細胞死を考慮した多値免疫的ネットワーク

正員 山口 貴之* 非会員 唐 政**

Multiple-Valued Immune Network with Apoptosis System

Takayuki Yamaguchi*, Member, Zheng Tang**, Non-member

In this paper, we describe a new model of immune network based on biological immune response network. We propose an immunity like multiple-valued network with apoptosis mechanism. The model is based on the interaction between B cells and T cells and the biological apoptosis mechanism in human body. With the mechanism, a naturally immune system can be reproduced. The model is also applied to pattern recognition. It gets possible with a conventional model to restricting categories increase of memory patterns.

キーワード：免疫応答，免疫的ネットワーク，細胞死，多値

Keywords：Immune response, Immune networks, Apoptosis, Multiple-valued

1. まえがき

近年，生体の持つ，優れた情報処理能力に学んでコンピュータ・システムに役立てようとする研究が盛んに行われている。特に脳や神経系に関するニューラルネットワークの研究が数多く行われているが，生体の免疫システムの持つ情報処理能力も非常に優れており，将来の並列分散型コンピュータを考えるうえで重要である⁽¹⁾。

その免疫システムを利用して，ロボットの自律行動⁽²⁾，最適化⁽³⁾，ノイズ除去⁽⁴⁾などに応用しようとする試みがなされている。さらに免疫システムにおける免疫応答機構に着目し，そこで起こる各種の免疫反応による情報処理をパターン認識に応用しようとする研究も行われてきた⁽⁵⁾。

本論文では免疫応答を引き起こす免疫機構に着目し，免疫応答によって引き起こされる各種の免疫反応による情報処理の達成を目指し，生体の免疫的ネットワークを考慮した多値免疫的ネットワークを提案する。

これまでに提案された免疫的ネットワーク⁽⁷⁾⁽⁸⁾は，入力が増加すると情報の記憶に必要な細胞群の必須細胞数が増加するという欠点があった。これらの欠点は記憶容量の単純な増加というだけでなく，必須細胞群同士の結合量の爆発的増加，またそれに伴う計算量の増加という問題も招いていた。本論文ではこれらの問題を解決するため，生体が

持つ細胞死の機能に着目し，そのメカニズムを免疫系のネットワークに組み込むことにより，前述された諸問題を解決する。また，提案する細胞死を考慮した免疫的ネットワークをパターン認識に適用し，従来のネットワークと比較検証を行った。

2. 免疫機能

〈2・1〉 生体の免疫機能 生体は自己の恒常性と独立性を保つために，まず外界から侵入しようとする多くの微生物や有害生物の侵入を阻止し，あるいは侵入後に排除・処理しなければならない。生体の自己成分と非自己成分を識別し，非自己成分を排除する機能，この機能が免疫である。臓器等の移植の際に現れる拒絶反応も免疫機能である。免疫の働きをするのはリンパ球と呼ばれる細胞であり，その表面には非自己（自己成分には含まれていない）の化学構造（抗原決定基）を認識するための『アンテナ』に相当する構造が備わっている。1 個のリンパ球の表面には数万個のアンテナが備わっていて，全て同じ化学構造を認識する。例えば，麻疹のウイルスが侵入すると，麻疹のウイルスとリンパ球が結合し，そのリンパ球が分裂を繰り返して増殖する。その後，抗体（免疫の機能発現を担当するタンパク質）が産生され麻疹のウイルスを攻撃し，排除する。

また，免疫系では非自己抗原決定基が識別の相手であり，「A」という非自己抗原決定基がリンパ球のアンテナに認識されて産生された抗 A 抗体は，A を厳密に認識して A にのみ結合する（抗原特異性）。抗 A 抗体は化学構造が違っている抗原決定基「B」には，その違いがわずかであっても結合しない。抗原決定基 A と抗 A 抗体との相互関係

* 大分工業高等専門学校
〒870-0152 大分県大分市大字牧 1666 番地
Oita National College of Technology
1666 Maki, Oita 870-0152

** 富山大学
〒930-8555 富山市五福 3190 番地
Toyama University
3190 Gohoku, Toyama 930-8555

は、カギとカギ穴の関係にあると言える。これが、一度麻疹にかかった人は二度と麻疹にはかからないが、オタフク風邪にはかかるという現象の背景である。

・**T 細胞** 免疫系には記憶作用もあり、麻疹のような病気に一度かかると二度目からはウイ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。このような記憶作用は主に記憶 T 細胞が受け持っている。非自己抗原決定基 A を認識する抗 A クローンのリンパ球が、A の刺激を受け活発に分裂し増殖するためには潜伏期間が必要である。つまり、初めて侵入してきた異物に対して免疫はただちに対応することができない。しかし、A を持つ異物に対して一度免疫応答（一次応答）が引き起こされると、一旦一次応答が消えた後でも同じ A を持つ異物の再侵入に対しては、1～3 日の潜伏期間で抗体や感作リンパ球が産生され、産生される量も多くなる（二次応答）。

・**B 細胞** B 細胞も骨髄で産生され、T 前細胞と同様に「レセプター」を備えていない。すなわちリンパ球として働くことができない。B 細胞系列では機能成熟の中樞がはっきりしていない。哺乳類では骨髄自身が成熟中樞も兼ねているようである。骨髄由来（bone marrow derived）の「B」をとり、B リンパ球、B 細胞と表現する。骨髄で機能分化し末梢リンパ組織へ供給された B 細胞は、リンパ組織への定着、血流での循環、リンパ系での移動という動態をとる。抗原刺激がない場合の寿命は比較的短く、7～10 日と推定されている。

T 細胞の場合「胸腺」内で自己反応性の排除（絶対ではない）が行われているが、B 細胞の場合はそういった教育の場がなく、かなりの頻度で自己反応性 B 細胞が存在する（突然変異のため）。ところが、T 細胞からの指令がないので自己抗体を作らないと考えられている。

・**インターロイキン** インターロイキン（interleukin, IL）とは、白血球（leukocyte）（リンパ球、マクロファージなど広義の白血球）間の情報伝達を媒介する分子のことである。

- ・ IL 1～IL18 までの 18 種類
- ・ 腫瘍壊死因子（TNF）
- ・ ガンマ・インターフェロン（ $\text{IFN}\gamma$ ）
- ・ 造血細胞増殖因子
- ・ リンフォトキシン
- ・ コロニー刺激因子（CSF）

などがあり、総称してサイトカイン（cytokine）と呼ぶ。

〈2・2〉 **細胞死（アポトーシス）** アポトーシスは、その細胞自身の蛋白質分解酵素が働いて自分自身を分解することである。アポトーシスは偶発的な死と異なり、細胞の生死を決定する遺伝子によって厳密に調節されている。またこれらの遺伝子自体も細胞同士の相互連絡で制御されており、いつ死ぬべきか個体としての全体的統合性を考えた上で決められている。こうした点からもアポトーシスは他の死と大きく異なる。こうした観点から計画細胞死（計画された細胞の死）という概念が登場した。計画細胞死は

下等な動物から植物まで広く認められ、ほとんどの計画細胞死はアポトーシスである。免疫系では、リンパ球系細胞の総数は約 2 兆個であり、約 70% が T 細胞、30% が B 細胞、残りがその他の細胞である。リンパ球の多くは数十日程度しか生存できない。まれに何十年も生き延びるものが存在し、それが記憶を担っているのだろうとされている。通常のリンパ球は 1 日に 100 億個の割合で死んでいく。つまり 1 秒間に約 100 万個ずつ死んでいることになる。すなわち、免疫細胞のうち 0.5% は毎日入れ替わっていることになる。活性化される細胞は生き残り、免疫系全体にとって必要のない細胞は死んでいく⁽⁹⁾。

死んでいく細胞の中には寿命で死んでいくものや外界からの刺激が蓄積し自分自身を保てなくなって死んでいくものがある。そのうち外界からの刺激によって死んでいく細胞もネクローシス（＝細胞他殺：物理的な損傷によって細胞が死んでしまうこと）ではなく、自分の細胞がそういった状態になってしまった細胞を殺してしまうということからアポトーシスとして捉えることにする。

また免疫系は免疫細胞の生成過程において、自己を攻撃してしまう「自己反応性免疫」をアポトーシスによって排除している。これらの機能によって免疫系は、自己には反応せず非自己のみを排除できるような機構を維持していると考えられる⁽⁶⁾。

〈2・3〉 **モデル化** 免疫機構には様々な細胞が関与しているが、ここでは B 細胞、T 細胞の相互作用に限定して考えることにする。この作用に関係しているのは抗原（Ag）、抗体（Ab）、B 細胞（B）、ヘルパー T 細胞（ T_H ）、サプレッサー T 細胞（ T_s ）である。それぞれの細胞について入出力関係を考えてみる。式については次のように表す。

入力 → ユニット → 出力

まず免疫系に対する入力として、抗原提示が行われる。

Ag → B → 抗原提示

この抗原提示をヘルパー T 細胞が認識し、免疫応答を活性化するインターロイキン（IL+）を分泌する。

抗原提示 → T_H → IL+

このときインターロイキンを分泌した T_H 細胞は、自己に反応する成分を含まないかを確認するためアポトーシス層を活性化させる。アポトーシス層では、自己としてあらかじめ保存されている情報（タンパク質の構造）を持ち、自己反応性の免疫が発生すると、その細胞を排除する。

T_H → Ap → アポトーシス

このアポトーシスの機能は、外界からの刺激によって細胞が死んでいく免疫系の機能である。

また、活性化した T_H 細胞が分泌したインターロイキンがプラズマ細胞（抗体合成細胞）に変化して抗体を合成、分泌する。

IL+ → B → Ab

分泌された抗体により抗原が排除され免疫応答が終了する。すなわち抗体が増加すると、それがサプレッサー T 細胞

図1 免疫応答ネットワークに基づくパターン認識システム

Fig. 1. Pattern recognition system based on immune response network.

胞への刺激となり免疫応答を抑制するインターロイキン (IL-) が分泌され、抗体の生産が抑えられ免疫応答が終了する。

Ab → Ts → IL-

以上をまとめてネットワークとして表現すると、図1のようになる。

このネットワークの特徴は、Ag を入力、Ab を出力として考えると、その出力は B 細胞のみで決定するのではなく、あくまでも Th 細胞との相互作用によって決定することである。また、B 細胞と Th 細胞とで構成されたサブシステムを調整する Ts 細胞もシステムの重要な要素である。但し、図1ではそれぞれの細胞を1個ずつ描いたものであり、実際には複数存在している。また、それぞれが相互に作用するという横の相互作用についても十分に考えられる⁽²⁾。ここで、抗原(Ag)は入力に対応し、B 細胞群は入力層、Th 細胞群は記憶層、Ts 細胞群は抑制層、Ap 細胞群はアポトーシス層、抗体(Ab)は入力と記憶との誤差を表す。また、IL-と Apoptosis は抑制系の信号を表す。

3. 細胞死を考慮した多値免疫システムのアルゴリズム

〈3・1〉 免疫的ネットワーク 図1で記述した免疫応答ネットワークを応用した、免疫的ネットワークシステムの結合を列挙する。ここで抗原 (Ag) は入力ベクトルに対応し、B 細胞群は入力層、Th 細胞群は記憶層、Ts 細胞は抑制層、抗体 (Ab) は入力ベクトルと、選択・想起された記憶ベクトルとの誤差を表す。

まず、入力ベクトル Ag が入力層である N 個の B 細胞群に入力される。入力ベクトルの各成分がそれぞれ対応する N 個の B 細胞群に入力されるが、入力された情報はそのまま出力され、ある荷重ベクトルがかかって全ての Th 細胞 (M 個) に入力される。これはつまり、抗原提示に相当する (図2)。

このときの荷重ベクトル Wj は Th 細胞の個数分、すなわち M 個存在する。

$$\vec{W}_j = (W_{1j}, W_{2j}, \dots, W_{Nj}), (j = 1, 2, \dots, M) \quad \text{.....(1)}$$

図2 B細胞からTh細胞への荷重結合

Fig. 2. Weight connection from B cells to Th cells.

図3 Th細胞からB細胞への荷重結合

Fig. 3. Weight connection from Th cells to B cells.

この荷重ベクトルは各 Th 細胞に存在する記憶に従って定められる。まだ記憶が存在しない B 細胞から Th 細胞への初期結合は、

$$W_{ij}(0) = \frac{1}{N} \quad \text{..... (2)}$$

で正規化され、結合の更新の式は、Th 細胞の K 番目 ThK に学習を行う場合、

$$t_{ik}(t+1) = \frac{t_{ik}(t) + x_i}{2} \quad (i = 1, 2, 3, \dots, N) \quad \text{..... (3)}$$

とする。ただし t_{ik} は Th 細胞から B 細胞への荷重結合、すなわち記憶パターンであり、 x_i は入力パターン (0 から 1 までの離散値を要素とするベクトル) とする (図3)。

B 細胞の産生する抗体 Ab_i は、入力パターンと記憶パターンとの誤差を意味し、両ベクトルとの Hamming distance をとるものとする。

$$Ab_i = |x_i - t_{ik}(t)| \quad (i = 1, 2, 3, \dots, N) \quad \text{..... (4)}$$

また、Th 細胞から Ap 層への結合 A_i は、Th 細胞から B 細胞への結合と同様であり、記憶パターンの更新と同じ時刻 (i) に更新される。

$$A_{ik}(t+1) = A_{ik}(t) \cdot x_i \quad (i = 1, 2, 3, \dots, N) \quad \text{..... (5)}$$

ここで Ap 層は予め決められた「自己」を情報として保持しており (本論文では全要素が全て 0 の行列とした)、自己に反応する Th 細胞群が存在した場合に発火し、該当する Th 細胞群を死滅させる。これは生体内の免疫機能における自己反応性免疫、すなわちシステムの動作において邪魔となった細胞を除去する動作に該当する。

この細胞死 (アポトーシス) は、記憶カテゴリ (一つのパターンを記憶するための Th 細胞群) の中で、Weight がある規定値(A)以下になったものを意図的に排除するように働

図4 細胞死を考慮した免疫システムのモデル図

Fig. 4. Immune system model with apoptosis function.

く。これらは生体において自己反応性免疫を排除する働きを再現していると言える。

$$\begin{aligned} (W_{ik}(t) > A) \text{ のとき } W_{ik}(t+1) &= W(t) & (i=1,2,3,\dots,N) \\ (W_{ik}(t) \leq A) \text{ のとき } W_{ik}(t+1) &= 0 & (i=1,2,3,\dots,N) \end{aligned} \quad \dots\dots\dots(6)$$

また、記憶カテゴリの中で、規定サイクルの間学習に使われなかったパターンの要素をすべて、

$$\begin{aligned} (t_{ik} > 0) \text{ のとき } t_{ik}(t+1) &= t_{ik}(t) - \frac{1}{r} & (i=1,2,3,\dots,N) \\ (t_{ik} = 0) \text{ のとき } t_{ik}(t+1) &= t_{ik}(t) & (i=1,2,3,\dots,N) \end{aligned} \quad \dots\dots\dots(7)$$

とする。ただし、 r は入力情報の基数とする（入力情報の1要素あたりの値数）。これにより、一度外乱を受けてもそのパターンがその後、何度か学習に使用されれば記憶パターンは復活する。また、学習に使用されなくなったパターンは次第に白くなっていき、最終的には消滅する。これらのシステムをモデル化したものを図4に示す。

図4は4×4要素×4値によって構成されたパターンを利用し、規定値(A)を20%としている。上段の例が、一定期間利用されず劣化したが、自己とは反応せず排除されなかったパターンの例であり、下段の例が、一定期間利用されず劣化した結果、自己と反応してしまい排除されたパターンの例を示す。まず一定期間(Time t から Time t+1)利用されなかった2つのパターンが存在したとする。これ

らのパターンは式(8)により劣化が引き起こされる。このとき劣化した記憶パターンが自己と反応する成分かどうか判别される。これは自己として設定されているパターンと判别されるパターンとの Hamming Distance と、規定値(A)とが比較され、規定値(A)以下であるパターン、すなわち自己反応免疫で構成されるパターンは排除される。

また、式(4)から算出される誤差の総和は、あらかじめ定められたパラメータと比較される。このパラメータは入力パターンと記憶パターンとの誤差をどの程度認めるかというものであり、許容度と呼ぶ。誤差の総和がこの許容度内であれば認識は成立したこととなり、各パラメータの更新、すなわち学習が行われる。

誤差の総和が許容度を越えてしまった場合、Ts細胞から抑制性のインターロイキンが分泌され興奮性のインターロイキンを分泌していたTh細胞を抑制する。このため再びTh細胞群で競合が起こり同様の手順で誤差の総和が許容度内に収まるまで繰り返される。パターン認識（パターンのカテゴリ分類）が終了した状態は誤差も小さい、つまり産生される抗体も少ない、免疫が終了した状態である。ただし、すべてのTh細胞が抑制されてしまった場合は、入力パターンが“未知”のパターンであったとして、新たな記憶カテゴリを形成する。

4. シミュレーション

細胞死を考慮した免疫的ネットワークを検証するため、

図 5・1 細胞死を考慮した免疫的ネットワークにおける認識率結果

Fig. 5・1. Simulation result of recognitions rate by immune network with apoptosis function.

図 6・1 細胞死を考慮した免疫的ネットワークによる要求メモリ量

Fig. 6・1. Required memory by immune network with apoptosis function.

図 5・2 細胞死を考慮しない免疫的ネットワークにおける認識率結果

Fig. 5・2. Simulation result of recognitions rate by immune network without apoptosis function.

図 6・2 細胞死を考慮しない免疫的ネットワークによる要求メモリ量

Fig. 6・2. Required memory by immune network without apoptosis function.

図 5・3 認識率の比較

Fig. 5・3. Comparison of the recognitions rate.

図 6・3 カテゴリ数の比較

Fig. 6・3. Comparison of the number of categories.

パターン認識にこのネットワークを適用した。また細胞死を考慮したネットワークの性能を検証するため、細胞死を考慮していないネットワークとの比較を行った。

シミュレーションを行うにあたって利用した条件は、 16×16 要素 $\times 4$ 値によって構成された 10 パターンを入力として使用し、 T_H 細胞層の初期記憶有り（あらかじめ全入力パターンを記憶として保持させておく）、細胞死における規定値（A）を 10%（排除されるべき自己パターンとの許容度が 10%）、繰り返し回数 3500 回、記憶劣化を再現する規定サイクルを 10 回、の条件で行った。

これらの条件の元で、細胞死を考慮したネットワークの出力と、細胞死を考慮していない従来のネットワークそれぞれの出力を、入力パターンに付加するノイズの量と許容度を変化させ、そのときの認識率を図 5・1、5・2 に示す。X 軸は提示する入力パターンに付加するノイズの量を示し、Y 軸は許容度を示す。Z 軸には各状態における認識率を示す。認識率は、初期記憶された記憶パターンと同一のパターンを入力として提示したとき、初期記憶位置に分類された率を示している。また、それぞれのネットワークで生成されたカテゴリ総数、すなわち要求メモリ容量を図 6・1、6・2 に示す。X 軸に許容度を、Y 軸にノイズの量を、Z 軸に生成されたカテゴリ総数を示す。また比較のため、図 5・1 と図 5・2 から許容度 15% 時の認識率・ノイズのデータを切り出したグラフを図 5・3 に、図 6・1 と図 6・2 から許容度 15% 時のカテゴリ数・ノイズのデータを切り出したグラフを図 6・3 に示す。ただし図 6・2、6・3 において、要求メモリ量が 80 を超えている数値についてはオーバーフローを起こしているため正確な値を示していない（今回使用したネットワーク内に準備してあるメモリは 80 パターン分までしか確保していないため）。

〈4・1〉 認識率の検証 細胞死を考慮した免疫的ネットワークでは、細胞死を考慮しないネットワークに比べて数%程度の認識率の低下が見られる（図 5・3）。これらは本来必要であった記憶をも細胞死により排除してしまったためと思われる。この原因として、記憶劣化を再現する式(7)が悪影響を及ぼしていると考えられる。これは入力パターンが規定サイクル内に選出されなかった場合、それに対応する記憶パターンが劣化してしまい、Hamming Distance が増加することにより、別の記憶パターンに分類されてしまうことに起因する。ただしこれらの傾向は実際の生体にも存在する（長期間利用されない記憶は忘却される）ため、細胞死のアルゴリズムを考慮する以上はこの現象を完全に排除することは難しいと考えられる。それ以外の傾向としては、細胞死を考慮しないネットワークと比べてほぼ同一の特性を示しており、対ノイズ耐性などの極端な性能低下は認められない。

〈4・2〉 カテゴリ数（メモリ要求量）の比較 細胞死を考慮したネットワークでは、細胞死を考慮しないネットワークに比べて極端に生成されたカテゴリ数が少なくなっていることが解る（図 6・3）。ここで言うカテゴリ数は、す

なわち免疫系が要求するメモリ要求量を言い、ネットワーク全体として要求する資源（免疫系が記憶を保持する為に必要とする細胞数）が節約できることを示している。また探索に必要な対象が少なくなったことによる高速化も図ることができる。これらはノイズ等によって劣化し、対応する入力パターンとの Hamming Distance が増加してしまったパターンを効果的に排除していることを示している。

5. むすび

本論文では、生体における細胞死の自己除去機能に着目し、この作用を著者らが提案した免疫的ネットワークの記憶細胞群に適用した。細胞死を考慮した免疫的ネットワークを構築した場合の特徴は以下のようにまとめられる。

- ・細胞死を考慮したことにより、カテゴリ数の抑制に成功した。故に従来のモデルの問題点であったメモリ資源の大幅な節減が実現できる。

- ・細胞死とは一定の条件で記憶を削除するため、場合によっては必要な記憶をも削除しかねない。その条件を生体の免疫機能の一つである「自己反応性免疫の除去」に基づいた条件に絞ったため、効率のよい記憶の忘却が可能となったと言える。

本論文では、従来の多値免疫システムにおいて細胞死を考慮したネットワーク構成を提案し、その有効性を示した。提案した細胞死のアルゴリズムは、単に細胞の寿命等で記憶の削除を行うのではなく、自己反応性免疫の除去機能を考慮したネットワークとなっているため、より生体のモデルを忠実に再現しているだけでなく、工学的な応用に對する効果も期待できる。

（平成 15 年 5 月 26 日受付，平成 16 年 12 月 17 日再受付）

文 献

- (1) Langton, C.G. Ed: "Artificial life", MIT Press (1995)
- (2) Y.Ishida: "An Immune Network Approach to Sensor-Based Diagnosis by Self-Organization", Complex Systems, Vol.10, pp.73-90 (1996)
- (3) Y.Ishida and N.adachi: "Active noise control by an immune algorithm: Adoption in immune system as an convolution", Proc. ICEC 96, pp.150-153 (1996)
- (4) 森 一之・築山 誠・福田豊生:「多様性を持つ免疫アルゴリズムの提案と負荷割り当て問題への応用」, 電学論誌 C, Vol.133, No.10, pp.872-878 (1993)
- (5) 田島浩一・唐 政・石塚興彦・淡野公一:「B 細胞の相互作用を考慮した免疫的なネットワークによるパターン認識」, 信学論文誌 D-II, Vol.J84-D-II, No.2, pp.795-804 (2000-2)
- (6) 多田富雄:「免疫・自己」と「非自己」の科学」, NHK ブックス (2001)
- (7) 唐 政・蛇島浩史・田島浩一・石塚興彦・淡野公一:「生体の免疫応答ネットワークに基づく免疫的なネットワークとその免疫特性」, 信学論 (A), Vol.J80-A, No.11, pp.1940-1950 (1997-11)
- (8) 山口貴之・唐 政・石塚興彦・淡野公一:「適応性を有する多値免疫ネットワークとその応用」, Trans. IEEE of Japan, Vol.121-C, No.11 (2001-11)
- (9) 大山ハルミ・山田 武:細胞の自殺ーアポトーシス, 丸善 (1995)

山口 貴之

(正員) 2000年3月宮崎大学大学院博士後期課程システム工学専攻単位取得退学。同年大分工業高等専門学校電気電子工学科助手。主としてニューラルネットワーク等の研究に従事。現在に至る。

唐 政

(非会員) 1982年浙江大・工・電子卒。1988年清華大博士課程了，同年同大・工・微電子学研究所講師。1989年宮崎大研究生，1990年同大・工・電気電子工学科助手，1993年同大・工・電気電子工学科助教授，2000年富山大・工・知能情報工学科教授，現在に至る。生体情報処理，ニューラルネットワーク，多値論理等の研究に従事。工博。