系の情報処理原理を単純化した形で抽出し、これらを自律分散的情報処理システムの工学的構築に適用する。

### 研究の経過

研究代表者と協同研究者は、5年ほど前から免疫系の解析に興味を持ち、共同研究を推進してきた。免疫系の最新の実験成果については、東京大学医学部の南陸郎助教授から教示を受けて、工学的立場から解析を行っている。この延長として次のように研究を進めた。

- ①免疫系の並列情報処理機構の理解
- ②免疫ネットワークのPDPモデルを利用した

## モデル化

### ③上記①②に基づいた工学的応用の検討

## 研究成果

### ①免疫系の並列情報処理機構の理解

免疫系は、多数のリンパ球が自律的に外界の異物の検出や、相互の調節を行っている典型的な並列分散システムである。この情報処理機構のうち、多種多様の外敵に対応するための多様性創出機構と、多くのリンパ球のうち特に重要な病原体に対するものを選択する機構について考察した。

#### (a) 免疫系の多様性創出機構

リンパ球の表面には、レセプタと呼ばれる分子が頭を出している。この分子の先端の二箇所に、抗原の形を認識する部位があり、この部位の形は各々のリンパ球に固有で、多種多様の外来抗原に対応する形をしている。しかし、同じ遺伝子(DNA)から作られた分子の形が、なぜ多様になりうるのだろうか。これは、遺伝子のかき混ぜ組替え機構で説明されている。

レセプタの一部(L鎖V領域)をコードする遺伝子は、V、J、Cという3個のモジュールが組み合わさって初めてRNAに転写され、タンパク質が合成される。ここで、Vモジュールは約250個、Jモジュールは5個の異なるバリエーションがあり、各々のリンパ球で全くランダムに組み合わせられる(V/J組替え機構)。レセプタの他の部分を表現する遺伝子についても、V/D/J組替え機構という $250 \times 10 \times 5$ 程度のバリエーションがある。更にこの組替えの生ずるとき、DNAは必ずしも同じように連結されるわけではなく、ちょうどボタンを掛け違えるように柔軟な連結をする。この自由度を各々5とすると、全体で $250 \times 5 \times 5 \times 250 \times 10 \times 5 \times 5 \sim 15$ 億個の多様性が得られる計算になる。加えて、各遺伝子に独自に起こる体細胞突然変位もこの多様性に寄与するので、リンパ球のレセプタは人類の人工を遥かに越えるレパートリーを持っているのである。

#### (b) 免疫系における選択と強化の機構

上述したように、免疫系は多様なレセプタを持つリンパ球を用意し、外敵を漏らさず認識し排除するシステムになっている。しかし、すべての細

胞が同様に活性化されているわけではない。一度侵入した外敵に対応するリンパ球が特に強化されている。これは免疫系の記憶作用と考えることもでき、麻疹のような病気に一度かかると、二度目からはウィルスに感染しても免疫系が強力に排除するため発病には至らない。

レセプタの認識は、1対1の固定化されたものではなく、1対多のフェジー認識である。このためある抗原のある抗原決定基(これも複数ある)に対し、いくつかの異なるレセプタを持つリンパ球が反応する。しかし抗原とレセプタの親和力の差によって結合力に差がでるため、より親和力の大きいレセプタを持つ細胞群(これをクローンという)がより強く刺激される。刺激されたクローンが増殖し、抗体による体液性免疫や、細胞性免疫作用を生じた後、活動レベルが低下する。クローンの増殖が抗原との親和力に応じて起きるため、抗原に最も適合したクローンのみが最終的に選択され、記憶細胞として保存されることになる(クローン選択)。

以上述べたように免疫系は、遺伝子の組換え機構により無数といってよい認識の多様性を備えているが、その内自己物質を認識するものは免疫寛容により抑制し、また一度対応する抗原と遭遇したものは細胞分裂して多くの記憶細胞を作り防備を強化するなど、学習による自己組織化能力を備えていることがわかる。

### ②免疫ネットワークの非線形解析

免疫系のうち、同じ抗原を認識する表面レセプタを持つリンパ球群の構成するサブシステムは、一つの独立した自律ユニットとして調節が行われている。さらに自律ユニット間には、イデオタイプ抗イデオタイプネットワークと称する相互作用のあることが知られている。すなわち、あるユニット#1の産生する抗体を他のユニット#2が抗原として認識し、これに対する抗体(抗イデオタイプ抗体)を出す。そして#2は活性化され、逆に#1は抗イデオタイプによって抑制される。やがて#2の抗体も別の#3の抗原となり、連鎖的に関係が広がっていく。加えて、抗原抗体反応の認識機構は1対1の対応ではなく、一つの抗原に対

して幾つものユニットが反応できる1対多の対応である。こうして、人間の個体中にある $10^9$ 以上の自律ユニットは緊密なネットワークを成し、互いに調節し合っていると考えられる。この非線形ネットワークの簡単な数式モデルを作りシミュレーションを行ったところ、ユニットの数が少ないにもかかわらず幾つかの特異的な振舞いを示すことが分かった。

$n$ 個のユニットからなるネットワークを考える。この時ユニット $\#i$ の状態量(例えば、抗体産生細胞数、抗体量、など) $x_i$ は次のように表されるとする。

$$x_i(t+1) = f_i \left( \sum_{j=1}^n w_{ji} \cdot x_j(t - \tau_1) + \sum_{j=1}^n v_{ij} \cdot x_j(t - \tau_2) \right) + S_i a(t) - \theta_i$$

ここで、

$w_{ij}$  : ユニット $\#i$ を $\#j$ が認識して、 $\#j$ が活性化される係数 ( $0 < w_{ij} < 1$ )

$v_{ij}$  : ユニット $\#i$ を $\#j$ が認識して、 $\#i$ が抑制される係数 ( $-1 < v_{ij} < 0$ )

$\tau_1, \tau_2$ : 遅延時間

$a(t)$  : 抗原量 (外部から与える変数)

$S_i$  : 抗原に対するユニット $\#i$ の親和力

$\theta_i$  : しきい値 (パラメータ)

$f_i(Y) = \{1 + \exp(-Y/\varepsilon_i)\}^{-1}$ ;  $\varepsilon_i$ は非線形度を変えるパラメータ

上式に基づき計算機シミュレーションを行った。この時、 $w_{ii}=0, w_{ij}=-v_{ij}, S_1=1, S_i=0(i>1), x_i(0)=0$ とし、パラメータ $\varepsilon, \theta$ はすべてのPEに共通の値を仮定した。

#### 〈1〉 $n=2$ の場合

$w_{12}=w_{21}=1$ , また  $50 < t < 70$  で  $a(t)=1$  かつそれ以外で  $a(t)=0$  とした。まず  $\tau_1=0, \tau_2=0$  の遅延がない場合は、振動もなくすぐ一定値に落ち着く応答をした。抗原を入れても ( $a=1$  とする),  $x_1$  がその期間上昇するだけで、特に変わった変化はなかった。次に  $\tau_1=1, \tau_2=0$  もしくは  $\tau_1=0, \tau_2=1$  で、活性化もしくは抑制の効果が時間遅れを伴って現れる場合は、パラメータ $\varepsilon, \theta$ の値により、振動無し、減衰振動、振動、硬い発振現象、など様々な応答が観察された(表1)。なおここで硬い発振

と呼んだのは、次のような現象である。(  $\varepsilon=0.18, \theta=0.5$  として,  $x_i(0)=0$  の初期状態から出発すると、まずある一定値に落ち着く。この状態で抗原を投与すると、 $x_1$  のレベルが上がる。次の抗原量を零に戻すと、最初の定常状態に戻るのではなく、リミットサイクルの発振状態になる。

#### 〈2〉 $n=3$ の場合

$w_{12}=w_{23}=w_{31}=w_{13}=1, w_{32}=0.1, w_{21}=0, \tau_1=1, \tau_2=0, a(t)=0$  の条件で  $\varepsilon, \theta$  の値を変えると、やはり振動無し、減衰振動、リミットサイクル振動、などの応答が観察された。特に、 $\varepsilon=0, 0.69 < \theta < 0.71$  の範囲では、振動の形と振幅がいつまでも微妙に変化して、完全なりミットサイクルにならない応答が見られた。

#### 〈3〉 $n=3$ と 4 の比較

単純にループ ( $w_{12}=w_{23}=w_{31}=1$ , もしくは  $w_{12}=w_{23}=w_{34}=w_{41}=1$ ; 他の  $w_{ij}=0$ ) について、ユニットの数  $n$  が 3 と 4 の場合を比較した。同じ条件の下では、 $n=3$  のネットワークの振動はすぐ減衰して定常状態になるのに対し、 $n=4$  では振動が持続する傾向にあった。

以上の結果により、次のように考察した。まず遅延の影響が顕著にみられる。免疫系の場合に遅延が生ずる原因は、主として細胞の増殖や死滅に、ある時間が掛かることが原因と考えられる。これに対し抗原の認識や、ホルモン類似の液性因子による制御は、それほど遅延を要しない。細胞間の相互作用の内どれが主要であるかは一概に断定できないが、モデルに入れた程度の遅延が存在する可能性は十分にある。また一度抗原と遭遇すると、初期状態から別の状態に移移する様子は、免疫的記憶の成立がたんに記憶細胞の増加だけが原因でなく、非線形ネットワークの振舞いとしても説明できる可能性を示唆している。次に  $n=3$  の場合にみられた不規則な振動は、非線形現象に限って現れるカオス状態である可能性がある。生体系におけるカオスの重要性は、最近注目されている話題であり興味深い。最後にループを構成するユニットの数が、奇数か偶数かによって振動の発生が異なることは既に指摘されている。本来の免疫系が非常に多数のユニットからなるこ

とを考えると、ネットワークの形と振舞いの間の密接な関係は免疫系の複雑な応答を説明する鍵となる。

### ③免疫系の情報処理原理の工学的応用

免疫系の分散の情報処理法の工学的応用例として、研究代表者のもう一つの研究テーマであるマイクロマシンの分野の中で、マシンの製作プロセスの決定システムを取り挙げることにした。

現在マイクロマシンの製作プロセスとしていちばん有望視されているのは、IC製造用の微細加工プロセスを用いる方法である。しかし、ICを作る場合には、メモリやマイクロプロセッサのように決まった対象を大量に作るため、標準的なプロセスをあらかじめ定めてあり、単純なパラメータの調整とマスクパターンの変更で異なった製品を作ることが可能だった。しかしマイクロマシンでは、個々の応用に適したシステムを作る必要があり、その構造の変化は極めて多様であると予想される。このような構造を作るためのプロセスも場合場合で大幅に異なる。多品種少量生産を柔軟にかつ能率良く実施するためには、プロセス工程の自動決定が不可欠である。プロセス工程の決定には、個別のプロセス装置がどのような材料を扱えるか、またプロセスの変化で材料特性や加工特性がどのように変わるかに関する詳細なデータベースが必要である。しかし、半導体技術は日進月歩で進んでおり、装置の入れ替え頻度は高いし、またプロセス条件に関するパラメータは気圧、ガス種、温度、流量…などなど極めて多く、日々測定が行われてデータが更新される。つまりデータベースは一時作り上げればよい永続的なものではなく、時々刻々変化する動的なものである。これらのデータを中央のコンピューターで一元的に管理しようとするれば、ソフトウェアの変更コストは莫大なものとなる。ここに、分散データベースと分散情報処理の必要性がある。つまり、各プロセス装置が自分自身のプロセスに関するデータベースを持ち、各装置が目的の構造に応じたプロセスを分散的に決定できれば良い。データベースは局所的に変更可能であるし、装置の更新や増強に伴うプロセスラインの変更にも柔軟に対応でき

るであろう。

さて、ここで問題になるのは、分散処理によりプロセス工程を決定する方法である。免疫系とのアナロジーで考えると、遺伝子のセグメントにあたる各プロセス素過程を組み合わせ再構成することで、多様なプロセス工程を作りだし、その中から望みの構造に適合するものを選択するという手法がありうる。しかし、プロセス工程数すら不定な状態から、総当たりにプロセス工程の候補を作るのではいかに分散環境の情報処理能力が大きくても、計算は不可能である。このため、次のやり方を考案した。

最終的な構造を与えたとき、一般に上に乗っている層ほど後に作られたと考えられる。そこで、最終構造の最上層をとり、この層の構造や材料に要求される性質（膜厚、導電度、端面の加工精度、等）を与え、プロセス装置へこれらの要求を放送する。放送主体は、プロセス決定手順を管理する計算機である。各装置は、自分の製作可能な膜の性質が要求に合えば、候補として名乗りを上げる。次に、名乗りを上げた各装置は二番目の層への要求を考えて（これは当然、第一層の材料に依存する）、これを全体に放送して次のレベルの候

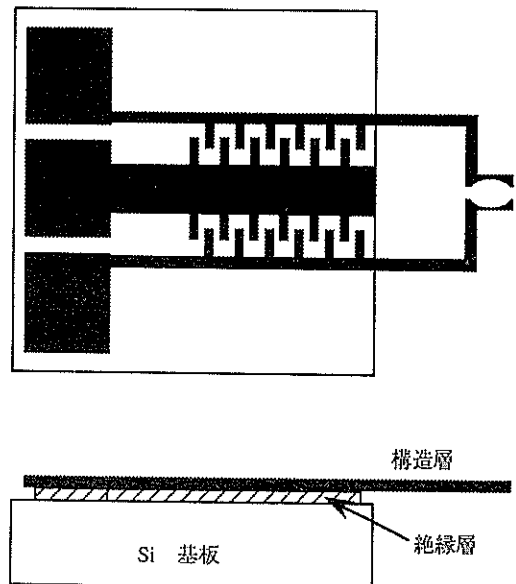


図1. マイクロピンセットの構造。

表 1. 成膜可能な膜厚 ( $\mu\text{m}$ ) ( $\times$ 印は不可)

		スピコート	蒸着	スパッタ	熱酸化	PCVD	電鍍
半導体 誘電体	Si	$\times$	1	10	$\times$	2	$\times$
	SiO <sub>2</sub>	$\times$	$\times$	10	2	2	$\times$
	Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	$\times$	$\times$	3	$\times$	1	$\times$
金 属	Al	$\times$	2	1	$\times$	$\times$	$\times$
	Ni	$\times$	0.5	1	$\times$	$\times$	500
	Au	$\times$	0.5	1	$\times$	$\times$	100
有機物	ポリイミド	50	$\times$	$\times$	$\times$	$\times$	$\times$
	レジスト	10	$\times$	$\times$	$\times$	$\times$	$\times$

表 2. エッチング可能性 (○: 可能, ○異: 異方性エッチング, △: ダメージあり, ×: 不可能)

	ウエットエッチング					ドライエッチング			
	HF	Al エッチ液	HF/HNO <sub>3</sub>	Au エッチ液	KOH	SF <sub>6</sub>	SF <sub>6</sub> +フレオン 12	O <sub>2</sub>	CHF <sub>3</sub>
Si	$\times$	$\times$	○	$\times$	○異	○	○異	$\times$	$\times$
SiO <sub>2</sub>	○	$\times$	○	$\times$	$\times$	$\times$	○異	$\times$	○異
Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	△	$\times$	△	$\times$	$\times$	○	○	$\times$	○異
Al	○	○	○	○	○	$\times$	$\times$	$\times$	$\times$
Ni	$\times$	○	○	$\times$	はがれる	$\times$	$\times$	$\times$	$\times$
Au	$\times$	$\times$	$\times$	○	$\times$	$\times$	$\times$	○	$\times$
ポリイミド	はがれる	$\times$	はがれる	$\times$	はがれる	○	△	○異	○
レジスト	はがれる	$\times$	はがれる	$\times$	はがれる	△	△	○異	○

補をさがす。この手順を繰り返して、最上層から始めたトリー状の探索をシリコン基板に至るまで分散的に続ける。

以上は、初めての構造に対する手順であるが、免疫ネットワークに倣って、良く使われる構造を作る一連のプロセスを関連づけ、一つのグループとして扱うことも可能である。こうすれば、学習効果が生まれる。今回はとりあえず、前半の初めての構造に対する手順についてシミュレーションで検討した。対象の構造には、図 1 に示すような基板から空中に突き出した、マイクロピンセットを選んだ。成膜プロセスとして、PCVD (プラズマ助長気相化学堆積法)、スパッタリング、真空蒸着、スピコート、熱酸化、電鍍 (メッキの一種) を考えた。材料として、表 1 に示されるものを考えた。表 1 は各々の成膜法で堆積できる最大膜厚をまとめたものである。

さて、図 1 の構造の最上層は、ピンセットを作る層である。この層は、力学的な強さから  $4\mu\text{m}$

以上の厚みが必要で、静電気駆動するため導電性がなければいけない。そこでまず、導電性のある、厚さ  $4\mu\text{m}$  以上の膜が作れるプロセスを募集する。すると、(1) スパッタによる Si 膜、(2) 電鍍による Ni 膜、(3) 電鍍による Au 膜が候補になる。次の膜は、Si 基板とピンセットの間に入る絶縁膜であるが、この膜はまた犠牲層 (最初はピンセットの下の支えとして働き、最後に選択的にエッチングで除く層) として使える必要がある。エッチングの可能性について、種々のウエットエッチング液や、ドライエッチング用のガスを考え、表 2 に示すようなデータを集めた。また、下層の材料によっては温度や密着性などのため上層が成膜できない場合がある。これについてもデータを集めた (表は省略する)。この結果、次のような構造膜/犠牲層となる絶縁膜/エッチング法の組み合わせが得られた。

(1-1) Si/SiO<sub>2</sub>/HF ウエットエッチング

(2-1) Ni/SiO<sub>2</sub>/HF ウエットエッチング

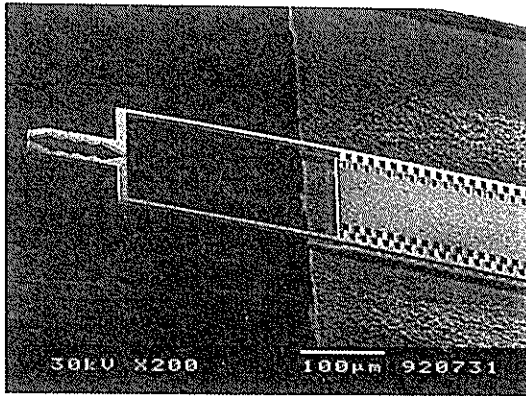


写真1. ニッケルで作ったマイクログリッパ。

- (2-2) Ni/Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>/SF<sub>6</sub> ドライエッチング  
 (3-1) Au/SiO<sub>2</sub>/HF ウエットエッチング  
 (3-2) Au/Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>/SF<sub>6</sub> ドライエッチング

最後に、Si基板の裏面から貫通するエッチングを行うわけだが、エッチングの速さと形の正確さの要求からKOHによる異方性ウエットエッチングが選定された。幸いなことにKOHに対し、SiO<sub>2</sub>やSi<sub>3</sub>N<sub>4</sub>の犠牲層は溶けないので、エッチングの停止層については特に考慮する必要はないとの結果がでた。

以上のようなシミュレーション結果となったが、現実にはカリフォルニア大学バークレー校が(1-1)のプロセスでこのようなピンセットを作っている。一方、我々は(2-2)のプロセスを用いて写真1に示すような構造を試作した。

#### 今後の課題と発展

上述した研究成果のうち、①については予想通りの成果が得られた。②については、近年話題になっているカオス現象が免疫ネットワークで発生する可能性が示され、今後どのようなネットワークの状態においてカオス現象が現れるか検討が必要である。更に、実際に生体でこのような現象が

観測されるか調査もしくは実験できれば、研究の一層の発展が望める。また、③については、概念的なレベルの検討を行い、少数のプロセスを対象とする簡単なシステムの構築を始めたばかりの段階にまでしか達していない。今後の課題として、より実用的な規模のシステム構築が必要である。このためには、多くのプロセス装置の運転条件と加工精度や成膜した材料の特性等との関係を示すデータベースの開発を手始めに、実際の分散情報処理環境への実装に至るまでの研究を行わなければならない。

#### 発表論文リスト

- 1) 合原:「免疫系と情報処理」、高度生体情報処理機能に関する調査研究報告書、(財)機械システム振興協会、第5部、97(昭和61年3月)。
- 2) 藤田、合原:「生体内の分散監視・防衛システム」、電気学会論文誌C分冊、107(11)、1042(1987)。
- 3) 藤田、合原:「自律分散システムとしての免疫系」、計測自動制御学会第7回自律分散システム研究会予稿集、41(1988)。
- 4) 合原、藤田:「生体における並列分散・情報制御システム」、計測技術、16(3)、61(1988)。
- 5) 藤田、平田、合原:「免疫系をモデルとした非線形ネットワークのシミュレーション」昭和63年電気学会全国大会講演論文集、1974。
- 6) 藤田博之:「生体の分散的防衛システム—免疫系を中心として—」、電気学会雑誌109(3)、pp. 227-230(1989)。
- 7) H. Fujita: Application of the PDP Model with a Logistic Activation Function to Immune Networks, 電子情報通信学会論文誌、E72(4)、416-421(1989)。
- 8) 藤田、合原:「免疫系と記憶」、電子情報通信学会、73(5)、326(1990)。
- 9) 合原、藤田:「免疫系システムと生体防衛機能」、計測と制御、29(5)、459(1990)。
- 10) 藤田、合原:「免疫系に倣う分散情報処理システムの研究—マイクロマシン製作プロセス決定への応用—」、計測自動制御学会、第4回自律分散システムシンポジウム(1993.1)投稿予定。