

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

原, 朱音

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

---

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

氏 名	原 朱音
論 文 名	Theoretical studies on health and diseases that originate from the responses to external factors (外部刺激への応答に伴う健康—疾患状態遷移の理論的解析)
論文調査委員	<p>主 査 九州大学 教授 佐竹 暁子</p> <p>副 査 関西学院大学 教授 巖佐 庸</p> <p>副 査 北海道大学 准教授 中岡 慎治</p>

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本博士論文では、(1) アレルゲン免疫療法、(2) 腸内細菌叢への介入によるアレルギー治療法、(3) 病原体感染により引き起こされる自己免疫疾患の発症機構、(4) 摂食時間とグルコース代謝との関係について、病病原菌と免疫系の動態や代謝動態をとらえた数理モデルを構築しヒトや動物での実験が難しい条件設定においても理論的な予測を可能とし新しい治療法や健康法の立案に有効な枠組みが確立された。(1)アレルゲン免疫療法の理論的解析については、抗原提示に伴いアレルギーの引き金となるヘルパーT細胞と、過剰な免疫反応を抑制する制御性T細胞が分化する過程をモデル化し分析をした結果、制御性T細胞の減衰率が小さく抑制力が大きい患者で治療が成功しやすいという個体差が存在することが予測された。さらに、時間と共に投与量を増加させる投与計画において、治療の副作用が最小限になることが予測された。(2)の腸内細菌叢への介入によるアレルギー治療法の探索については、第一章のT細胞の分化を表すモデルに腸内細菌の動態を組み込むことによって、アレルギー発症リスクが大きく腸内細菌が死滅する状態に対応する2種類の平衡点を導いた。アレルギーのリスクが小さい平衡点の安定化には、腸内細菌の増殖率や環境収容力などを大きくし、ヘルパーT細胞による腸内細菌の排除率を小さくことが理論的に示された。(3) 病原体感染により引き起こされる自己免疫疾患の発症機構については、その発症機構を説明する一説として「分子擬態説」に着目し、病原体感染前後の免疫細胞・ウイルス動態を定量化することによって発症条件が探索された。交差免疫反応が疾患発症を促進する直感的な予測とともに、条件によっては効率よいウイルスの排除に貢献することで、むしろ感染後の疾患発症を抑制する非直感的な帰結も導かれた。最後に、(4)摂食時間とグルコース代謝との関係については、日周変動を示すグリコーゲン分解速度、脂質分解速度を仮定した上で、一日の中でいつ分解速度のピークを迎えるとエネルギー枯渇リスクを最小化するかが算出された。その結果、エネルギー枯渇リスクを最小化するためには脂質蓄積を夜間に行う必要があり、それが同じ量であっても昼よりも夜の接触が脂質蓄積をもたらすことが示された。以上の研究は、理論免疫学・および時間生物学分野において重要な貢献であることから、博士(理学)の学位に値すると認める。