

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-522750

(P2005-522750A)

(43) 公表日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

G06F 19/00

F I

G06F 19/00 600

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 66 頁)

(21) 出願番号	特願2003-508147 (P2003-508147)	(71) 出願人	503404165 エンテロス、インコーポレイティド アメリカ合衆国、カリフォルニア 944 04、フォスター シティ、マーシュ ドライブ 110
(86) (22) 出願日	平成14年6月28日(2002.6.28)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月26日(2004.2.26)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/020672	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開番号	W02003/001891	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(87) 国際公開日	平成15年1月9日(2003.1.9)	(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也
(31) 優先権主張番号	60/301,278		
(32) 優先日	平成13年6月28日(2001.6.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 適応免疫応答のコンピュータ・モデルを作るための方法と装置

## (57) 【要約】

本発明は、全体として、適応免疫応答のコンピュータ・モデルに関する。本発明の一実施態様は、抗原曝露部位において伝達されるシグナルという枠組みでの適応免疫応答のコンピュータ・モデルに関する。モデルの別の実施態様には、例えば細胞の動力学、メディエータの産生、抗原提示細胞 (APC) のリクルート、APCの成熟、リンパ球の活性化、リンパ球の移動、リンパ球のエフェクター機能のいずれかまたはすべてに関する複雑な生理学的調節メカニズムを表現することが含まれる。別の実施態様では、慢性炎症末梢組織における抗原に反応したメディエータの産生と、メディエータがAPC群およびリンパ球群の動力学 (例えば成熟、活性化、アポトーシス) に及ぼす調節効果と、APCおよびリンパ球によって産生されたメディエータが慢性炎症末梢組織に及ぼす調節効果を、モデルによって説明することができる。本発明の別の実施態様は、適応免疫応答の解析的モデルに関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための方法であって、  
 適応免疫応答の生物学的状態に関するデータを同定するステップと；  
 このデータに関係して、適応免疫応答の生物学的状態の少なくとも一部を規定する  
 複数の生物学的プロセスを同定するステップと；

これら複数の生物学的プロセスを組み合わせ、適応免疫応答の生物学的状態のシミュレ  
 ーションを形成するステップを含む方法。

## 【請求項2】

適応免疫応答の生物学的状態が、急性応答という生物学的状態である、請求項1に記載  
 の方法。 10

## 【請求項3】

適応免疫応答の生物学的状態が、慢性応答という生物学的状態である、請求項1に記載  
 の方法。

## 【請求項4】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生  
 物学的変数と関係している、請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

適応免疫応答の生物学的状態に関する生物学的属性のシミュレーションを生成するステ  
 ップと； 20

この生物学的属性のシミュレーションを、適応免疫応答の参照パターン内の対応する生  
 物学的属性と比較するステップと；

この生物学的属性のシミュレーションが適応免疫応答の参照パターンに関する生物学的  
 属性と実質的に一致する場合に、上記コンピュータ・モデルを適応免疫応答の有効なコン  
 ピュータ・モデルとして認めるステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項6】

複数の生物学的プロセスを組み合わせる操作に、  
 上記複数の生物学的プロセスからの第1の生物学的プロセスに関する生物学的変数相互  
 の間に第1の数学的関係を形成するステップと；

第1の生物学的プロセスに関する生物学的変数と、複数の生物学的プロセスからの第2の  
 生物学的プロセスに関する生物学的変数の間に第2の数学的関係を形成するステップが含  
 まれる、請求項1に記載の方法。 30

## 【請求項7】

第1の数学的関係と第2の数学的関係においてパラメータ変化の集合を生成するステッ  
 プと；

このパラメータ変化の集合からの少なくとも1つのパラメータ変化に基づいて生物学的  
 属性のシミュレーションを生成するステップをさらに含み、この生物学的属性のシミュレ  
 ーションが、適応免疫応答の参照パターンに関する少なくとも1つの生物学的属性と実質  
 的に一致している、請求項6に記載の方法。

## 【請求項8】

第1の数学的関係と第2の数学的関係の少なくとも一方に関する第1の生物学的変数を、  
 値が時間とともに変化する変換された生物学的変数に変換するステップと； 40

この変換された生物学的変数に基づいて一連の生物学的属性のシミュレーションを生成  
 するステップをさらに含み、この一連の生物学的属性のシミュレーションは、適応免疫  
 応答の参照パターンに関する対応する生物学的属性と実質的に一致しており、適応免疫  
 応答の参照パターンに含まれる対応する生物学的属性の慢性的進行を表わす、請求項6に記  
 載の方法。

## 【請求項9】

第1の数学的関係と第2の数学的関係の少なくとも一方に関する1つのパラメータを、値  
 が時間とともに変化する新しい生物学的変数に変換するステップと； 50

この新しい生物学的変数に基づいて一連の生物学的属性のシミュレーションを生成するステップをさらに含み、この一連の生物学的属性のシミュレーションは、適応免疫応答の参照パターンに関する生物学的属性と実質的に一致しており、適応免疫応答の参照パターンに含まれる対応する生物学的属性の慢性的進行を表わす、請求項6に記載の方法。

【請求項10】

適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための方法であって、  
適応免疫応答の生物学的状態に関するデータを同定するステップと；  
このデータに関係して、適応免疫応答の生物学的状態の少なくとも一部を規定する複数の生物学的プロセスを同定するステップと；  
これら複数の生物学的プロセスを組み合わせ、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況において適応免疫応答の生物学的状態のシミュレーションを形成するステップを含む方法。

10

【請求項11】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、免疫細胞を末梢組織環境にリクルートすることに関係している、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

免疫細胞が、血液の樹状細胞および血液の単球である、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

複数の生物学的プロセスを組み合わせ、血液の単球よりも血液の樹状細胞がより多くリクルートされるようにして末梢組織環境をモデル化する、請求項12に記載の方法。

20

【請求項14】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生物学的変数と関係している、請求項10に記載の方法。

【請求項15】

適応免疫応答の生物学的状態に関する生物学的属性のシミュレーションを生成するステップと；

この生物学的属性のシミュレーションを、適応免疫応答の参照パターン内の対応する生物学的属性と比較するステップと；

この生物学的属性のシミュレーションが適応免疫応答の参照パターンに関する生物学的属性と実質的に一致する場合に、上記コンピュータ・モデルを適応免疫応答の有効なコンピュータ・モデルとして認めるステップをさらに含む、請求項10に記載の方法。

30

【請求項16】

複数の生物学的プロセスを組み合わせる操作に、

上記複数の生物学的プロセスからの第1の生物学的プロセスに関する生物学的変数相互の間に第1の数学的関係を形成するステップと；

第1の生物学的プロセスに関する生物学的変数と、複数の生物学的プロセスからの第2の生物学的プロセスに関する生物学的変数の間に第2の数学的関係を形成するステップが含まれる、請求項10に記載の方法。

【請求項17】

第1の数学的関係と第2の数学的関係においてパラメータ変化の集合を生成するステップと；

40

このパラメータ変化の集合からの少なくとも1つのパラメータ変化に基づいて生物学的属性のシミュレーションを生成するステップをさらに含み、この生物学的属性のシミュレーションが、適応免疫応答の参照パターンに関する少なくとも1つの生物学的属性と実質的に一致している、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

第1の数学的関係と第2の数学的関係の少なくとも一方に関する第1の生物学的変数を、値が時間とともに変化する変換された生物学的変数に変換するステップと；

この変換された生物学的変数に基づいて一連の生物学的属性のシミュレーションを生成するステップをさらに含み、この一連の生物学的属性のシミュレーションは、適応免疫応

50

答の参照パターンに関する対応する生物学的属性と実質的に一致しており、適応免疫応答の参照パターンに含まれる対応する生物学的属性の慢性的進行を表わす、請求項16に記載の方法。

【請求項19】

第1の数学的関係と第2の数学的関係の少なくとも一方に関する1つのパラメータを、値が時間とともに変化する新しい生物学的変数に変換するステップと；

この新しい生物学的変数に基づいて一連の生物学的属性のシミュレーションを生成するステップをさらに含み、この一連の生物学的属性のシミュレーションは、適応免疫応答の参照パターンに関する生物学的属性と実質的に一致しており、適応免疫応答の参照パターンに含まれる対応する生物学的属性の慢性的進行を表わす、請求項16に記載の方法。

10

【請求項20】

適応免疫応答のコンピュータ・モデルであって、

適応免疫応答の生物学的状態に関する一連の生物学的プロセスを規定するコードと；

この一連の生物学的プロセスに関する生物学的変数同士の相互作用についての一連の数学的関係を規定するコードを含み、この一連の生物学的プロセスからの少なくとも2つの生物学的プロセスがこの一連の数学的関係と関係しており、上記一連の生物学的プロセスを規定するコードと、上記一連の数学的関係を規定するコードの組み合わせが、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況において適応免疫応答の生物学的状態のシミュレーションを規定する、コンピュータ・モデル。

【請求項21】

20

上記一連の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、免疫細胞を末梢組織環境にリクルートすることに関係している、請求項20に記載のコンピュータ・モデル。

【請求項22】

免疫細胞が、血液の樹状細胞および血液の単球である、請求項21に記載のコンピュータ・モデル。

【請求項23】

上記一連の生物学的プロセスを組み合わせ、血液の単球よりも血液の樹状細胞が多くリクルートされるようにして末梢組織環境をモデル化する、請求項22に記載のコンピュータ・モデル。

30

【請求項24】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生物学的変数と関係している、請求項20に記載のコンピュータ・モデル。

【請求項25】

上記コードを実行することによって適応免疫応答に関する生物学的属性のシミュレーションを生成し、この生物学的属性のシミュレーションが、適応免疫応答の参照パターンに関する少なくとも1つの生物学的属性と実質的に一致している、請求項20に記載のコンピュータ・モデル。

【請求項26】

末梢組織環境に関する生物学的プロセスを含む第1の画分を規定するコードと、

40

リンパ系組織環境に関する生物学的プロセスを含む第2の画分を規定するコードをさらに含む、請求項20に記載のコンピュータ・モデル。

【請求項27】

第1の区画と第2の区画の間での免疫細胞の移動に関する一連の生物学的プロセスを規定するコードをさらに含む、請求項26に記載のコンピュータ・モデル。

【請求項28】

コンピュータが実行可能なソフトウェア・コードであって、

適応免疫応答の生物学的状態に関する複数の生物学的プロセスを規定するコードを含んでおり、このコードは、

この複数の生物学的プロセスからの第1の生物学的プロセスと、この第1の生物学的プロ

50

セスに関する生物学的変数同士の相互作用とについての一連の数学的関係を規定するコードと、

この複数の生物学的プロセスからの第2の生物学的プロセスと、この第2の生物学的プロセスに関する生物学的変数同士の相互作用とについての一連の数学的関係を規定するコードを含み、上記複数の生物学的プロセスが、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況において適応免疫応答に関係している、コンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

【請求項29】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、免疫細胞を末梢組織環境にリクルートすることに関係している、請求項28に記載のコンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

10

【請求項30】

免疫細胞が、血液の樹状細胞および血液の単球である、請求項29に記載のコンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

【請求項31】

複数の生物学的プロセスを組み合わせ、血液の単球よりも血液の樹状細胞がより多くリクルートされるようにして末梢組織環境をモデル化する、請求項30に記載のコンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

【請求項32】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生物学的変数と関係している、請求項28に記載のコンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

20

【請求項33】

あらかじめ規定した一連のリンク表現の中からユーザーが選択した1つのリンク表現を受け取るコードをさらに備え、あらかじめ規定した一連のリンク表現に含まれるあらかじめ規定したそれぞれのリンク表現は、一連の数学的関係からの1つの数学的関係と一対一の関係であり、ユーザーが選択したリンク表現は、第1の生物学的変数と第2の生物学的変数の相互関係に関係しており、

あらかじめ規定した一連のリンク表現からの第1のリンク表現は、第2の生物学的変数に対する効果を有する第1の生物学的変数の表現であり、

30

あらかじめ規定した一連のリンク表現からの第2のリンク表現は、第1の生物学的変数のケースの表現であり、それが第2の生物学的変数のケースへと変換される、請求項28に記載のコンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

【請求項34】

末梢組織環境に関する生物学的プロセスを含む第1の画分を規定するコードと、

リンパ系組織環境に関する生物学的プロセスを含む第2の画分を規定するコードをさらに含む、請求項28に記載のコンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

【請求項35】

第1の区画と第2の区画の間での免疫細胞の移動に関する一連の生物学的プロセスを規定するコードをさらに含む、請求項34に記載のコンピュータが実行可能なソフトウェア・コード。

40

【請求項36】

適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための方法であって、

適応免疫応答の生物学的状態における変化を適応免疫応答の参照パターンの生物学的属性と関係づけるデータに基づいた個々の生物学的プロセスからなる複数の生物学的プロセスを規定するためにユーザーが選択した指示を受け取るステップと；

組み合わせた複数の生物学的プロセスに基づいて適応免疫応答の参照パターンの少なくとも1つの生物学的属性に関する生物学的属性のシミュレーションを生成するステップと；

生物学的属性のシミュレーションと、適応免疫応答の参照パターンに関する対応する生

50

物学的属性の比較結果に基づいてコンピュータ・モデルの有効性を評価するステップを含む方法。

【請求項 37】

適応免疫応答のモデルを作るためのコンピュータ・システムであって、  
適応免疫応答の生物学的状態に関する一連の生物学的プロセスを規定するコードと、  
この一連の生物学的プロセスに関する生物学的変数同士の相互作用についての一連の数学的関係を規定するコードとが記憶されたコンピュータ可読メモリと；  
このコンピュータ可読メモリに接続されていて上記コードを実行できる構成にされたプロセッサを備え；

上記一連の生物学的プロセスからの少なくとも2つの生物学的プロセスが、この一連の数学的関係と関係しており、上記一連の生物学的プロセスを規定するコードと、上記一連の数学的関係を規定するコードの組み合わせが、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況において適応免疫応答のシミュレーションを規定する、適応免疫応答のコンピュータ・システム。

10

【請求項 38】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生物学的変数と関係している、請求項37に記載のコンピュータ・システム。

【請求項 39】

上記コードを実行することによって適応免疫応答に関する生物学的属性のシミュレーションを生成し、この生物学的属性のシミュレーションが、適応免疫応答の参照パターンに関する少なくとも1つの生物学的属性と実質的に一致している、請求項37に記載のコンピュータ・システム。

20

【請求項 40】

末梢組織環境に関する生物学的プロセスを含む第1の画分を規定するコードと、  
リンパ系組織環境に関する生物学的プロセスを含む第2の画分を規定するコードをさらに含む、請求項37に記載のコンピュータ・システム。

【請求項 41】

第1の区画と第2の区画の間での免疫細胞の移動に関する一連の生物学的プロセスを規定するコードをさらに含む、請求項38に記載のコンピュータ・システム。

【請求項 42】

適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための方法であって、  
適応免疫応答の生物学的状態に関するデータを同定するステップと；  
このデータに関係していて、適応免疫応答の生物学的状態の少なくとも一部を明らかにする複数の生物学的プロセスを同定するステップと；  
これら複数の生物学的プロセスを組み合わせ、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況において適応免疫応答の解析的モデルを形成するステップを含む方法。

30

【請求項 43】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、免疫細胞を末梢組織環境にリクルートすることに関係している、請求項42に記載の方法。

【請求項 44】

免疫細胞が、血液の樹状細胞および血液の単球である、請求項43に記載の方法。

40

【請求項 45】

複数の生物学的プロセスを組み合わせ、血液の単球よりも血液の樹状細胞がより多くリクルートされるようにして末梢組織環境をモデル化する、請求項44に記載の方法。

【請求項 46】

適応免疫応答の生物学的状態が、急性応答という生物学的状態である、請求項42に記載の方法。

【請求項 47】

適応免疫応答の生物学的状態が、慢性応答という生物学的状態である、請求項42に記載の方法。

50

## 【請求項48】

適応免疫応答の生物学的状態に関する生物学的属性の解析的表現を生成するステップと；

この生物学的属性の解析的表現を、適応免疫応答の参照パターン内の対応する生物学的属性と比較するステップと；

この生物学的属性の解析的表現が適応免疫応答の参照パターンに関する生物学的属性と実質的に一致する場合に、上記解析モデルを適応免疫応答の有効なモデルとして認めるステップをさらに含む、請求項42に記載の方法。

## 【請求項49】

複数の生物学的プロセスを組み合わせる操作に、

上記複数の生物学的プロセスからの第1の生物学的プロセスに関する生物学的変数相互の間に第1の数学的関係を形成するステップと；

第1の生物学的プロセスに関する生物学的変数と、複数の生物学的プロセスからの第2の生物学的プロセスに関する生物学的変数の間に第2の数学的関係を形成するステップが含まれる、請求項42に記載の方法。

## 【請求項50】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生物学的変数と関係している、請求項42に記載の方法。

## 【請求項51】

抗原提示細胞の生物学的状態のコンピュータ・モデルを開発するための方法であって、抗原提示細胞の複数の生理学的調節メカニズムに関するデータであって、抗原処理、抗原提示細胞の移動、成熟、メディエータ産生からなるグループの中から選択した少なくとも2つに関するデータを同定するステップと；

このデータに関係していて、適応免疫応答における抗原提示細胞の役割の少なくとも一部を規定する複数の生物学的プロセスを同定するステップと；

これら複数の生物学的プロセスを組み合わせ、適応免疫応答という状況において抗原提示細胞の機能のシミュレーションを形成するステップを含む方法。

## 【請求項52】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生物学的変数と関係している、請求項51に記載の方法。

## 【請求項53】

抗原提示細胞が樹状細胞である、請求項51に記載の方法。

## 【請求項54】

樹状細胞がミエロイド系樹状細胞である、請求項53に記載の方法。

## 【請求項55】

複数の生物学的プロセスからの少なくとも1つの生物学的プロセスが、抗原提示細胞の成熟状態に基づいた、抗原に対するリンパ球のさまざまな応答と関係している、請求項51に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

著作権に関する警告

この明細書の一部に、著作権保護の対象となる材料が含まれている。著作権者は、この明細書がアメリカ合衆国特許商標庁の特許ファイルまたは記録に収録されたときには第三者がこの開示された明細書をそっくりそのままコピーすることに異義を唱えないが、それ以外の場合にはあらゆる著作権を保持する。

## 【0002】

関連する出願の相互参照

本発明は、2001年6月28日に「T細胞のコンピュータ・モデルを作るための方法と装置」という名称で出願された米国仮出願シリアル番号第60/301,278号に関連し、35 U.S.C. § 1

10

20

30

40

50

19(e)に基づいてその優先権を主張する。なおこの出願の明細書は、参考としてこの明細書に組み込まれているものとする。

【0003】

発明の背景

本発明は、全体として、適応免疫応答のコンピュータ・モデルに関する。本発明の一実施態様は、抗原曝露部位において伝達されるシグナルという枠組みでの適応免疫応答のコンピュータ・モデルに関する。なおシグナルには、抗原提示細胞（APC）に影響を与えるシグナルと、APCと応答リンパ球が供給するシグナルが含まれる。本発明の別の実施態様は、適応免疫応答の解析的モデルに関する。

【背景技術】

【0004】

ヒトの免疫系は、複雑なプロセスとして発達してきた。この複雑なプロセスを通じ、ヒトの免疫系は、遺伝子、生化学、挙動が異なる多彩な微生物性病原体を同定してこれら病原体に应答する一方で、無害である多彩な環境要素や、ヒトの多彩で正常な細胞要素と生化学的要素には应答しないようにすることができる。適応免疫応答には、遭遇する可能性のある多彩な要素に適合するよう進化した特殊な免疫細胞群又はリンパ球群が関与する。中でもリンパ球群は、個別の細胞が多数集まって構成されており、それぞれのリンパ球は、独自のアフィニティと特異性を示す独自の分子配列を持った受容体を発現する。その結果、それぞれのリンパ球は、そのリンパ球の受容体と分子レベルで相互作用する分子配列、すなわち抗原とだけ結合する。したがってこれらリンパ球は、抗原特異的である。

【0005】

適応免疫応答は、抗原が正しい状況で提示されたときにだけ、抗原特異的リンパ球を選択的に活性化し、増殖させるという性質を持つ。抗原特異的な細胞は、その細胞に対応する個々の抗原を認識せねばならず、しかも特定の機能付与状況でその抗原を認識せねばならないという二重の要求があるため、リンパ球は、自己または環境中の無害な抗原への応答が阻止される一方で、病原体に应答することが促進される。この機能付与状況は、たいていは、解剖学的にリンパ球増殖部位（すなわち二次リンパ系組織）とは離れた抗原曝露部位（すなわち末梢組織）において決まる。

【0006】

APCは、抗原曝露部位において抗原を認識して処理する。またAPCは、抗原を抗原曝露部位からリンパ球増殖部位に輸送する中心的な役割も担っている。抗原曝露部位でAPCに向けて発生する警告シグナルは、その後APCが抗原をリンパ球に提示する方法を示している。APCが抗原を提示する方法は、二次リンパ系組織に存在する他のシグナルと組み合わせられることにより、リンパ球の応答を誘導する際に、また応答の性質を決める際に重要な役割を果たす。抗原は末梢環境で認識され、その抗原がTヘルパー（Th）1またはTh2によるTリンパ球の応答の展開に大いに寄与するため、末梢環境の状態がどのようなかにより、例えばAPCによるメディエータの産生、共刺激分子の発現、抗原の提示の様子が異なってくる。

【0007】

リンパ球は、活性化されると、細胞性適応免疫応答または体液性適応免疫応答を直接的または間接的に開始させることができる。感染性病原体の場合には、細胞性適応免疫応答は、病原体曝露部位に移動する抗原特異的リンパ球を特徴とする。するとそのリンパ球は、病原体に由来する抗原を認識し、その病原体を殺すか、あるいは他の免疫細胞を活性化させてその病原体を殺す。体液性適応免疫応答は、抗原特異的抗体産生応答を生じさせる抗原特異的リンパ球を特徴とする。この場合には抗体が病原体と結合し、その病原体が体外に排出されるのを助ける。Th1とTh2によるTリンパ球の応答に関して上に説明したように、細胞性および/または体液性の適応免疫応答は、大まかに抗原と状況が組み合わせることによって進行する。

【0008】

適応免疫応答により、記憶リンパ球も生成する。そのため免疫系は応答効率を高めるこ

10

20

30

40

50

とができる。感染性病原体の場合には、その病原体が排出された後も、この寿命の長い抗原特異的リンパ球が体内に残る。そのため免疫系は、後に同じ病原体と遭遇したとき、初回の遭遇時よりも素早くかつより強力に応答する。免疫記憶は、個人の生涯を通じて持続するため、特定の細菌、ウイルス、寄生虫、真菌類に二回目に曝露されたとき、免疫系によってそれらが排除され、その個人の身体機能が損なわれることが最少で済むという利点がある。

#### 【0009】

免疫系は、遭遇する可能性のある多彩な病原菌に応答できる必要があるが、それよりもはるかに多い無害な環境要素には応答してはならないため、適応免疫応答は厳密に調節されたプロセスである。しかしアレルギー疾患や自己免疫疾患の存在に代表されるように、不適切な免疫応答が起こる可能性が明らかに存在している。

10

#### 【0010】

アレルギー疾患（例えば喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー）として現われる不適切な免疫応答の原因はわかっていないが、遺伝的因子、環境要素への曝露履歴、病原体への曝露履歴などが関係しているようである。結果は、通常は無害な環境要素（抗原）に対する不適切な適応免疫応答であり、曝露部位における免疫グロブリン（Ig）Eのレベル増大と慢性的炎症となって現われる。薬剤を利用したこれら疾患の治療法を開発する際には、歴史的に疾患の症状を制御することに焦点が当てられてきた。しかし免疫プロセスに関するわれわれの理解が深まるにつれ、新しいいくつかの治療法では、裏に隠れている不適切な免疫応答を変化させることに注意が向けられるようになった。しかし適応免疫応答は非常に複雑で、非常に冗長性があり、厳密に制御されているため、適切な介入を選択することが難しいという事実により、この試みは困難に遭遇している。

20

#### 【0011】

自己免疫疾患（例えば慢性関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患）として現われる不適切な免疫応答の原因はわかっていないが、遺伝的因子、環境要素への曝露履歴、病原体への曝露履歴などが関係しているようである。結果は、自己の分子（抗原）に対する不適切な適応免疫応答であり、曝露部位における慢性的炎症や特定の組織破壊となって現われる。アレルギー疾患について上に説明したように、薬剤を利用した新たな治療法では、裏に隠れている不適切な免疫応答を変化させることに注意が向けられている。しかしこのような新しい治療法の開発は、免疫系が複雑であることや、適切な免疫応答はそのまま残した状態で不適切な応答を選択的に標的とする必要があることのため、困難に遭遇している。

30

#### 【0012】

何人かの研究者が、抗原特異的リンパ球の増殖と、サイトカインまたは豊富な抗原による抗原特異的リンパ球の制御についての単純な数学的モデルを構築した（De Boer他、*J. Virol.*、第75巻、10663～10669ページ、2001年；Louzon他、*J. Autoimmunity*、第17巻、311～321ページ、2001年；Yates他、*J. Theor. Biol.*、第206巻、539～560ページ、2000年；FishmanとPerelson、*Bull. Math. Biol.*、第61巻、403～436ページ、1999年）。これらのモデルは、リンパ球の応答にほぼ限定されており、一次抗原曝露部位で起こってリンパ球の増殖に関する機能付与状況をほぼ決定する重要な相互作用を表現していなかった。中でも、これらのモデルには、APC群や、個々の末梢組織がAPCに及ぼす影響に関する詳細な表現が含まれていなかった。さらに、これらのモデルでは、増殖したリンパ球群から抗原曝露部位への重要なフィードバック経路が表現されていなかった。このフィードバック経路では、抗原特異的リンパ球が、リンパ系組織から抗原曝露部位に移動し、直接的または間接的に抗原供給源に作用を及ぼす。

40

#### 【0013】

既存のこれらモデルは適応免疫応答のあらゆる側面を含んでいるわけではないため、適応免疫応答に関するより包括的なモデルを開発する必要がある。この明細書に開示した本発明の一実施態様は、抗原曝露部位において伝達されるシグナルという枠組みでの適応免疫応答のコンピュータ・モデルである。なおシグナルには、抗原提示細胞（APC）が受信

50

するシグナルと、APCと応答リンパ球が供給するシグナルが含まれる。

【発明の開示】

【0014】

発明のまとめ

本発明は、全体として、適応免疫応答のコンピュータ・モデルに関する。本発明の一実施態様は、抗原曝露部位において伝達されるシグナルという枠組みでの適応免疫応答のコンピュータ・モデルに関する。別の実施態様としては、例えば抗原提示細胞（APC）のリクルート、APCの成熟、リンパ球の活性化、および/またはリンパ球の移動に関する複雑な生理学的調節メカニズムを表現することが挙げられる。

【0015】

一実施態様では、モデルによって、慢性の炎症にかかった末梢組織における細胞の動力学と抗原に応答したメディエータ産生を説明できるだけでなく、APCに対する調節効果、APC群の動力学と活性、リンパ球群の動力学（例えば成熟、活性化、エフェクター機能、アポトーシス）も説明することができる。さらに、このモデルにより、慢性の炎症にかかった末梢組織と二次リンパ系組織の間の免疫細胞の移動も説明することができる。この実施態様では、モデルは、さまざまな適応免疫応答（急性の進行から慢性の進行まで）をシミュレーションすることと、治療薬の発明によって起こるであろう効果を予測することができる。

10

【0016】

別の実施態様では、末梢組織のシグナルと特徴により特定の抗原に対してリンパ球の応答が起こらない免疫寛容をモデル化することができる。

20

【0017】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答の解析的モデルである。

【0018】

詳細な説明

概要

本発明は、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを作ることに関する。適応免疫応答のモデルは、単独で、あるいは他の要素と組み合わせて使用して、適応免疫応答の影響を受けた健康な生理系または病気の生理系を表現することができる。本発明の実施態様は、適応免疫応答が関与するヒトの疾患（例えばアレルギー性喘息）という状況における、免疫刺激に対する抗原提示細胞（APC）とリンパ球の応答のモデルに関する。さらに詳細には、モデルの一実施態様として、末梢組織環境、リンパ系組織環境、これら2つの環境間での免疫細胞の移動などが挙げられる。モデルで表現される末梢組織としては、例えば肺、皮膚、腸、関節、中枢神経系などが挙げられる。リンパ系組織環境という用語は、この明細書では、一次、二次、三次のリンパ系組織を意味することができる。

30

【0019】

このモデルにさらに含めることができるのは、抗原曝露の性質と動力学；APC群（例えば樹状細胞）の性質と動力学；抗原特異的リンパ球群（例えばTリンパ球）の増加、分化、減少；記憶リンパ球群の生成と維持である。

【0020】

一実施態様では、モデルに、以下に示す特徴のうちの1つ以上が含まれる。その特徴とは、（1）末梢組織と二次リンパ系組織の間のコミュニケーション、（2）2つの画分内または2つの画分間での細胞群の安定なバランスの確立、（3）疾患状態の緩やかな変化を可能にするフィードバック経路（すなわちモデルは定常状態の表現に限定されない）である。

40

【0021】

本発明のコンピュータ・モデルを用い、アレルギー性喘息などの免疫疾患の治療に使用する薬剤を同定することができる。別の実施態様では、モデルに存在している経路に影響を与える治療法を実現し、その治療法を利用して治療効果を予測することができる。

【0022】

50

## 数学的モデル

コンピュータが実行可能なソフトウェア・コードによって実現される数学的モデルは、適応免疫応答に関するダイナミックな生物学的プロセスを表現する。使用する数学的方程式の形式としては、例えば、偏微分方程式、確率微分方程式、微分代数方程式、差分方程式、セル・オートマトン、連結マップ、ブール論理ネットワークの方程式、ファジー論理ネットワークの方程式などが挙げられる。一実施態様では、モデルにおいて使用する数学的方程式は、以下の形式の常微分方程式：

$$dx/dt=f(x, p, t)$$

である。ここに、 $x$ は $N$ 次元のベクトルであり、その成分がシステムの生物学的変数（例えば化学的メディエータの濃度、血液中の単球の密度、リンパ系組織におけるナイーブT細胞の密度など）を表わしており、 $t$ は時間であり、 $dx/dt$ は $x$ の変化率であり、 $p$ はシステムのパラメータの $M$ 次元集合（例えばP-セレクチンに対する血液単球のリクルート速度の感度、ナイーブT細胞の流出速度の値、IL-10に関する平衡解離定数など）であり、 $f$ は生物学的変数同士の複雑な相互作用を表わす関数である。

10

### 【0023】

“生物学的変数”という用語は、生物学的プロセスを構成する生物学的成分を意味する。数学的には、上記の $x$ がモデルにおける生物学的変数を表わす。生物学的変数としては、例えば、代謝物、DNA、RNA、タンパク質、酵素、ホルモン、細胞、器官、組織、細胞の一部、組織の一部、器官の一部、細胞小器官、化学的反応性のある分子（例えば $H^+$ 、スーパーオキシド、ATP、クエン酸、タンパク質アルブミン）のほか、このようなタイプの生物学的変数の組み合わせまたは集合表現が挙げられる。生物学的変数としてはさらに、応答を誘起する薬剤（例えば抗原やメタコリン）、治療薬（例えば、ステロイド、 $\beta$ -アゴニスト、ロイコトリエン・アンタゴニスト）も挙げられる。

20

### 【0024】

この明細書では、“パラメータ”という用語は、単一の生物学的変数の挙動、または2つ以上の生物学的変数の間の相互作用を特徴づける数値を意味する。パラメータの具体例としては、メディエータ合成のベースライン値、細胞表面分子の発現のベースライン値、任意のAPCと相互作用することのできるリンパ球の最大数などが挙げられる。パラメータは、合成因子または環境因子や、固有の生物学的特性を指定するのにも使用できる。

### 【0025】

この明細書では、“生物学的プロセス”という用語は、生物学的変数同士の1つの相互作用または一連の相互作用を意味する。生物学的プロセスとしては、例えば、細胞のリクルート、成熟の調節、アネルギーの誘導、化学的メディエータの産生調節などが挙げられる。生物学的プロセスの各生物学的変数は、例えば何らかの生物学的メカニズムにより、その生物学的プロセスにおける少なくとも1つの他の生物学的変数による影響を受けることがある。しかしこの生物学的メカニズムは特定する必要がなく、理解する必要さえない。

30

### 【0026】

この明細書では、“生物学的状態”という用語は、一連の生物学的プロセスが起こった結果を示すのに用いる。生物学的プロセスが互いに变化するにつれ、生物学的状態も变化する。1つの生物学的状態に関する1つの測定値は、所定の実験条件または環境条件のもとでの所定の時刻における生物学的変数、および/またはパラメータ、および/またはプロセスに関する活性レベルを表わす。

40

### 【0027】

一実施態様では、生物学的状態は、所定の時刻における $x$ と $p$ の値によって数学的に定義することができる。モデルの生物学的状態が数学的に指定されると、コンピュータを用いて上記の方程式を数値積分することにより、例えば生物学的変数の時間変化 $x(t)$ が明らかになり、したがって生物学的状態の時間変化が明らかになる。

### 【0028】

生物学的状態としては、例えば、個々の細胞の状態、細胞群の状態、組織群の状態、多

50

細胞生物群の状態などが挙げられる。生物学的状態としては、血漿、腸液、細胞内液におけるメディエータの濃度状態も挙げられる。例えばAPC群の生物学的状態としては、特定のタイプの患者の特定の時刻における特定の末梢組織でのAPCの密度または抗原提示能力などが挙げられる。

#### 【0029】

適応免疫応答は、特定の抗原を標的とした免疫活動のための一連の応答であり、免疫系によってその応答が開始される。本発明の一実施態様では、モデル化する生物学的状態は、適応免疫応答の状態である。この明細書では、“適応免疫応答”という用語に、以下のタイプのうちの少なくとも2つの組み合わせが含まれる。そのタイプとは、抗原曝露部位における生物学的プロセス、これら生物学的プロセスが免疫細胞の性質または挙動に及ぼす影響、抗原曝露部位とリンパ系組織の間の細胞の動力学に関する生物学的プロセス、一次リンパ系組織に関する生物学的プロセス、APCとリンパ球の相互作用に関する生物学的プロセス、免疫細胞のフィードバックが抗原曝露部位における生物学的プロセスに及ぼす影響に関する生物学的プロセスである。

10

#### 【0030】

例えば抗原曝露部位としては、末梢組織が挙げられる。末梢組織における生物学的プロセスとしては、宿主細胞への病原菌の侵入、炎症細胞間の相互作用、メディエータのレベルなどが挙げられる。生物学的プロセスが免疫細胞に与える影響としては、例えば、インターフェロンの産生と結合が、APCがインターロイキン12を産生する能力に及ぼす影響が挙げられよう。抗原曝露部位とリンパ系組織の間の細胞の動力学としては、例えばリンパ系を通じたAPCの移動、あるいは血液を通じたリンパ球の移動が挙げられよう。抗原曝露部位における生物学的プロセスに対する免疫細胞のフィードバックとしては、例えば末梢組織のマクローファージがTリンパ球で活性化されることが挙げられよう。一実施態様では、適応免疫応答のモデルとして、少なくとも2つの生物学的画分（例えば抗原曝露末梢部位とリンパ系組織が含まれる）の表現、末梢部位における生物学的プロセスと、その生物学的プロセスがAPCとリンパ球に及ぼす影響の表現、末梢部位とリンパ系組織の間の細胞の動力学の表現、免疫細胞が末梢部位に及ぼす影響の表現などが挙げられる。

20

#### 【0031】

適応免疫応答のモデルを他の任意の数の要素と組み合わせ、健康な生物学的状態または病気になった生物学的状態を表わすことができよう。この統合を行なう方法としては、末梢組織を変化させ、その末梢組織が特定の生物学的状態において標的とされる属性を有するようにすることが挙げられよう。一実施態様では、末梢組織の細胞のタイプ、細胞の異常、生理学的異常、化学的メディエータ環境といった特徴を適切にモデル化することができる。別の実施態様では、適応免疫応答のモデルを変更し、1つの生物学的状態に関するAPCとリンパ球の性質が反映されるようにすることができる。インターフェイス領域としては、例えば、末梢組織による抗原提示細胞の機能の変更、抗原提示細胞と抗原特異的リンパ球による末梢組織の変更などが挙げられる。

30

#### 【0032】

この明細書では、“シミュレーション”という用語は、数値的方法または解析的方法によって得られた数学的モデルの解を意味する。シミュレーションは、例えば、上記の方程式（すなわち  $dx/dt=f(x, p, t)$ ）によって規定される生物学的状態の数学的モデルを数値積分した結果を意味することができる。

40

#### 【0033】

この明細書では、“疾患状態”という用語は、1つ以上の生物学的プロセスが、疾患の原因または臨床徴候と関係している生物学的状態を意味する。疾患状態とは、例えば、細胞、器官、組織、多細胞生物が病んでいる状態である。そのような疾患としては、例えば、後天性免疫不全症候群、遅延型過敏症、全身性アナフィラキシー、アレルギー性喘息、ガン、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、1型糖尿病、慢性関節リウマチなどが挙げられる。病気になった多細胞生物としては、例えば、個々のヒト患者、ヒト患者からなる特定のグループ、ヒトの集団全体が挙げられる。疾患状態としては、

50

例えば、病的なタンパク質（例えばインターフェロン 受容体の欠陥）や病気になるプロセス（例えば細胞活性化の欠陥、細胞のシグナル伝達における欠陥、メディエータ産生の欠陥）も挙げられる。このようなことは、いくつかの異なった器官において起こりうる。

【0034】

この明細書では、“生物学的属性”という用語は、生物学的状態に関する所見または診断結果を意味する。生物学的状態の生物学的属性としては、生物学的変数、生物学的パラメータ、生物学的プロセスの測定値が挙げられる。例えばアレルギー性喘息の場合には、適応免疫応答に関する生物学的属性として、APCの動力学、Tリンパ球の動力学、Tリンパ球のサイトカイン産生などが挙げられる。

【0035】

この明細書では、“生物学的属性のシミュレーション結果”という用語は、モデルの変数またはプロセスで、生物学的属性に対応する変数またはプロセスに関する測定を意味する。例えばモデル化した適応免疫応答に関する生物学的属性のシミュレーション結果として、APCまたはTリンパ球の動力学に関する測定結果が挙げられよう。

【0036】

この明細書では、“実質的に一致”という用語は、生物学的属性のシミュレーション結果と生物学的属性が十分に似ていて、生物学的属性のシミュレーション結果が生物学的属性を正確に表わしていると結論できることを意味する。ただし、生物学的属性のシミュレーション結果と生物学的属性が完全に一致する必要はない。“実質的に一致”という用語は、例えばサイトカインのレベルに関するパターンの相対的变化が、絶対値は異なるもののインビトロの実験で測定したサイトカインのレベルに関するパターンの相対的变化と似ているシミュレーション出力にも使用できる。

【0037】

この明細書では、“参照パターン”という用語は、特定の実験条件下で正常な生物系または病気になった生物系において測定される一連の生物学的属性を意味する。例えばアレルギー性喘息の参照パターンとしては、特定の化学的メディエータまたは抗原による刺激を与えた後の所定の時刻における、気管支肺胞洗浄を通じた肺滲出液に関する測定結果、あるいは肺活量測定を通じた肺の機能に関する測定結果、あるいはバイオプシーによる肺組織に関する測定結果、あるいは静脈穿刺による血液に関する測定結果が挙げられよう。またAPCの挙動に関する参照パターンとしては、正常なヒトまたは動物、あるいは病気にな

【0038】

コンピュータ・システム

図1は、本発明の一実施態様によるコンピュータ・システムのシステム・ブロック・ダイヤグラムである。上記の方法は、このコンピュータ・システムにおいて、ソフトウェア・コードを通じて実行することができる。コンピュータ・システム100は、プロセッサ102と、主メモリ103と、スタティック・メモリ104を備えており、これらがバス106によって互いに接続されている。コンピュータ・システム100はさらに、ビデオ・ディスプレイ・ユニット108（ユーザー・インターフェイスを表示することのできる、例えば液晶ディスプレイ（LCD）または陰極線管（CRT））を備えている。コンピュータ・システム100は、英数字入力装置110（例えばキーボード）と、カーソル制御装置112（例えばマウス）と、ディスク駆動ユニット114と、信号発生装置116（例えばスピーカ）と、ネットワーク・インターフェイス装置118も備えることができる。ディスク駆動ユニット114は、ソフトウェア120を記憶させることのできるコンピュータ可読媒体115を備えている。このソフトウェアは、主メモリ103および/またはプロセッサ102の中に全体または一部を収容することもできる。ソフトウェア120は、ネットワーク・インターフェイス装置118を通じて送受信することもできる。

【0039】

この明細書では、“コンピュータ可読媒体”という用語は、この明細書に記載した方法を実行するための一連の命令を記憶またはコードすることのできる任意の媒体を意味する

10

20

30

40

50

。具体的には、光記憶装置、および/または磁気記憶装置、および/またはディスク、搬送波信号などが挙げられる。

#### 【0040】

##### コンピュータ・モデル

好ましいことに、コンピュータ・モデルを用いて本発明の少なくともいくつかの実施態様を実現することができる。コンピュータ・モデルは、さまざまな目的に使用することができる。コンピュータ・モデルにより、研究者は例えば以下のことができるようになる。すなわち、(1) 適応免疫応答に関する生物学的状態の動力学をシミュレーションすること、(2) 適応免疫応答の開始および維持にとってカギとなる生物学的経路を可視化すること、経路内でのフィードバックならびに経路間でのフィードバックを可視化すること、(3) 適応免疫応答の生理学についてよりよく理解すること、(4) 適応免疫応答に関する仮説を構築し検証すること、(5) 薬剤の潜在的ターゲットを同定して優先順位をつけること、(6) さまざまなタイプの応答と、その裏に隠れているメカニズムを同定すること、(7) 応答タイプの代替マーカーを同定すること、(8) 適応免疫応答に関する知見とデータを組織化することが可能になる。

10

#### 【0041】

コンピュータ・モデルは、シミュレーション能力を有することに加え、そのモデルの基礎になる学術文献を参照する内蔵式データベースも含むことができる。ユーザーは、このデータベースに参考文献や他のコメントを追加し、その情報を関係する要素とリンクすることができる。コンピュータ・モデルは、情報を1つの組織全体で共有できるマルチ・ユーザー・システムにすることが可能である。例えばコンピュータ・モデルは、適応免疫応答に焦点を絞った特別な知識管理システムにすることができる。

20

#### 【0042】

以下の説明はコンピュータ・モデルに関してのものであるが、当業者であれば、モデルの数学的方程式をコンピュータの助けを借りることなく解析的または数値的に解けることが理解されよう。

#### 【0043】

##### 効果ダイアグラムと要約ダイアグラム

一実施態様では、コンピュータ・モデルは、効果ダイアグラムを利用してさまざまな生物学的要素または生物学的メカニズムを表わすことができる。この効果ダイアグラムには、要約ダイアグラムと、モデル化しようとしている生物系のさまざまな生物学的プロセスを表わすより詳細なモジュールが含まれる。これらモジュールは、モデルの概念地図を提供するだけでなく、数値積分するための一連の常微分方程式を表記してコード化することもできる。これについては、「効果ダイアグラムにおいてコード化されて表現された数学的方程式」のセクションでさらに詳しく説明する。

30

#### 【0044】

図2は要約ダイアグラムであり、本発明の一実施態様によるモデルの適応免疫応答の要素と、要素間の相互接続が示してある。ここでは末梢組織の一例として気道を取り上げた。図2に示した四角いそれぞれのノードは、後で詳しく説明する機能的モジュール・ダイアグラムを表わしている。複数の機能的効果ダイアグラムを1つにまとめると、抗原と末梢組織から炎症シグナルという時間変化する刺激を受けたときの、代表的な末梢組織とリンパ節(LN)におけるAPCに関し、リクルート、表現型の成熟、抗原処理、死、撤退を表現してモデル化すること；代表的なLNと末梢組織におけるTリンパ球に関し、リクルート、増殖、分化、死、撤退を表現してモデル化すること；これら細胞による化学的メディエータの産生を表現してモデル化することができる。

40

#### 【0045】

一実施態様では、コンピュータ・モデルにおける抗原の提示は、時間経過に伴ってAPC(特に樹状細胞(DC))がどのように利用できるかを特徴とすることができる。抗原の提示はさらに、細胞1個あたりの抗原の平均密度、細胞1個あたりの共刺激分子(例えばCD80、CD86)の発現平均値、DCメディエータの産生を特徴とする。抗原の提示に伴う共刺激の

50

程度は、活性化されているTリンパ球上の共刺激カウンター受容体（例えばCD28）の発現平均値から知ることができる。他のアクセサリー分子が関与する共刺激効果は、間接的にモデル化することができる。例えばCTLA-4は、CD28の実効的な役割を変化させることによって間接的にモデル化することができる。

【0046】

数学的モデルにおけるTリンパ球群の動力学は、細胞-細胞相互作用と、サイトカインの産生と、サイトカインの効果を通じて調節される。それぞれの代表的な組織画分において、サイトカイン産生細胞は、共通のサイトカイン・プールに寄与する。Tリンパ球群の異なる部分（後で説明する）がサイトカインに応答する。複数のTリンパ球群を1つにまとめたものの性質と、周囲のサイトカイン環境とは、互いに影響を与え合いながら時間変化する。

10

【0047】

以下に示す個々の効果ダイアグラムについて、個々の生物学的機能（例えばDCのリクルート；DCの状態、Tリンパ球の状態）に言及しながら説明する。ページA-1～A-17には、本発明のこの実施態様に含まれるすべての効果ダイアグラムを示してある。

【0048】

効果ダイアグラムにおいてコードされて表現された数学的方程式

上述したように、効果ダイアグラムは、モデル方程式の視覚的表現である。このセクションでは、一連の常微分方程式をダイアグラムを用いていかにコード化するかを説明する。話の流れからして状態ノードと機能ノードに関する以下の説明は生物学的変数についてのものであるが、その説明は、適切な任意のタイプの変数にも関係があり、生物学的変数に限定されないことに注意されたい。

20

【0049】

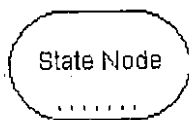
状態ノードと機能ノード

状態ノードと機能ノードは、これらノードが表わす変数の名前とモデル内の位置を示す。矢印と変更因子は、このモデル内の他のノードとの関係を示す。状態ノードと機能ノードは、シミュレーション実験における数値またはその変数を計算するのに用いるパラメータと方程式も含んでいる。コンピュータ・モデルの一実施態様によると、状態ノードと機能ノードは、アメリカ合衆国特許第6,051,029号と、出願されて現在係属中の第09/588,855号に記載されている方法に従って表現される。両方とも「ノード表現とリンク表現を利用してダイナミック・シミュレーション・モデルのためのディスプレイを発生させる方法」という名称であり、その内容が参考としてこの明細書に組み込まれているものとする。状態ノードと機能ノードに関する別の具体例は、以下の部分で説明する。

30

【0050】

【数1】



40

状態ノード（効果ダイアグラム内において一重線で囲まれた楕円）は、システム内の変数であって、その値が、システムへの入力時間が時間経過とともに累積される効果によって決まる変数を表わす。

【0051】

状態ノードの値は、微分方程式によって決まる。1つの状態ノードについてあらかじめ決められているパラメータとしては、この状態ノードの初期値（ $S_0$ ）と状態が挙げられる。半減期を有する状態ノードは、半減期（ $h$ ）に関する追加パラメータを持っており、半

50

減期シンボル

【数2】

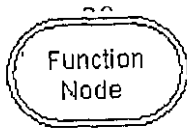


が取り付けられる。

【0052】

【数3】

10



機能ノード(効果ダイアグラム内において二重線で囲まれた楕円)は、システム内の変数  
 であって、時間軸上の任意の地点におけるその値が、時間軸上のその同じ地点における入  
 力によって決まる変数を表わす。

20

【0053】

機能ノードは、これら機能ノードへの入力代数関数によって定義される。機能ノード  
 に関するあらかじめ決められたパラメータとしては、この機能ノードの初期値( $F_0$ )と状  
 態が挙げられる。

【0054】

ノードの状態を設定すると、ノードの値がどのようにして決定されるかに影響が及ぶ。  
 状態ノードまたは機能ノードの状態としては、以下の状態が可能である。

30

- ・「計算された」 - 値がノードに入力された結果として計算される
- ・「指定され、固定されている」 - 値が時間経過に関係なく一定に維持される
- ・「指定されたデータ」 - 値が、あらかじめ決められた複数のデータ点に従って時  
 間経過とともに変化する

【0055】

状態ノードと機能ノードは、エイリアス・ノードとして効果ダイアグラムに2回以上現  
 われてもよい。エイリアス・ノードは、上記の状態ノードの表示と同様、1個以上の点に  
 よって示される。すべてのノードは、そのノードの位置が、矢印と、他のノードと比べて  
 どうなっているかによっても決まり、ソース・ノード(S)またはターゲット・ノード  
 (T)のいずれかになる。ソース・ノードは矢印の尾部に位置し、ターゲット・ノードは  
 矢印の頭部に位置する。ノードは、活性または不活性である。活性なノードは白である。  
 不活性なノードは、効果ダイアグラムの背景色と一致する。

40

【0056】

状態ノード方程式

状態ノードの計算状態としては、「計算された」、「指定され、固定されている」、「  
 指定されたデータ」のいずれかが可能である。

「計算された」状態ノード

$$dS/dt = \text{矢印項の和} \quad (h=0 \text{のとき})$$

$$\text{又は} = (\ln 1/2 / h) \times S(t) + \text{矢印項の和} \quad (h>0 \text{のとき})$$

ここにSはノードの値であり、tは時間であり、S(t)は時刻tにおけるノードの値であり、h  
 は半減期である。方程式の末尾の3つの点は、方程式に、あらゆる効果矢印から生じてそ

50

の方程式に入る別の項と、あらゆる変換矢印によって生じてその方程式から出ていく別の項があることを示す。hが0に等しい場合には、半減期の計算は行なわれず、 $dS/dt$ は、ノードに付属する矢印によってのみ決定される。

「指定され、ロックされている」状態ノード あらゆるtについて $S(t)=S_0$

「指定されたデータ」の状態ノード  $S(t)$ は、状態ノードに対して入力される指定されたデータによって決まる。

【0057】

状態ノードの値は、最小値が0で、最大値が1となるように制限することができる。最小値が0に制限されている場合には、 $S$ が0よりも小さくなることはなく、 $S$ の値が負になったときには0にリセットされる。最大値が1に制限されている場合には、 $S$ が1よりも大きな値になることはなく、1を超えると1にリセットされる。

10

【0058】

機能ノード方程式

機能ノード方程式は、指定された関数について、機能ノードの中に向かう矢印を有するノードの値（引数）に加え、この関数表現において使用される任意のオブジェクトと効果ダイアグラムのパラメータの値を評価することによって計算される。指定された関数を見るには、機能ノードのオブジェクト・ウィンドウの中にある評価タブをクリックする。

【0059】

効果ダイアグラム - 矢印

矢印は、ソース・ノードをターゲット・ノードとリンクしており、これらノード間の数学的関係を表す。矢印には、矢印の活性を示す円を取り付けることができる。円内の注釈へのキーは、効果ダイアグラム内の各モジュールの上方左隅に位置している。矢印の頭部が黒い場合には、効果はプラスである。矢印の頭部が白い場合には、効果はマイナスである。

20

【0060】

矢印のタイプ

【数4】



30

効果矢印（効果ダイアグラムにある細い矢印）は、ソース状態ノードまたは機能状態ノードをターゲット状態ノードにリンクする。効果矢印はターゲット・ノードを変化させるが、ソース・ノードには効果を及ぼさない。効果矢印には、矢印の活性を示す円が取り付けられている。

【0061】

【数5】

40

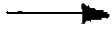


変換矢印（効果ダイアグラムにある太い矢印）は、状態ノードの内容が行き先の状態ノードの内容にどのように変換されるかを表わす。変換矢印には、矢印の活性を示す円が取り付けられている。変換は、どちらか一方向に行なうことが可能である。

【0062】

50

## 【数 6】



引数矢印は、どのノードが機能ノードの入力引数であることを示す。引数矢印はパラメータや方程式を含まず、活性を示す円も付いていない。

10

## 【0063】

矢印の特徴

効果矢印または変換矢印は、一定、比例、相互作用のいずれかが可能である。

## 【0064】

## 【数 7】



20

一定矢印は、矢印の軸が途切れている。この矢印は、ターゲットの変更速度がソース・ノードおよびターゲット・ノードの値と独立であるときに使用される。

## 【0065】

## 【数 8】



30

比例矢印は、軸が途切れていない実線であり、変化速度がソース・ノードの値に依存するとき、または変化速度がソース・ノードの値の関数であるときに使用される。

## 【0066】

## 【数 9】



40

相互作用矢印は、活性を示す円からターゲット・ノードへのループを有する。この矢印は、ターゲットの変化速度が、ソース・ノードとターゲット・ノードの両方に依存すること、またはその両方の関数であることを示す。

## 【0067】

矢印の特性は、オブジェクト・ウィンドウ（図示せず）に表示することができる。このウィンドウは、矢印に関する注と引数を表示するためのタブも備えることができる。オブジェクト・ウィンドウで注が利用できる場合には、矢印に赤い点（・）が付される。

50

## 【 0 0 6 8 】

矢印方程式：効果矢印

比例効果矢印：ターゲットの変化速度がソース・ノードの値に依存する。

$$dT/dt=C \cdot S(t)^a + \dots$$

ここにTはターゲット・ノードであり、Cは係数であり、Sはソース・ノードであり、aは指数である。

## 【 0 0 6 9 】

一定効果矢印：ターゲットの変化速度が一定である。

$$dT/dt=K + \dots$$

ここにTはターゲット・ノードであり、Kは定数である。

10

## 【 0 0 7 0 】

相互作用効果矢印：ターゲットの変化速度が、ソース・ノードの値とターゲット・ノードの値の両方に依存する。

$$dT/dt=C(S(t)^a - T(t)^b) + \dots$$

ここにTはターゲット・ノードであり、Sはソース・ノードであり、aとbは指数である。この方程式は、オブジェクト・ウインドウ内で選択した操作が何であるかによって変化する可能性がある。利用可能な操作は、S+T、S-T、S\*T、T/S、S/Tである。

## 【 0 0 7 1 】

矢印方程式：変換矢印

比例変換矢印：ターゲットの変化速度がソース・ノードの値に依存する。

$$dT/dt=C \cdot R \cdot S(t)^a + \dots$$

$$dS/dt=-C \cdot S(t)^a + \dots$$

ここにTはターゲット・ノードであり、Sはソース・ノードであり、Cは係数であり、Rは変換比であり、aは指数である。

20

## 【 0 0 7 2 】

一定変換矢印：ターゲットとソースの変化速度は一定であるため、ターゲットの増加がソースの減少に対応する。

$$dT/dt=K \cdot R + \dots$$

$$dS/dt=-K + \dots$$

ここにTはターゲット・ノードであり、Sはソース・ノードであり、Kは定数であり、Rは変換比である。

30

## 【 0 0 7 3 】

相互作用変換矢印：ターゲットとソースの変化速度がソース・ノードの値とターゲット・ノードの値の両方に依存しており、ターゲットの増加がソースの減少に対応するようになっている。

$$dT/dt=R \cdot C(S(t)^a + T(t)^b) + \dots$$

$$dS/dt=-C(S(t)^a - T(t)^b) + \dots$$

ここにTはターゲット・ノードであり、Sはソース・ノードであり、aとbは指数であり、Rは変換比である。この方程式は、オブジェクト・ウインドウ内で選択した操作が何であるかによって変化する可能性がある。利用可能な操作は、S+T、S-T、S\*T、T/S、S/Tである。

40

## 【 0 0 7 4 】

効果ダイアグラム - 変更因子

変更因子は、ノードが、そのノードが接続されている矢印に及ぼす効果を示す。変更のタイプは、箱の中の記号によって定性的に示される。例えばノードは、矢印の変化を可能にしたり

【数 1 0】

A

、ブロックしたり

【数 1 1】

10

B

、調節したり

【数 1 2】

=

20

、抑制したり

【数 1 3】

-

、促進したり

【数 1 4】

30

+

する。

【0 0 7 5】

変更因子の注釈へのキーは、各モジュールの上方左隅に位置している。

【0 0 7 6】

40

変更因子の特性は、オブジェクト・ウインドウ内に表示することができる。ウインドウは、変更因子に関する注、引数、指定されたデータを表示するためのタブを含むこともできる。オブジェクト・ウインドウで注が利用できる場合には、変更因子に赤い点(・)が付される。

【0 0 7 7】

効果矢印変更因子方程式： $dT/dt = M \cdot f(u/N) \cdot \text{矢印項} + \dots$ 

ここにTはターゲット・ノードであり、Mは積定数であり、Nは規格化定数であり、 $f()$ は関数(一次関数であるか、あるいは変換曲線によって指定される関数)であり、矢印項は付随する矢印からの方程式の一部である。

【0 0 7 8】

50

### 変更因子効果

デフォルトにより、変換矢印変更因子は、ソース矢印項とターゲット矢印項の両方に影響を及ぼす。しかし場合によっては、一方性変更因子を用いる。そのような変更因子は、ソース矢印項とターゲット矢印項のいずれかに影響を及ぼし、両方の矢印項に影響を及ぼすことはない。

【0079】

変換矢印ソース単独変更因子方程式：

$$dS/dt = M \cdot f(u/N) \cdot \text{矢印項} + \text{付属する他の矢印項}$$

【0080】

変換矢印ターゲット単独変更因子方程式：

$$dT/dt = M \cdot f(u/N) \cdot \text{矢印項} + \text{付属する他の矢印項}$$

【0081】

ソースとターゲットの変更因子に関する方程式では、ソース単独方程式とターゲット単独方程式の両方が用いられる。

【0082】

積演算変更因子と和演算変更因子が組み合わさった場合には、効果に順序がつく。例えば以下の変更因子：

a1、a2：和演算、ソースとターゲット

m1、m2：積演算、ソースとターゲット

A1、A2：和演算、ターゲットのみ

M1、M2：積演算、ターゲットのみ

が矢印上に存在している場合には、速度は、

$$\text{ターゲット・ノード} : (a1+a2+A1+A2) * (m1 * m2) * (M1 * M2)$$

$$\text{ソース・ノード} : (a1+a2) * (m1 * m2)$$

によって変化する。

【0083】

### 本発明の実施態様

図3は、本発明の一実施態様に従って適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発する方法のフローチャートである。ステップ310において、適応免疫応答の生物学的状態に関するデータを同定する。ステップ320において、このデータに関する生物学的プロセスを示している。ステップ330において、これら生物学的プロセスを組み合わせて適応免疫応答の生物学的状態のシミュレーションを形成する。

【0084】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答の生物学的状態が急性応答という生物学的状態である場合に、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発する方法である。本発明の別の実施態様は、適応免疫応答の生物学的状態が慢性応答という生物学的状態である場合に、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発する方法である。別の実施態様では、少なくとも1つの生物学的プロセスが、治療薬という生物学的変数と関係している。本発明の治療薬としては、例えば、組み換えによるIL-12、TNF- 遮断薬、ステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤が可能である。

【0085】

適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発する方法は、図3に示したように、コンピュータ・モデルを検証するためのオプションのステップ340、350、360、370をさらに含むことができる。検証プロセスのステップ340において、適応免疫応答の生物学的状態に関する生物学的属性のシミュレーションが生成される。ステップ350において、この生物学的属性のシミュレーションが、適応免疫応答の参照パターン内の対応する生物学的属性と比較される。ステップ360と370において、コンピュータ・モデルの有効性が確認される。ステップ360において、生物学的属性のシミュレーションが適応免疫応答の参照パターンに関する生物学的属性と実質的に一致しているかどうかを明らかにする。生物学的属

10

20

30

40

50

性のシミュレーションが、適応免疫応答の参照パターンに関する生物学的属性と実質的に一致している場合には、ステップ370において、そのコンピュータ・モデルが適応免疫応答の有効なコンピュータ・モデルであることを確認する。

【0086】

図4は、本発明の別の実施態様に従って適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発する方法のためのフローチャートである。ステップ410において、適応免疫応答の生物学的状態に関するデータを同定する。ステップ420において、このデータに関する生物学的プロセスを同定する。これら生物学的プロセスは、適応免疫応答の生物学的状態の少なくとも一部を示している。ステップ430において、これら生物学的プロセスからの第1の生物学的プロセスに関する複数の生物学的変数の間に第1の数学的関係を形成する。ステップ440において、第1の生物学的プロセスと、これら生物学的プロセスに関する第2の生物学的プロセスとに関する複数の生物学的変数の間に第2の数学的関係を形成する。

10

【0087】

ステップ450、460、470はオプションであり、適応免疫応答の参照パターンに関する少なくとも1つの生物学的属性と実質的に一致する生物学的属性のシミュレーションを生成させるために実行することができる。条件ステップ450では、1つの生物学的属性のシミュレーションまたは一連の生物学的属性のシミュレーションを生成させるべきかどうかの判断がなされる。1つの生物学的属性のシミュレーションを生成させるべき場合には、ステップ460へと進む。ステップ460では、第1の数学的関係と第2の数学的関係におけるパラメータ変化の集合が生成される。ステップ470では、このパラメータ変化の集合からの少なくとも1つのパラメータ変化に基づき、1つの生物学的属性のシミュレーションが生成される。

20

【0088】

ステップ480、490、500、510、520はオプションであり、病気による適応免疫応答の慢性的進行（例えば健康な状態から病気の状態へ）の表現を得るために実行することができる。ステップ480では、生物学的変数またはパラメータを変換すべきかが判断される。生物学的変数を変換すべき場合には、ステップ510と520に進む。ステップ510では、第1の生物学的変数を変換し、値が時間経過とともに変化する変換された生物学的変数にする。この第1の生物学的変数は、ステップ430と440において形成された第1の数学的関係と第2の数学的関係のうちの少なくとも一方と関係している。ステップ520において、変換された生物学的変数に基づき、一連の生物学的属性のシミュレーションが生成される。一連の生物学的属性のシミュレーションは、適応免疫応答の参照パターンに関する対応する生物学的属性と実質的に一致している。一連の生物学的属性のシミュレーションは、適応免疫応答の参照パターンにおける対応する生物学的属性の慢性的進行を表現する。1つのパラメータを変換して一連の生物学的属性のシミュレーションを得る場合には、ステップ490と500に進む。ステップ490では、1つのパラメータを変換し、値が時間経過とともに変化する変換された生物学的変数にする。このパラメータは、ステップ430と440において形成された第1の数学的関係と第2の数学的関係の少なくとも一方と関係している。ステップ500において、変換された生物学的変数に基づき、一連の生物学的属性のシミュレーションを生成する。

30

40

【0089】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための、以下のステップを含んでいる方法である。そのステップとは、適応免疫応答の生物学的状態に関するデータを同定するステップと；このデータに関係していて、適応免疫応答の生物学的状態の少なくとも一部を明らかにする複数の生物学的プロセスを同定するステップと；これら複数の生物学的プロセスを組み合わせ、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況における適応免疫応答の生物学的状態のシミュレーションを形成するステップである。

【0090】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための方法

50

において、少なくとも1つの生物学的プロセスが、末梢組織環境への免疫細胞のリクルートに関係している方法である。さらに別の実施態様では、この方法に、免疫細胞として血液の樹状細胞と血液の単球が含まれる。さらに別の実施態様では、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための方法に、複数の生物学的プロセスを組み合わせ、血液の樹状細胞を血液の単球よりも多くリクルートするようにして末梢組織環境をモデル化する操作が含まれる。

【0091】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答の生物学的状態に関するコンピュータ・モデルである。このコンピュータ・モデルは、適応免疫応答の生物学的状態に関する生物学的プロセスを規定するコードと；生物学的プロセスに関する生物学的変数同士の相互作用に関する数学的関係を規定するコードを含んでいる。これら生物学的プロセスからの少なくとも2つの生物学的プロセスが、この数学的関係と関係している。生物学的プロセスを規定するコードと、数学的関係を規定するコードを組み合わせると、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況における適応免疫応答の生物学的状態のシミュレーションが決まる。

10

【0092】

適応免疫応答のコンピュータ・モデルに関する一実施態様では、少なくとも1つの生物学的プロセスが、末梢組織環境への免疫細胞のリクルートに関係している。さらに別の実施態様では、モデルに、免疫細胞として血液の樹状細胞と血液の単球が含まれる。さらに別の実施態様では、適応免疫応答のコンピュータ・モデルに、複数の生物学的プロセスを組み合わせ、血液の樹状細胞を血液の単球よりも多くリクルートするようにして末梢組織環境をモデル化する操作が含まれる。

20

【0093】

コンピュータ・モデルはさらに、2つの画分を規定するコードを含むことができる。そのうちの1つの画分は、末梢組織環境に関する生物学的プロセスを含んでおり、第2の画分は、リンパ系組織環境に関する生物学的プロセスを含んでいる。さらに、このコンピュータ・モデルは、これら2つの画分間の相互作用を規定するコードを含むことができる。

【0094】

本発明のさらに別の実施態様は、コンピュータが実行可能なソフトウェア・コードである。このコードは、適応免疫応答の生物学的状態に関する生物学的プロセスを規定するコードからなり、その中には、生物学的プロセスに関する数学的関係を規定するコードが含まれる。このコードによって規定される生物学的プロセスは、適応免疫応答の生物学的状態と関係している。

30

【0095】

コンピュータが実行可能なソフトウェアは、2つの画分を規定するコードをさらに含むことができる。その場合、1つの画分は、末梢組織環境に関する生物学的プロセスを含んでおり、第2の画分は、リンパ系組織環境に関する生物学的プロセスを含んでいる。さらに、コンピュータが実行可能なこのソフトウェア・コードは、これら2つの画分間の相互作用を規定するコードを含むことができる。

【0096】

さらに、コンピュータが実行可能なソフトウェア・コードは、あらかじめ規定した複数のリンク表現（各リンク表現は、1つの数学的関係と1対1の関係で結びついている）の中からユーザーが選択したリンク表現を受け取るためのコードを含むことができる。ユーザーが選択したリンク表現は、第1の生物学的変数と第2の生物学的変数の相互関係に関係している。なお、あらかじめ規定した複数のリンク表現からの第1のリンク表現は、第2の生物学的変数に対する効果を有する第1の生物学的変数の表現であり、あらかじめ規定した複数のリンク表現からの第2のリンク表現は、第1の生物学的変数のケースの表現であり、それが第2の生物学的変数のケースに変換される。

40

【0097】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発する方法である

50

。この方法は、適応免疫応答における変化を適応免疫応答の参照パターンの生物学的属性と関係づけるデータに基づいた個々の生物学的プロセスからなる複数の生物学的プロセスを規定するためにユーザーが選択した指示を受け取るステップと；適応免疫応答の参照パターンの少なくとも1つの生物学的属性に関する生物学的属性のシミュレーションを生成するステップと；この生物学的属性のシミュレーションと、適応免疫応答の参照パターンに関する対応する生物学的属性の比較結果に基づき、コンピュータ・モデルの有効性を評価するステップを含んでいる。

【0098】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答のコンピュータ・モデルである。このコンピュータ・モデルは、コードを記憶するコンピュータ可読メモリと、このコンピュータ可読メモリに接続されていてこのコードを実行できる構成になったプロセッサを備えている。メモリは、適応免疫応答の生物学的状態に関する生物学的プロセスを規定するコードと、生物学的プロセスに関する生物学的変数同士の相互作用に関する数学的関係を規定するコードを含んでいる。コードによって規定される少なくとも2つの生物学的プロセスが、この数学的関係と関係している。メモリに記憶されていて生物学的プロセスを規定するコードと、数学的関係を規定するコードを組み合わせることにより、適応免疫応答の生物学的状態のシミュレーションが規定される。

10

【0099】

本発明には、適応免疫応答の解析モデルを開発する方法も含まれる。この方法は、適応免疫応答の生物学的状態に関するデータを同定するステップと；このデータに関係して、適応免疫応答の生物学的状態の少なくとも一部を明らかにする複数の生物学的プロセスを同定するステップと；これら複数の生物学的プロセスを組み合わせ、末梢組織環境およびリンパ系組織環境という状況における適応免疫応答の生物学的状態の解析的表現を形成するステップとを含んでいる。

20

【0100】

本発明の別の実施態様は、適応免疫応答の解析モデルを開発する方法である。この方法では、少なくとも1つの生物学的プロセスが、末梢組織環境への免疫細胞のリクルートに関係している。さらに別の実施態様では、この方法に、免疫細胞として血液の樹状細胞と血液の単球が含まれる。さらに別の実施態様では、適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための方法に、複数の生物学的プロセスを組み合わせ、血液の樹状細胞を血液の単球よりも多くリクルートするようにして末梢組織環境をモデル化する操作が含まれる。

30

【0101】

一実施態様では、解析的モデルにおいて、適応免疫応答の生物学的状態の解析的表現をコンピュータ・システムの助けなしに実現することができる。

【0102】

本発明の別の実施態様は、抗原提示細胞のコンピュータ・モデルを開発する方法である。この方法は、抗原提示細胞の生理学的調節メカニズムに関するデータであって、抗原処理、抗原提示細胞の移動、成熟、メディエータ産生からなるグループのうちの少なくとも2つと関係するデータを同定するステップと、このデータに関係して、適応免疫応答における抗原提示細胞の役割の少なくとも一部を明らかにする生物学的プロセスを同定するステップを含んでいる。複数の生物学的プロセスを組み合わせ、適応免疫応答における抗原提示細胞の機能のシミュレーションを形成する。一実施態様では、モデルにおける抗原提示細胞は樹状細胞である。さらに別の実施態様では、抗原提示細胞はミエロイド系樹状細胞である。さらに別の実施態様では、少なくとも1つの生物学的プロセスが、抗原提示細胞の成熟状態に基づいた抗原の異なる応答と関係している。

40

【0103】

数学的モデルの要素

樹状細胞（DC）の属性

DCは、いくつかある専門的な抗原提示細胞のクラスのうちの1つである。DCの中には、

50

マクロファージやBリンパ球も含まれる。DCは、末梢組織における一次APCとしてモデル化される。DCは、末梢組織とリンパ系組織の間を連続的に移動し、抗原を発見してリンパ球に提示することにより免疫系の見張り役として機能する。DCの数学的モデルは、これらの生物学的属性が表現されるように設計する。

#### 【0104】

一実施態様では、DC前駆体が末梢組織にリクルートされて分化し、未熟な組織DCになる。DCの全集合は、すべてが成熟状態のDCからなり、それぞれが異なる代表的な成熟状態になった部分群の合計である。血液から末梢組織へのDCの流れは、局所的環境キューによって調節される。接着分子と走化性因子受容体の発現は成熟状態とは独立であるため、DCの流速は大まかに成熟速度と関係している。これらの異なる部分群相互間のDCの流れとLNへのDCの流れは、成熟速度によって調節される。

10

#### 【0105】

図5Aと図5Bでは、一実施態様におけるDCの部分群を示す一連の状態ノードを強調してある。ノード間の相互関係は、血液から組織へのDCの流れとLNへのDCの流れを表わす。一般に、成熟プロセス、すなわち部分群の状態相互間の遷移は、機能と細胞表面マーカーの明確な変化によって特徴づけられる。変化としては、組織ホーミング・ケモカイン受容体の下方調節；抗原の内部化能力、処理能力、提示能力；共刺激表面分子（例えばCD80、CD86）の上方調節；リンパ系組織ホーミングのためのケモカイン受容体の上方調節などが挙げられる。DCの成熟速度は、例えば細胞-細胞相互作用（例えばCD40リガンド-CD40、Fasリガンド-Fas）やサイトカイン（例えばIL-1、IL-3、IL-4、IL-10、TNF-、GM-CSF）を通じ、末梢組織の微小環境によって調節される。図6Aと図6Bでは、一実施態様におけるDCモジュールのうちで、末梢組織へのDCの流入速度とDCの成熟速度を制御する領域が強調してある。

20

#### 【0106】

個々のDC部分群が抗原を処理してTリンパ球を活性化させる能力は、その部分群の平均的な成熟状態に依存する。末梢組織にある未熟なDCは、抗原を内部化して処理するのに極めて有効であるが、Tリンパ球の活性化を促進するには不十分である。それとは逆に、成熟したDCは、Tリンパ球の活性化を開始させるのには有効だが、抗原を内部化して処理するには不十分である。図7Aと図7Bで強調した領域は、成熟に依存した抗原処理と、組織における抗原の利用能の動力学を組み合わせた効果を表わしている。

30

#### 【0107】

適切な刺激を受けたDCだけが、抗原特異的なTリンパ球を活性化させることができる。成熟したDCは、共刺激分子（CD80、CD86など）を発現し、Tリンパ球を強力に活性化させることができる。共刺激分子の発現は、成熟したDCに限定され、局所的環境キュー（例えばIL-10の存在）によって調節される。成熟したDCは、末梢組織とリンパ系組織の両方で、抗原をTリンパ球に提示することができる。リンパ系組織では、DCは、抗原を提示し、共刺激分子を発現し、Tヘルパーリンパ球の分化に影響を与えるメディエータを産生し、Tリンパ球-DCコグネイト相互作用による影響を受けることができる。DCがT細胞に抗原を提示する能力は、組織における抗原の利用能力の動力学と、DCの成熟の動力学と、成熟プロセスにおいて別々の点でDCが抗原を処理する能力とを総合した効果に依存する。

40

#### 【0108】

##### DCによるサイトカイン産生

DCは、ライフサイクルを通じてメディエータを産生することができる。この産生は、成熟状態と局所的環境キューに依存する。DCが産生するメディエータとしては、例えばMDC、MCP-1、MIP-1、RANTES、TNF-、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p40、IL-12p70などが挙げられる。図8のノードは、DCによるメディエータの調節と産生を表わしている。IL-12に帰せられる活性は、生物活性なIL-12p70ヘテロダイマーとアンタゴニスト（IL-12p40ホモダイマーとIL-12p40モノマー）の濃度に依存する。可能なIL-12複合体（IL-12p70ヘテロダイマー、またはIL-12p40ホモダイマー、またはIL-12p40モノマー）の産生は、DCの成熟プロセスにおいて局所的環境キューに曝露された時間の合計に依存する。図9A、図9B、図

50

9C、図9Dで強調した領域は、IL-12複合体がこの成熟に依存していることを表わしている。

【0109】

Tリンパ球の状態

Tリンパ球とBリンパ球は、抗原特異的認識を行なう受容体を備える細胞の2つのクラスである。抗原特異的な細胞の活性化とそれに続く増殖により、免疫応答におけるエフェクター機能が生じる。本発明の一実施態様では、CD4<sup>+</sup>Tヘルパー(Th)リンパ球がDCによって活性化され、続いて増殖し、分化する様子をモデル化した。

【0110】

抗原特異的なTリンパ球は、十分な量の適切な抗原および適切な共刺激シグナルが提示されると、活性化されて増殖し、分化することが可能になる。分化経路は、抗原刺激、サイトカイン、共刺激分子の性質によって制御される。分化した表現型は、サイトカイン産生のパターンに従って区別される。これらの定義によると、Th1群は例えばインターフェロン- (IFN-) とインターロイキン-2(IL-2)を産生し、Th2群はIL-4とIL-5を産生する。興味深いことに、データによると、Th1またはTh2が偏向する条件下でさえ、Tリンパ球群は、最終的に多くが分化した偏向細胞群になる途中で、動力学が異なる多数のサイトカインを発現することができる。

【0111】

このことを考慮すると、一実施態様では、モデルにおいて、一般的なLN Tリンパ球群を、サイトカイン産生の特徴的なパターンによって区別される複数の部分群に階層化することができる。偏向していないTh1とTh2群が存在するが、これらは部分群に分割されて、例えばIL-4を産生するTh2細胞が、IL-4とIL-10の両方を産生するTh2細胞から区別される。Tリンパ球群全体によるサイトカイン産生のさまざまなパターンは、細胞がこれら部分群に分類されることによって実現する。

【0112】

図10は、Tリンパ球の状態の分類を示した本発明の一実施態様に従う効果ダイアグラムの一例である。ナイーブ細胞は、定常状態近似に従ってLNに入ったりLNから出たりする。ナイーブ細胞は、抗原の提示によってアネルギー状態にしたり活性化させたりすることができる。Tリンパ球は、抗原によって十分に刺激されると、一次エフェクター1状態(図10で“LN一次エフェクター1”と標識してあるノード)にある間はIL-2を産生する。続く一次エフェクター2状態(図10で“LN一次エフェクター2”と標識してあるノード)を出た細胞は、IFN- とIL-4に対する受容体の結合状態に従い、Th1エフェクター表現型(図10で“LN Th1エフェクター”と標識されているノード)またはTh2エフェクター1表現型(図10で“LN Th2エフェクター”と標識されているノード)を示す。偏向したTh1記憶細胞(図10で“LN Th1記憶”と標識されているノード)とTh2記憶細胞(図10で“LN Th2記憶”と標識されているノード)は、DCの表面に提示された抗原に関してナイーブ細胞と競合し、自身がアネルギーになりやすい。偏向したエフェクターT細胞の一部もLNから移動し、移動するエフェクターT細胞の一部が続いて末梢組織に入る。

【0113】

T細胞の部分群は、サイトカインのレベルまたは細胞-細胞接触に応答して細胞死を起こすときの感受性の違いによってさらに区別される。例えばモデル化されたTh1エフェクター細胞は、活性化誘導細胞死(AICD)を、モデル化されたTh2エフェクター細胞よりも早く起こす。このモデルは、AICDおよび/または増殖因子撤回誘導アポトーシス(GFWA)を含むことができる。

【0114】

Tリンパ球によるサイトカイン産生

LN Tリンパ球によって産生されるいくつかのサイトカインは、Tリンパ球群、Bリンパ球群、DC LN群それぞれの調節に関係する。そのようなサイトカインとしては、例えばIL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IFN- などが挙げられる。さらに、末梢組織に移動するTリンパ球は、Tリンパ球と末梢組織における他の細胞群(例えばマクロファージ、好酸球)

10

20

30

40

50

の調節に係るサイトカインとケモカインを産生する。そのようなサイトカインとケモカインとしては、例えばIL-4、IL-5、IL-16、IFN- $\gamma$ 、MIP-1 $\alpha$ 、I-309などが挙げられる。図11は、T細胞によるサイトカイン産生を計算するための効果ダイヤグラムの一部に関する一例である。Tリンパ球の各状態は、サイトカインの個々のプロファイルを所定の速度で生成する。生成の動力学は、細胞が1つの状態から次の状態へと変化する速度を変えると変化する。

【0115】

#### Tリンパ球表面分子の発現と結合

一実施態様では、モデル化されたTリンパ球は、さまざまな細胞群の調節に係るいくつかの細胞表面分子を発現することができる。コンピュータ・モデルには、Tリンパ球の調節機能に関する細胞表面分子（例えば、共刺激（例えばCD28）、細胞活性化（例えばCD40リガンド）、細胞死（例えばFasリガンド））を取り込むことができる。

10

【0116】

#### Tリンパ球の増殖、分化、アポトーシスの調節

図12は、本発明の一実施態様に従い、サイトカインの結合と細胞-細胞相互作用を、Tリンパ球の増殖、分化、死と結びつける効果ダイヤグラムの一部に関する一例である。Tリンパ球の増殖と分化は、サイトカイン増殖因子、サイトカイン阻害因子、共刺激によって変化する。T細胞の死は、サイトカイン増殖因子（例えばIL-2、IL-4）の濃度が不十分であることによって、あるいは活性化誘導細胞死（AICD）によって変化する。AICDは、活性化されたT細胞の表面にある死受容体（例えばFas）と結合することによって起こる。

20

【0117】

図13は、本発明の一実施態様に従い、図12の効果ダイヤグラムに、LN pe2増殖関数を計算するのに用いる方程式を重ねて示したものである。この図13からわかるように、この関数を表わす方程式には、サイトカインの効果、共刺激分子の効果、細胞周期の時間、細胞がpe2状態から次の状態に変化する速度が組み込まれている。

【0118】

#### T細胞の移動

エフェクターTリンパ球群の一部は、LNから離れる。移動するTリンパ球の一部は末梢組織に入り、そこで調節され、他の細胞群に影響を与えることができる。末梢組織へのTリンパ球の流入は、いくつかの接着分子の内皮における発現と、走化性メディエータの濃度勾配とによって制御される。サイトカインは、いくつかの接着分子が内皮細胞で発現するのを誘導する。そのような接着分子として、P-セレクチン、E-セレクチン、血管細胞接着分子-1（VCAM-1）、細胞間接着分子-1（ICAM-1）などが挙げられる。走化性メディエータは、末梢組織におけるいくつかのタイプの細胞によって産生される。そのようなメディエータとしては、例えばIL-8、IL-16、MIP-1 $\alpha$ 、胸腺と活性調節されたケモカイン（TARC）、RANTESなどが挙げられる。走化性メディエータは、Th1細胞とTh2細胞が異なる組み合わせの受容体を発現するとき、末梢組織に入るTh1細胞とTh2細胞に異なる影響を与える可能性がある。図14は、Th1細胞とTh2細胞の移動が走化性メディエータと接着分子によって変化する様子を示す効果ダイヤグラムである。

30

【0119】

#### Th1/Th2偏向度の創発的調節

Th1/Th2偏向度は、抗原の投与量の影響を受ける可能性があることがわかっている。例えば中程度のレベルの抗原によってTh1の応答が起こるのに対し、Th2の応答は高レベルの抗原によって起こる（Hosken他、J. Exp. Med.、第182巻、1579～1584ページ、1995年）。共刺激および細胞間接着の増加とこのような傾向を結びつけた同様のデータが存在している。

40

【0120】

本発明の一実施態様では、抗原のレベルをいろいろと変えたときにナイーブ細胞がTh1またはTh2の子孫を生み出すシグナル伝達はコンピュータ・モデルに明示的には組み込まれていない。しかしこの傾向は、活性化後にTh1細胞とTh2細胞が増殖してアポトーシスを

50

起こす速度が異なるために観察可能である。例えば図15は本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、初代培養後のTh1細胞とTh2細胞を抗原の投与量の関数として示してある。この図15からわかるように、Th1細胞の数は抗原の投与量が増えると減少するのに対し、Th2細胞の数は抗原の投与量が増えると増加する。

#### 【0121】

別の実施態様では、共刺激のレベルと細胞間接着は、コンピュータ・モデルが同様の結果を出力するのであれば変えることができる。したがってこれら因子が変化したときにTh1/Th2偏向度がこのようなシフトするのを観察するのに明示的なシグナル伝達は必要なく、明示的なシグナル伝達は、T細胞群の動力学によって非常に強化される可能性がある。公開されているデータによると、抗原のレベルが変化すると、さまざまな実験条件のもとでTリンパ球の偏向がさまざまな結果になる可能性がある。

10

#### 【0122】

図16は、本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、抗原の投与量を比較的少なくしたインビトロでの初代培養の間にTh1細胞とTh2細胞の数がどのように変化するかシミュレーション結果を示している。図からわかる応答は、最終的にTh1表現型が優勢になることと、初期に細胞群が増加する間はTh2細胞が優勢になることである。図17からわかるように、抗原の投与量が少なくなるにつれ、このような応答の表現型の逆転が、時間的に遅くなって起こるようになる。細胞数の測定をいつ行なうかによるが、抗原を十分に低レベルにすると明らかなTh2の応答が観察されよう。

#### 【0123】

モデルの要素開発の具体例：末梢組織への樹状細胞前駆体のリクルート

以下の説明から、上記の数学的モデルの要素を開発することのできる方法の一例が提供される。すでに説明したように、生理系のさまざまな要素は、効果ダイアグラムに示した要素によって表現される。これらの要素は、状態ノードおよび機能ノードによって示される。これらのノードは、矢印と変更因子でもって生理系の要素を規定する数学的関係を表現する。一般に、これら数学的関係は、関係する生理学的要素に関して公開された情報、あるいは私的に生成した情報の助けを借りて開発される。ここでは、一例として、DC前駆体を末梢組織にリクルートするモジュール・ダイアグラムの裏にある数学的関係の開発について説明することにする。

20

#### 【0124】

図18は、DC前駆体を末梢組織（肺）にリクルートするための効果ダイアグラムの一例である。見やすくするため、この効果ダイアグラムは、付録AのページA-2に示したDC機能に関する効果ダイアグラムの簡易版になっている。この単純化した数学的モデルの主な目的は、血液中に存在するミエロイド系肺DC前駆体群が、ヒトの肺に存在する組織DC群のホメオスタティックな応答と炎症応答に対してどのように寄与しているかを計算することである。付録AのページA-2に示したより詳細な数学的モデルにも、DC群と肺のDCを表わす追加の状態に対して追加メタデータが及ぼす効果が含まれている。

30

#### 【0125】

図18からわかるように、肺のDC群が炎症性刺激に応答すると、3つの細胞群（すなわちノード1800、血液のDC（BDC）；ノード1802、血液の単球（BMo）；ノード1804、肺のDC（LDC））が互いに調節された状態で移動することにより、その細胞群が維持されたり増殖したりする。以下の説明は、公開されている適切な情報に基づき、これら生理学的要素の裏にある数学的関係を求めることに関する。ここでは説明しないが、DCのリクルートとDC群の動力学に関するこれ以外の制御も、同様にして公開されている情報から求めることができる。

40

#### 【0126】

哺乳類の肺では、DCは、大気-肺表面のインターフェイスで抗原を捕獲して処理する役割と関係するネットワークを肺の表面に形成する。LDCの合計数は、肺が抗原に曝露されたときにダイナミックに変化する。肺がウイルス粒子、細菌、アレルゲンに曝露されるとLDCの密度が一時的に3.5倍まで増加することが知られている（McWilliam, A.S.他、J. Ex

50

p. Med., 第179巻、1331~1336ページ、1994年；Jahnsen, F.L.他、Thorax、第56巻、823~826ページ、2001年）。このような動力学を表現するため、LDC前駆体群と、肺組織への細胞流入を支配しているプロセスと、LDCの数をモデル化した。

【0127】

DCのリクルートとそのことに関する細胞群の動力学は、基本的な工学的原理（例えば種の保存）を利用して、対になった一連の常微分方程式として定量的に表現することができる（Bird, R.B.他、『輸送現象』、第2版、2002年、ジョン・ワイリー社）。一般に、3種類の細胞群の動力学に関する関係は、以下の通りである。

BDCの変化速度 = BDCの合成速度 - BDCが肺とそれ以外の組織画分に移動する速度

BMoの変化速度 = BMoの合成速度 - BMoが肺とそれ以外の組織画分に移動する速度

LDCの変化速度 = BMoのリクルートメント速度 + BDCのリクルートメント速度 - LDCがリンパ節に移動する速度

10

【0128】

これら3つの細胞群は、それぞれの細胞群全体のサイズで規格化する。すると細胞群の変化速度を以下の式で表現することができる。

【数15】

$$\frac{d\overline{BDC}}{dt} = \frac{BDC_{SYN}}{BDC_{TOT}} - k_I \cdot AM_L(t) \cdot \delta \cdot \overline{BDC} - k_I \cdot AM_O \cdot \overline{BDC} \quad (1)$$

20

$$\frac{d\overline{BMo}}{dt} = \frac{BMo_{SYN}}{BMo_{TOT}} - k_I \cdot AM_L(t) \cdot \beta \cdot \overline{BMo} - k_I \cdot AM'_O \cdot \overline{BMo} \quad (2)$$

$$\frac{d\overline{LDC}}{dt} = k_I \cdot AM_L(t) \cdot \left( \frac{BDC_{TOT}}{LDC_{TOT}} \cdot \delta \cdot \overline{BDC} + \frac{BMo_{TOT}}{LDC_{TOT}} \cdot \beta \cdot \overline{BMo} \right) - k_M \cdot \overline{LDC} \quad (3)$$

30

ただし

$AM_L(t)$  = リクルートメントを容易にする肺内の時間依存性内皮リガンド（部位数）

$AM_O$  = BDCのリクルートメントを容易にする他の組織内の内皮リガンド（部位数）

$AM'_O$  = BMoのリクルートメントを容易にする他の組織内の内皮リガンド（部位数）

= 内皮リガンドの発現に対する血液の単球の感受性

= 内皮リガンドの発現に対する血液の樹状細胞の感受性

BDC = 血液の樹状細胞を規格化した値（細胞数 / 全細胞数）

BMo = 血液の単球を規格化した値（細胞数 / 全細胞数）

LDC = 肺の樹状細胞を規格化した値（細胞数 / 全細胞数）

$BDC_{SYN}$  = 血液の樹状細胞の合成速度（細胞数 / 時間）

40

$BDC_{TOT}$  = 血液の樹状細胞の合計数（全細胞数）

$BMo_{SYN}$  = 血液の単球の合成速度（細胞数 / 時間）

$BMo_{TOT}$  = 血液の単球の合計数（全細胞数）

$LDC_{TOT}$  = 肺の樹状細胞の合計数（全細胞数）

$k_I$  = 流入速度定数（1 / 部位数・時間）

$k_M$  = 成熟速度定数（1 / 時間）である。

【0129】

方程式（1）と（2）は、BDC群とBMo群が合成速度と組織画分への損失によって制御されるとききの動的状態を規定している。方程式（3）は、LDCが肺組織への流入と肺組織からの流出によって制御されるとききの動的状態を規定している。方程式（3）の右辺にある最初

50

の2つの項は、BMoが組織画分にリクルートされるとそのBMoがLDCになることを意味する。本発明の一実施態様では、肺において単球が分化して他のタイプの細胞（例えばマクロファージ）になる別の経路は表現していない。LDCの成熟速度と肺画分からのLDCの流出速度は、方程式（3）の右辺にある第3項である。このLDCの成熟速度は、成熟したLDCがリンパ系へ、そして最終的にはリンパ節へと移動することを表わしている。この項には、LDCを除去する別の経路（例えばアポトーシス）も含まれる。

【0130】

このような計算を行なって得られる数値出力により、任意の時刻におけるLDC、BDC、BMoの相対密度が決まる。するとこれら変数の値を、モデルの範囲で、抗原の取り込み、抗原の提示、他のDC活性と関係づけることができる。

10

【0131】

肺の内皮接着分子の発現は、肺の炎症状態に依存する。要するに、他の組織における内皮接着分子の発現が肺の炎症応答の影響を受けることはない。したがって他の組織へのリクルートの動力学は無視することができる。

【0132】

パラメータ $AM'_o$ 、 $k_1$ 、 $k_M$ は、BDC群とBmo群に関して定常状態近似を用い、さらに細胞転換速度をすべて同じにする場合には、消すことができる。すると方程式（1）～（3）は、以下のように表記できる。

【数16】

20

$$\frac{d\overline{BDC}}{dt} = \frac{BDC_{SYN}}{BDC_{TOT}} \left( 1 - \frac{\delta \cdot AM_L(t) + AM_o}{\delta \cdot AM_L(t=0) + AM_o} \cdot \overline{BDC} \right) \quad (4)$$

$$\frac{d\overline{BMo}}{dt} = \frac{BMo_{SYN}}{BMo_{TOT}} \left( 1 - \frac{\beta \cdot AM_L(t) + (\delta - \beta)AM_L(t=0) + AM_o}{\delta \cdot AM_L(t=0) + AM_o} \cdot \overline{BMo} \right) \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\overline{LDC}}{dt} = & \frac{AM_L(t)}{\delta \cdot AM_L(t=0) + AM_o} \cdot \left( \frac{BDC_{SYN}}{LDC_{TOT}} \cdot \delta \cdot \overline{BDC} + \frac{BMo_{SYN}}{LDC_{TOT}} \cdot \beta \cdot \overline{BMo} \right) \\ & - \frac{AM_L(t=0) \cdot (BDC_{SYN} \cdot \delta + BMo_{SYN} \cdot \beta)}{LDC_{TOT} \cdot (\delta \cdot AM_L(t=0) + AM_o)} \cdot \overline{LDC} \end{aligned} \quad (6)$$

30

【0133】

一般にパラメータ値は、ヒトでの適切な測定に基づいて決定することができる。しかしヒトでの具体的な動的測定結果が存在していない場合には、嚙歯類または他の研究からのデータを使用した。実験データが利用できないパラメータに関する値は、実験データと組み合わせたときにこれら常微分方程式の解のうちで、再現すべき適切な全体的な挙動を表わしている解を用いることによって推定できる。よくフィットしているかどうかを調べるのに、測定値の誤差を平方した値の和を用いた。

40

【0134】

実験的に決定したパラメータ

実験的に決定したパラメータは、値を実験データから直接同定できるパラメータ、または値が実験データに直接由来するパラメータである。これらパラメータを表1にまとめてあり、そのパラメータについて以下に説明する。

## 【表1】

表1. 実験的に決定したパラメータの値

パラメータ名	値
$BMo_{TOT}$	$2.8 \times 10^9$ 細胞
$BDC_{TOT}$	$9.744 \times 10^7$ 細胞

10

## 【0135】

血液の単球の全集合 ( $BMo_{TOT}$ ) と血液のDCの全集合 ( $BDC_{TOT}$ ) は、 $BMo$ の密度と $BDC$ の密度に関して公開されている推定値に基づくと、平均的なヒト (体重70kgで8%が血液 (Guyton, A.C. 『医学生理学の教科書』、第7版、1986年、W.B.ソーンダース社)、血液の密度は1g/ml) が血液を5.6リットル持つと仮定した場合、細胞数はそれぞれ  $2.8 \times 10^9$  個、 $9.744 \times 10^7$  個であった。 $BMo$ の密度に関して公開されている推定値は  $5.0 \times 10^8$  細胞/l であり (Rich, I.N.、『一次造血細胞中の単球とマクロファージ』、1999年、クルーヴァー・アカデミック出版)、 $BDC$ の密度は  $17.4 \pm 5.4 \times 10^6$  細胞/l である (Upham, J.W.他、Cytometry、第40巻、50~59ページ、2000年)。

20

## 【0136】

炎症性刺激を表わす駆動関数

ダイナミックな炎症刺激を反映する駆動関数  $AM_L(t)$  を用いて数学的モデルを作ることにより、肺組織にリクルートされる前駆体DC群の動的な変化と、炎症条件下におけるLDC群の動的な増加を方程式を用いて明らかにすることができる。 $AM_L(t)$ の決め方をここで説明する。血液細胞群が肺に急速にリクルートされることに基づくと、P-セレクチンは、発現に関する動的挙動としてリクルート開始能力が最も大きな接着分子である。P-セレクチンは、内皮細胞のヴァイベル-パラデ体に保管され、細胞表面において急速に何倍にも増加し、5~10分後に最大値に達するのが観察されている (例えば Tedesco, F.他、J. Exp. Med.、第185巻、1619~1627ページ、1997年)。表面のP-セレクチンはエンドサイトーシスによって30~60分以内に消失することが観察されている。さらに、P-セレクチンとE-セレクチンは、両方とも、似た動的挙動を示す炎症性メディエータによって転写を誘導することができ、ピークは刺激した約14時間後に現われる (Vestweber, D.とBlanks, J.E.、Physiol. Rev.、第79巻、181~213ページ、1999年)。これらの動的な特徴を理解するために駆動関数  $AM_L(t)$  を評価したところ、図19に示したような時間変化をした。時刻ゼロにおける  $AM_L(t)$  の値 ( $AM_L(t=0)$ ) は、0.05683部位に設定した (表2)。

30

## 【表2】

表2. 数学的モデルのための推定パラメータ値

パラメータ名	値
$AM_L(t=0)$	0.05683部位

40

## 【0137】

シミュレーションで決定したパラメータ

50

シミュレーションで決定したパラメータは、血液とLDCに含まれるDC前駆体に関して実験的に知られている挙動と実質的に一致するシミュレーション結果を生成するように値を選択したパラメータである。これらパラメータ値を選択する方法には、数学的モデルにおいて実験プロトコルを再現し、シミュレーション結果と実験結果の一致度に基づいてパラメータ値を最適化する操作が含まれる。シミュレーションで決定したパラメータを表3にまとめてあり、そのパラメータについて以下に説明する。

【表3】

表3. シミュレーションで決定したパラメータの値

パラメータ名	値
$BMo_{SYN}$	$2.526 \times 10^7$ 細胞/時間
$BDC_{SYN}$	$8.792 \times 10^5$ 細胞/時間
AMo	0.02632部位
$\beta$	1
$\delta$	43.07
$LDC_{TOT}$	$2.739 \times 10^7$ 細胞

10

20

【0138】

公開されている放射性標識の研究 (Whitelaw, D.M., Blood, 第28巻、455~464ページ、1966年) からのデータを用いてBMoの転換速度を評価したところ、76.8時間になった。この放射性標識の研究に関する実験データを図20に示してある。この半減期を用いた対応するシミュレーション結果も同時に示してある。BMoとBDCの両方が共通の前駆体群に由来するため、BDCの転換速度も76.8時間であると仮定した。

【0139】

方程式(1)で定常状態近似を利用するとともに、この転換速度を利用することにより、血液の単球の合成速度 ( $BMo_{SYN}$ ) の計算値が  $2.526 \times 10^7$  細胞/時間になった。方程式(2)で同じことを行なうと、血液のDCの合成速度 ( $BDC_{SYN}$ ) の計算値が  $8.792 \times 10^5$  細胞/時間になった。

30

【0140】

AMo、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $LDC_{TOT}$ の値は、LDCの定常状態の研究と炎症チャレンジの研究に関するデータから決定した (Upham, J.W.他、Am. J. Respir. Crit. Care Med., 第159巻、A854ページ、1999年; McWilliam, A.S.他、J. Exp. Med., 第179巻、1331~1336ページ、1994年; Holt, P.G.他、J. Immunol., 第153巻、256~261ページ、1994年)。シミュレーションで決定したパラメータの正確さは、数学的モデルが実験データをどの程度再現できるかで評価した。パラメータの値を設定するのに用いたデータとしては、以下のものが挙げられる。Uphamらは、抗原によるチャレンジから3時間後にBDCとBMoがそれぞれ約37%と約5%低下することを報告している。24時間後には、BDCのレベルがチャレンジ前のレベルの78%に回復したのに対し、BMoのレベルは正常レベルに回復した。McWilliamらは、炎症刺激を導入してから1時間以内にLDCの数がピークに達し、ベースライン値の3.5倍になることを観察した。Holtらは、骨髄に照射を行なった後にLDC群が減少することを明らかにした。

40

【0141】

図21は、Holtらの実験プロトコルを真似たシミュレーション・プロトコルにした場合に表1~3に示したBDCとBMoの値と方程式4~6を用いると、LDCの値がHoltらの実験結果と一致することを示している。図22では、血液群と組織群の両方に関するシミュレーション結

50

果が、Uphamらの実験データおよびMcWilliamらの実験データと実質的に一致している。これらの結果は、さまざまな実験条件に対するLDC群のダイナミックな応答に関する他の測定結果とも実質的に一致している (Ingulli, E.他、J. Exp. Med.、第185巻、2133~2141ページ、1997年; Lambrecht, B.N.他、Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.、第20巻、1165~1174ページ、1999年; Stumbles, P.A.他、J. Immunol.、第167巻、228~234ページ、2001年)。

#### 【0142】

##### 数学的モデル化の有益な結果

すぐ上で説明したようにDCのリクルートに関して数学的モデルを作ることにより、生物学のこの分野に関する見通しのよい結果が得られた。Uphamらは、抗原によるチャレンジの3時間後にBDCの密度が37%低下するのに対し、BMoの密度は5%低下することを明らかにした。この実験データをモデルを用いて再現するとき、チャレンジ後の組織のDC群の20%がBDCで説明できることもわかった。したがってBDCは血液中の全DC前駆体(すなわちBDC+BMo)のほんの約3.4%でしかないが、肺組織群ではより大きな割合を占めている。BDCをより多くリクルートすることによって起こる結果には深い意味がある可能性がある。BDCとBMoは、抗原処理と抗原提示を行なう能力が異なっている(Caux, C.他、Blood、第90巻、1458~1470ページ、1997年; Garrett, W.S.他、Cell、第102巻、325~334ページ、2000年; Sallusto, F.とLanzavecchia, A.、J. Exp. Med.、第179巻、1109~1118ページ、1994年; Yang, D.他、J. Immunol.、第165巻、2694~2702ページ、2000年)。したがって一方のタイプの細胞が他方のタイプの細胞よりも多くリクルートされると、Tリンパ球に対する抗原提示に劇的な影響が及ぶ可能性がある。

10

20

#### 【0143】

別の役に立つ観察結果は、抗原によるチャレンジ後のDC前駆体の動力学と組織DC群の応答から、公知の接着分子の中でP-セレクトインがリクルートに関する最大の媒介役らしいことが示唆されるというものである。というのもP-セレクトインは、刺激を受けると内皮細胞の表面に素早く移動できるからである(Tedesco, F.他、J. Exp. Med.、第185巻、1619~1627ページ、1997年)。

#### 【0144】

DC前駆体が末梢組織にリクルートされることに関するこのモデルから一般にわかるように、効果ダイヤグラムにおいて状態ノードと機能ノードならびにこれらを接続する矢印と変更因子で示される要素は、生理系の要素を規定する数学的関係を表わしている。数学的関係は、関係する生理学的要素に関する適切な公開情報の助けを借りて開発することができる。言い換えるならば、効果ダイヤグラムは、モデルにおいて表現される数学的関係のタイプを示す。公開情報は、効果ダイヤグラムの構造に合った形式にすることができる。このようにして、モデルの構造を開発することができる。

30

#### 【0145】

##### 適応免疫応答の生物学的属性のシミュレーション

以下の説明では、数学的モデルの数値積分または解析的積分によって得ることができる生物学的属性の性質について記載する。また、定性的または定量的に異なる適応免疫応答に対応する生物学的属性のシミュレーション結果を得るためにモデルに対して行なうことのできる変更についても明らかにする。

40

#### 【0146】

数学的モデルには、特定のタイプの適応免疫応答を表わすために選択した一連のベースライン・パラメータが備わっている。一実施態様では、ベースライン・パラメータは、生物学的属性のシミュレーション結果が、アレルギー性刺激に対する確立した免疫応答の生物学的属性と実質的に一致するように選択する。モデルのパラメータを変更し、応答のいろいろな現われ方(例えば大量の抗原への曝露に対する急性応答、あるいは低レベルの抗原に対する低レベルの慢性応答、あるいは抗原なしの不活発な応答)を表現できるようにすることが可能である。

#### 【0147】

50

モデルのパラメータを変化させて、関与する生物学的プロセスが生物学的状態に対して及ぼすさまざまな寄与を表現することもできる。生物学的プロセスへの寄与を変化させると、さまざまな生物学的属性のシミュレーション結果が得られ、パラメータを変化させると出力にどのように影響するかを調べることが可能になる。例えばモデルの適切なパラメータを変化させて生物活性のあるIL-12がDCから産生されることを促進すると、Th1が偏向する状態に向かい、その結果としてTリンパ球群に課される変化を調べることが可能になる。

#### 【0148】

モデルは、正常な生理系または病気になった生理系（例えばアレルギー性喘息）を生成させるための他の要素と組み合わせることにより、その系の状態に対する免疫応答の寄与、または疾患状態の間での疾患の進行に対する免疫応答の寄与を表現することができる。モデルは、免疫応答のさまざまな段階（すなわち所定の抗原に対する一次曝露または二次曝露や、異なるレベルの抗原に対する曝露）を表現することもできる。モデルにおいてこのような変化を発生させる1つの手段には、以前に特定の値に固定してある1つ以上の生物学的変数を、以前に含まれていたいくつかの生物学的プロセスまたは新しいいくつかの生物学的プロセスに依存する、時間変化する生物学的変数と置き換える操作を含めることができる。例えば一実施態様では、APCを低レベルの慢性抗原刺激に曝露する。低レベルの抗原に曝露すると、末梢組織においてベースとなるレベルの何らかの炎症が生じ、低レベルの慢性免疫応答が維持される。免疫応答を変化させて例えば急性応答が含まれるようにするには、固定したパラメータ（例えば抗原のレベル）を、時間の直接的な関数で、あるいは他の生物学的変数（すなわち生物学的プロセス）の代数関数で、あるいは常微分方程式などのダイナミカル・システムの方程式で置き換える操作を含めることができる。免疫応答を変化させる別の方法として、新しいプロセス（例えば、ウイルス性または細菌性の病原体への曝露、NK細胞や好中球の流入と動力学）を追加し、APCの挙動をこれらプロセスによって変えられるようにする操作を含む方法がある。

#### 【0149】

一実施態様では、アレルゲンに曝露されることによって肺末梢組織が穏やかなアレルギー性喘息になっていることを示す以前に固定した値を、時間の直接的な関数で、あるいは他の生物学的変数の関数で置き換え、アレルギー性喘息の症状に対してアレルギー性刺激の季節変動が及ぼす効果を表わせるようにする。慢性の炎症にかかった肺の急性悪化を表現するモデルを用いると、例えば急性の悪化や慢性の炎症における適応免疫応答の役割を研究したり、治療による変化を通じてAPCそのものまたは末梢組織環境に対する適応免疫応答の性質を変化させる方法を研究したりすることができる。

#### 【0150】

##### モデルの較正

モデルの較正とは、数学的モデルにおいて表現されている生物学的変数、生物学的プロセス、生物学的状態に対応する定量的または定性的な実験的観察結果に基づいてパラメータの値を評価することを意味する。パラメータの値は、モデルの較正プロセスにおいて、文献から得られたインビトロのデータとインビボのデータに基づいて評価する。このようにして評価したパラメータの値を用いると、数学的モデルのモジュールは、適応免疫応答の具体的な側面に焦点を当てた実験的研究と実質的に一致した挙動を示す。例えばモデルは、DCが末梢組織にリクルートされることに関与する細胞のタイミングと数や、抗原の負荷をさまざまに変えたときのAPCに対するさまざまなTリンパ球群の応答を再現することができる。「モデル要素開発の具体例：末梢組織への樹状細胞前駆体のリクルート」のセクションに示したように、DCのリクルートは、血液のデータおよび末梢組織のデータの両方と一致している。系全体の適切な挙動を示す公開データを用いると、コンピュータ・モデルにおける残る自由度を較正することができる。

#### 【0151】

DCがリンパ節に移動する動力学を較正した具体例を図23と図24に示してある。図23からわかるように、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球との非生産性相互作用という状況では、シミュレーション

10

20

30

40

50

の結果が、2つの独立なグループによって公開文献に報告されている実験的測定結果と実質的に一致している (Ingulli他、J. Exp. Med.、第185巻、2133~2141ページ、1997年; Vermaelen他、J. Exp. Med.、第193巻、51~60ページ、2000年)。それに対してDCがCD4<sup>+</sup>T細胞と生産性相互作用をすると、図24からわかるようにわずかに異なった動力学になる。生産性相互作用によってCD4<sup>+</sup>Tリンパ球が活性化され、そのことによって抗原を提示するDCのアポトーシスが増加する。シミュレーションの結果は、公開されている実験結果 (Ingulli他、J. Exp. Med.、第185巻、2133~2141ページ、1997年) と一致しており、それを図24に示してある。

【0152】

APCでTリンパ球を刺激することにより、学術文献に報告された実験データも再現される。表4では、シミュレーションの結果を、さまざまなTリンパ球群が抗原と共刺激に応答して産生したサイトカインを測定したLondonらの研究と比較してある (London他、J. Immunol.、第164巻、265~272ページ、2000年)。モデルのパラメータは、Londonらが記載している実験プロトコル (記憶 (mem) Tリンパ球群とナイーブTリンパ球群の両方を2つのレベルの抗原 (Ag) と、APCが発現している共刺激分子とで刺激した) に合うように選択した。サイトカイン産生の動力学を測定した (表4)。場合によっては、いくつかのサイトカインが検出限界を超えておらず、観測されなかった (n. d.)。シミュレーションの結果は、数学的モデルにおけるナイーブT細胞群と記憶T細胞群の両方が、相対的なサイトカインの量とタイミングに関し、さまざまなレベルの抗原に適切に応答することを示している。Londonらのデータからわかるように、ナイーブTリンパ球と記憶Tリンパ球の応答の全体的な違いも、記憶Tリンパ球を刺激するのに必要な抗原がより少ないという認識と一致している。

【表4】

表4.

サイトカイン	T細胞の表現型と刺激	シミュレーションの結果		Londonら (2000年) の結果	
		規格化したピーク値	ピークの時間 (時間)	規格化したピーク値	ピークの時間 (時間)
IL-2	ナイーブ、低Ag	<0.001		n. d.	
IL-2	ナイーブ、高Ag	0.053	62	0.04	60
IL-2	記憶、低Ag	0.122	58	0.07	60
IL-2	記憶、高Ag	0.157	56	0.16	60
IL-4	ナイーブ (高と低)	<0.001		n. d.	
IL-4	記憶、低Ag	0.007	60	0.005	60
IL-4	記憶、高Ag	0.008	58	0.008	84
IFN- $\gamma$	ナイーブ (高と低)	<0.001		n. d.	
IFN- $\gamma$	記憶、低Ag	0.015	64	0.018	60
IFN- $\gamma$	記憶、高Ag	0.018	70	0.018	84

10

20

30

40

50

## 【0153】

数学的方程式の初期化と、コンピュータ・モデルの数値解

すでに述べたように、効果ダイアグラムによって一連の常微分方程式が決まるため、生物学的変数の初期値とモデルのパラメータ値が指定されると、標準的なアルゴリズムを利用して方程式をコンピュータで数値的に解くことができる。例えばWilliam H. Press他、『Cにおける数値的方法：科学計算の技法』、第2版（1993年1月）、ケンブリッジ大学出版を参照のこと。「モデル要素開発の具体例：末梢組織への樹状細胞前駆体のリクルート」のセクションに示したように、方程式を導き、初期条件を取得し、パラメータの値を一般文献から評価することができる。同様に、他の初期条件とパラメータ値を異なる条件下で評価し、それを用いて生物学的状態の時間変化をシミュレーションすることができる。

10

## 【0154】

一実施態様では、コンピュータが実行可能なソフトウェア・コードにより、シミュレーション実験条件のもとで、モデルの数学的方程式を数値的に解く。例えば実験期間と生物学的変数に関する以下の初期条件を指定することにより、インビトロ実験のシミュレーションを行なうことができよう。すなわち初期条件として、DCの密度、DCの状態、Tリンパ球の密度、Tリンパ球群の状態（例えばナイーブCD4<sup>+</sup>Tリンパ球、休止期のTh1リンパ球、休止期のTh2リンパ球）、抗原の量、サイトカイン環境（例えば内在性または外来性のIL-12、IFN- $\gamma$ 、IL-4）を指定する。数値解には、実験室で測定したときの細胞群とメディエータのレベル（例えばIL-2を発現するTh1リンパ球の数）がすべて含まれよう。さらに、数値解は、モデルに含まれるすべての生物学的変数について、実験期間全体を通じた完全な時間変化を生成させることができよう。

20

## 【0155】

さらに、コンピュータが実行可能なソフトウェア・コードにより、さまざまな刺激を受けた異なる患者のシミュレーションを行なうためのモデル方程式と、それに関係するパラメータの可視化と取り扱いが容易になる。例えば、「シミュレーション・モデルの範囲でオブジェクトとそのオブジェクトに関するパラメータの値を管理する方法」という名称のアメリカ合衆国特許第6,078,739号と、「シミュレーション・モデルの範囲でオブジェクト・パラメータにアクセスする方法」という名称のアメリカ合衆国特許第6,069,629号を参照のこと。なおこれら特許の内容は参考としてこの明細書に組み込まれているものとする。

30

## 【0156】

本発明の一実施態様では、本発明を利用してステロイド、 $\alpha$ -アゴニスト、ロイコトリエン・アンタゴニストなどの治療薬をモデル化することができる。したがってモデルを用いると、仮説を素早くテストし、薬剤の潜在的なターゲット、または治療戦略を調べることができる。例えば適切な組織のパラメータ・セットを変化させて治療がその組織に及ぼす影響を表現することにより、治療法を静的な方法でモデル化することができる。別の方法として、行なう治療をユーザーが例えば時間変化する（および/または周期的な）やり方で指定することにより、治療法を動的な方法でモデル化することもできる。そのためコンピュータ・モデルは、さまざまなタイプの治療薬（例えば抗サイトカイン抗体、アジュバント様メディエータ、ステロイド）の薬物動態の表現と、これら治療薬がさまざまなタイプの細胞とダイナミックなやり方でどのようにして相互作用できるかを取り込めるようになってきている。さらに、モデルを疾患モデルと統合するとき、さまざまなタイプの治療薬（例えば抗サイトカイン抗体、変形された抗体、アジュバント様メディエータ、ステロイド）の薬物動態の表現を取り込み、これら治療薬が末梢組織やリンパ系組織とどのようにして相互作用して臨床結果を生み出すかを評価できるようになっている。

40

## 【0157】

モデルの検証

モデルの挙動は、生物学的プロセスのシミュレーション結果を、これら生物学的プロセスの参照パターンと比較することによって検証する。このような検証方法を利用し、コンピュータ・モデルと解析モデルの両方に関する本発明の実施態様を検証することができる

50

。例えばコンピュータ・モデルの挙動を検証する1つの方法は、モデルの生物学的属性のシミュレーション結果を、適応免疫応答の個々の要素の参照パターンと比較することによって、あるいは適応免疫応答全体の参照パターンと比較することによって検証するというものである。別の方法は、適応免疫応答の数学的モデルを、適応免疫応答と相互作用する別の生物系のモデル（例えばアレルギー性喘息の肺のモデル、炎症性腸疾患（IBD）のモデル、マンスン住血吸虫感染のモデル）とリンクし、組み合わせたモデルのシミュレーション結果を組み合わせた系の参照パターンと比較することである。

【0158】

一実施態様では、適応免疫応答のモデルの検証は、そのモデルを機能が適応免疫応答に依存する末梢組織のモデルとリンクし、リンクされたモデルに関するシミュレーション結果を末梢組織の生物学的機能の参照パターンと比較することによって実行される。適応免疫応答のモデルを任意の数の他の要素と組み合わせ、健康な生理系または病気になった生理系を表現することもできよう。モデルの検証は、リンクされたモデルに関するシミュレーション結果を要素（要素としては、適応免疫応答に依存する組織または全器官が可能である）の参照パターンと比較することによって実行されよう。

10

【0159】

検証のために適応免疫応答を末梢組織のモデルとリンクするには、以下の方法を利用することができる。検証方法には、興味の対象となっている末梢組織の属性が特定の生物学的状態にあるモデルを作ることが含まれる。末梢組織に関し、いろいろなタイプの細胞の特性、細胞の異常、生理学的異常、化学的メディーエータ環境を適切にモデル化することができる。特に、末梢組織の構成要素が適応免疫応答系の細胞に及ぼす影響、あるいは逆に免疫細胞が末梢組織の構成要素に及ぼす影響を反映させるには、末梢組織のモデル化が必要である。一実施態様では、適応免疫応答のモデルを変更し、選択した末梢組織の特別な生物学的状態に関するAPCやリンパ球の性質を反映させることが可能である。免疫細胞同士の相互作用、免疫細胞と末梢組織の細胞または化学的メディーエータとの相互作用から、実験的に観察可能な参照パターンと比較できる生物学的属性のシミュレーションが得られる。コンピュータ・モデルを検証する方法は、2002年5月16日に出願番号第10/151,581号として出願された『コンピュータ・モデルを検証するための装置と方法』に記載されている。なおこの出願は、参考としてこの明細書に組み込まれているものとする。

20

【0160】

適応免疫応答は、多くの疾患（例えばアレルギー性喘息、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、ガン）と、すべての感染性疾患に関与する。他のモデルとリンクすることによる検証の一例として、アレルギー性喘息の疾患モデルに適応免疫応答モデルを組み込むことによって適応免疫応答モデルを検証することができる。慢性条件のもとでは、適応免疫応答モデルは、例えば喘息患者における既知の参照パターン（例えば、IgEのレベル上昇、マスト細胞の部分的分解、気道の過敏応答、Th2適応免疫応答に関するサイトカインのレベル上昇）を生成するための適切な刺激を提供することができる。このモデルは、抗原の大量投与に対する患者の応答（例えば妥協した気道機能や、気道における細胞と化学的メディーエータのレベル上昇）の適切な参照パターンを再現することもできる。

30

【0161】

完全な疾患モデルに組み込んだとき、インビボまたはインビトロでの研究において測定されたモジュール特異的な参照パターンと一致することや、臨床結果の参照パターンと一致することは、コンピュータ・モデルの検証となる。適応免疫応答の数学的モデルは、生物学的属性に関して得られたシミュレーション結果が、適応免疫応答の細胞モデルまたは動物一頭モデルから得られた対応する生物学的属性と実質的に一致している場合に、有効なモデルであると見なすことができる。適応免疫応答についてと、適応免疫応答に関する疾患についての理解が進むにつれ、モデルを検証するための応答を変えることができる。

40

【0162】

本発明のさまざまな実施態様をこれまで説明してきたが、これらは単なる例示であり、

50

本発明がこれら実施態様に限定されないことを理解しておく必要がある。したがって本発明の範囲は、上記のどの実施態様に限定されることもなく、添付の請求項とそれと同等な内容に従ってのみ規定されねばならない。

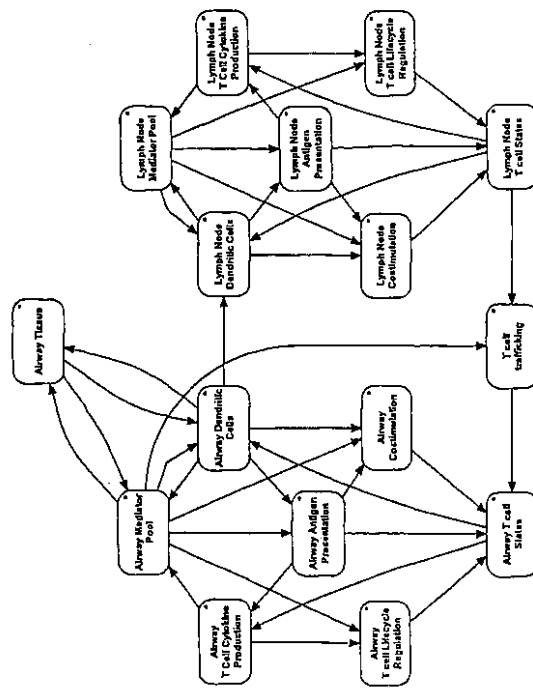
【0163】

実施態様に関する上記の説明は、当業者が本発明を実施できるようにするために提示してある。本発明を実施態様を参照して特に説明したが、当業者であれば、本発明の精神からはずれることなく形式や細部に対してさまざまな変更を施しうることが理解できよう。例えばコンピュータ・システムに関する1つの実施態様を上記に説明したが、他の実施態様も可能である。コンピュータ・システムに関するそのような実施態様は、例えばネットワーク型または分散型のコンピュータ・システムにすることができる。

10

【表5】

# Adaptive Immune Response Summary Diagram



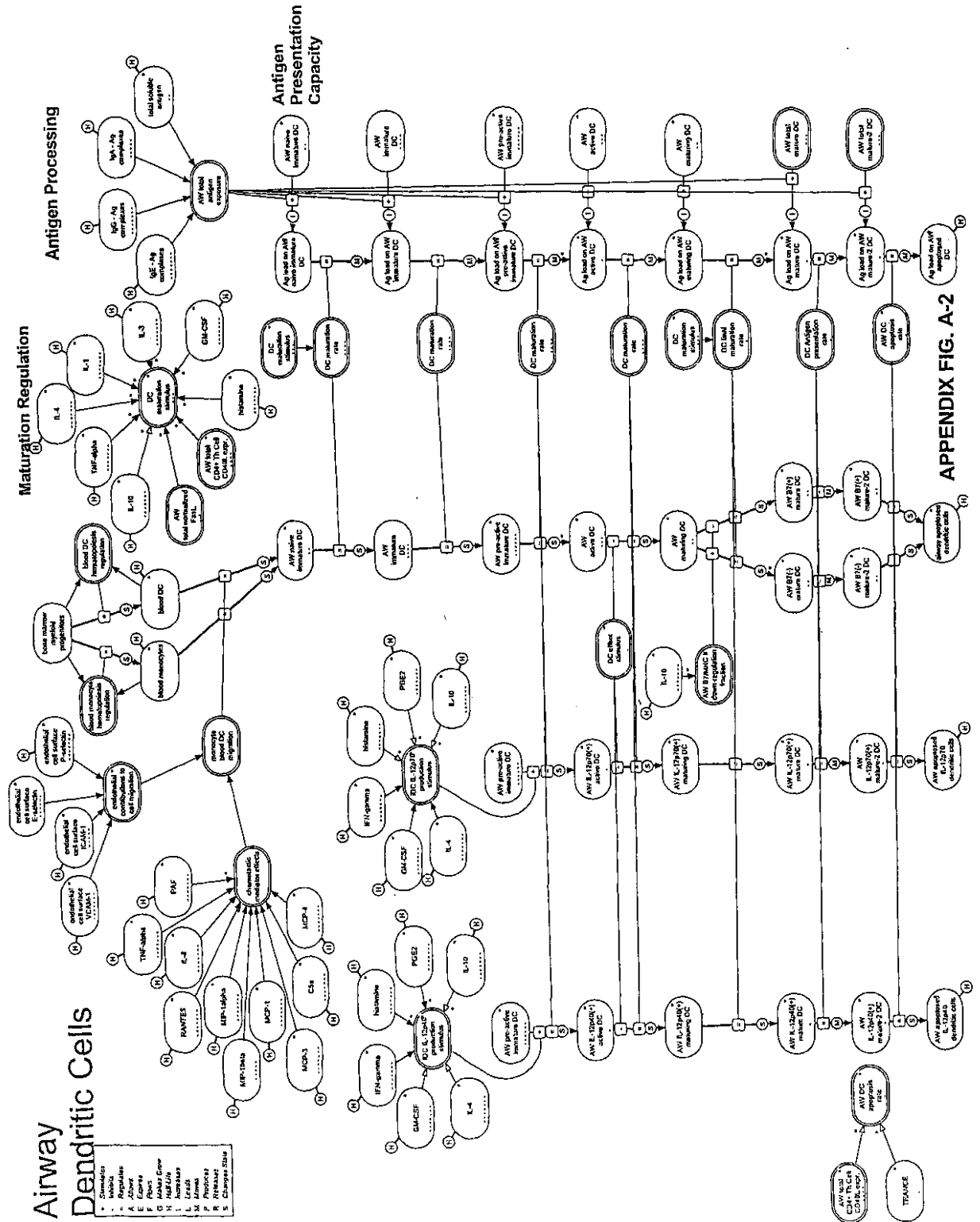
APPENDIX FIG. A-1

20

30

40

【表 6】

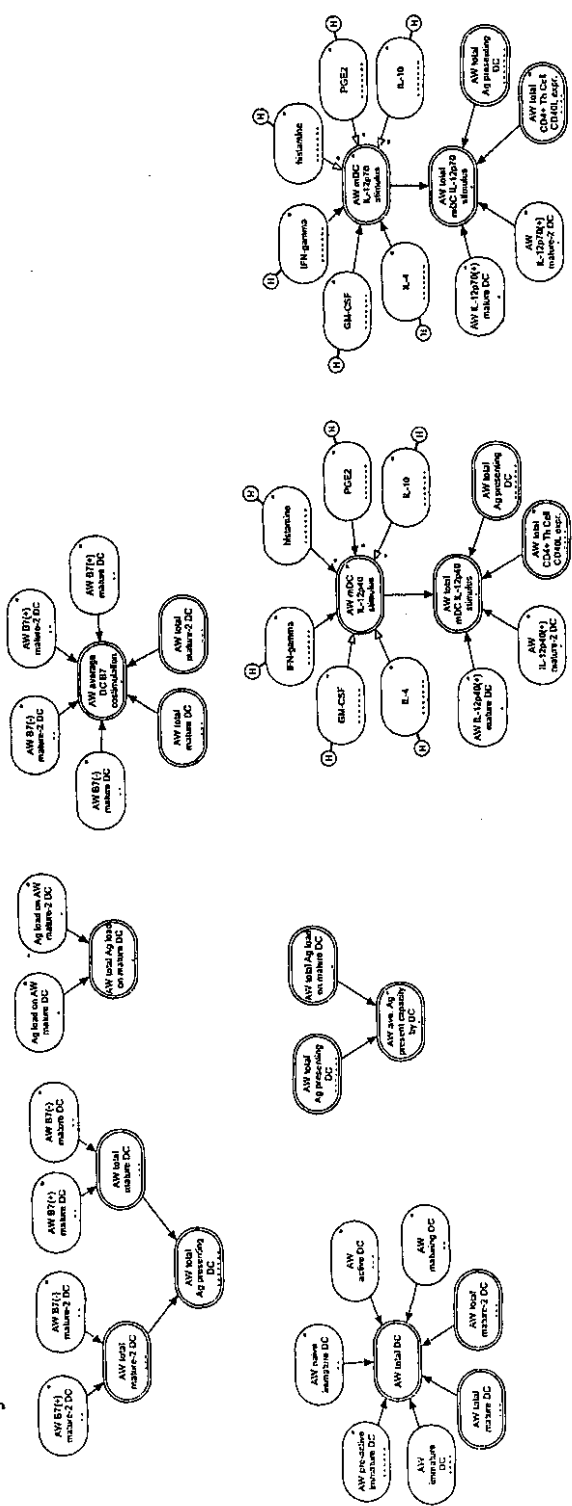


10  
20  
30  
40

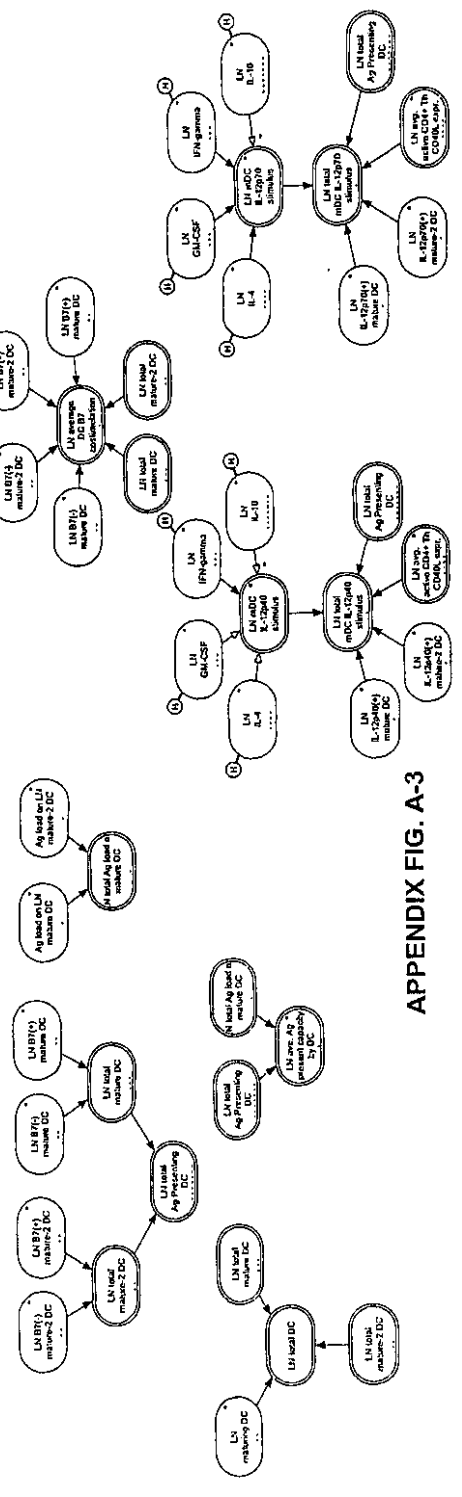
APPENDIX FIG. A-2

【表 7】

### Dendritic Cell States and Properties Airway Dendritic Cells



### Lymph Node Dendritic Cells



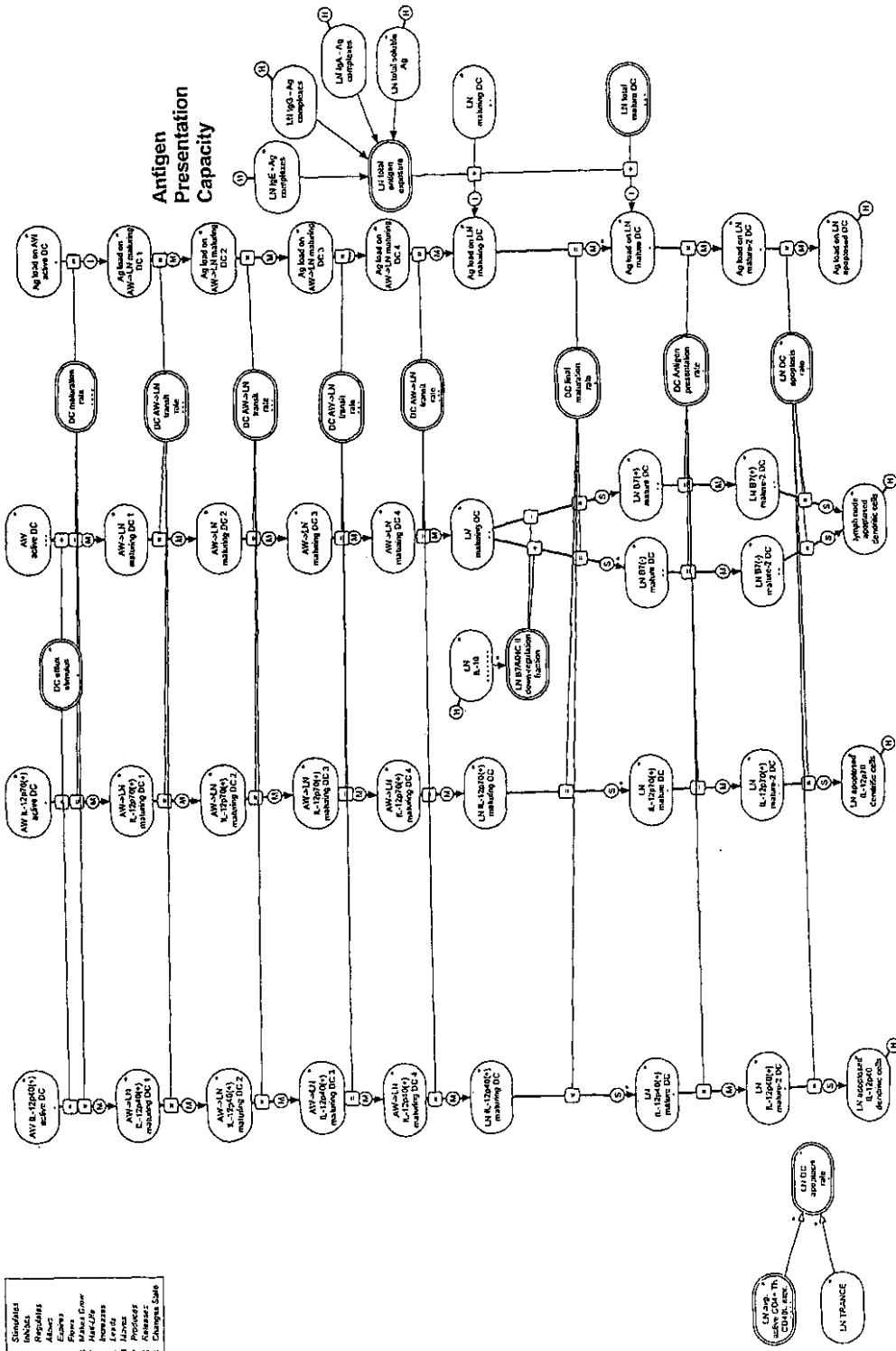
APPENDIX FIG. A-3

【表 8】

Lymph Node Dendritic Cells

- Cell types
- MHCs
- Peptides
- A. Abcys
- E. Ectoc
- G. Major Ectoc
- H. MHCIIp
- L. Ectoc
- M. Major
- P. Peptidep
- R. Peptidep
- S. Chaperone class

Population Dynamics



APPENDIX FIG. A-4

10

20

30

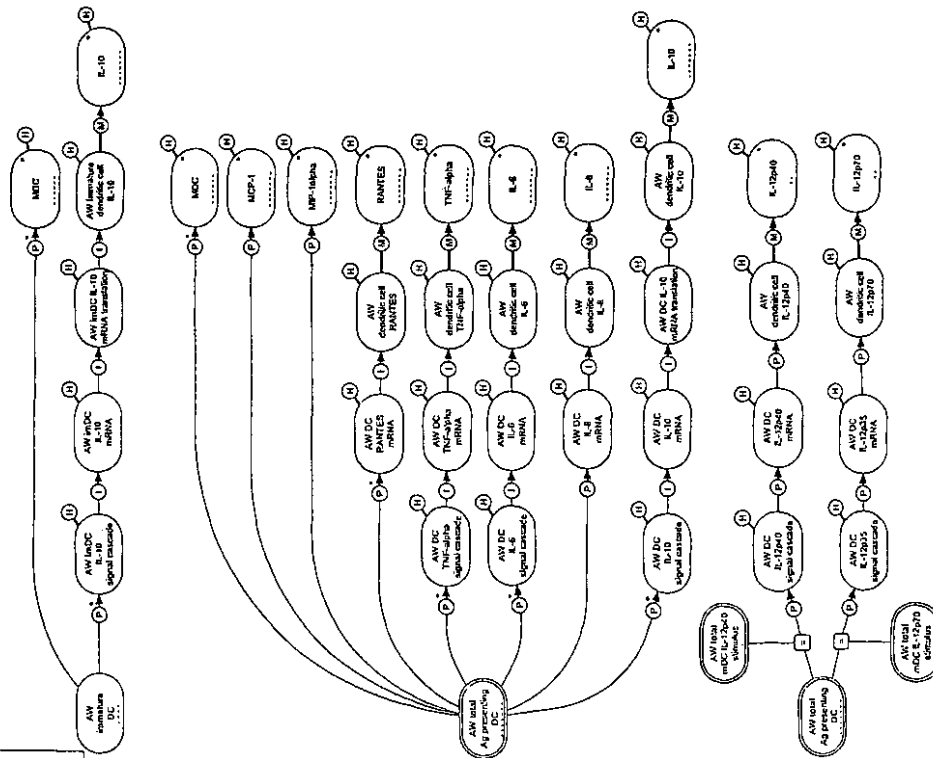
40

【表 9】

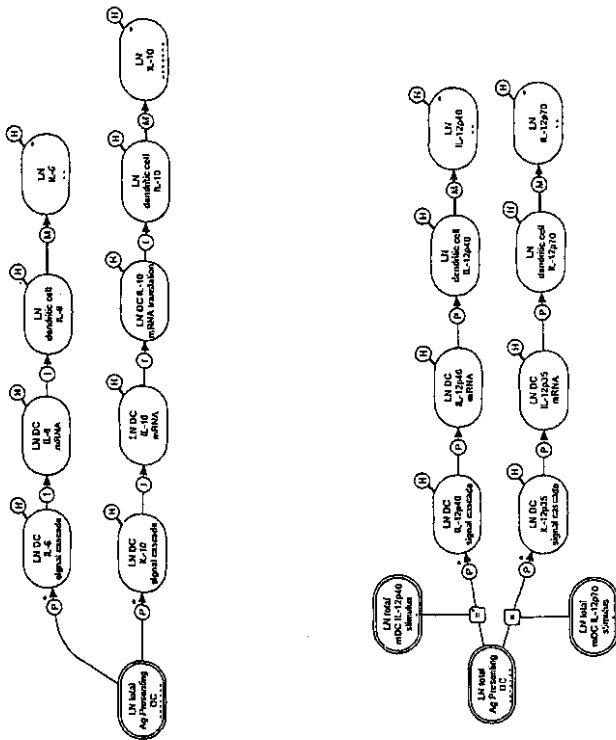
# Dendritic Cell Cytokine Production

- \* Stimulus
- A Inhibit
- F Activate
- Z Adhere
- G Express
- F Effort
- G Makes Sense
- H Migrate
- L Live
- M Move
- P Produce
- S Change Size

## Airway Dendritic Cells



## Lymph Node Dendritic Cells



APPENDIX FIG. A-5

10

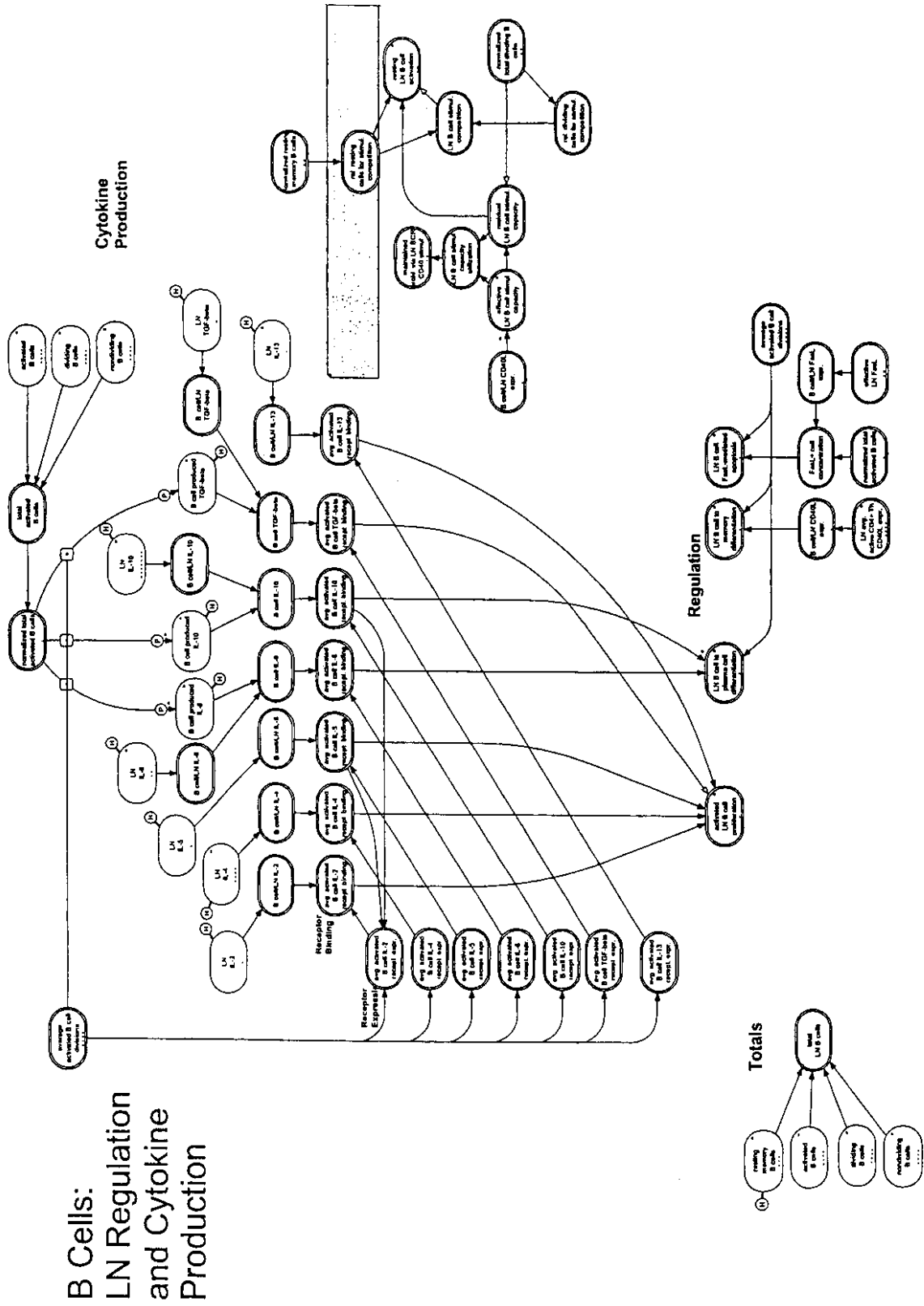
20

30

40



【表 1 1】



10

20

30

40

APPENDIX FIG. A-7





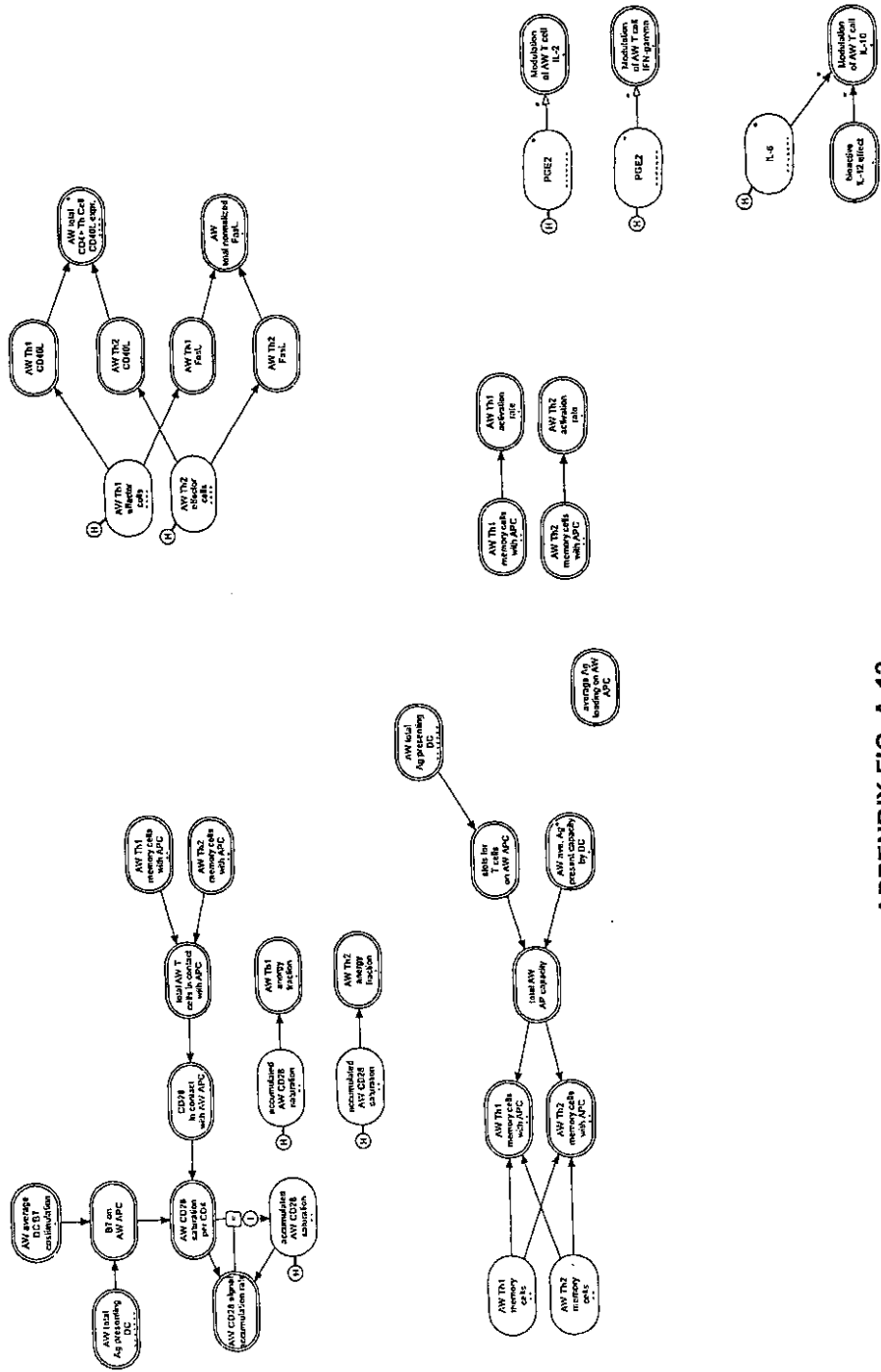




【表 16】

# Airway Antigen Presentation and Costimulation

- Indicators
- Regulators
- A Adenovirus
- E Epstein-Barr Virus
- G Gamma Herpesvirus 8
- H Histone
- I Interleukin
- J Jaws
- M Measles Virus
- P Polyoma Virus
- R Rotavirus
- S Coxsackie Virus



APPENDIX FIG. A-12

10

20

30

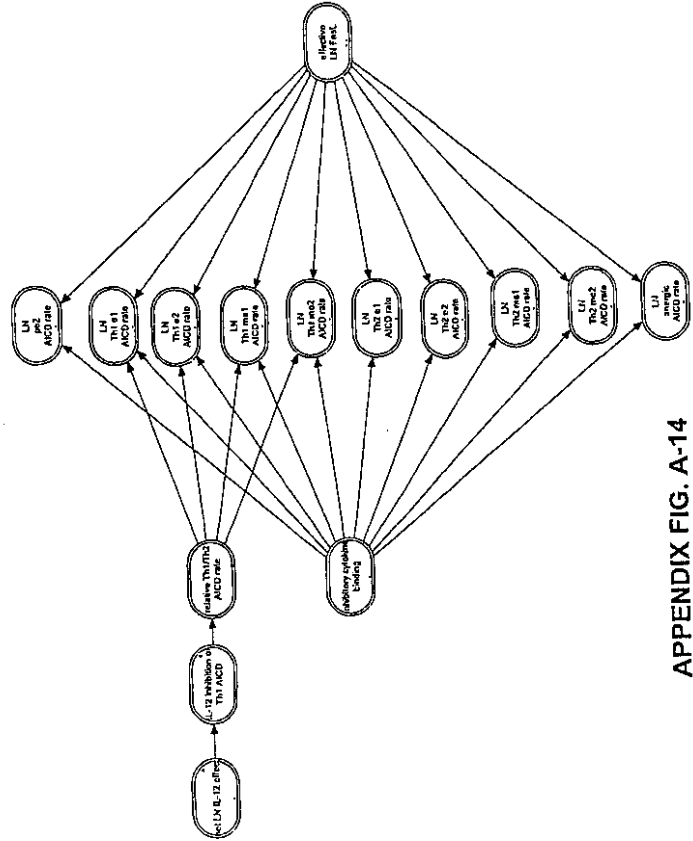
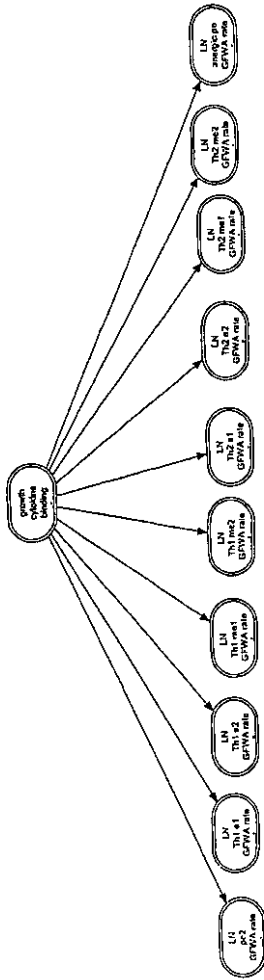
40



【表 18】

# Lymph Node CD4+ T cell Apoptosis

- Stimulates
- Inhibits
- Regulates
- K. Kills
- L. Lyses
- F. Fuses
- G. Makes Grow
- H. Makes Live
- L. Leads to
- M. Moves
- P. Produces
- W. Wins
- S. Changes State



APPENDIX FIG. A-14

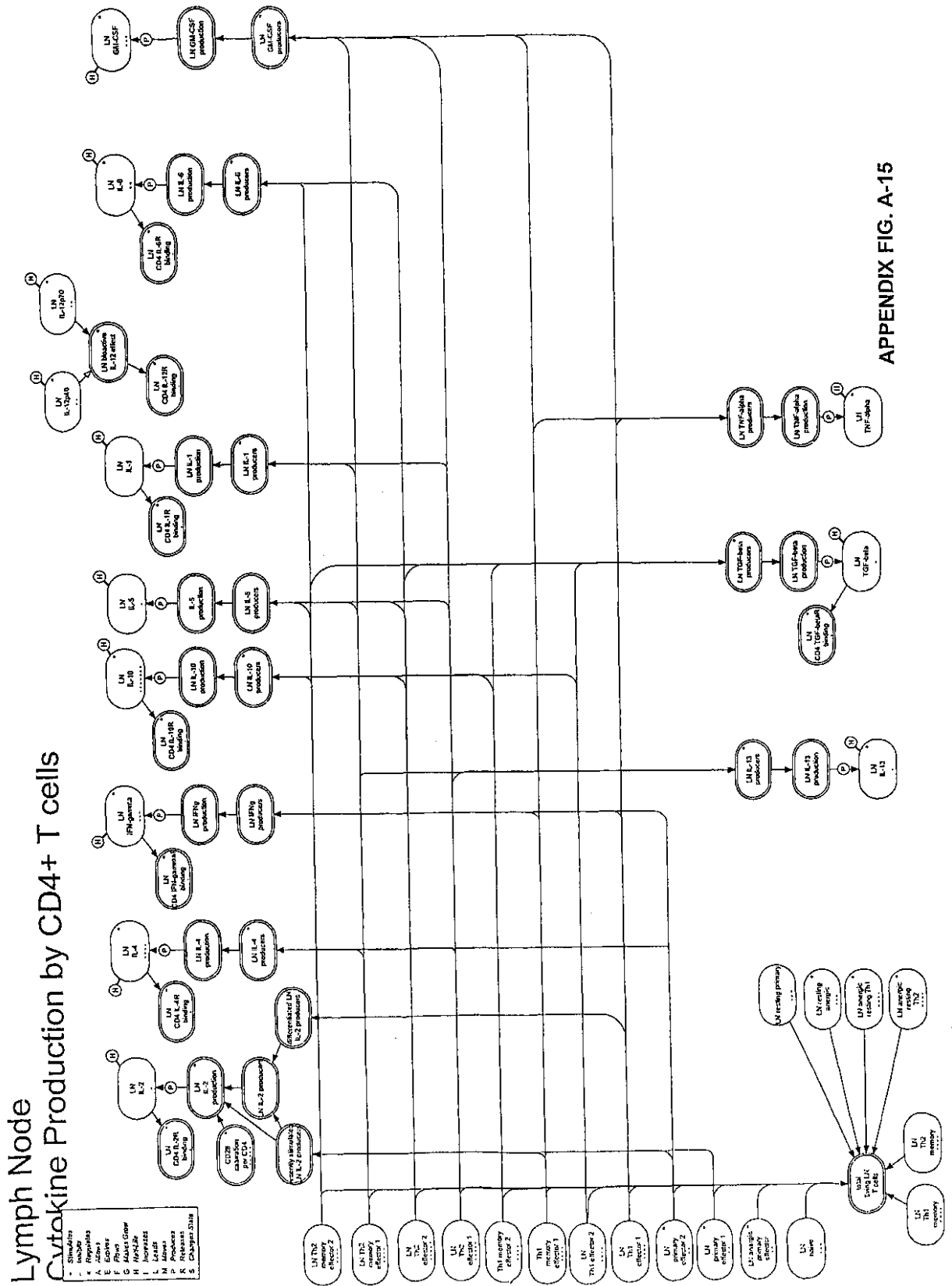
10

20

30

40

【表 19】



APPENDIX FIG. A-15

10

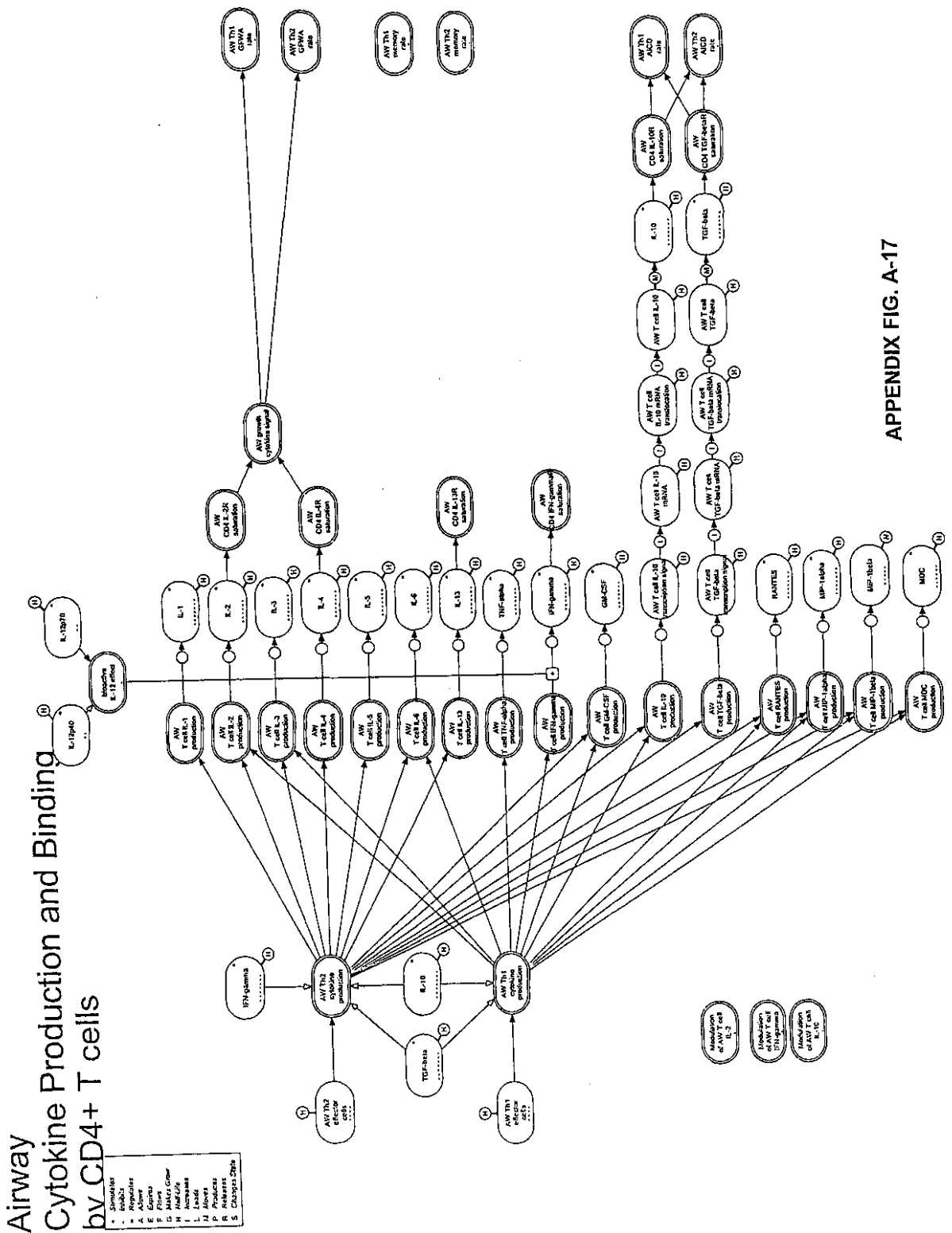
20

30

40



【表 2 1】



APPENDIX FIG. A-17

10  
20  
30  
40

【図面の簡単な説明】

【0164】

【図1】コンピュータ・システムの概略図である。本発明の方法を実行するためのソフトウェアをこのコンピュータ・システムの内部に収納すること、あるいはこのコンピュータ・システムの内部で実行することができる。

【図2】末梢組織の一例として気道を考えた場合の、本発明の一実施態様によるコンピュータ・モデルの要素とその相互接続を示す要約ダイアグラムである。

【図3】適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための本発明の一実施態様による方法についてのフローチャートである。

【図4】適応免疫応答のコンピュータ・モデルを開発するための本発明の一実施態様による方法についてのフローチャートである。

【図5A】血液から気道へと移動する樹状細胞(DC)前駆体と、成熟中の気道のDCの部分群を表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図5B】気道とリンパ節の間でのDCの部分群の移動と、リンパ節内のDCを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図6A】気道のDCの移動と成熟に関する生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図6B】リンパ節のDCの成熟と移動に関する生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図7A】気道のDCによる抗原提示に関する生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図7B】リンパ節のDCによる抗原提示に関する生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図8】気道とリンパ節のDCによるメディエータ産生の生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図9A】成熟中の気道のDCがIL-12ホモダイマーとIL-12ヘテロダイマーを産生する能力を明らかにする生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図9B】気道とリンパ節の間を移動するDCと、成熟中のリンパ節のDCがIL-12ホモダイマーとIL-12ヘテロダイマーを産生する能力を明らかにする生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図9C】図9Dと組み合わせさせて、成熟したDCにおけるIL-12ホモダイマーとIL-12ヘテロダイマーの産生能力の後期調節に関する生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図9D】図9Cと組み合わせさせて、成熟したDCにおけるIL-12ホモダイマーとIL-12ヘテロダイマーの産生能力の後期調節に関する生物学的プロセスを表わす、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一部を示している。

【図10】 $CD4^+$ Tリンパ球の状態の分類法を示す、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一例を示している。

【図11】 $CD4^+$ Tリンパ球によるサイトカインの産生を計算するための、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一例である。

【図12】サイトカインの結合と細胞-細胞相互作用を $CD4^+$ Tリンパ球の増殖、分化、アポトーシスと関係づけるための、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムの一例を示している。

【図13】本発明の一実施態様に従い、図12の効果ダイアグラムに、LN pe2増殖機能ノードに含まれる数学的計算の一例を追加した図である。

【図14】気道(AW)を末梢組織の一例とした場合について、Th1細胞とTh2細胞の移動がケモカインと接着分子によって変化する様子を示す、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムを示している。

【図15】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、インビトロでの初代培養のシミュレーションを行なった後のTh1細胞( )とTh2細胞( )の増殖状態を、抗原の投与量の関数として示してある。

【図16】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、抗原の投与量を比較的少なくしてインビトロでの初代培養のシミュレーションを行なっている間のTh1細胞の数(太線)とTh2細胞の数(細線)の変化を示している。

10

20

30

40

50

【図17】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、抗原の投与量を図16の場合よりも少なくしてインビトロでの初代培養のシミュレーションを行なっている間のTh1細胞の数（太線）とTh2細胞の数（細線）の変化を示している。

【図18】気道（AW）を末梢組織の一例とした場合について、DC前駆体群が血液から末梢組織にリクルートされる様子を示す、本発明の一実施態様による効果ダイアグラムである。

【図19】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、時刻ゼロにおいて抗原のチャレンジを受けた後の気道組織における接着分子発現の動力学に関するシミュレーション結果を示している。

【図20】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、血液の単球の動力学に関するシミュレーション結果（-）を、Whitelaw、1996年（ ）によって報告されている実験結果と比較して示している。

10

【図21】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、組織のDCの動力学に関するシミュレーション結果（-）を、Holt他、1994年（ ）によって報告されている実験結果と比較して示している。

【図22】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、時刻ゼロにおいて抗原のチャレンジを受けた後の血液の単球（-）、血液のDC（- -）、肺のDC（- · -）の応答に関する動力学を、Upham他、1999年（血液の単球=0；血液のDC=X）とMcWilliam他、1994年（肺のDC=+）によって報告されている実験結果と比較して示している。

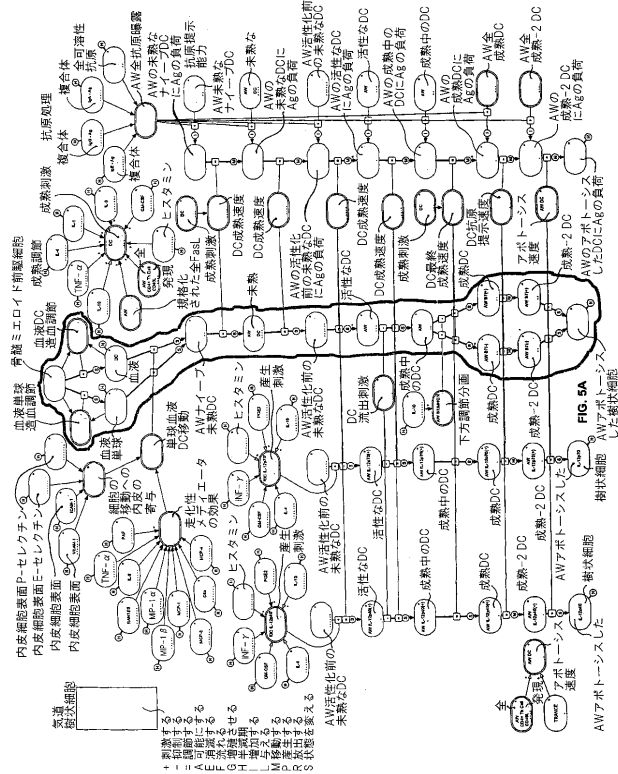
【図23】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、CD4+Tリンパ球（-）と非生産的相互作用をする状況においてDCがリンパ節に移動するときの動力学に関するシミュレーション結果（-）を、Inguilli他、1997年（ ）とVermaelen他、2001年（-）によって報告されている実験結果と比較して示してある。

20

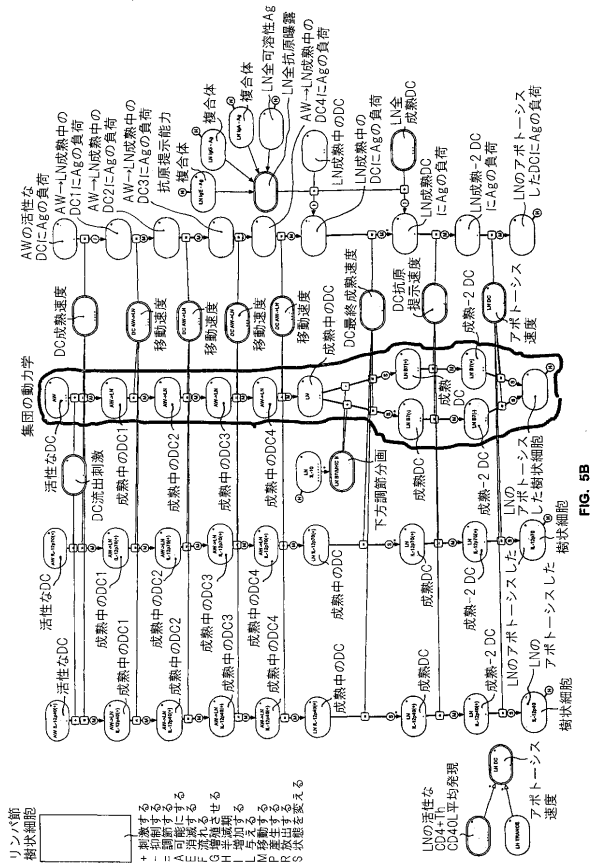
【図24】本発明の一実施態様によるモデルの出力であり、CD4+Tリンパ球（-）と生産的相互作用をする状況においてDCがリンパ節に移動するときの動力学に関するシミュレーション結果を、Inguilli他、1997年（ ）によって報告されている実験結果と比較して示してある。



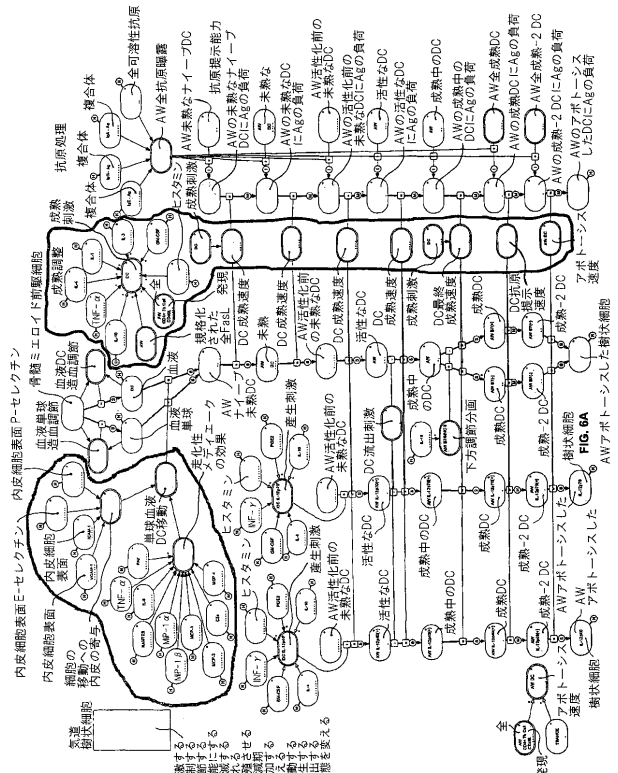
【 図 5 A 】



【 図 5 B 】



【 図 6 A 】



【 図 6 B 】

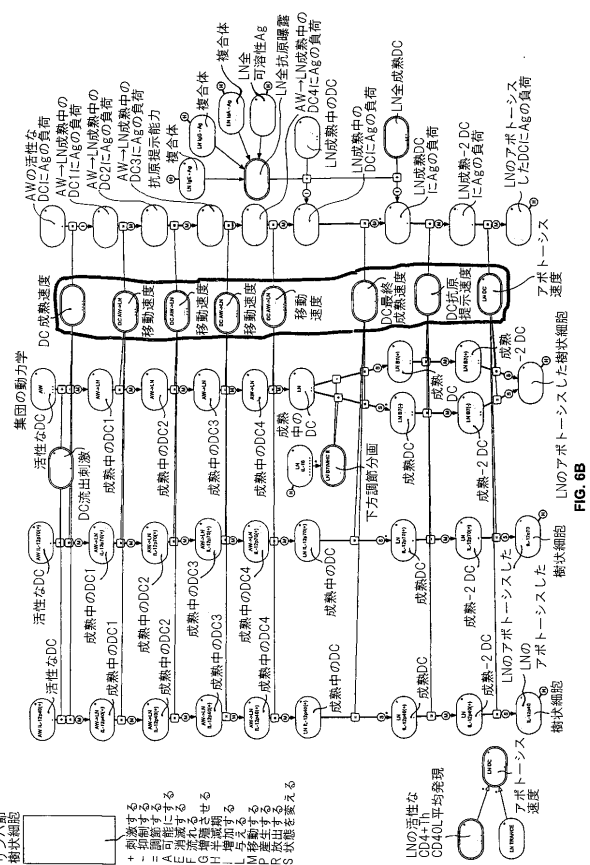


FIG. 5A

FIG. 5B

FIG. 6A

FIG. 6B

【 図 7 A 】

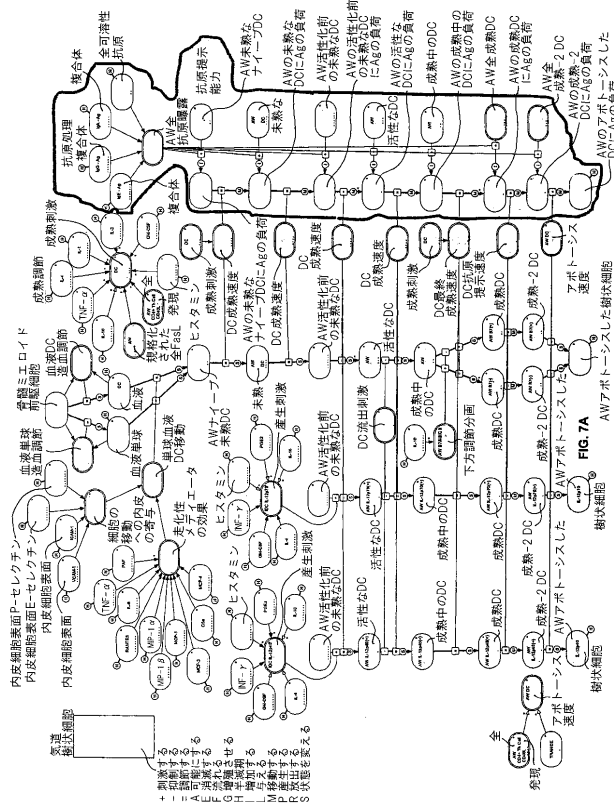


FIG. 7A

【 図 7 B 】

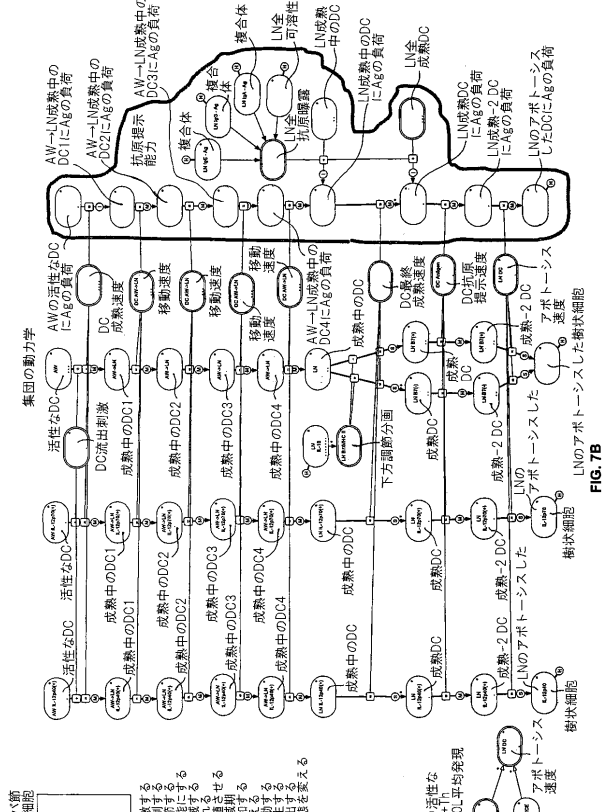


FIG. 7B

【 図 8 】

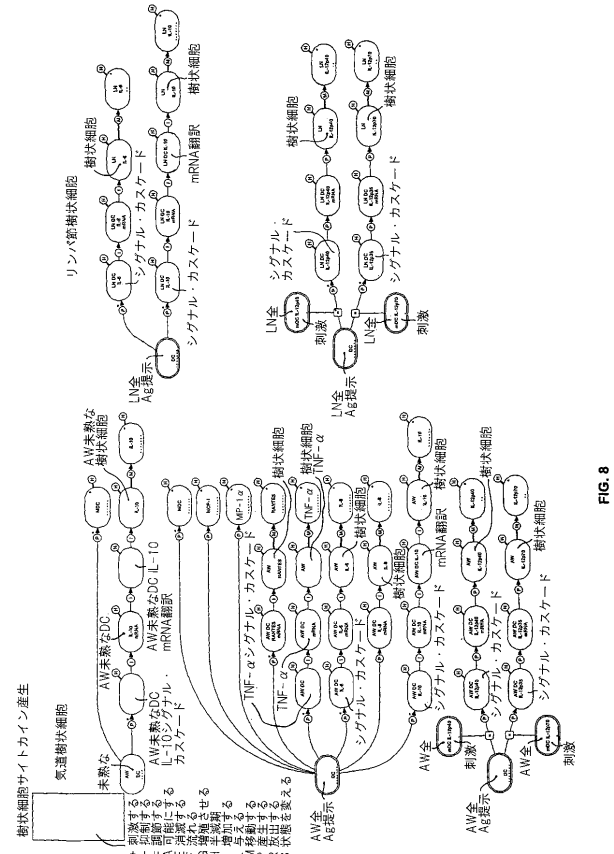


FIG. 8

【 図 9 A 】

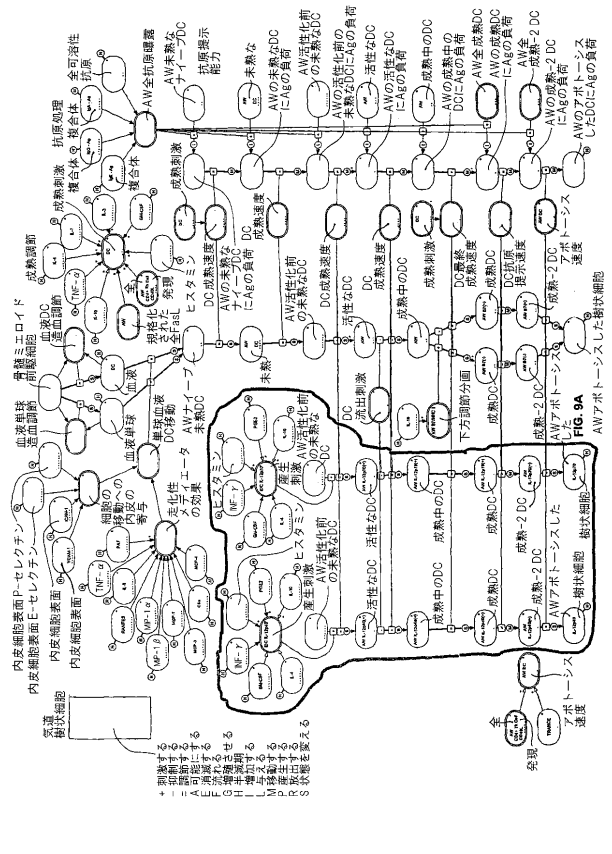


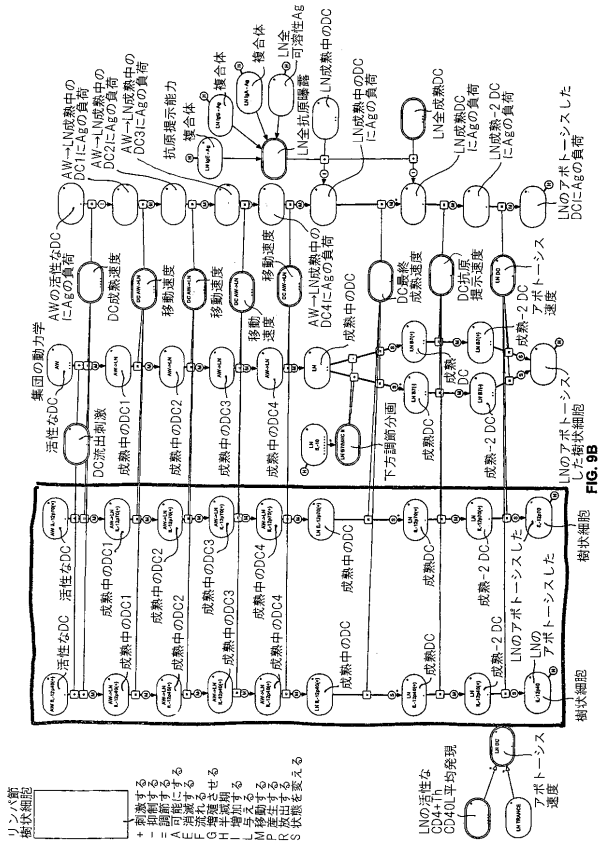
FIG. 9A

【 図 9 B 】

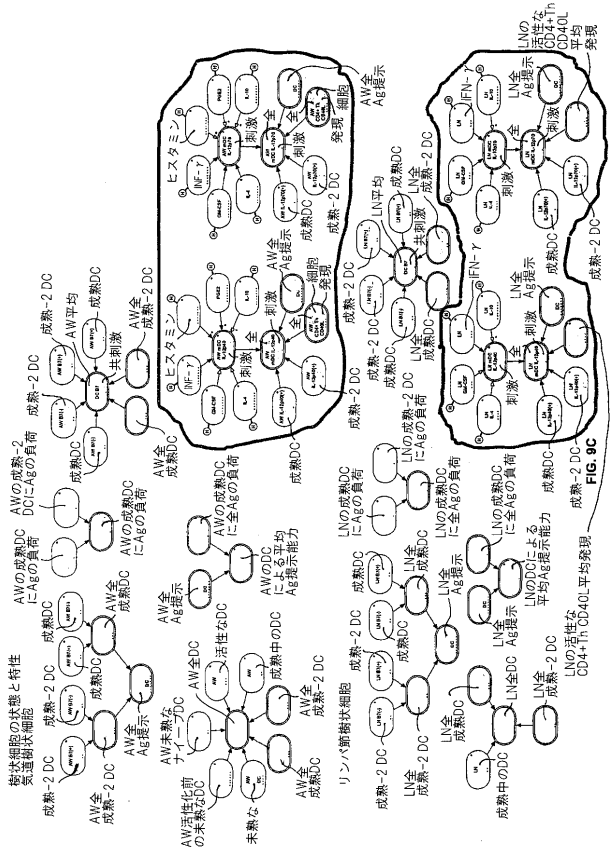


FIG. 9B

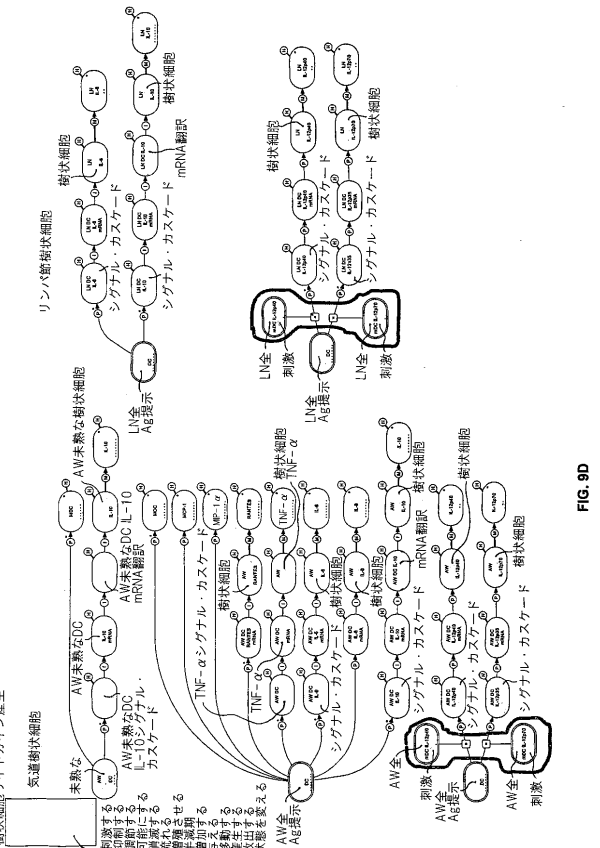
【 図 9 B 】



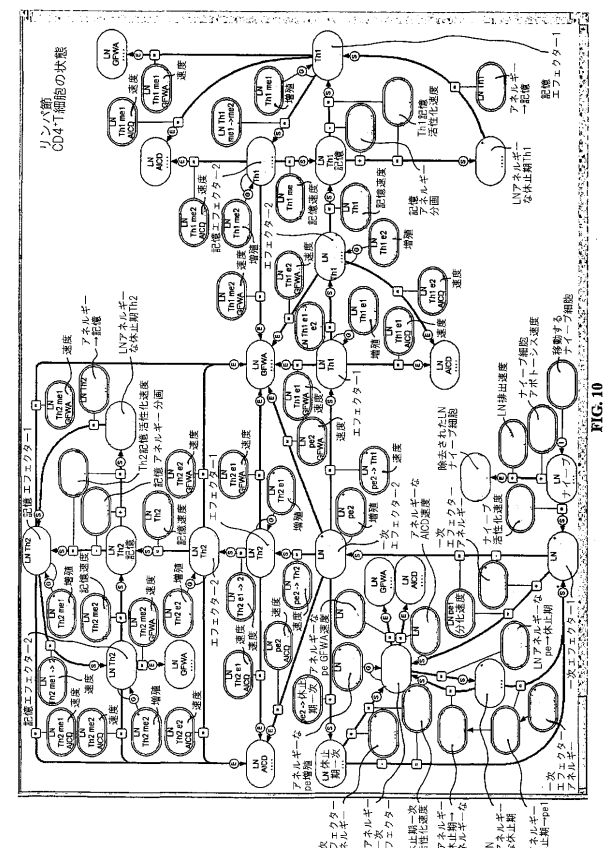
【 図 9 C 】



【 図 9 D 】



【 図 10 】





【 図 1 5 】

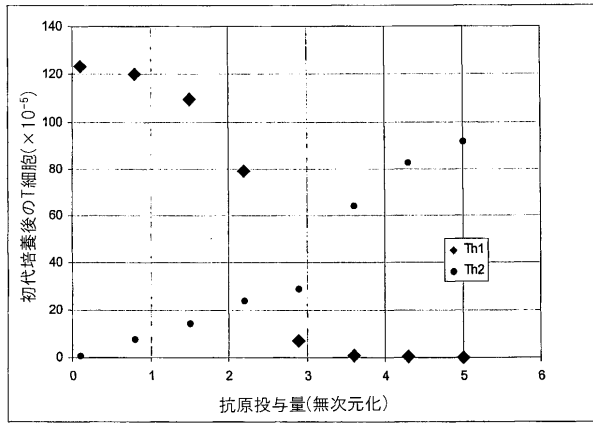


FIG. 15

【 図 1 6 】

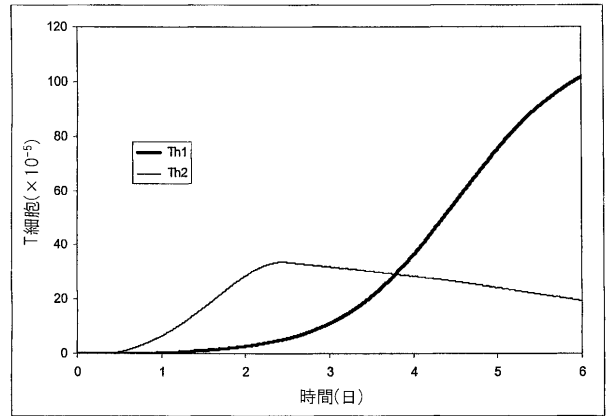


FIG. 16

【 図 1 7 】

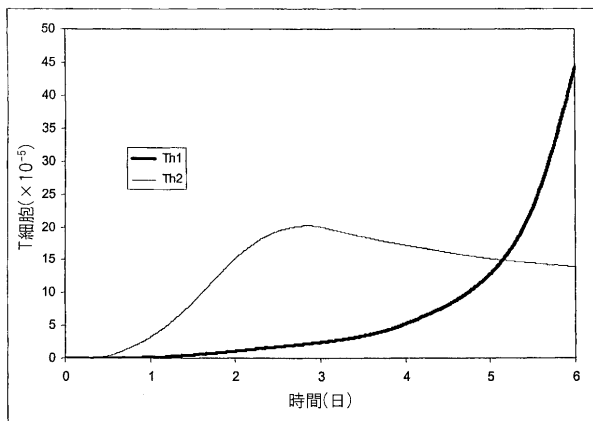


FIG. 17

【 図 1 8 】

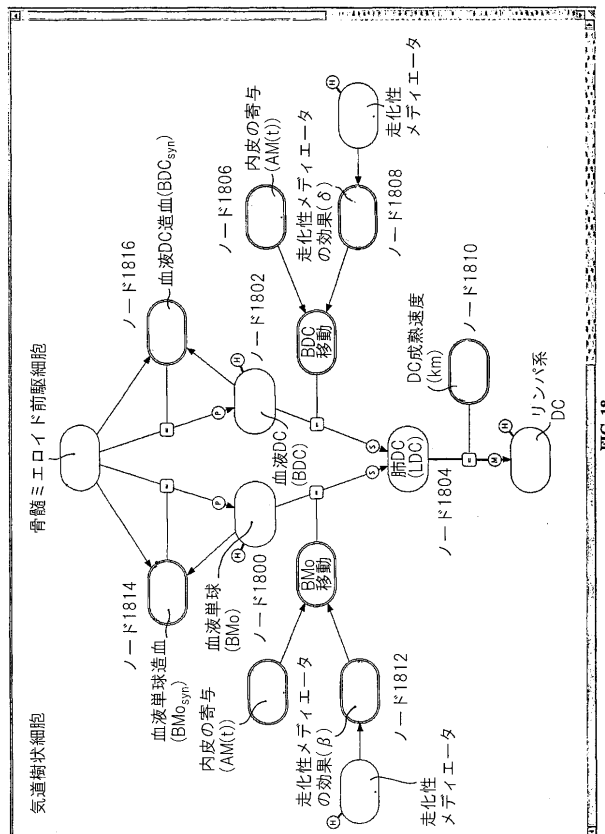


FIG. 18

【 図 19 】

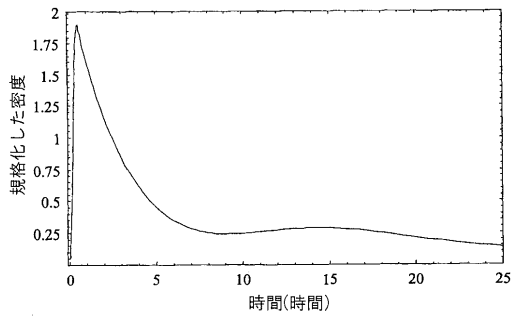


FIG. 19

【 図 21 】

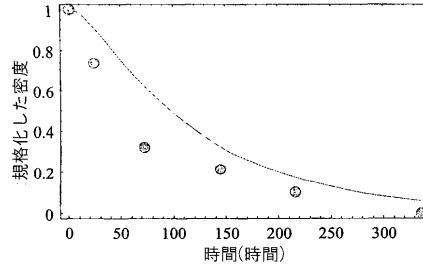


FIG. 21

【 図 20 】

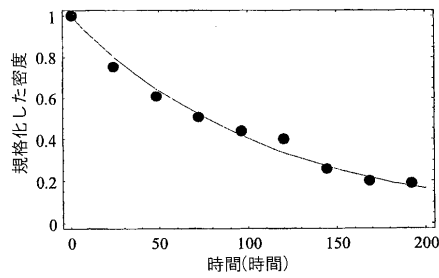


FIG. 20

【 図 22 】

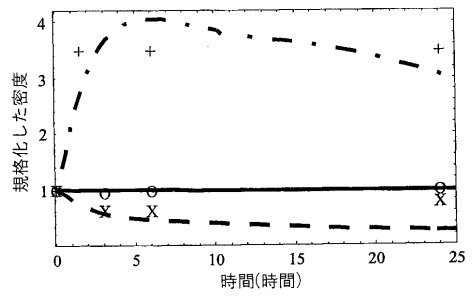


FIG. 22

【 図 23 】

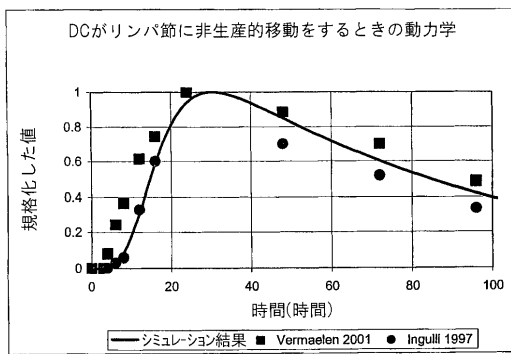


FIG. 23

【 図 24 】

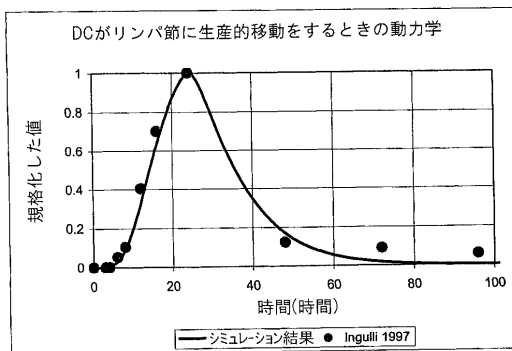


FIG. 24

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/20672
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : G06G 7/60; G06F 9/455 US CL : 702/19; 703/2, 11 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 702/19; 703/2, 11 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DULLENS et al. A survey of some formal models in tumor immunology. Cancer Immunol. Immunotherapy. 1986. Volume 23, pages 159-164, especially pages 159 and 161-162.	1-55
Y	LOOK et al. Computer simulation of the cellular immune response to malignant lymphoid cells: logic of approach, model design, and laboratory verification. Immunology. 1981. Volume 43, pages 677-690, especially pages 677, 682-683, and 688-689.	1-55
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 07 February 2003 (07.02.2003)		Date of mailing of the international search report <b>05 MAR 2003</b>
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Marjorie A. Moran</i> Marjorie A. Moran Telephone No. (703) 305-0196

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

PCT/US02/20672

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**  
EAST, BIOSIS, MEDLINE, COMPUSCIENCE, BIOTECHDS, BIOTECHNO  
terms: immune system, computer, methem?, model, similar?

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 ケリー, スコット ディー .  
アメリカ合衆国, イリノイ 61822-1856, シャンペイン, ポモナ ドライブ 1144
- (72) 発明者 クリンク, デイビッド ジェイ. ザ セカンド  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94066, サン ブルーノ, サンタ ルシア アベニュー 804
- (72) 発明者 レオン, クレメント  
オーストラリア国, ニューサウスウェールズ 2043, アースキンビル, ミッチェル ロード 17-304
- (72) 発明者 ルイス, アネット ケイ .  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94025, メンロ パーク, ミドル コート 150
- (72) 発明者 オキノ, マイルズ エス .  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94002, ベルモント, ウェイクフィールド ドライブ 2808
- (72) 発明者 パターソン, トーマス エス .  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 90048, ウェスト ハリウッド, ウェストボーン ドライブ 560
- (72) 発明者 ショーダ, リスル ケイ. エム .  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94062, レッドウッド シティ, ドウアン ストリート 36, アpartment 11
- (72) 発明者 ストークス, シンシア  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94025, メンロ パーク, メナルト アベニュー 1910
- (72) 発明者 ストルーパー, ハーバート ケイ .  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94025, メンロ パーク, フーバー ストリート 1245, #1

专利名称(译)	用于制作自适应免疫应答的计算机模型的方法和设备		
公开(公告)号	<a href="#">JP2005522750A</a>	公开(公告)日	2005-07-28
申请号	JP2003508147	申请日	2002-06-28
[标]申请(专利权)人(译)	恩特罗斯团雷开球德		
申请(专利权)人(译)	Enterosu , Incorporated的雷开球德		
[标]发明人	ケリースコットデー クリンクデイビッドジェイザセカンド レオンクレメント ルイスアネットケイ オキノマイルズエス パターソントーマスエス ショードリスルケイエム ストークスシンシア ストルーンパーハーバートケイ		
发明人	ケリー,スコット デー. クリンク,デイビッド ジェイ.ザ セカンド レオン,クレメント ルイス,アネット ケイ. オキノ,マイルズ エス. パターソン,トーマス エス. ショード,リスル ケイ.エム. ストークス,シンシア ストルーンパー,ハーバート ケイ.		
IPC分类号	A61P37/00 G01N33/50 G01N33/53 G06F19/00 G06F19/12		
CPC分类号	A61P37/00 G16B5/00 G16H50/50		
FI分类号	G06F19/00.600		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 渡边洋一 西山雅也		
优先权	60/301278 2001-06-28 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明一般涉及适应性免疫应答的计算机模型。本发明的一个实施方案涉及在抗原暴露位点传播的信号框架内的适应性免疫应答的计算机模型。在该模型的另一个实施方案中，可以确定哪种细胞动力学，介质产生，抗原募集细胞（APC）募集，APC成熟，淋巴细胞活化，淋巴细胞迁移，淋巴细胞效应功能。或者为所有人表达复杂的生理调节机制。在另一个实施方案中，介体的生产响应于慢性炎症周组织中，介体APC组和淋巴细胞群体动力学（例如成熟，活化，细胞凋亡）和调节作用上，APC和淋巴细胞抗原介质上产生由马达慢性炎症外周组织中的调节作用可以由戴尔解释。本发明的另一个实施方案涉及适应性免疫应答的分析模型。

