(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2008-538024
(P2008-538024A)
(43)公表日　平成20年10月2日(2008.10.2)

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
G06F 19/00 (2006.01)	G06F 19/00 110	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 110 頁）

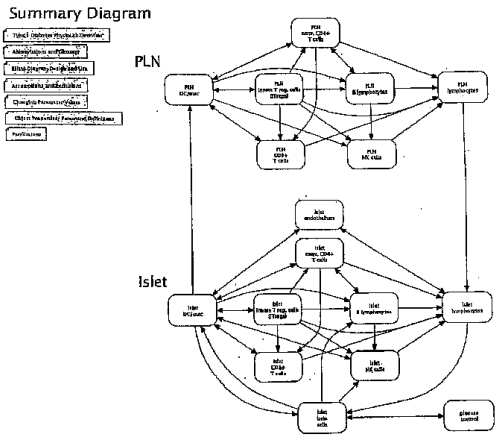
(21)出願番号	特願2008-502050 (P2008-502050)
(86)(22)出願日	平成18年3月15日 (2006.3.15)
(85)翻訳文提出日	平成19年10月31日 (2007.10.31)
(86)国際出願番号	PCT/US2006/009546
(87)国際公開番号	WO2006/099544
(87)国際公開日	平成18年9月21日 (2006.9.21)
(31)優先権主張番号	60/662,494
(32)優先日	平成17年3月15日 (2005.3.15)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/691,473
(32)優先日	平成17年6月16日 (2005.6.16)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(71)出願人　500200535
エンテロス・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４－１１３１，フォスター　シティー，マーシュ　ドライブ　１１０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】１型糖尿病をコンピューターモデリングするための装置および方法

(57)【要約】
本発明は、哺乳動物における１型糖尿病のコンピュータモデルの新規開発方法を包含する。特に本発明方法には、膵リンパ節ならびに一種または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの提示が含まれ得る。あるいはまた本コンピュータモデルには、自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞の活性化、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態に関連した生物学的プロセスの提示も含まれ得る。また本発明は、１型糖尿病の非インスリン集積療法のコンピュータモデルの開発方法も提供する。さらに本発明には、１型糖尿病のコンピュータモデル、１型糖尿病のシミュレーション方法、ならびに１型糖尿病をシミュレーションするためのコンピュータシステムおよびそれらの使用も包含される。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；
一個または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；
各生物学的プロセスを数理的に提示して、膵リンパ節に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示、および一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程；および
生物学的プロセスの前記提示を組み合わせて、１型糖尿病モデルを形成する工程
を含む、１型糖尿病モデルの開発方法。
【請求項２】
消化管および／または消化管関連リンパ系組織に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；および
消化管および／または消化管関連リンパ系組織に関連した各生物学的プロセスを数理的に提示する工程
をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記一種または複数の膵島が少なくとも二個の膵島を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
膵リンパ節に関連した前記一種または複数の生物学的プロセスのうちの少なくとも一つが、エフェクターおよび制御性細胞集団のバランスに関係した生物学的プロセスである、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記制御性細胞集団がリンパ系系統の細胞を含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記制御性細胞集団が制御性Ｔ細胞を含む、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
前記制御性細胞集団の前記制御性Ｔ細胞が、固有のエフェクター細胞活性を発現しない、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記制御性細胞集団の前記制御性Ｔ細胞が、生得的制御性Ｔ細胞および適応的制御性Ｔ細胞の両方を含む、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
前記制御性細胞集団の前記制御性Ｔ細胞が、直接的および間接的なメカニズムによって、エフェクターＴ細胞活性を抑制する、請求項６に記載の方法。
【請求項１０】
一個または複数の膵島に関連した前記一種または複数の生物学的プロセスのうちの少なくとも一つが、エフェクターおよび制御性細胞集団のバランスに関係した生物学的プロセスである、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記制御性細胞集団がリンパ系系統の細胞を含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記制御性細胞集団が制御性Ｔ細胞を含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
前記制御性細胞集団の前記制御性Ｔ細胞が、固有のエフェクター細胞活性を発現しない請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
プロセッサによる実行の際、前記プロセッサに１型糖尿病をシミュレートさせる、コンピュータ読取可能な命令が格納されているコンピュータ読取可能な媒体であって、さらに前記命令は、
ａ）膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令

；
ｂ）一個または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；および
ｃ）生物学的プロセスの前記提示間の一連の数理的関連性を規定して、１型糖尿病モデルを形成する命令
を含む、コンピュータ読取可能な媒体。
【請求項１５】
前記命令が、消化管および／または消化管関連リンパ組織に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令をさらに含む、請求項１４に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項１６】
前記命令が、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受け取る命令をさらに含む、請求項１４に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項１７】
前記命令が、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数の変数を指定するユーザ入力を受け取る命令をさらに含む、請求項１４に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項１８】
前記命令が、バーチャルプロトコルを前記１型糖尿病モデルに適用する命令をさらに含む、請求項１４に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項１９】
前記命令が、一人または複数のバーチャル患者を規定する命令をさらに含む、請求項１４に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項２０】
ａ）格納されたコンピュータ読取可能な命令を含むプロセッサであって、前記コンピュータ読取可能な命令は、プロセッサによる実行の際、前記プロセッサに哺乳動物の１型糖尿病をシミュレートさせ、前記コンピュータ読取可能な命令は
ｉ）膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｉｉ）一個または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｉｉｉ）前記膵リンパ節に関連した生物学的プロセスの前記提示と、前記一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの提示との間の一連の数理的関連性を規定する命令；
ｉｖ）前記一連の数理的関連性にバーチャルプロトコルを適用して一連の出力を生成する命令
を含む、プロセッサ；
ｂ）前記コンピュータ読取可能な命令によって規定される一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受容するように作動可能な第一のユーザ端末；および
ｃ）第二のユーザーに前記一連の出力を提供するように作動可能な第二のユーザ端末
を備える、システム。
【請求項２１】
自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性のＴ細胞のプライミング、膵島炎、および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態の各々の進展に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；
各生物学的プロセスを数理的に提示して、前記少なくとも二つの状態の各々に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程；ならびに
生物学的プロセスの前記提示を組み合わせて、１型糖尿病の進行モデルを形成する工程

を含む、１型糖尿病の進行モデルを開発するための方法。
【請求項２２】
前記少なくとも二つの状態が膵島炎および高グルコースを含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記少なくとも二つの状態が自己反応性Ｔ細胞のプライミングを含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記自己反応性Ｔ細胞のプライミングが、エフェクターおよび制御性細胞集団のバランスに関連した生物学的プロセスを含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２５】
プロセッサによる実行の際、前記プロセッサに１型糖尿病の進行をシミュレートさせるコンピュータ読取可能な命令が格納されたコンピュータ読取可能な媒体であって、さらに前記命令は、
ａ）自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞のプライミング、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態の各々の進展に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｂ）生物学的プロセスの前記提示の間の一連の数理的関連性を規定し、１型糖尿病の進行モデルを形成する命令
を含む、コンピュータ読取可能な媒体。
【請求項２６】
前記命令が、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受け取る命令をさらに含む、請求項２５に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項２７】
前記命令が、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数の変数を指定するユーザ入力を受け取る命令をさらに含む、請求項２５に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項２８】
前記命令が、バーチャルプロトコルを前記１型糖尿病モデルに適用する命令をさらに含む、請求項２５に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項２９】
前記命令が一人または複数のバーチャル患者を規定する命令をさらに含む、請求項２５に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項３０】
ａ）格納されたコンピュータ読取可能な命令を含むプロセッサであって、前記命令は、コンピュータ読取可能なプロセッサによって実施されると、前記プロセッサに哺乳動物の１型糖尿病の進行をシミュレートさせ、前記コンピュータ読取可能な命令は、
ｉ）自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞のプライミング、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態の各々の進展に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｉｉ）前記少なくとも二つの状態に関連した一種または複数の生物学的プロセスの前記提示間の一連の数理的関連性を規定する命令；
ｉｉｉ）前記一連の数理的関連性にバーチャルプロトコルを適用して一連の出力を生成する命令
を含む、プロセッサ；
ｂ）前記コンピュータ読取可能な命令によって規定される一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受容するように作動可能な第一のユーザ端末；
ｃ）第二のユーザーに前記一連の出力を提供するように作動可能な第二のユーザ端末

を含む、システム。
【請求項３１】
一個または複数の膵島のうちの少なくとも一つにおけるβ細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；
１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；
各々の生物学的プロセスを数理的に提示して、β細胞集団に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示、および１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程；ならびに
生物学的プロセスの前記提示を組み合わせて、１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルを形成する工程
を含む、１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルを開発するための方法。
【請求項３２】
膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；および
生物学的プロセスの各々を数理的に提示して、膵リンパ節に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程
をさらに含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記β細胞に関連した前記一種または複数の生物学的プロセスが、前記β細胞に対する自己免疫反応に関連した生物学的プロセスを含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
β細胞の増加に関連する前記一種または複数の生物学的プロセスが、前記β細胞の死に対する抵抗性に関連した生物学的プロセスを含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３５】
β細胞の増加に関連する前記一種または複数の生物学的プロセスが、β細胞の増殖に関連した生物学的プロセスを含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３６】
β細胞の増加に関連する前記一種または複数の生物学的プロセスが、β細胞の新生に関連した生物学的プロセスを含む、請求項３１に記載の方法。
【請求項３７】
前記β細胞集団に関連した前記一種または複数の生物学的プロセスの少なくとも一つが、エフェクターおよび制御性細胞集団のバランスに関係した生物学的プロセスである、請求項３１に記載の方法。
【請求項３８】
前記制御性細胞集団がリンパ系系統の細胞を含む、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記制御性細胞集団が制御性Ｔ細胞を含む、請求項３７に記載の方法。
【請求項４０】
前記制御性細胞集団の前記制御性Ｔ細胞が、固有のエフェクター細胞活性を発現しない、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
プロセッサによる実行の際、前記プロセッサに１型糖尿病の非インスリン集積療法をさせる、コンピュータ読取可能な命令が格納されている、コンピュータ読取可能な媒体であって、さらに前記命令は、
ａ）一個また複数の膵島のうちの少なくとも一個におけるβ細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｂ）１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｃ）生物学的プロセスの前記提示間の一連の数理的関連性を規定して、１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルを形成する命令

を含む、コンピュータ読取可能な媒体。
【請求項４２】
前記命令が、膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令をさらに含む、請求項４１に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項４３】
前記命令が、消化管および／または消化管関連リンパ系組織に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令をさらに含む、請求項４１に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項４４】
前記命令が、一種または複数の前記数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受け取る命令をさらに含む、請求項４１に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項４５】
前記命令が、一種または複数の前記数理的提示に関連した一個または複数の変数を指定するユーザ入力を受け取る命令をさらに含む、請求項４１に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項４６】
前記命令が、バーチャルプロトコルを前記１型糖尿病モデルに適用する命令をさらに含む、請求項４１に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項４７】
前記命令が、一人または複数のバーチャル患者を規定する命令をさらに含む、請求項４１に記載のコンピュータ読取可能な媒体。
【請求項４８】
ａ）格納されたコンピュータ読取可能な命令を含むプロセッサであって、前記コンピュータ読取可能な命令は、プロセッサによって実施されると、前記プロセッサに哺乳動物における１型糖尿病の進行をシミュレートさせ、前記コンピュータ読取可能な命令は
ｉ）一個または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｉｉ）一個または複数の膵島の少なくとも一つにおけるβ細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｉｉｉ）１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；
ｉＶ）前記一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの前記提示と、前記β細胞集団に関連した生物学的プロセスの前記提示と、１型糖尿病の前記非インスリン集積療法の効果に関連した前記提示との間の一連の数理的関連性を規定する命令；
Ｖ）前記一連の数理的関連性の命令にバーチャルプロトコルを適用して一連の出力信号を生成する命令
を含む、プロセッサ；
ｂ）前記コンピュータ読取可能な命令によって規定される一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受容するように作動可能な第一のユーザ端末；および
ｃ）第二のユーザーに前記一連の出力を提供するように作動可能な第二のユーザ端末
を備える、システム。
【請求項４９】
請求項１４，２５および４１のいずれか１項に記載の１型糖尿病のコンピュータモデルを実施する工程を含む、１型糖尿病をシミュレートする方法。
【請求項５０】
前記コンピュータモデルにバーチャルプロトコルを適用して、１型糖尿病の表現型を提示する一連の出力を生成する工程をさらに含む、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】

前記バーチャルプロトコルが、治療レジメン、診断手順、時間の経過、または環境毒素への曝露を含む、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記表現型が疾患の状態を表す、請求項５０に記載の方法。
【請求項５３】
前記コンピュータモデルの実行の前に、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータまたは変数を指定するユーザ入力を受け取る工程をさらに含む、請求項４９に記載の方法。
【請求項５４】
前記ユーザ入力がバーチャル患者の規定を含む、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
複数の別個の分布サイトを含む組織の提示を含む生物学的系のコンピュータベースの数理的モデルであって、前記組織の提示は複数の提示を含み、前記複数の提示は、それぞれ前記複数の別個の分布サイトのうちの一つに関連している、モデル。
【請求項５６】
前記組織が、肺臓、脳、肝臓、関節、腸および膵臓からなる群から選択される、請求項５５に記載のモデル。
【請求項５７】
前記別個の分布サイトが、組織内の空間的な不均一性を表現する、請求項５５に記載のモデル。
【請求項５８】
前記別個の分布サイトが、組織内の時間の不均一性を表現する、請求項５５に記載のモデル。
【請求項５９】
前記別個の分布サイトが、組織内の障害の進行における別個の段階を表現する、請求項５５に記載のモデル。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
Ｉ．導入
Ａ．関連出願の相互参照
本願は、米国特許出願第６０／６６２，４９４号（２００５年３月１５日出願）、および米国特許出願第６０／６９１，４７３号（２００５年６月１６日出願）の利益を主張する。これらの各々は、その全体が参考として本明細書に援用される。
【０００２】
Ｂ．発明の技術
本発明は、一般的に哺乳動物における１型糖尿病のシュミレーションの領域に関する。
【背景技術】
【０００３】
Ｃ．発明の背景
１型糖尿病は、米国だけでも約１００万人が患っている多数の因子が関係する自己免疫疾患である。この疾患の発症はしばしば若年期に起こるため、初期疾患および関連する合併症によって、社会的および財政上の顕著なコストの問題が提起される。この疾患は膵臓の膵島β細胞の自己免疫による破壊、およびそれに続くグルコースコントロールの喪失によって起こる。しかしながら、１型糖尿病の病因を理解し、その疾患を予防、進行停止または後退させようとする努力については、糖尿予備軍および糖尿病のヒトにおけるそのプロセスの研究が本質的に難しいことによって著しく損なわれている。それらの困難な事柄には、１型糖尿病の発症が予想される個人を同定すること、ならびに複雑な組織の研究における実際面からの考察が含まれる。
【０００４】

ヒトにおける１型糖尿病の病因の研究は困難であるため、疾患プロセスおよび病因として現在理解されているほとんどのことについては、げっ歯類のモデルから得られている。非肥満型糖尿病（ＮＯＤ）マウスについては、特によく研究されており、そのモデルではメスの大部分が糖尿病を自然発症する。それらのマウスでは糖尿病の発症に関する多くの免疫構成要素の重要性が実験的に確立され、多くの療法によって１型糖尿病の発症が抑制されることが分かった。ＮＯＤマウスを疾患から防御することに多くの成功例があるにもかかわらず、ＮＯＤマウスからヒトの患者に発展させた療法での成功例については、これまで限定的であった。現時点では、ヒトの１型糖尿病の予防または治癒を目的とした療法で有用なものはない。

【０００５】

１型糖尿病における生物学的プロセスが複雑であるため、組織コンパートメント、細胞集団、介在因子、ならびに自己免疫膵疾患および健常なホメオスタシスに伴うそのほかの因子の間の相互作用についてのさらなる理解に役立てるために、数理およびコンピュータモデルを使用することができる。幾人かの研究者によって、β細胞、インスリン産生およびグルコースコントロールの単純なモデルが構築された（たとえば、非特許文献１；非特許文献２；非特許文献３；非特許文献４）。そのほかの研究者によって、β細胞および限られた数の免疫細胞の型についての単純なモデルが構築された。（非特許文献５；非特許文献６；非特許文献７）。さらにそのほかの研究者によっても、疾患管理の向上、または経済面からの疾患コストの算定のために設計された単純モデルないし複合モデルもすでに構築されてる（たとえば、非特許文献８；非特許文献９；非特許文献１０；非特許文献１１）。しかしながら、これらのモデルについては１型糖尿病の自己免疫的な病因に焦点が当たっておらず、標的組織および免疫構成要素の両方の特異的エレメントが、動的および機械論的に時間の経過とともに提示されているモデルである。さらにそれらのモデルには、膵リンパ節中での事象の、１型糖尿病の発症およびプロセスに対する寄与も含まれてはいなかった。したがって、生物学的コンパートメント、ならびに１型糖尿病の自己免疫疾患のプロセスを表現するのに必要なコンパートメントの間の相互作用を含めたコンピュータモデルまたは数理モデルが必要とされている。

【非特許文献１】Ｔｏｆｆｏｌｏら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２９：９７９‐９９０（１９８０）
【非特許文献２】Ｗａｌｔｏｎら、Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２６２：Ｅ７５５‐Ｅ７６２（１９９２）
【非特許文献３】ＳｗｅｅｔおよびＭａｔｓｃｈｉｎｓｋｙ、Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２６８：Ｅ７７５‐Ｅ７８８（１９９５）
【非特許文献４】ＡｎｄｅｒｓｅｎおよびＨｏｊｂｊｅｒｒｅ、Ｓｔａｔ．Ｍｅｄ．２４：２３８１‐２４００（２００５）
【非特許文献５】Ｆｒｅｉｅｓｌｅｂｅｎら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ４８：１６７７‐１６８５（１９９９）
【非特許文献６】Ｔｒｕｄｅａｕら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ４９：１‐７（２０００）
【非特許文献７】Ｍａｒｃｅら、Ｊ．Ｔｈｅｏｒ．Ｂｉｏｌ．２３３：５３３‐５５１（２００５）
【非特許文献８】Ｌａｈｍａｎｎら、Ｍｅｄ．Ｉｎｆｏｒｍ．Ｌｏｎｄ．１８：８３‐１０１（１９９３）
【非特許文献９】Ｃａｒｖａｎら、Ｊ．Ｔｅｌｅｍｅｄ．Ｔｅｌｅｃａｒｅ，９，Ｓｕｐｐｌｅ１：Ｓ５０‐２．：Ｓ５０‐Ｓ５２（２００３）
【非特許文献１０】Ｐａｌｍｅｒら、Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｏｐｉｎ．２０Ｓｕｐｐｌ：Ｓ５‐２６．：Ｓ５‐２６（２００４）
【非特許文献１１】Ｗａｒｒｅｎら、Ｈｅａｌｔｈ Ｔｅｃｈｎｏｌ．Ａｓｅｓｓ．：ｉｉｉ，１‐ｉｉｉ，（２００４）

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００６】
Ｄ．発明の要旨
本発明の一つの態様によれば、１型糖尿病の発症モデルが提供され、その方法については、膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程、一種または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程、各々の生物学的プロセスを数学的に表わして膵リンパ節に関連した生物学的経過の一種または複数の提示、および一種または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を行う工程、ならびに生物学的プロセスの提示を組み合わせて１型糖尿病のモデルを形成する工程が含まれる。さらに本発明の方法には、消化管および／またはリンパ系組織に関連した消化管に伴う一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程、ならびに消化管および／またはリンパ系組織に関連した消化管に伴う生物学的プロセスの各々を数理的に提示する工程が含まれ得る。ある実施形態では、一個または複数の膵島には、少なくとも二個の膵島が含まれる。別の好適な実施形態では、膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスのうちの少なくとも一種は、エフェクターバランスおよび制御性細胞集団に関係した生物学的プロセスである。さらに別好適な実施形態では、一種または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスのうちの少なくとも一種は、エフェクターバランスおよび制御性細胞集団に関係した生物学的プロセスである。制御性細胞集団には、リンパ系細胞が含まれるのが好ましい。さらに制御性細胞集団には制御性Ｔ細胞が含まれるのが好ましい。制御性Ｔ細胞については、固有の（ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ）エフェクターエフェクター細胞活性を発現しないのが好ましい。
【０００７】
本発明の一つの態様によれば、プロセッサによる実行の際、プロセッサに１型糖尿病をシミュレートさせるコンピュータ読取可能な命令が格納されているコンピュータ読取可能な媒体が提供される。これらの命令にはａ）リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセス数理的に提示する命令；ｂ）一個または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；およびｃ）それらの生物学的プロセスの提示の間の数学的関連性の集合を規定して１型糖尿病のモデルを形成する命令が含まれる。それらの命令にはさらに、消化管および／またはリンパ系組織に関連する消化管に伴う一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令も含まれる。言い換えると、それらの命令にはさらに、一種または複数の数理的提示に関連する一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受け取る命令も含まれる。別な実施形態では、命令はさらに、一種または複数の数理的提示に関連する一個または複数の変数を指定するユーザ入力を受け取る命令も含まれる。さらに別の実施形態では、命令にはさらに、バーチャルプロトコルを１型糖尿病のモデルに適用する命令も含まれる。さらに別の実施形態では、命令にはさらに、一人または複数のバーチャル患者を規定する命令も含まれる。
【０００８】
本発明のさらに別な態様によれば、システムにはａ）プロセッサによる実行の際、哺乳動物の１型糖尿病がシミュレートさせるコンピュータ読取可能な命令が格納されたプロセッサ；ｂ）コンピュータ読取可能な命令によって規定される一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受容するように作動可能な第一のユーザ端末；およびｃ）第二のユーザーに一連の出力を提供するように作動可能な第二のユーザ端末が備えられている。命令には、ｉ）膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する部分；ｉｉ）一個または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；ｉｉｉ）リンパ節に関連した生物学的プロセスの提示と一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの提示との間の数理的関連性の集合を規定する命令、ならびにｉＶ）一連の数理的関連性にバーチャルプロトコルを適用して一連の出力を生成する命令が含まれるのが好ましい。一つの実施形態では、第一および第二のユーザーは同一のユーザーである。別の実施形態では、第一および第二のユーザーは異なるユーザーである。
【０００９】

本発明の別の態様によれば、１型糖尿病の進行モデルの開発方法が提供され、その方法には自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞のプライミング、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態の各々に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；生物学的プロセスの各々を数理的に提示して少なくとも二つの状態の各々に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程；ならびに生物学的プロセスの提示を組み合わせて１型糖尿病の振興モデルを形成する工程が含まれる。その少なくとも二つの状態には、膵島炎および高グルコースが含まれるのが好ましい。代替の実施形態では、少なくとも二つの状態には自己反応性Ｔ細胞のプライミングが含まれる。生物学的プロセスには、発症、現出、進行、またはそれらの状態のいずれかからの変遷が伴い得る。１型糖尿病の進行モデルの開発方法にはさらに、炎症性樹状細胞に関連した一種または複数の生物学的プロセスならびに抑制性樹状細胞に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；および各々の生物学的プロセスを数理的に提示して炎症性樹状細胞に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生み出し、抑制性細胞に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程も含まれる。

【００１０】

本発明のさらに別の態様によれば、プロセッサによって実行されるとプロセッサに１型糖尿病をシミュレートさせるコンピュータ読取可能な命令が格納されたコンピュータ読取可能な媒体が提供される。その命令にはさらにａ）自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞のプライミング、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態の各々に関連した一種または複数の生物学的プロセスを提示する命令；ｂ）生物学的プロセスの提示の間の数理的関連性の集合を規定し、１型糖尿病の進行モデルを形成する命令も含まれる。命令にはさらに、消化管および／またはリンパ系組織に関連した消化管に伴う一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令も含み得る。言い換えると、命令にはさらに、一種または複数の数理的提示に伴う一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受け取る命令も含まれ得る。別の実施形態では、命令にはさらに、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数の変数を指定するユーザ入力を受け取る命令も含まれる。さらに別の実施形態では、命令にはさらに、バーチャルプロトコルを１型糖尿病のモデルに適用する命令も含まれる。さらに別の実施形態では、命令にはさらに、単一または複数のバーチャル患者を規定する命令も含まれる。

【００１１】

本発明の別の態様によれば、ａ）プロセッサによって実行されると哺乳動物の１型糖尿病の進行をシミュレートさせるコンピュータ読取可能な命令が格納されているプロセッサ：ｂ）コンピュータ読取可能な命令によって規定される一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受け取れるように作動可能な第一のユーザ端末；およびｃ）第二のユーザーに一連の出力集合を提供するように作動可能な第二のユーザ端末；を含むシステムが提供される。コンピュータ読取可能な命令には、ｉ）自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞のプライミング、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態の各々の進展に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；ｉｉ）少なくとも二つの状態に関連した生物学的プロセスの提示間の数理的関連性の集合を規定する命令；およびｉｉｉ）バーチャルプロトコルを一連の数理的関連性に適用する命令が含まれる。一つの実施形態では、第一および第二のユーザーは同一のユーザーである。別の実施形態では、第一および第二のユーザーは異なるユーザーである。

【００１２】

本発明のさらに別の態様によれば、１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルの開発方法が提供され、その方法には一個または複数の膵島のうちの少なくとも一個におけるβ細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；各々の生物学的プロセスを数理的に提示してβ細胞集団に関連した生物学的プロセスの

一種または複数の提示を生成し、１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程；および生物学的プロセスの提示を組み合わせて１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルを形成する工程が含まれる。この方法にはさらに、膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；および生物学的プロセスを数理的に提示して膵リンパ節に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程も含まれ得る。好ましい実施形態では、β細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスには、β細胞に対する自己免疫反応に関連した生物学的プロセスが含まれる。別の実施形態では、β細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスには、β細胞の死に対する抵抗性に関連した生物学的プロセスが含まれる。さらに別の実施形態では、β細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスには、β細胞の増殖に関連した生物学的プロセスが含まれる。別の実施形態では、β細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスには、β細胞の新生に関連した生物学的プロセスが含まれる。別の好適な実施形態では、β細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスのうちの少なくとも一つが、エフェクターおよび制御性細胞集団のバランスに関係した生物学的プロセスである。エフェクターおよび制御性細胞集団のバランスには、細胞数のバランス、ならびに細胞機能のバランスが含まれ得る。制御性細胞集団には、リンパ系細胞が含まれるのが好ましい。制御性細胞集団には、制御性Ｔ細胞が含まれるのがさらに好ましい。制御性細胞集団のうちの制御性Ｔ細胞については、固有のエフェクター細胞活性を発現しないのが好ましい。

【００１３】

本発明の一つの態様によれば、プロセッサによって実行されると１型糖尿病の非インスリン集積療法をシミュレートさせるコンピュータ読取可能な命令が格納されているコンピュータ読取可能な媒体が提供される。さらにその命令には：ａ）一個または複数の膵島のうちの少なくとも一つにおけるβ細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；ｂ）１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；およびｃ）生物学的プロセスの提示間の数理的関連性の集合を規定して１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルを形成する命令が含まれる。さらにそれらの命令には、膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令も含まれ得る。あるいは、またはさらに付加えると、命令にはさらに、消化管および／または消化管関連リンパ系組織に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令も含まれる。また命令にはさらに、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受け取る命令も含まれ得る。別の実施形態では、命令にはさらに、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数の変数を指定するユーザ入力を受け取る命令も含まれる。さらに別の実施形態では、命令にはさらに、バーチャルプロトコルを１型糖尿病モデルに適用する命令も含まれる。さらに別の実施形態では、命令にはさらに一人または複数のバーチャル患者を規定する命令も含まれる。

【００１４】

本発明の別の態様によれば、ａ）プロセッサによって実行されると哺乳動物の１型糖尿病の非インスリン集積療法をシミュレートさせるコンピュータ読取可能な命令が格納されたプロセッサ：ｂ）コンピュータ読取可能な命令によって規定される一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータを指定するユーザ入力を受取れるように作動可能な第一のユーザ端末；およびｃ）第二のユーザーに一連の出力を提供するように作動可能な第二のユーザ端末；を含むシステムが提供される。コンピュータ読取可能な命令には、ｉ）一個または複数の膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；ｉｉ）一個または複数の膵島のうちの少なくとも一つにおけるβ細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；ｉｉｉ）１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に関連した一種または複数の生物学的プロセスを数理的に提示する命令；ｉＶ）一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの提示と、β細胞集団に関連した生物学的プロセスの提示と、１型糖尿病の非インスリン集積療

法の効果に関連した提示との間の数理的関連性を規定する命令；およびＶ）数理的関連性にバーチャルプロトコルを適用して一連の出力を生成する命令が含まれる。一つの実施形態では、第一および第二のユーザーは同一のユーザーである。別の実施形態では、第一および第二のユーザーは異なるユーザーである。

【００１５】

本発明の一つの態様によれば、組織提示を含む生物学的系のコンピュータベースの数理的モデルが提供され、その組織には複数の別個の分布サイトが含まれ、組織提示には複数の提示が含まれ、その複数の提示の各々については、複数の別個の分布サイトのうちの一つに関連したものである。組織については、肺、脳、肝臓、関節、小腸および膵臓からなる群から選択されるのが好ましい。本発明の一つの実施形態では、別個の分布サイトによって組織内の空間的不均一性が表現される。別の実施形態では、別個の分布サイトによって組織内の時間的不均一性表現されるモデルが提供される。別の実施形態では、別個の分布サイトによって組織内の障害の進行の別個の段階が表現される。

【００１６】

本発明のさらに別の態様によれば、炎症性樹状細胞に関連した一種または複数の生物学的プロセス、および抑制性樹状細胞に関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示を含む、Ｔリンパ球反応のコンピュータベースの数理的モデルが提供される。Ｔ細胞反応には、エフェクターおよび制御性の両方のＴ細胞を含めるのが好ましい。本発明の一つの実施形態では、炎症性‐対‐抑制性の樹状細胞のバランスによって、エフェクター‐対‐制御性のＴ細胞が相対的に拡大する。別の実施形態では、炎症性‐対‐抑制性樹状細胞によって、特定の抗原または抗原集合に対する免疫反応の欠失（すなわち、エフェクターＴ細胞の拡大がわずかか、またはない状態）が特徴づけられるモデルが提供される。

【００１７】

本発明の一つの態様によれば、１型糖尿病のシミュレート方法が提供され、その方法には本明細書に記載の、本発明のコンピュータモデルを実施する工程が含まれる。ある実施形態では、１型糖尿病のシミュレーション方法にはさらに、バーチャルプロトコルをコンピュータモデルに適用して１型糖尿病の表現型を提示する一連の出力集合を生成する工程も含まれる。別の好適な実施形態では、バーチャルプロトコルには治療レジメン、診断手順、時間の経過、環境上の毒性物質への曝露、または身体運動が含まれる方法が包含される。本発明のさらに別の実施形態では、コンピュータモデルの実行の前に、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数のパラメータまたは変数を指定するユーザ入力を受け取る工程もさらに含む方法が提供される。ユーザ入力には、バーチャル患者の規定が含まれるのが好ましい。

【００１８】

当業者であるならば、前記要約された実施形態を適当に組み合わせて用いると、わざわざ前述のように列挙しなくともさらなる実施形態を生成することができ、そのような実施形態が本発明の一部を成すとみなせることが分かると思われる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１９】

ＩＩＩ．発明の詳細な説明

Ａ．概略

本発明は、哺乳動物における１型糖尿病のコンピュータモデルの新規開発方法を包含する。特にそのモデルには、膵リンパ節ならびに一種または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの提示が含まれ得る。言い換えると、そのモデルには、自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞のプライミング、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される少なくとも二つの状態に関連した生物学的プロセスの提示が含まれ得る。また本発明は、１型糖尿病の非インスリン集積療法のコンピュータモデルの開発方法も提供する。さらに本発明には、１型糖尿病のコンピュータモデル、１型糖尿病のシミュレーション方法、ならびに１型糖尿病をシミュレーションするためのコンピュータシステムおよびそれらの使用も包含される。

【００２０】
Ｂ．定義
「生物学的系」には、たとえば個々の細胞、細胞培養のような細胞コレクション、臓器、組織、個々の患者ののような多細胞生物、多細胞生物の細胞サブセット、あるいはヒトの患者群または全体を示す全般的なヒトの集団が含まれ得る。また生物学的系にはたとえば、神経系、免疫系または心血管系のような多組織形も含まれ得る。
【００２１】
「生物学的要素」という用語は、生物学的系の一部分を指す。生物学的要素とは、たとえば細胞外成分、細胞構成成分、細胞内成分、またはそれらの組み合わせが含み得る生物学的系の一部分のことである。適当な生物学的要素の例としては、代謝物、ＤＮＡ、ＲＮＡ、蛋白質、表面および細胞内の受容体、酵素、脂質分子（すなわち、遊離コレステロール、コレステロールエステル、トリグリセリド、およびリン脂質）、ホルモン、細胞、臓器、組織、細胞、組織または臓器の一部、細胞小器官、H^+、スーパーオキシド、ＡＴＰのような化学反応性分子、ならびにそれらの生物多様性における組み合わせまたは統合され提示されるものが挙げられるが、それらに限定されない。さらに生物学的要素には、抗ＣＤ３抗体（たとえば１４５．２Ｃ１１）、抗ＣＤ８抗体、リポソーム型ジクロロメチレン‐ジホスホネート、外因性ＩＬ‐１０、抗Ｂ７．１抗体、抗Ｂ７．２抗体、経口インスリン、外因性ＴＧＦ‐β、エキセンジン４、抗ＣＤ４０Ｌ抗体、ラパミシンまたは抗ＩＬ‐２抗体のような医療用薬剤も含まれ得る。
【００２２】
本明細書で用いられる「生物学的プロセス」という用語は、生物学的要素の間の相互作用または一連の相互作用を意味する。適当な生物学的プロセスの例としては、ある細胞、たとえばマクロファージの活性化、アポトーシスまたは集積、粘液分泌、脈管浸透、メディエーター産生などが挙げられるが、それらに限定されない。また「生物学的プロセス」という用語には、一種または複数の医療用薬剤を含むプロセス、たとえば細胞メディエーターに医療用薬剤を結合させるプロセスも含まれ得る。生物学的プロセスの生物学変数については、たとえばいくつかの生物学的メカニズムにおける少なくとも一種の生物学的変数によって影響され得ることが、当業者には自明かまたはすでに理解されている。
【００２３】
本明細書で用いられる「パラメータ」という用語は、二種またはそれ以上の生物学的要素の間の相互作用で特徴づけられる値を意味する。パラメータの例としては、特定の組織における親和性定数、K_m、K_d，K_{cat}、半減期、あるいはマクロファージまたは樹状細胞のような細胞の総フラックスが挙げられる。
【００２４】
本明細書で用いられる「変数」という用語は、生物学的要素で特徴づけられる値を指す。変数の例としては、Ｔ細胞の総数、活性または不活性マクロファージの数、ならびに可溶性メディエーター（たとえば、ＴＮＦ‐α、ＩＦＮ‐γ、インスリン、またはＲＯＳ／ＲＮＳ）または細胞表面分子（たとえば、ＭＨＣクラスＩ、Ｆａｓ）のようなメディエーターの濃度が挙げられる。
【００２５】
本明細書で用いられる「表現型」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意味する。生物学的プロセスは互いに関連して変化するため、表現型も変化することになる。表現型の計測には、特定の時間、および特定の実験または環境の条件下での活性レベルの変数、パラメータおよび／または生物学的プロセスが存在する。
【００２６】
表現型には、たとえば個々の細胞、臓器、組織および／または多細胞生物の状態が含まれ得る。本明細書で開示される方法およびモデルに有用な生物には、動物が含まれる。本明細書で用いられる「動物」という用語には、ヒトのような哺乳動物が含まれる。また表現型には、グルコース値および自己抗体のレベル、炎症性／制御性メディエーターレベル、または炎症性／制御性細胞集団の測定におけるような全体としてのシステムの挙動が含

まれるが、それらに限定されない。表現型によって規定される条件については、実験によって課されるか、または患者のタイプの存在する条件であり得る。

【００２７】

本目言う最初で用いられる「疾患状態」という用語は、一種または複数の生物学的プロセスが疾患の原因または臨床的徴候に関連している表現型を意味する。たとえば、疾患状態は疾患細胞、疾患臓器、疾患組織、または疾患を有する多細胞生物の状態であり得る。疾患を有する多細胞生物は、たとえばＮＯＤマウスまたは個々のヒト患者であり得る。また疾患状態には、たとえば欠陥を有する酵素、または免疫メディエーターの過剰産生も含まれ得る。

【００２８】

本明細書で用いられる「シミュレーション」という用語は、数理的モデルの数値または解析的な統合を意味する。たとえば、シミュレーションはｄｘ／ｄｔ＝ｆ（ｘ，ｐ，ｔ）のような等式で規定される表現型の数理モデルの数値の積分を意味する場合もある。

【００２９】

本明細書で用いられる「生物学的特徴」という用語は、生物学的系の特定の表現型の特徴、特質、または性質を指す。たとえば、特定の疾患状態の生物学的特徴には、疾患に伴う臨床的徴候および診断基準が含まれる。生物学的系の生物学的特徴は。生物学的変数、パラメータおよび／またはプロセスの計測結果である場合もある。１形糖尿病に伴う生物学的特徴の適例としては、免疫細胞集団、インスリン、β細胞質量、インスリン産生、およびグルコース値の計測値が挙げられるが、それらに限定されない。

【００３０】

本明細書で用いられる「コンピュータ読取可能な媒体」という用語には、本明細書で開示される方法を実施するための一連の指示を保存したりコード化できるいずれかの媒体が含まれ、その例としては光学および／または磁気ストーレッジデバイスおよび／またはディスク、ならびに搬送波信号が挙げられ得るが、それらに限定されない。

【００３１】

Ｃ．１型糖尿病モデルの開発方法

コンピュータモデルについては、たとえば疾患のような生物学的状態を示す全般的な挙動集合を規定することによって開始する「トップダウン」のアプローチを用いて構築することができる。その際にそれらの挙動は、システムに対する束縛要因として用いられ、次のレベルの深層の詳細事項を規定するために、組込み化されたサブシステムの集合が開発される。たとえば、１型糖尿病におけるベータ細胞の破壊のような挙動が与えられると、その挙動を誘発する特定のメカニズムが各々、順番にモデル化され、サブシステムの集合が得られる。尚、そのサブシステム自体は解体でき、詳細にモデル化もできる。したがって、それらのサブシステムのコントロールおよびコンテクストについては、全体としてのシステムのダイナミクスを特徴づける挙動によってすでに規定されているものである。その解体プロセスによって、得られた生物学的挙動を反復するのに充分詳細な状態になるまで、トップダウンでさらに生物学的モデリングが継続される。モデルは特定の場合、薬物またはそのほかの医療用薬剤によって操作され得る生物学的プロセスのモデリングを可能にする。

【００３２】

１型糖尿病のコンピュータモデルの開発に用いられる方法の概略については、図１に示される。それらの方法は一般に、膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセス、ならびに一個または複数のβ膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定することによって開始される。膵リンパ節または膵島ＩＩ関連した生物学的プロセスの同定については、代謝系、膵臓またはその一部に関連するデータによって情報提供を受けることができる。またその方法は所望により、消化管および／または消化管に伴うリンパ系組織に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程も含む。次にその方法は、同定した生物学的プロセスの各々を数理的に提示する工程を含む。生物学的プロセスについては、種々の方法のいずれかで数理的に提示できる。生物学的プロセスについて

は一般に、以下に記載のように、式ｄｘ／ｄｔ＝ｆ（ｘ，ｐ，ｔ）の等式で規定される。膵リンパ節、あるいは一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの提示については、組合されることで１型糖尿病の予測モデルが形成される。それらのモデルにはさらに、消化管および／またはリンパ系組織に伴う消化管に関連した一種または複数の生物学的プロセスを特定すて数理的に提示する工程も含まれ得る。

【００３３】

図２は、膵リンパ節、膵島およびそのほかの生物学的要素に関連した生物学的プロセスに関連するモジュールにリンクするサマリーダイアグラムの例を示す。本発明の一つの実施形態では、進行型または重篤な１型糖尿病の一次的な計測は、たとえば血漿中のグルコース濃度が挙げられるグルコースコントロールについてである。二種の生物学的要素、すなわち膵リンパ節および膵島は、β細胞を標的とする自己免疫反応、ゆえにグルコースコントロールに影響を及ぼす。それらの要素の各々については、環境の変化および対象の表現型に対して動的反応性を呈する。

【００３４】

本発明の好適な実施形態では、膵リンパ節に関連した生物学的プロセスの同定には、膵リンパ節リンパ球に関する生物学的プロセスを同定する工程が含まれる。膵リンパ節リンパ求には、抗原提示細胞（たとえば、樹状細胞、マクロファージおよびＢリンパ球）、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、Ｂリンパ球、生得的（ｉｎｎａｔｅ）制御性Ｔ細胞およびＮＫ細胞からなる群のうちの少なくとも一種が含まれるのが好ましい。同様に、一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスを同定する工程には、膵島リンパ球、膵島β細胞、または膵島内皮に関係した生物学的プロセスを同定する工程も含み得る。膵島リンパ球には、抗原提示細胞（たとえば、樹状細胞、マクロファージおよびＢリンパ球）、ＣＤ＋４Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、Ｂリンパ球、生得的制御性Ｔ細胞およびＮＫ細胞からなる群のうちの少なくとも一つが含まれるのが好ましい。

【００３５】

一種または複数の生物学的プロセスが本発明の方法に関連して明らかになれば、生物学的プロセスの各々は数理的に提示される。たとえば、コンピュータモデルは、第一の数理的関係を用いる第一の生物学的プロセス、および第二の数理的関係を用いる第二の生物学的プロセスを提示することができる。数理的関係には一般に、一個または複数の変数、ならびにコンピュータモデルによってシミュレートされ得る挙動（たとえば、時間推移）が含まれる。さらに特別の場合では、コンピュータモデルの数理的関係は、生物学的系の種々の生物学的成分のレベルまたは活性、ならびに種々の生物学的成分の組み合わせまたは統合された提示のレベルまたは活性を説明する変数間の相互作用を規定できる。さらに変数は、生理学的システムに適用され得る種々の刺激も提示できる。コンピュータで実行可能なソフトウエアコードの数理的モデルは、生物機能に関連した動的な生物学的プロセスを提示する。用いられる数式の形には、たとえば偏微分方程式、確立微分方程式、微分代数方程式、微分方程式、セルラーオートマトン、結合マッピング、ブールネットワーク式またはファジー理論ネットワーク式などが含まれ得る。

【００３６】

いくつかの実施形態では、モデルで用いられる数式は、

ｄｘ／ｄｔ＝ｆ（ｘ，ｐ，ｔ）

の形の常微分方程式であり、式中のｘは、エレメントがシステムの生物学的変数を提示するＮ次元のベクトルであり、ｔは時間、ｄｘ／ｄｔはｘの変化速度、ｐはシステムパラメータのＭ次元の集合であり、ｆは生物学的変数の間の複合相互作用を表わす関数である。一つの実施形態では、パラメータは生物学的系の本来の特性（たとえば、遺伝因子）ならびに外因特性（たとえば、環境因子）を表わすのに用いられる。

【００３７】

いくつかの実施形態では、表現型はある決められた時間におけるｘおよびｐの値によって数理的に規定される。モデル表現型がひとたび数理的に特定されると、コンピュータを用いて上記数式の数値積分、たとえば生物学的変数ｘ（ｔ）の時間推移、およびそれによ

って時間に対する表現型の推移が求められる。

【００３８】

生物学的プロセスの提示は組み合わせることで、１型糖尿病モデル、１型糖尿病進行モデル、または糖尿病の非インスリン集積療法のモデルが生出される。生物学的系のモデルの生成については、たとえば「階層的生物モデリングシステムおよび方法」という名称での米国特許第５６５７２５５号および第５８０８９１８号；「生化学系のシミュレーション操作のためのシステムおよび方法」という名称での米国特許第５９１４８９１号；「時間および空間における離散コンパートメントに組織化される複合系の情報保存、モデリングおよびシミュレーションのためのコンピュータに基づくシステムおよび方法」という名称での米国特許第５９３０１５４号；「ノードおよびリンクの提示を用いる動的シミュレーションモデルのためのディスプレイの生成方法」という名称での米国特許第６０５１０２９号；「シミュレーションモデル内のオブジェクトパラメーターへのアクセスの提供方法」という名称での米国特許第６０６９６２９号；「シミュレーションモデル内のオブジェクトに関連したオブジェクトおよびパラメータ値マネージメント方法」という名称での米国特許第６０７８７３９号；「ノードおよびリンクの提示を用いる動的シミュレーションモデルのためのディスプレイの生成方法」という名称での米国特許第６５３９３４７号；「コンピュータに基づくシステムモデルを用いるリンクされたシミュレーション操作を行うための方法および装置」という名称での米国特許出願第２００１／００３２０６８号；ならびに「シミュレーションモデル内の値のモニタリング方法」という名称での国際出願第９９／２７４４３号に記載されている。

【００３９】

本方法にはさらに、本明細書に記載のコンピュータモデルのバリデーション方法も含まれる。たとえば、本方法には動物における１型糖尿病に関連したシミュレート化生物学的特徴づけ、および正常または疾患動物で得られた対照の生物学的特徴と前述のシミュレート化生物学的特徴を比較する工程が含まれ得る。既知の動的束縛と組み合わせたこの比較結果は、モデルのいくつかの部分を確認するか、またはモデル内の数理的関係の変化をユーザーに知らせることができ、それによってモデルの全般的な忠実度が改善される。本明細書に記載の種々のモデルのバリデーション方法については、「コンピュータモデルのバリデーションのための装置および方法」という名称での米国特許出願第２００２／０１９３９７９号；ならびに「コンピュータによるジョイントモデリングのための方法および装置」という名称での米国特許第６８６２５６１号に教唆でき、それらの開示事項については本明細書の参考文献として採用されている。

【００４０】

ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルを適用すると、ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因の理解が改善される。したがってモデルの開発は、膵島のβ細胞の自己免疫性および免疫寛容、ならびに関連したメカニズムおよび干渉に焦点が当てられた。全般的な免疫機能を提供するには、糖尿病への進行に限らず、モデル開発の努力にはＮＯＤマウスの数種の表現型の提示が含まれた。第一の表現型については、平均の糖尿病性バーチャルマウスとした。このバーチャルマウスは、治療しない場合、１２‐３５週齢のいずれかの時期に特徴的な膵島炎および糖尿病の発症を表わした。平均的なバーチャルマウスのシミュレーションでは一般に、糖尿病の診断後短期間で結論が得られ、それは実験室におけてＮＯＤマウスを糖尿病発症後に殺処分した検査結果と矛盾しない。またこのバーチャルマウスでは、治療しないメスのＮＯＤマウスにおいて高い発生率（６０％超）を示す、コロニー内での糖尿病への進行が見られるメスのマウスに関する平均表現型も反映される。さらに、各々が異なる臨床的挙動および／または基礎病理生理学的状態を有するバーチャルマウスも生出された。同様に、ヒトのようなほかの哺乳動物における１型糖尿病も出るの開発にも、正常な動物、または１型糖尿病の重篤度および進行度が多様な動物を提示する多様なバーチャル患者の開発が含まれ得る。

【００４１】

１型糖尿病では、疾患状態の膵臓は進展期の病理学的不均一性の特徴を有する。この不

均一性の臨界状況は、疾患プロセスにおける異なる段階（たとえば、非浸潤、ごくわずかな浸潤、進展性浸潤、および複合破壊の段階）の膵島が同時に存在する場合である。１型糖尿病の疾患の進行および治療を厳密に示すためには、疾患の進行経過を通して種々の関与度を証明することが可能な、膵内の別個の分布サイト（すなわち膵島）の提示がモデルに含まれた（図３）。

【００４２】

図６に示したように、さらに別個の分布サイトは進行経過に伴い複雑化し、特定の時期（たとえば、１０週齢）ではいくつかのサイトで著しい浸潤の特徴を示し得るが、ほかのサイトではまだ複雑ではない。各サイトからの寄与については組合すことで、膵臓全体を通じての平均的な浸潤が得られる。

【００４３】

糖尿病は、血中および尿中のグルコースの測定によって一般に評価されるため、血中のグルコースレベルについては、モデルの臨床上の読出し情報内に表示した。高グルコース（糖尿病の指標）とは、一般的に用いられる標準的なグルコースの過剰なレベルと規定した（たとえば、２００，２５０，３００，３５０ｍｇ／ｄｌ）。グルコースのコントロールについては、血中インスリン濃度とグルコース値との相互作用を説明する数理的関連性に基づき制御された。

【００４４】

ＮＯＤマウスで試験された選択化干渉についても提示した。これらの干渉については、ＮＯＤマウスにおける糖尿病の病因の提示を較正またはバリデートするのに用いた、尚、それらには疾患のいくつかの異なる経路標的とする干渉が含まれ、たとえばサイトカインレベル、共刺激性分子、Ｔ細胞集団、および抗原提示細胞（ＡＰＣ）集団が含まれる。

【００４５】

非治療の条件では、平均の糖尿病バーチャルマウスについては、糖尿病の発生が高い（６０％超）コロニーにおけるメスのＮＯＤマウスを提示する挙動集合を示すのに必要とされた。それらには（ｉ）糖尿病発症のダイナミクス、（ｉｉ）膵リンパ節（ＰＬＮ）リンパ球の活性化および進展のダイナミクス、ならびに（ｉｉｉ）膵島浸潤のダイナミクスが含まれる。

【００４６】

ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因については、チェックポイントとも呼ばれる一連の明確な事象によって特徴づけることができる（図４）。早期に必要とされるものは、自己反応性Ｔリンパ球の胸腺での生成（チェックポイント０）である。早い段階では、それらの自己反応性Ｔリンパ球は、膵リンパ節内で活性化する（チェックポイント１ａ）。Ｔリンパ球は、抗原提示細胞による自己抗原の交差提示によって活性化し、次にクローンの進展が起こる。このプライミング事象は約２‐３週齢で起こり、膵内リモデリングまたは抗原提示細胞の変異が発生することによって部分的に追従し得る。Ｔリンパ球のプライミングによって、約３‐７週齢において膵内にＴリンパ球およびそのほかの炎症性細胞が流入するようになる（チェックポイント１ｂ）。この流入によって、初めは非破壊的な膵島炎が起こり、その際には炎症性の浸潤が膵島の内部および周囲に蓄積するが、全β細胞の検出可能な損失は起こらない。約１０週齢以降のいずれかの時期では、浸潤性細胞は膵島内でより侵襲的になり、β細胞全体の損失が検出可能になる（チェックポイント２）。この細胞破壊によって結局、インスリン分泌およびグルコースコントロールが失われるようになり、さらに通常１２週後には高グルコース症になる。この糖尿病バーチャルマウスは、疾患の一般的な進行パターンを再現する。

【００４７】

したがって本発明の一つの態様によれば、コンピュータによる１型糖尿病の進行モデルの開発方法が提供され、その方法には自己反応性Ｔ細胞の産生、自己反応性Ｔ細胞のプライミング、膵島炎および高グルコースからなる群から選択される状態の少なくとも二種の各々の発生に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；各々の生物学的プロセスを数理的に提示して、少なくとも二種の状態の各々に関連した生物学的プロセ

スの一種または複数の提示を生成する工程；および生物学的プロセスの提示を組み合わせて１型糖尿病の進行モデルを形成する工程が含まれる。そのモデルには、前述の諸状態のうちのいずれかに由来する発症、現出、進行または変遷が含まれ得る。

【００４８】

１型糖尿病のコンピュータモデルの開発の第一段階には、疾患およびそれに関連する生物学についての公知の文献の広範囲のレビューを含めた。この情報については、１型糖尿病性の非肥満（ＮＯＤ）マウスにおけるβ細胞の自己免疫性および免疫寛容に基づいた糖尿病モデルの作用域を規定するのに用いた。その戦略については、自然な疾患進行を再現し、ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因についての研究を容易にすると考えられるコアの免疫モデルの開発に集束させた。ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルから発展した情報については、さらにヒトでの１型糖尿病モデルの開発に移転させることも可能と考えられる。

【００４９】

モデルの構築に企画されたアクティビティーには（ｉ）ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因に重要である生物学的エリアおよび挙動の同定；（ｉｉ）ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルの開発、および疾患メカニズム知識の、疾患の病因に整合的および一体的な統合；（ｉｉｉ）ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルを用いる開発および研究によって同定された疾患に関する科学的洞察の開発；ならびに（ｉＶ）ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルで得られた洞察をヒトでの１型糖尿病患者にうまく迅速に移転し得るような戦略の設定が含まれる。

【００５０】

１型糖尿病モデルの実施形態の例では、平均の糖尿病バーチャルＮＯＤマウスは、特徴的な膵島炎を示し、治療しない場合では１２‐３５週齢で糖尿病を発症した。尚、その時間枠は、合理的に高い糖尿病発生率（６０％超；図５）を有するコロニーにおける実験用のメスのＮＯＤマウスのそれと矛盾しない。全体を考慮すると、そのモデルは、提示されたリンパ球のすべてについてのＰＬＮリンパ球の進展に基づき存在するデータ、ならびに膵島のリンパ球による浸潤（データは示さず）と矛盾しない。膵島のリンパ球による浸潤は、疾患の進行全体を通じ、別個の分布サイト（膵島ビン）から組合された寄与を反映する。

【００５１】

本発明の好適な実施形態では、コンピュータモデルの開発方法には、膵リンパ節および膵島内の専門の抗原提示細胞（マクロファージ、樹上細胞およびＢリンパ球）、ＮＫ細胞、ならびにＣＤ＋４およびＣＤ＋８Ｔリンパ球を提示し統合する工程が含まれる。これらの細胞型については、自己免疫反応の開始および進行、ならびにβ細胞破壊のエフェクター段階にとって重要であると考えられる。これらのモジュールの統合に続き、コンピュータモデルによって、ある類似の挙動をインビトロデの挙動にシミュレート可能となり、それにはマクロファージ、樹状細胞およびＢリンパ球による外因抗原の取込み、ＣＤ＋４およびＣＤ＋８Ｔリンパ球への抗原提示、制御されたリンパ球の分化および進展、糖尿病原性エフェクター活性の獲得、膵臓から膵リンパ節への抗原提示細胞（ＡＰＣ）トラフィッキングノダイナミクス、ならびに免疫細胞による膵浸潤が含まれる。

【００５２】

１型糖尿病のコンピュータモデルの開発にはさらに、抗原生成、組織破壊およびグルコースコントロールの提示および統合も含まれる。これには自己抗原を提供しかつ自己免疫攻撃の標的としての役目を果たす膵島β細胞の提示が含まれ得る。またこのモデルは、免疫プライミングおよび炎症性の抗原提示細胞の役割についても提示可能である。Ｔリンパ球の反応および膵内浸潤への寄与、ならびに極めて多くの免疫細胞の型によって、β細胞が相互作用を受け、破壊され得る。β細胞由来のインスリンによって制御されるグルコース値を提示すると、実験の出力が提供される。β細胞の破壊に重要なエレメントのすべてが存在すると、それらの統合によって疾患進行の初期シミュレーションが可能になる。

【００５３】

ある実施形態では、１型糖尿病のコンピュータモデルの開発にはさらに、内皮付着分子および生得的制御性Ｔ細胞集団（ｉＴｒｅｇｓ）の提示が含まれる。内皮細胞は、膵臓への炎症性細胞の流入を制御し、いくつかの有効な医薬品では白血球と内皮細胞との相互作用が標的とされた。１型糖尿病の一つの仮説を進めるものとしては、生得的制御性Ｔ細胞の欠失が存在する。これらの細胞は、自然の病因における疾患の進行速度を変え、抵抗性の表現型での進行を限定し、いくつかの治療薬の効果に影響する場合がある。モデルの範囲内の糖尿病原性および制御性のエレメントを含めた場合、それらのモジュールを統合すると、平均の糖尿病動物における自然な疾患進行が完全に提示される結果となり、それには疾患進行における時間および重要なキーイベントの明確な提示、ならびに糖尿病表現型の再現が含まれる。

【００５４】

モデルの開発にはさらに、モデルの較正およびバリデーションも含まれ得る。たとえば、ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルの較正には、自然な疾患進行、ならびに選択干渉への適当な反応が含まれ得る。したがって、モデルの開発には平均の糖尿病表現型に関する自然な疾患進行の再現、ならびに干渉への適当な反応が含まれ得る。さらに、異なる表現型（たとえば、明らかな糖尿病の早期の発症）、または病理生理学に基づく異なる仮説を提示するほかのバーチャルマウスも創造可能である。

【００５５】

げっ歯類における１型糖尿病の治療がうまく行われたことは、げっ歯類の多くの免疫学的データで評価される。残念ながら、同じ治療に対するヒトでの反応を予測するヒトでの疾患および免疫学的なデータは少なく、不確かなものである。その困難なことに取組むために、本発明者は二つの部分の成分に分けたアプローチを試みた。すなわち、（１）ＮＯＤマウスにおいて明示されるような、１型糖尿病の免疫学および病因の提示および研究、および（２）ヒトでの条件に基づくような、オリジナルモデル化マウスの生物学を用いる、ヒトの１型糖尿病の免疫学の提示および研究。

【００５６】

ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルでの第一成分の到達点は、ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因の一体化した関連でのβ細胞の自己免疫性および免疫寛容に含まれる経路の最新の理解を統合し、展開することである。ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルの開発および使用によって、１型糖尿病の病因への科学的な洞察、ならびにその洞察を実験的にバリデートするための推奨事項が提供される。ＮＯＤマウスにおける病因を深く理解すると、新たな治療ストラテジーが明らかになり、ヒトでの療法を開発する際のこのげっ歯類モデルの予測値が改善されることが期待される。

【００５７】

第二成分については、ヒトでの１型糖尿病に焦点が当てられている。その場合の到達点は、ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病に提示を適宜修飾してヒトでの疾患を提示することである。その臨床像の出現に矛盾しないように、ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルをヒトでの疾患の提示のために開発して得られる理解の適用性については、ヒトでの１型糖尿病研究にとって明らかな可能性を有する。尚、その病因についてはほとんど理解されておらず、その研究は困難である。ヒトでの１型糖尿病モデルについては、（ｉ）ヒトの１型糖尿病の病因に基づくメカニズムの同定、（ｉｉ）治療ストラテジーの開発、および（ｉｉｉ）新規または全臨床段階の療法に対するヒトでの反応の初期予測における評価に使用できると考えられる。

【００５８】

既知のヒトでの生物学がＮＯＤマウスとは異なることが分かっている事柄から、パラメータ値、および場合によってはモデルの構造についても、修飾してヒトでの生物学の提示が可能である。さらに、ヒトでの臨床試験では一般に、絶食時または混合食におけるＣ-ペプチドレベルが計測されるため、モデルにおけるグルコースおよびインスリンのダイナミクスの提示を修飾してそれらの計測値の計算を可能にできる。またそのプラットフォームについても、ヒトでの糖尿病の診断からすぐに治療が一般に開始するため、外因性のイ

ンスリンの投与を提示するために展開されると思われる。

【００５９】

これらの修飾を行った後で、ヒトでの初期の提示は、ヒトでの臨床データおよび亜臨床データの両方との整合性に関する評価にかけることができる。臨床データには、１型糖尿病の発症についての年齢域、ならびに診断患者におけるＣ‐ペプチドでの進行低下を報告する研究が挙げられる。亜臨床データについては、炎症性浸潤およびβ細胞の破壊レベルの特性に関する施設横断的なデータが挙げられる。

【００６０】

ヒトおよびマウスの生物学の間の多くの差異がモデルに見られるが、それらの差異は、疾患の明示および治療反応における差と認められるための説明には不充分であり得る。この場合、仮説を立てて残る矛盾を調整することができる。仮説を立てるには、実験または臨床上のデータ、ＮＯＤ提示で同定される主要な疾患モジュレート経路、ヒトにおいて必要とされるものと同様なマウスでの疾患結果となった病因におけるバリデーション、あるいはＮＯＤマウスでの糖尿病モデルの実施から得られる病因およびダイナミクスへの洞察に関する文献に基づいて行うことができる。たとえば、疾患モジュレーション経路を明らかにすると、ＮＯＤマウスでの疾患発症のタイミングにどの経路が最も明確に影響を及ぼすかが定まる。もし必要であれば、ヒトでの発症を遅らせると考えられる仮説たてて経路に強い影響を与え、ヒトでの疾患発症時期で求められる差の程度を求めるための試験を行うことができる。

【００６１】

近年、糖尿病性マウスの抗ＣＤ３療法がうまくいったことから、最近発症したＴ１Ｄ患者における臨床試験の機運が高まる。ＮＯＤマウスでの抗ＣＤ３研究によって、投与のタイミングおよび用量に対する複雑な依存性が明らかになる。抗ＣＤ３抗体である１４５‐２Ｃ１１を高用量（２００‐２５０μｇ）単回注射すると、生後１日または１週齢の動物で多くのＴ細胞が欠失し、明らかに保護されたが、３週齢では認められなかった（ＨａｙｗａｒｄおよびＳｈｒｉｂｅｒ、Ｊ．Ａｕｔｏｉｍｍｕｎ．５，５９‐６７（１９９２）；ＨａｙｗａｒｄおよびＳｈｒｅｉｂｅｒ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４３，１５５５‐１５５９（１９８９））。同じ抗体を低用量（５μｇ／日、５日間）で投与すると、４週齢および８週齢のマウスでは保護はされず、１２週齢のマウスでは発症がわずかに遅れ、が、糖尿病マウスの５０‐１００％では寛解した（Ｃｈａｔｅｎｏｕｄら、Ｃ．Ｒ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＩＩＩ，３１５，２２５‐２２８（１９９２）；Ｃｈａｔｅｎｏｕｄら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５８，２９４７‐２９５４（１９９７）；Ｃｈａｔｅｎｏｕｄら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９１，１２３‐１２７（１９９４））。したがって、高用量（欠失する用量）は新生マウスでは有効性が認められるが、予備糖尿病マウスでは見られない。これに対してさらに低い用量では、糖尿病マウスに最も効果的であることが認められた。寛解の研究では、低用量の１４５‐２Ｃ１１は、末梢のＴ細胞の一部のみ（５２％）欠失させた（Ｃｈａｔｅｎｏｕｄら、Ｊ。Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５８，２９４７‐２９５４（１９９７））。提案された寛解メカニズムとしてはＴｒｅｇのしミュションが挙げられ、それによると、抗ＣＴＬＡ４抗体または抗ＴＧＦ‐ベ0た抗体のいずれかを、抗ＣＤ‐３抗体とともに同時投与すると寛解が妨げられるが（Ｂｅｌｇｈｉｔｈら、Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９，１２０２‐１２０８（２００３））、それ自体の高グルコースの二次的効果は、糖尿病動物における抗ＣＤ３効力に寄与し得る（Ｋｏｊｉｍａら、Ｐｒｏ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（２００４））と考えられるという見解を支持している。したがって、出力における時間および用量に依存する変化については、異なる作用機序によって部分的に説明され得る。

【００６２】

糖尿病マウスに関するさらなる研究によって、提案された抗ＣＤ３メカニズムへの追加の洞察が提案されている。１４５‐２Ｃ１１（５μｇ／日、５日間）を用いた、いくつかのグループによって、部分的なＴ細胞の欠失と同時に起こる寛解が６４‐８１％に見られることが報告された（Ｃｈａｔｅｎｏｕｄら、Ｃ．Ｒ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＩＩＩ，３１

５，２２５‐２２８（１９９２）；Ｃｈａｔｅｎｏｕｄら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５８，２９４７‐２９５４（１９９７）；Ｃｈａｔｅｎｏｕｄら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，９１，１２３‐１２７（１９９４））；これに対してＭｏｔｔｒａｍら、（Ｔｒａｎｓｐｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１０，６３‐７２（２００２））は、欠失が見られないことを報告した。さらなるデータによって、１４５‐２Ｃ１１が、制御性細胞に比較して選択的にエフェクター細胞を欠失させることが示唆された（Ｙａｎｇら、Ｊ。Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１７３，４４０７‐４４１６（２００４））。結果として、糖尿病性ＮＯＤマウスにおいて、異なる抗ＣＤ３抗体（ＫＴ３）の低用量であって欠失を誘発しない用量の投与によって、寛解が起こるが、高用量、すなわち完全な欠失を誘発する用量では、寛解がうまく起こらない（Ｍｏｔｔｒａｍら、Ｔｒａｎｓｐｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１０，６３‐７２（２００２））。したがって糖尿病性マウスでは、選択的なエフェクター細胞の欠失および制御性細胞の集積による有効性にも、部分的な欠失が寄与し得る。その一方でエフェクター細胞および制御性細胞を排除するような完全なＣＤ３の欠失は、それ以降の制御状態に向かう免疫反応の再平衡化を妨げ得る。

【００６３】

非修飾型ではないマイトジェン性１４５‐２Ｃ１１抗体が定法でＮＯＤマウスに用いる場合は、人での臨床試験に用いられるｈＯＫＴ３γ１（Ａｌａ－Ａｌａ）抗体を修飾した二量体の非ＦｃＲ結合性抗ＣＤ３抗体が用いられる。これらの薬剤の間の明確な差については、作用機序および用量の詳細な比較解析が困難である。しかしながら、抗ＣＤ３の臨床試験が最近、糖尿病患者の発症に対して実施され、その結果はＮＯＤマウスで観察された時間依存性の有効性によって支持され、さらにヒトでの結果はさらに有望であることが支持された。したがって、限定的な比較によって、ヒトおよびＮＯＤマウスのピロトコルおよび結果の間の一致性が示され得る。

【００６４】

同様のプロトコールの不一致については、ヒトでの臨床試験で試験されたほかの薬剤の比較解析でも見られた、アザチオプリン、バチルス－カルメット‐ゲラン（ＢＣＧ）、ペントキシフィリン、およびリノマイドについては単独で、予備糖尿病マウスで試験が行われたが、対応する臨床試験も糖尿病患者に対して行われた。さらに、ニコチンアミド、ＢＣＧ、およびリノマイドについても、体重あたりの投与量をマウスの場合よりもかなり下げてヒトに投与された。

【００６５】

プロトコールの不一致が、予期せぬ臨床結果すべての説明となるわけではない。ニコチンアミドおよび経口インスリンのような療法については、前糖尿病性ＮＯＤマウスにおける予防について、効果の差が前臨床モデルで観察されたが、ＢＢラットでは見られなかった（Ｙａｍａｄａら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ３１，７４９‐７５３（１９８２）；Ｚｈａｎｇら、Ｐｒｏｃ．ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，８８，１０２５２‐１０２５６（１９９１）；Ｈｅｒｍｉｔｔｅら、Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ，５，７９‐８６（１９８９）；Ｍｏｒｄｅｓら、Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，７７８：４１８‐４２１，４１８‐４２１（１９８６））。今後の臨床試験では、異なる出力結果を説明する薬剤介在性メカニズムの理解の努力で、知見がヒトにさらに関われるかどうかの決定の役に立ち得る。たとえば、ヒト対ＮＯＤマウス対ＢＢラットでのβ細胞の感受性の特性をとらえる努力によって、ヒトでのβ細胞がマウスよりもラットに近いことが支持され得た。結論として、β細胞のアポトーシスの種差（Ｅｉｚｉｒｉｋら、Ｐｒｏ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，９１，９２５３‐９２５６（１９９４））、免疫原性蛋白質の発現の種差（Ｋｉｍら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ，４２，１７９９‐１８０８（１９９３））、およびそのほかの免疫系の差（ＭｅａｔａｓおよびＨｕｇｈｅｓ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１７２，２７３１‐２７３８（２００４））の可能性については、臨床試験の出力結果に影響を与え得ると考えられる。ヒトでの１型糖尿病モデルについては、同種内の差のほとんどまたはすべてを反映するために開発され得ることから、ヒトでの１型糖尿病の発症および進行の依頼できるシミュレーションによる予測が提供される。

【００６６】
時期、用量、および種特異的差が、治療効果に重大な衝撃を与える可能性があるため、そのような依存性を明確化し最小化するための計測によって、臨床への移行の再の将来の努力が改善され得る。ヒトでの臨床試験の前に、治療効果と疾患段階との間の関連性については、完全な特性解析が可能と考えられる。前臨床モデルにおける用量依存性の開発については、用量に対する感受性の明確化に役立つと思われ、薬物のＰＫ／ＰＤの特性解析を通じて、ヒトでの投与ストラテジーの選択のガイドに用いられると思われる。さらに、それらの療法は多くの動物モデルで試験されると思われる。矛盾のない見解によって、結果解読の信頼性が増すと思われ、不一致点はさらに解析または探究され、どのモデルの結果がヒトへの適用により適しているかが定まる。結論として、解析努力を進める、Ｔ１Ｄモデルを含めた数理モデルが、疾患の複雑性、さらに疾患のモジュレーションについての本発明者の理解の改善に用いられ得る。

【００６７】
ヒトでの提示のさらなる解析には、ＮＯＤマウスおよびヒトで試験された療法の実施内容が含まれる可能性があり、療法にはシクロスポリンＡ、インスリン寛容化、および抗ＣＤ３抗体ｈＯＫＴ３γ１（Ａｌａ－Ａｌａ）が含まれる。これらの療法の作用機序、ならびに試験された臨床プロトコール（投与時間および用量を含める）については、ＮＯＤマウスでの療法を参照して実施できる。治療プロトコールについては、対象のマウスおよび対照のヒトの患者について設定し、評価できる。報告されたヒトでの出力結果に対する対照患者の出力結果の比較によって、ヒトでの非治療および治療患者の挙動に伴う結果の整合性検証に必要な病院提示に対するさらなるガイダンスも提供され得る。

【００６８】
Ｄ．１型糖尿病のコンピュータモデル
本発明は１型糖尿病のコンピュータモデルを提供し、それらには膵リンパ節に関連した生物学的プロセスの一種または複数の数理的提示；一個または複数の膵島に関連した生物学的プロセスの一種または複数の数理的提示；およびモデルの形成のための数理的提示間の数理的関連性の集合を含む。任意であるが、コンピュータモデルには、消化管および／または消化管関連リンパ系組織に関連する生物学的プロセスの一種または複数の数理的提示を含めることができる。

【００６９】
上述の１型糖尿病モデルの開発方法は、哺乳動物での１型糖尿病のシミュレーションモデルを生成するのに用いることができる。そのような場合、シミュレーションモデルには、各々が多数のパラメータを含み得る数百またはさらに数千のオブジェクトが含まれ得る。シミュレーションモデルを用いて効果的な「起こり得る事態」の解析を行うためには、シミュレーション操作の実施の前にあるキーパラメータの入力値を評価して観察すること、ならびに可能ならば、そのような操作の結果得られるキーパラメータに対する出力値の観察も有用である。二個のオブジェクト間の関係性の表現には多くのパラメータが含まれ、二個のオブジェクト間の関係によって、影響を受けるため、モデル開発者はそのような関連性のいずれかのエンドにおけるあるパラメータを検査する必要があり得る。たとえば、モデル開発者は、特定のオブジェクトが多数のほかのオブジェクトに対して持つ効果を明確化するパラメータ、および特定のオブジェクトに対するほかのオブジェクトの効果を明確化するパラメータの検査を望むこともできる。また複雑なモデルは、ソフトウエア特質を利用するか、またはまれにはモデル開発者の常識によって、しばしばサブモデルに分けられる。したがって、特定のサブモデルに含まれる選択パラメータを同時に考察することは、モデル開発者にとってしばしば有用である。この必要性を満たすことは、サブモデルの境界がパラメータに関して相互に排他的ではない可能性があること、すなわち単一パラメータが多くのサブモデルに見られる可能性があることという事実によって複雑化する。さらに、サブモデルの境界は、モデルが進化するとしばしば変化する。

【００７０】
本明細書に記載の１型糖尿病のコンピュータに基づく数理的モデルは、１型糖尿病の病

理生理学に関する膨大ではあるが、分散した知識を単一の整合した枠内にシンセサイズする。そのモデルによって、（ａ）実験結果の識別工程の同定または最適化を通じて実験室での研究を根本的に容易にする、疾患に関する代わりの試験仮説：、（ｂ）高値の文献に報告された薬剤の治療有効性に関する明らかに矛盾するデータの調整、（ｃ）ＮＯＤマウスでバリデートされた治療薬剤を、ヒトでの臨床試験に移転させるための最適化、および（ｄ）１型糖尿病に対する治療の新たなモダリティー／ストラテジーの明確化に関する半導体中での研究が可能になる。

【００７１】

ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデル、およびさらにそのモデルを用いた研究は、多くの免疫成分間の相互作用が、ＮＯＤマウスにおけるグルコースコントロールおよび糖尿病の発症にどのように影響を与えるかを明確化するのに使用できる。その提示によって、自己免疫およびβ細胞の破壊に寄与し、制御する重要な経路の研究が可能になり、それによって疾患進行、その停止または回復を評価するアプローチへの洞察が提供される。すでに特性解析されたプロセスおよび挙動の提示のほかに、開発プロセスはさらに、データのギャップを明確にし、仮説および治療反応において不完全な特性解析が成された挙動を説明する仮説上のメカニズムを明示するのに使用できる。

【００７２】

ＮＯＤマウスの１型糖尿病については、たとえばＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病原および治療に関係した特定の科学的な等式へのさらなる研究を行い、さらにヒトでの１型糖尿病の提示および研究のための基礎事項を提供するのに使用できる。したがって、そのモデルによって（ｉ）予想される数理的モデルを用いて１型糖尿病の病因を科学的に理解すること、および（ｉｉ）１型糖尿病の治療の可能性をヒトでの臨床試験に前進させる理論的解釈が改善され得る。

【００７３】

このモデル（およびその開発）は、１型糖尿病の病因への科学的な洞察を生成するのに使用できる。それらの洞察によって、疾患の進行にまつわる主要な研究上の疑問を明らかになり、特性解析が可能となる。またＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルは、ＮＯＤマウスの１型糖尿病の病因および干渉への半導体での研究も可能にし、ヒトでの１型糖尿病も出るの開発および適用を含めた移転の努力も支持する。

【００７４】

創造されたコンピュータモデルは、多くのレベルでの生物学的プロセスを提示し、さらにすべてのレベルを通じた生物学的プロセスに対する対象の生物学的プロセスの効果を評価する。したがって、創造されたコンピュータモデルは、生物学的系の多重変数の考察を提供する。また創造されたコンピュータモデルによって、単一のコンピュータモデルへ二種またはそれ以上の秩序由来の情報をシンセサイズするか、あるいは異なる秩序を提示する二つのコンピュータモデルをリンクして、交差し秩序だった考察も提供される。

【００７５】

たとえば、コンピュータモデルは、膵臓などの特別な生物学的系、ならびにそのコンピュータモデルによって探究され得る結果に関する解剖学的因子を反映する。モデルに組込まれる詳細レベルについては、コンピュータモデルの特別な故意の使用によって、しばしば規定される。たとえば、評価される生物学的成分は、亜細胞レベルでしばしば操作される。したがって、亜細胞レベルは、モデル内に提示される詳細事項の最小のレベルを占めることができる。亜細胞レベルには、たとえばＤＮＡ、ＲＮＡ、蛋白質、化学的に反応性のある分子のような生物学的成分、ならびに細胞内小器官が含まれる。同様にそのモデルについては、多細胞のレベルで、またはさらに生物体の全体のレベルでさえも評価できる。個々の生物学的系、すなわち、単一のヒトまたはマウスが、生物学的成分の根源的な効果に関する一般的な興味の対象であるため、個々の生物学的系（たとえば、臨床上の出力結果の形での提示）は、システム内で最高の提示が成される。疾患の進行および治療の介入は、より低いレベルでのパラメータ変化でモデル内に導入され、その低レベルの結果として臨床上の出力結果が伴い、臨床上の出力変数が直接変化することによって、対照的に

疾患の効果が提示される。

【００７６】

ユーザーに報告される詳細事項のレベルは、ターゲットのユーザーの素養のレベルに依存して変化し得る。健康管理設定の目的で、特に多数の一般人が用いる場合は、コンピュータモデルのトップではより高レベルの抽象概念が含まれるのが望ましい場合がある。こトより高いレベルの抽象概念によって、たとえば主要な生理学的サブシステムおよびそれらの相互接続が示され得るが、それにはコンピュータモデルのある詳細エレメントの報告は必要とはならず、そのことは少なくともユーザー以外が詳細なエレメントの考察を明確に決定することはない。このより高レベルの抽象概念によって、バーチャル患者の表現型およびそれに基づく生理学的特性の説明が提供されが、コンピュータモデル内のそのバーチャル患者を創造するのに用いたあるパラメータ設定を含める必要はない。治療の提示の際、このより高レベルの抽象概念は試料内容を説明できるが、それにはコンピュータモデルにおける治療をシミュレートするのに用いられたあるパラメータ設定を含める必要はない。被験者および医師が特に関係するコンピュータモデルの出力集合については、容易にアクセス可能とすることができる。

【００７７】

一つのインプリメンテーションでは、コンピュータモデルは、数理的関連性、ならびに変数、パラメータ、および生物学的プロセスの間の相互関連性のバーチャル提示を可能にするように設定されている。このバーチャル提示には、ともにグループ化される際に生物学的系の大規模で複雑なモデルを提示する多重モジュールまたは機能エリアが含まれる。

【００７８】

一つのインプリメンテーションでは、シミュレーションモデル化ソフトウエアは、コンピュータモデルの提供に用いられ、知れについてはたとえば、「階層的生物学的モデリングおよび方法」という名称での米国特許第５６５７２５５号、１９９７年８月１２日公布；「階層的生物学的モデリングおよび方法」という名称での米国特許第５８０８９１８号、１９９８年、９月１５日公布；「ノードおよびリンク提示を用いるダイナミックシミュレーションモデルのための表示の生成方法」という名称での米国特許第６０５１０２９号、２０００年、４月１８日公布；「ノードおよびリンク提示を用いるダイナミックシミュレーションモデルのための表示の生成方法」という名称での米国特許第６５３９３４７号、２００３年、３月２５日公布；「シミュレーションモデル内のオブジェクトに関連したオブジェクトおよびパラメータのマッピング方法」という名称での米国特許第６０７８７３９号、２０００年、１月２５日公布；ならびに「シミュレーションモデル内のオブジェクトパラメータへのアクセス提供方法」という名称での米国特許第６０６９６２９号、２０００年、５月３０日公布、に記載されている。シミュレーションモデリング用ソフトウエアの例については、米国特許第６０７８７３９号に見出される。

【００７９】

１型糖尿病モデルの要素の間の動的関連性の説明には、種々のダイアグラムを用いることができる。適するダイアグラムの例としては、エフェクト‐サマリーダイアグラム類が挙げられる。

【００８０】

サマリーダイアグラムは、本明細書に記載の方法およびモデルでモジュール化される種々の経路およびモジュールの概観（Ｏｖｅｒｖｉｅｗ）を提示できる。たとえば、サマリーダイアグラムは、図２での説明のように、グルコースコントロールに影響を及ぼす可能性のある経路およびモジュールの概観を提供する。またサマリーダイアグラムは、モデルの個々のモジュールへのリンクも提供できる。それらのモジュールは、ダイアグラムの矢印記号を用いて核関連性が規定される「状態」および「機能」のノードを用いて表現型の関連成分をモデル化する。したがって、表現型の種々の要素に関する複合および動的な数理的関連性は、ユーザーに好適なように容易に提示される。

【００８１】

エフェクトダイアグラムは、モデル式のバーチャル表示を可能にし、モデル要素間の動

的関連性を説明できる。図７は、エフェクトダイアグラムの例を説明し、その中で通常のＣＤ＋４細胞の膵リンパ節内における集積およびライフサイクルが記載されている。エフェクトダイアグラムは、モジュール、または機能エリア内に組織化されており、ともにグループ化されると、モジュール化された表現型の広範で複雑な生理学が提示される。

【００８２】

状態および機能のノードは、それらが提示する変数の名称およびモデルにおけるそれらの配置を示す。矢印および修飾記号は、状態および機能のノードの、モデル内のほかのノードとの関連性を示す。また状態および機能のノードには、シミュレートされた実験で提示される変数値を算出するのに用いられるパラメータおよび等式も含まれる。いくつかの実施形態では、状態および機能のノードについては、本明細書の参考文献として収載されている「ノードおよびリンクの提示を用いるダイナミックシミュレーションモデル用の表示の生成方法」という名称での米国特許第６０５１０２９号に記載の方法に従って提示される。状態および機能のノードのさらなる例については、以下で考察する。

【００８３】

状態ノードは白抜きのまるで提示され、システム内の変数を提示し、それらの値については、時間の経過に伴う入力の累積効果で決まる。「Ｉｎｐｕｔ」とは、状態ノードのよってモデル化される変数に影響を及ぼす可能性のあるパラメータのいずれかを指す。たとえば、組織不活性マクロファージを提示する状態ノードに対する入力は、マクロファージの集積または循環血中の不活性単核球であり得る。状態ノードの値は、微分方程式によって定まる。状態ノードに関する予め規定されたパラメータには、その初期値（S_0）およびその状態が含まれる。いくつかの実施形態では、状態ノードには半減期が存在し得る。それらの実施形態では、「Ｈ」を含むサークルは、半減期を有するノードに結着する。

【００８４】

機能ノードは二重まるで提示され、システム内の変数を提示し、いずれかの時点での値は、同じ時点での入力によって定まる。機能ノードは、それらの入力の代数機能によって規定される。機能ノードに関する予め決められたパラメータには、その初期値（F_0）およびその状態が含まれる。ノードの状態を設定は、ノードの値の決定プロセスに影響する。状態および機能のノードの状態については、１）計算化、すなわち入力の結果としての値が計算される；２）条件指定化‐ロック化、すなわち値が時間経過でも一定に保たれる；あるいは３）条件設定化データ、すなわち値は、予め決められたデータポイントに従い、時間とともに変化する、が行われる可能性がある。

【００８５】

状態および機能のノードについては、ノードの別名としてのモジュールダイアグラム内に一回以上表れ得る。ノードの別名については、一個または複数のドットによって表示される（たとえば、図７中の状態ノード「ＰＬＮａｃｔ．ｄｉａｂ．Ｔｈ１　ｃｅｌｌｓ」参照）。また状態および機能のノードは、矢印およびほかのノードに関連したそれらの位置によっても、ソースノード（Ｓ）または標的ノード（Ｔ）のいずれかとなるように規定される。ソースノードは矢印の尾部に配置され、ターゲットノードは矢印の頭部に配置される。それらのノードについては、活性または不活性であり得る。

【００８６】

矢印はソースノードをターゲットノードにリンクさせ、それらのノード間の数理的関連性を提示する。矢印については、矢印の活性を示すサークルで標識され得る。そのサークル内の注釈に対する記号は、各モジュールダイアグラムの左上方の隅に配置される。矢印のヘッドが無地の場合、効果がプラスである。矢印のヘッドが中空の場合、効果はマイナスである。矢印のタイプ、矢印の特徴、および矢印の方程式のさらなる説明については、たとえば米国特許第６０５１０２９号、米国特許第６０６９６２９号、米国特許第６０７８７３９号、および米国特許第６５３９３４７号を参照のこと。

【００８７】

図１０～１９５は、１型糖尿病モデルの種々の態様を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。

【００８８】
１．組織コンパートメント
１型糖尿病モデルには、膵臓および膵リンパ節の提示が含まれる。β細胞、マクロファージ、樹状細胞、ＣＤ＋４Ｔリンパ球、ＣＤ＋８Ｔリンパ球、制御性Ｔ細胞、Ｂリンパ球、内皮細胞およびＮＫ細胞の種々の機能については、前述の二つのコンパートメント内に適合するように提示される。モデルは、膵リンパ節内の自己反応性Ｔリンパ球およびＢリンパ球の活性、ならびに膵臓内での膵島炎をシミュレートする（図４）。
【００８９】
１型糖尿病の病因への胸腺の寄与（チェックポイント０）については、循環血中への未応答のＣＤ４＋およびＣＤ＋８、ならびに制御性のＴ細胞集団の流入によって提示され、その数および特性については、数理的に取扱うことが可能である。血液コンパートメントは、血中グルコースおよびインスリンによって妻子に提示され、それによって臨床上の出力が提供される。
【００９０】
また１型糖尿病モデルには、消化管（腸）組織の提示、および消化管に関連したリンパ系組織のプロトタイプの提示も含まれる。消化管、および消化管に関連したリンパ系組織の、経口投与療法への寄与については、それらの組織および対応する細胞集団の明確な提示で再現される。マクロファージ、樹状細胞、ＣＤ＋４ＴリンパＴ球、ＣＤ＋８ＴリンパＴ球、制御性Ｔ細胞、ＢリンパＴ球およびＮＫ細胞の種々の機能については、それらの二つのコンパートメント内に適合するように提示される。モデルは、経口治療薬の消化管組織ならびに血液への分布をシミュレートする。消化管へ分布した治療薬は、消化管に関連するリンパ系組織内の治療薬反応性のＴリンパ球およびＢリンパ球を活性化させることができる。血液へ分布した治療薬は、膵リンパ球および膵臓内の治療薬反応性のＴリンパ球およびＢリンパ球を活性化させることができる。モデルは、多組織コンパートメントでの経口投与された治療薬の活性をシミュレートし、その結果、コンパートメント内の治療薬反応性ＴリンパＴ球およびＢリンパ球の欠失および／または活性抑制が起こり得る。
【００９１】
２．マクロファージおよび樹状細胞
マクロファージおよび樹状細胞は、膵臓の炎症性浸潤の早期に存在し、破壊プロセスの期間の全域にわたって蓄積が継続する。食細胞の不足、ＩＬ‐１２の合成、および抗原の提示、特にＣＤ１１ｃ＋ＣＤ１１ｂ＋ＣＤ８α性の樹状細胞についてはすべて、病的プライミング、ならびに膵リンパ節内の糖尿病原性Ｔリンパ球の増殖に関与していた。さらに、マクロファージおよび樹状細胞によるＴＮＦ‐α、ＩＬ‐１、および反応性窒素含有物質の産生によっても免疫反応が増幅され、同時に膵島でのβ細胞機能および生存が直接的な影響を受ける。
【００９２】
ある実施形態では、コンピュータモデルには、樹状細胞およびマクロファージに関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示が含まれ、それには（１）集積、退出、およびアポトーシスを含めた膵臓内での集団のダイナミクス；（２）流入およびアポトーシスを含めた膵リンパ節内での集団のダイナミクス；（３）可溶性因子、および組織リンパ球との細胞接触によって制御される、膵リンパ節および膵臓内での活性化；（４）膵臓内での食細胞および抗原の取込み；（５）膵リンパ球および膵臓内のＣＤ＋４リンパ球、ＣＤ＋８ＴリンパＴ球および制御性細胞への抗原定時およびそれらの共刺激；（６）膵リンパ節および膵臓におけるメディエーターの分泌（たとえば、ＴＮＧ‐α、ＩＬ１２，ＲＯＳ／ＲＮＳ）；および（７）細胞リンパ球との細胞接触が含まれる。
【００９３】
また樹状細胞およびマクロファージには、免疫反応に重大な重要な差があり、それらは定量的に明確な樹状細胞の表現型および交差提示能の出現、ならびに食細胞、抗原取込み、抗原提示能およびサイトカイン合成速度が含まれる。それらの素のいくつかをアドレスするために、異なる機能に関連した特別の生物学は、異なる集団ごとに分けてモデル化さ

れ得る（たとえば、非成熟型のＤＣ（樹状細胞）が、炎症性表現型‐対‐抑制性表現型を有する成熟型ＤＣに生育すること）。樹状細胞およびマクロファージの抗原提示機能、ならびにほかの成熟型細胞、β細胞および内皮細胞に影響を及ぼす可溶性メディエーターの分泌によって、疾患に対する樹状細胞およびマクロファージの寄与を把握できる。

【００９４】

樹状細胞は、適応性免疫反応を伴う重要な抗原提示細胞とみなされてきた。特に樹状細胞は、免疫反応の見張り役となり、抗原特異的なＴリンパ球およびＢリンパ球によって「発見」され得る抗原について、末梢組織を精査する。樹状細胞はプロセスおよび抗原の内部化のみならず、抗原特異的なＴリンパ球およびＢリンパ球への追加情報の提供のための種々のシグナル統合も行い、それによって追加情報が結果生じる反応に大いに影響する可能性があることが次第に分かってきた。それらのシグナルには、可溶性メディエーター（たとえば、ＴＮＦ‐α）または細胞接触（たとえば、ＣＤ４０‐ＣＤ４０Ｌが介在する、Ｔ細胞との細胞接触）が含まれ得る。これらのシグナルの統合については、たとえば細胞表面分子の発現、可溶性メディエーターの産生、成熟状態および／または抗原提示を変えることによって、樹状細胞の表現型が変わり得る。樹状細胞の表現型については、炎症性（すなわち、炎症性の樹状細胞）または抑制性（すなわち抑制性樹状細胞）としての特徴を持ち得る。炎症性樹状細胞は、エフェクターＴ細胞の進展によって特徴づけられる炎症性免疫反応の開始または持続化に作用する。抑制性樹状細胞は、制御性Ｔ細胞集団の進展および／または活性化によって炎症性免疫反応の防止またはコントロールに作用する。樹状細胞の表現型は、時間および空間の支配によって変化する反応推移で同時に生じ得るため、唯一のものではない。この大筋では、炎症性樹状細胞と抑制性樹状細胞とのバランスでの時間または空間が変化すると、炎症性Ｔ細胞と制御性Ｔ細胞とのバランスが影響を受けると考えられる。さらに、樹状細胞の表現型の制御された決定によって、プラスのフィードバックを受け、炎症性エフェクターＴ細胞が樹状細胞をさらに炎症活性化することが可能となる。それに対して制御性Ｔ細胞は、抑制性樹上細胞を誘導してさらに制御性のＴ細胞になる。

【００９５】

これらの機能の提示は、１型糖尿病の病因にまつわる以下の研究を容易にすることができる。（１）マクロファージおよび樹状細胞による抗原提示およびメディエーター分泌の、ほかの細胞型と比較した重要性；（２）β細胞の破壊に関して、初期炎症と進行との間におけるマクロファージおよび／または樹状細胞の役割の違い；および（３）それらの集団、トラフィッキング、ＤＣ（樹状細胞）表現型、またはそれらの特定な機能を標的とする療法の影響力。

【００９６】

３．ＣＤ４＋Ｔリンパ球

ＣＤ４＋Ｔリンパ球は、ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因の中心的な役割を果たす。いくつかのＣＤ４＋クローンによって、非糖尿病性ＮＯＤマウスへの養子移行時に疾患が発症する可能性があり、ＮＯＤマウスでのＣＤ＋４Ｔリンパ球のインビボ欠失煮よお手疾患の防止が可能である。ＣＤ＋４Ｔリンパ球は３週齢付近で膵内に浸潤を開始し、大きな浸潤部分が構成される。それらの主要な疾患進行機能のいくつかには、ＣＤ８＋Ｔリンパ球およびマクロファージ／樹状細胞のようなほかの細胞への支援の提供、炎症性サイトカインの分泌、および膵β細胞の死の誘発が含まれる。しかしながら、ＣＤ＋４Ｔリンパ球については、抑制性サイトカインを分泌する適応的（ａｄａｐｔｉｖｅ）制御性Ｔ細胞（ａＴｒｅｇｓ）へのそれらの分化によって、糖尿病の防止または治癒における重要な役割も果たす。対照的に、生得的制御性Ｔ細胞（ｉＴｒｅｇｓ）（たとえば、ＣＤ＋４ＣＤ＋２５、ＮＫＴ）では、基礎的な制御性機能に関するさらなる末梢分化が要求されず、それらの細胞については以下で述べる。ある実施形態では、コンピュータモデルは、Ｔｈ１、Ｔｈ２、および適応的制御性Ｔ細胞のサブセットを含めたＣＤ＋４Ｔリンパ球に関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示を含み得る。本発明のコンピュータモデルに採用可能であって、ＣＤ＋４Ｔリンパ球に関連した好ましい生物学的プロセスには（１

）膵リンパ節および膵臓における抗原提示および共刺激による活性化；（２）膵リンパ節における抗原曝露、共刺激、樹状細胞の表現型、サイトカイン、および制御性Ｔ細胞との接触に依存した、Ｔｈ１、Ｔｈ２、または適応的制御性サブタイプの分化および活性化の制御；（３）ＣＤ＋４Ｔ細胞サブセットの間の交差制御；（４）ＣＤ＋４サブセットに関する膵島集積の分化制御；（５）流入、増殖、分化、アポトーシス、および退出を含めた、膵リンパ節における集団ダイナミクス；（６）集積、増殖、およびアポトーシスを含めた膵臓内での集団ダイナミクス；（７）膵リンパ節および膵臓における抗原提示細胞の活性化、およびＣＤ８＋ＴおよびＢリンパ球の活性化能；（８）膵リンパ節および膵臓におけるメディエーター（たとえばＩＬ‐４、ＩＬ‐１０，ＩＦＮ‐γ）の分泌；（９）可溶性メディエーターおよび細胞接触によるβ細胞の死化；および（１０）たとえばほかのＴリンパ球、Ｂリンパ球、樹状細胞およびマクロファージとの細胞接触が含まれる。

【００９７】

これらの機能の提示によって、１型糖尿病の病因にまつわる以下の研究が容易になりえる。（１）膵リンパ節ならびに膵臓内の病原に対する、異なるＣＤ＋４Ｔリンパ球機能の相対的な重要性；（２）異なるＣＤ＋４Ｔ細胞サイトカインの病因への寄与；（３）疾患開始に対する、異なるＣＤ＋４Ｔリンパ球サブタイプの相対的な寄与；（４）疾患の開始／進行における制御性Ｔ細胞の役割；（５）β細胞の死化におけるＣＤ＋４Ｔリンパ球の相対的な寄与；および（６）ＣＤ＋４Ｔリンパ球の増殖、分化、アポトーシス、および遊走を標的とする療法の影響力。

【００９８】

４．ＣＤ＋８Ｔリンパ球

糖尿病原性ＣＤ＋４Ｔリンパ球と同様に、１型糖尿病におけるＣＤ＋８Ｔリンパ球の重要性については、養子移行が疾患を誘発するクローンの同定、ならびにＣＤ＋８Ｔリンパ球の欠失による糖尿病の防止によって立証されてきた。ＣＤ＋８Ｔリンパ球は、膵浸潤中に存在し、時間とともに蓄積する。免疫系における主要な機能が細胞障害活性であるため、ＣＤ＋８Ｔリンパ球については、β細胞の死化における中心的な役割を果たすと信じられている。それらの細胞障害能のほかにさらに、ＣＤ＋８Ｔリンパ球のサイトカイン産生については、疾患の進行に重要であると信じられている。

【００９９】

ある実施形態では、コンピュータモデルはＣＤ＋８Ｔリンパ球に関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示を含むことができ、それには（１）膵リンパ節および膵臓内での抗原曝露および細胞接触による活性化；（２）流入、増殖、アポトーシスおよび退出を含めた膵リンパ節での集団ダイナミクス；（３）集積、増殖およびアポトーシスを含めた膵臓での集団ダイナミクス；（４）膵リンパ節および膵臓でのメディエーター（たとえば、ＴＮＦ‐α、ＩＦＮ‐γ）の分泌；（５）可溶性メディエーターおよび細胞接触によるβ細胞の死化；および（６）たとえば、ほかのＴリンパ球、Ｂリンパ球、樹状細胞およびマクロファージ、ならびにβ細胞との細胞接触が含まれる。

【０１００】

これらの機能の提示は、１型糖尿病の病因にまつわる以下の事柄の研究を容易にする。（１）膵リンパ節および膵臓でのＣＤ＋８Ｔリンパ球の疾患進行に対する相対的な重要性；（２）β細胞の死化に対するＣＤ＋８Ｔリンパ球の相対的な寄与；および（３）ＣＤ＋８Ｔリンパ球の増殖、分化、アポトーシスおよび遊走を標的とする療法の影響力。

【０１０１】

５．Ｂリンパ球

抗体産生は、１型糖尿病における顕著な特徴の一つであるが、ＮＯＤマウスでの１型糖尿病におけるＢリンパ球の実際の役割についてはすでに解明されている。Ｂリンパ球の破壊または遺伝的な排除によって、疾患に対する防御が見られるが、その防御メカニズムについては明確ではない。Ｂリンパ球は、抗原提示細胞および自己抗体産生としてのその役割によって、疾患に寄与し得る。

【０１０２】

ある実施形態では、コンピュータモデルは、Ｂリンパ球に関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示を含むことができ、それには（１）膵リンパ節および膵臓におけるＣＤ＋４およびＣＤ＋８Ｔリンパ球への抗原提示、およびそれらの共刺激、（２）膵リンパ節および膵臓における表面免疫グロブリン受容体への抗原曝露および細胞接触によるＢリンパ球の活性化；（３）膵リンパ節における樹状細胞の抗原トランスファーまたは細胞接触によるＢリンパ球の活性化；（４）膵臓内での樹状細胞または膵島β細胞の抗原トランシファーによるＢリンパ球の活性化；（５）膵リンパ節および膵臓における自己抗体およびメディエーターの分泌；（６）膵リンパ節および膵臓での集団ダイナミクス；および（７）たとえばＴリンパ球との、細胞接触が含まれる。

【０１０３】

これらの機能の提示は、以下の研究を容易にする。（１）Ｂリンパ球の抗原提示細胞機能および抗体産生の、疾患進行への寄与；（２）疾患の開始および進行におけるＢリンパ球の相対的な重要性；（３）ＤＣ（樹状細胞）：Ｂリンパ球の相互作用の、Ｂリンパ球プライミングへの寄与；および（４）Ｂリンパ球またはその機能を標的とする治療アプローチの影響力。

【０１０４】

６．ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞

ＮＯＤマウスの糖尿病モデルにおけるＮＫ細胞のカッみょについては、次第に明らかになっている。しかしながら、ＮＯＤマウスにおいて、ＮＫ細胞が自己免疫疾患から防御するか、あるいはその反対に疾患尾進行に寄与する場合があるという対立する証拠が示唆されると考えられる。最近の研究によって、ＮＫ細胞は適応免疫における中心的な制御の役割を果たし、自己免疫疾患に関与する場合があることが示唆された。数人の研究者によって、ＮＫ細胞はＮＯＤマウスにおいて機能が抑制していることが確認された。たとえば、５‐１２週齢のＮＯＤマウスから得られた脾臓のＮＫ細胞については、対照マウスと比較して溶解能が低下し、同時にＩＦＮ‐γ産生も低下していることが示された。さらに、ＮＯＤマウスにおけるいくつかの防御的な治療介入は、ＮＫ細胞の活性に依存することが示唆された。たとえば、リノマイドおよびフロイントの完全アジュバント（ＣＦＡ）の投与によって得られた防御は、ＮＫ細胞の活性に依存し得る。ＩＦＮ‐αおよびポリ（Ｉ：Ｃ）のような特異的ではないが防御性の薬剤についても、ＮＫ細胞の刺激による部分的な機能が見られる。これらの報告に基づくと、ＮＫ細胞の機能不全はＮＯＤマウスにおける疾患の病因に寄与するという合理的な仮説が得られるが、一方、その活性が増大すると、ほかの研究者の示唆では、ある条件下でＮＫ細胞活性は、疾患の進行に寄与し得るとされる。

【０１０５】

ＮＫ細胞は、１型糖尿病において重要な役割を果たすと思われるが、半導体内（仮想現実）におけるＮＫ細胞の提示を束縛するデータはない。たとえば、疾患進行中の膵リンパ節および膵島におけるＮＫ細胞の数については、ＮＯＤマウスでは未知である。さらに、β細胞の破壊が始まった後では、ＮＯＤマウスにおける末梢ＮＫ細胞は機能しないと思われるが、膵島内でのその活性が何であるか、あるいは疾患の初期段階では機能不全であるかどうかについては、不確かである。さらに、自然の疾患進行に対するＮＫ細胞の欠失の効果についても、これまで論証されておらず、シクロホスファミドのモデルでの抗アシアトＧＭ１による療法で防御されることが報告されているのみである。束縛データがないことは、ＮＫ細胞に関する定量的な予測での信頼性を低下させるが、前述の不確かな概略のいくつかについては、半導体内での仮説検定によって明確に解析でき、さらに理解を深めることができる。

【０１０６】

ある実施形態ではコンピュータモデルは、ＮＫ細胞に関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示を含み、それには（１）膵リンパ節へトラフィッキングする構成性のＮＫ細胞；（２）膵臓へのＮＫ細胞の制御された集積；（３）細胞接触（たとえば、ＤＣ（樹状細胞）およびβ細胞）およびサイトカイン（たとえば、ＩＬ‐１２、ＴＮＦ‐α、Ｔ

ＧＦ‐β）によるＮＫ細胞の活性化の制御；（４）ＮＫ細胞の制御された増殖およびアポトーシス；ならびに（５）サイトカイン（たとえば、ＩＦＮ‐γ、ＴＮＦ‐α、ＴＧＦ‐β）産生および細胞障害性（たとえば、感化β細胞および未成熟樹状細胞）を含めたＮＫエフェクター機能が、含まれる。

【０１０７】

病因におけるＮＫ細胞の役割が不確かであるため、いくつかの仮説が代替のバーチャルマウスで考慮でき、それらは報告データとの整合性の評価、および実際に実施された介入に対する影響力の評価に用いられる。

【０１０８】

それらの機能の提示によって、１型糖尿病の病因における以下の論点の研究が可能になる。（１）疾患進行へのＮＫ細胞機能の寄与；（２）疾患の開始および進行におけるＮＫ細胞の相対的な重要性；および（３）ＮＫ細胞集団またはその機能を標的とする治療アプローチの影響力。

【０１０９】

７．膵島のβ細胞

膵象のβ細胞の質量が失われることは、１型糖尿病への進行における中心的な事象である。非自己免疫性系統のマウスでは、生きている間はβ細胞の増殖と死とのバランスが保たれている。しかしながら、ＮＯＤマウスではこの恒常性を乱す事象が順次起こリ、その結果β細胞質量が明らかに失われることによって、疾患の発症が特徴づけられる。この観点についてのいくつかのメカニズムが文献で示唆されてきたが、それらのメカニズムのうちでどれが疾患の出力に対して主に寄与するかに関しては、まだ議論の最中である。したがって、モデルにおけるβ細胞の振舞いには、死を誘発する種々のメカニズムの探究を可能にするのに充分な生物学的詳細事項が組込まれる。

【０１１０】

正味のβ細胞質量は、β細胞の複製とβ細胞の死とのバランスに依存する。したがって、ある実施形態ではコンピュータモデルは、β細胞の複製および／または細胞死に関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示を含み、それには（１）年齢およびグルコースの曝露によって制御される複製；および（２）年齢、細胞接触（たとえば、Ｆａｓ／ＦａｓＬ、ペルフォリン／グランザイム）、および可溶性メディエーター（たとえば、ＴＮＦ‐α、ＩＦＮ‐γ）によって制御される死が含まれる。提示されるβ細胞のさらに別の機能には、（１）細胞表面分子（たとえば、ＭＨＣクラスＩ、Ｆａｓ）の制御された発現；および（２）可溶性メディエーター（たとえばインスリン、ＲＯＳ／ＲＮＳ）の合成が含まれる。

【０１１１】

それらの機能の提示によって、１型糖尿病の病因における以下の論点の研究が容易になり得る。（１）β細胞の死を誘発する異なる経路の相対的な役割；（２）生理学的なβ細胞のターンオーバーの影響力；および（３）β細胞の破壊を抑制する療法の影響力。

【０１１２】

８．別個の分布サイト（膵島ビン）

１型糖尿病は、膵臓内の膵島の進行性の破壊が特徴の疾患である。疾患の不均一性のうちの一つの主要な態様によれば、膵島に炎症性の浸潤がない場合（非関連状態）、ならびに浸潤がある場合（関連状態）の両方が同時に存在することで、β細胞の破壊度が変動し、その変動が示される。この不均一性およびそのダイナミクスの提示は、非治療の疾患および療法反応の両方の正確な再現のために重要であった。膵島の不均一性については、別個の分布サイトの陽関数表示モデリングによって再現され、半依存性の疾患関連性の説明が成された。さらに特定的には、各々の別個の分布サイト（または膵島ビン（ｉｓｌｅｔｂｉｎ）；図３）は全部の膵島のフラクションを提示し、疾患の進行における明確な時点で浸潤され得る。浸潤され得る可能性を有する９個の膵島ビン（すなわち、関連した膵島）については明示され、浸潤されない１個の膵島ビン（すなわち、非関連の膵島）についても提示された。シミュレートされた疾患進行の経過と共に、自己反応性リンパ球で浸

潤される膵島は、非関連の膵島ビンから関連の膵島ビンへ移動する。これらのリザーバーについては、さらに多くの膵島が浸潤されると、段々と「満たされる」。簡潔化するために、本明細書に含まれる図面には、一個だけの膵島ビンが提示されている（膵島１）。残りの膵島ビン（２－９）については、同様な提示が可能である。

【０１１３】

膵島または膵島集合のうちのいずれか特定のものが浸潤されることになる（関連したもの）時期を求めるメカニズムは知られていないが、膵島浸潤（関連性）の膵臓ダイナミクスの全体についてはすでに特性解析されてきた。そのダイナミクスのコントロールについての理解は不完全である。しかしながら、ＣＤ＋４およびＣＤ＋８Ｔリンパ球については、以下の二つの間接的情報の証拠が示唆される。（１）疾患進行の早期でのＣＤ＋４またはＣＤ＋８Ｔリンパ球のいずれかの細胞集団のブロックが、膵島の関与の程度を限定すること；および（２）糖尿病原性のＣＤ＋４またはＣＤ＋８Ｔリンパ球の移行によって、膵島の関与が誘導されること。これらのデータに基づくと、膵島の関与の割合については、循環血中の活性化した糖尿病抗原特異的なＣＤ＋４およびＣＤ＋８Ｔリンパ球の機能として提示できる。したがって膵島関与の曲線によって、別個の分布サイト（膵島ビン）が浸潤される（関与した）時期を求めることができる。

【０１１４】

別個の分布サイトの提示によって、疾患の活動度および進行における不均一性、ならびに治療反応に対する不均一性の効果に適した提示が可能になる。さらに、明確な膵リザーバーに対する治療タイミングの相対的効果の研究も可能になる。

【０１１５】

９．効果抗原のプール

ＮＯＤマウスの１型糖尿病では、いくつかの自己抗原がすでに同定されている。たとえば、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（ＧＡＤ）およびインスリンについては、自己抗体の産生およびＴリンパ球の反応に基づく疾患プロセスにおいて、主要な自己抗原と考えられている。しかしながら内因性抗原については、いくつかの糖尿病原性の単離クローン（たとえば、ＢＤＣ２．５）で未同定である。これらの異なるデータソースの使用、および可能性のある異なる自己抗原の提示を容易にする目的で、一般化または有効な膵抗原のプールが、ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルには含まれる。この効果抗原プールを使用すると、全糖尿病原性Ｔリンパ球のレパートリーの捕捉も容易になる。これに対して、単一の糖尿病原性Ｔリンパ球クローンのレベルでの反応ではうまくいかない。適合性の点（たとえば、特異的抗原を標的とする治療の実施）では、特異的抗原および抗原特異的リンパ球について、これまで明示されてきた。

【０１１６】

適合性の点では、取込みおよび提示に対する、可溶性自己抗原と細胞関連自己抗原との異なる影響力が考慮された。モデルでは、可溶性自己抗体の産生は、β細胞数およびインスリン合成活性に依存するが、細胞関連の自己抗原の産生については、アポトーシス性β細胞の量、ならびに樹状細胞およびマクロファージによる食作用の速度に関係している。代わりの抗原ソースの仮説を立てるには、β細胞に非依存性の抗原ソースが提示され得る。樹状細胞、マクロファージ、およびＢリンパ球は抗原を捕捉し、ＭＨＣ抗原複合体を提示するが、その効率は、抗原ソース、および自己抗原の存在に依存して変動する。

【０１１７】

これらの機能を提示すると、自己免疫反応の進行時、自己抗原の利用可能性および疾患進行に対するその影響力、ならびに特異的抗原の標的化における治療効果についての、可溶性自己抗原と細胞関連自己抗原との相対的な役割の研究が可能になる。

【０１１８】

１０．グルコースのコントロール

モデルには、β細胞によるインスリンの合成および分泌の最小限の提示が含まれる。インスリンの放出速度は、グルコースの濃度に依存する。β細胞のインスリン分泌に対するＲＯＳ／ＲＮＳの影響力も、モデルに含まれる。インスリンに対するグルコースの効果お

よび感度についてのパラメータが定量化されいて、従来からの「最小モデル」提示に類似したアプローチを用いると、グルコース濃度自体はインスリン依存性および非依存性のメカニズムで制御される。これを実行すると、疾患進行中のグルコースによるインスリンの動的制御が可能になり、β細胞の質量および機能のどのような変化が、循環血中のグルコースおよびインスリン濃度に影響するかの予測が可能になる。

【０１１９】

１１．内皮細胞

内皮細胞は、膵臓への炎症性細胞の進入を制御し、いくつかの有力な療法では、白血球と内皮細胞との相互作用が標的とされてきた。膵内皮細胞の主要な機能は、付着相互作用による循環血中白血球の流入を制御することである。ある実施形態では、コンピュータモデルは内皮細胞に関連した一種または複数の生物学的プロセスの提示を含むことができ、それには（１）膵臓における、サイトカインで制御される内皮付着性分子の発現；および（２）内皮付着性分子による、膵臓への白血球の集積の制御が含まれる。内皮細胞に関連した生物学的プロセスを提示すると、内皮付着性分子の発現の制御の、治療効果に対する影響力の評価が可能になる。

【０１２０】

１２．固有の制御性Ｔ細胞（ｉＴｒｅｇｓ）

１型糖尿病の一つの仮説設定を行うと、固有の制御性Ｔ細胞が欠乏する。それらの細胞は、自然の病因での疾患の進行速度を変え、抵抗性表現型での進行を限定し、いくつかの療法の効果を変える場合がある。固有の制御性Ｔ細胞（たとえば、ＮＫＴ、ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$、ＤＸ５$^{+}$）のいくつかの集団における数的および機能的不足については、ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因に対して重要であると考えられる。さらに、いくつかの治療薬は、それらの集団を刺激することで、少なくとも部分的に作用し得る。二つの主要なメカニズムである細胞接触および制御性サイトカイン分泌については、多くの制御性細胞型にとって一般的なことと考えられる。したがって、いくつかの制御性集団が、それら個別のモデル化を保証するには不充分である一方、異なる固有の制御性集団の機能性については、細胞接触、および制御性サイトカインの分泌で作用する一般的な集合をモデル化することによって捕捉され得る。ＣＤ４＋ＣＤ２５＋Ｔ細胞の集団ダイナミクスについては、固有の制御性Ｔ細胞の異なる亜集合で最もよく特徴づけられ、モデルでは対象集団を明確化した。しかしながら、ＮＫＴ細胞に関する文献は、ＣＤ４＋ＣＤ２５＋制御性Ｔ細胞とは異なる機能性を提示するのにも、評価し使用された。

【０１２１】

ある実施形態では、コンピュータモデルは、固有の制御性Ｔ細胞に関連した一種または複数の生物学的プロセスの表示を含むことができ、それには（１）膵リンパ節および膵臓における抗原曝露および細胞接触による活性化；（２）流入、増殖、アポトーシスおよび退出を含めた膵リンパ節における集団ダイナミクス；（３）流入、増殖、およびアポトーシスを含めた膵臓における集団ダイナミクス；（４）膵リンパ節および膵臓における可溶性メディエーター（たとえば、ＴＧＦ‐β、ＩＬ‐１０、ＩＬ‐４）の分泌；（５）膵リンパ節および膵臓における細胞接触による抗原提示細胞の機能のモジュレーション；および（６）膵リンパ節および膵臓における細胞接触による、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、およびＢリンパ球の機能が含まれる。

【０１２２】

固有の制御性Ｔ細胞（ｉＴｒｅｇｓ）集団のモデリングは、疾患の進行に影響を及ぼす制御性機能の累積的な提示にとって重要であり、またいくつかの療法に適した反応にとっても重要であった。特定の場合、エフェクターおよび制御性Ｔ細胞集団間の動的平衡については、疾患の進行速度、疾患の出力（非糖尿病‐対‐平均的な糖尿病‐対‐進行した糖尿病）、および制御性集団に対する好ましい効果を有する治療の決定因子であった。

【０１２３】

これらの機能の提示によって、１型糖尿病の病因における以下の点の研究が可能になる。（１）サイトカインによる抑制－対－細胞接触の相対的な寄与；（２）疾患モジュレー

ションに対する異なる抑制性サイトカインの相対的寄与；および（３）生得的制御性Ｔ細胞を標的とする療法の影響力および最適な投与。

【０１２４】

生得的制御性Ｔ細胞集団のシミュレート化された欠失煮ついては、エフェクター細胞と制御性細胞とのバランスが疾患の進行速度をどのようにしてコントロールするかを論証するのに使用できる。特定の場合、生得的制御性Ｔ細胞の欠失によって、モデルでのエフェクター細胞集団の進展が増大し、それによって最終的に疾患の進行が加速する。図８では、生得的制御性Ｔ細胞集団については、シミュレーション開始からすでに０に設定してあった。非操作のバーチャルマウスと比較して、生得的制御性Ｔ細胞がないマウスでは、ＰＬＮにおけるＴｈ１の発現が有意に上昇することが示される（図８Ａ）。Ｔｈ１の進展は、ほかのエフェクター細胞集団によって反映される（データは示されず）。制御性細胞とエフェクター細胞とのバランスにおけるこのシフトが起こると、バーチャルマウスでの疾患が悪化し、１５週で明らかな糖尿病が現われる（図８Ｂ）。

【０１２５】

本発明には、多くの目的の達成にかなうシングルコンピューターモデルが含まれ得る。あるいはまたこのレイヤには、広範囲の生理学的システムをカバーする大規模コンピュータモデルの集合も含まれ得る。このシステムは１型糖尿病モデルを含むことに加えて、たとえば疫学的コンピュータモデルおよび病原コンピュータモデルのような相補型コンピュータモデルも含めることができる。コンピュータモデルについては、健康管理で用いるために、多数の対象および治療が解析されるように設計できる。いくつかの例ではコンピュータモデルについては、多数のバリデートされたバーチャル患者を創り出し、多数の治療に対する彼らの反応をシミュレートするのに使用できる。

【０１２６】

本発明、および本明細書に記載の機能操作のすべてについては、デジタル電子回路、あるいはコンピュータソフトウエア、ファームウエア、またはハードウエアにおいて実施可能であり、それらには本明細書に記載の構造的手段およびその構造的等価手段、またはそれらの組み合わせが含まれる。本発明は、一個または複数のコンピュータープログラム製品、すなわち情報搬送体において実体的に具現化される一個または複数のコンピュータプログラムとして実施でき、その実行にはたとえば、プログラム可能なプロセッサ、コンピュータ、または多重コンピュータのようなデータプロセシング装置の操作のコントロールがなされるか、または結果としてコントロールを行なう。（プログラム、ソフトウエア、ソフトウエアアプリケーション、またはコードとしても知られている）コンピュータプログラムについては、コンパイル型または逐次解釈型の言語を含めたプログラミング言語のいずれかの形式で書くことができ、スタンドアローン型プログラム、あるいはモジュール、コンポーネント、サブルーチン、またはコンピュータ環境での使用に適したそのほかのユニットとして含まれる。コンピュータプログラムは、必ずしもファイルに符合しない。プログラムについては、対象プログラム専用の単独ファイル、または多重並列ファイル（たとえば一種または複数のモジュール、サブプログラム、またはコードポーションを保存するファイル類）において、ほかのプログラムまたはデータをホールドするファイルの一部に保存できる。コンピュータプログラムについては、一個のコンピュータ上、または一個のサイトでの多重コンピュータ上で実行できるように、あるいは多重サイトにわたり分布し、コミュニケーションネットワークによって相互接続できるように展開することができる。

【０１２７】

本発明の方法の工程を含めた、本明細書に記載のプロセスおよびロジックフローについては、入力データおよび生成出力に対する操作によって本発明の機能を実施するための一個または複数のコンピュータプログラムを実行する一個または複数のプログラム可能なプロセッサによって実施可能である。またそれらのプロセッサおよびロジックフローについては、本発明の装置によっても実施可能であり、その装置はたとえば、ＦＰＧＡ（フィールドプログラム性ゲートアレイ）およびＡＳＩＣ（アプリケーション特異的積分回路のよ

うな特定目的の論理回路として実施可能である。

【０１２８】

コンピュータプログラムの実行に適したプロセッサの例には、一般および特定の両方の目的のマイクロプロセッサ、ならびにいずれかの種類のデジタルコンピュータの一個または複数のプロセッサが挙げられる。一般的にプロセッサは、ＲＯＭ（読取り専用記録装置：ロム）またはＲＡＭ（読み書き可能な記憶装置：ラム）、あるいはその両方からの命令およびデータを受けることになる。コンピュータの基本エレメントは、命令を実行するためのプロセッサ、ならびに命令およびデータを保存するための一個または複数のメモリーデバイスである。また一般にコンピュータには、たとえば磁気ディスク、光磁気（ＭＯ）ディスク、または光ディスクのような、データ保存用の一個または複数の大容量ストレージデバイスも含まれ、それらはデータの受入れ、データのトランスファーできるようにコンピュータと結合されている。コンピュータプログラムの命令およびデータを具現化するのに適した情報搬送体には、すべての形式の非バリデートメモリーが含まれ、それらの例には、ＥＰＲＯＭ、ＥＥＰＲＯＭ、およびラッシュメモリーのような半導体記憶素子類；内部ハードディスクまたは可動性ディスクのような磁気ディスク；光磁気ディスク；ならびにＣＤ‐ＲＯＭおよびＤＶＤ‐ＲＯＭディスクが挙げられる。プロセッサおよびメモリーについては、特別な目的の論理回路で補足を受けるか、またはその中に組込むことができる。

【０１２９】

本発明は、ユーザーとの相互作用を提供するために、ＣＲＴ（陰極線管）またはＬＣＤ（液晶ディスプレイ）モニターのようなディスプレイデバイスを有するコンピュータ上で実施可能であり、それらのディスプレイデバイスはユーザーに情報を表示するためのものであり、キーボード、およびマウスまたはトラックボールのようなポインティングデバイスによってユーザーはコンピュータに入力することができる。そのほかのデバイスも、ユーザーとの相互作用の提供に充分使用でき、たとえば、ユーサーに提供されるフィードバックについては、たとえばバーチャルフィードバック、聴覚性フィードバック、または触覚性フィードバックのような感覚性フィードバックのいずれかの形式であり得、ユーザーからの入力については、音響、話すまたは触れることを含めたいずれかの形式の入力で受入れ可能である。

【０１３０】

本発明は、たとえばデータサーバーのようなバックエンドのコンポーネントを含むか、またはたとえばアプリケーションサーバーのようなミドルウエアコンポーネントを含むか、あるいはユーザーが本発明の実施と相互作用する際のＧＵＩ（グラフィカルユーザーインターフェイス）またはウエブブラウザーを有するクライアントコンピュータのようなフロントエンドコンポーネントを含むコンピュータシステムで実施可能である。そのシステムのコンポーネントは、たとえばコミュニケーションネットワークのような、いづれかの形式または媒体のデジタルデータコミュニケーションによって相互接続可能である。コミュニケーションネットワークの例には、ローカルエリアネットワーク（「ＬＡＮ」）、およびたとえばインターネットのような広域ネットワーク（「ＷＡＮ」）が挙げられる。

【０１３１】

コンピュータシステムには、クライアントおよびサーバーが含まれ得る。クライアントおよびサーバーは一般に、互いに離れており、通常はコミュニケーションネットワークで相互に作用する。クライアントとサーバーとの関係については、各々のコンピュータで進行し、クライアント‐サーバー相互関係を有するコンピュータプログラムによって生じる。

【０１３２】

Ｅ．哺乳動物の１型糖尿病のシミュレーション方法

本発明の一つの態様によれば、１型糖尿病に関係した生物学の、コンピュータに基づく数理的提示が提供される。モデルの各々には、疾患に関連する生物学的成分および機能のネットワークを説明する非線形、結合型の常微分方程式の集合；モデル化された生物学バ

ーチャル表示を提供するＧＵＩ（グラフィカルユーザーインターフェイス）；モデリングの決定事項をサポートする公開された文献および原理的説明の研究者による調査を可能にする参考文献および原理；および半導体内（仮想条件）で実験を行い、結果を取扱うためのリサーチアーキテクチャーが含まれる。糖尿病のような代謝性疾患の、コンピュータに基づくモデルの開発については、共同出願中の米国特許出願第１０／０４０３７３号、すなわち米国出願公開第２００３／００５８２４５号で詳細に述べられており、それらの全体は本明細書において参考文献として収載されている。

【０１３３】

臨床モデルの各々の領域については、そのモデルが再現するのに必要なシステムレベル（または臨床上）の挙動によって規定される。従って、基礎を構築する生物学については、所望の挙動の再現および特定の研究課題のアドレスに必要とされるように詳細にモデル化される。特定のデータがない場合、モデルは、関連データ、ならびに一般的な生理学的および身体的な原則を用いることで、予想される出力と矛盾しないシステムレベル挙動を生成する。

【０１３４】

モデル方程式、および関連するパラメータ値の特定化された集合によって規定されるバーチャル患者については、特定の患者の表現型を探究するために開発され、異なる臨床上の挙動（たとえば、疾患の重篤度、異なる速度の疾患進行）または異なる疾患病理生理学的状態（たとえば、Ｂリンパ球依存性‐対‐Ｂリンパ球非依存性の炎症）を反映できる。ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルでは、それらの提示はバーチャルマウスと称される。バーチャル患者が米国出願公開第２００３／００５８２４５号に記載されたように開発されると、パラメータの異なる集合が選択されて、受容体発現の増加または減少、サイトカイン産生速度、あるいは細胞集団の数または機能のような異なる生物学的特徴を有するバーチャルマウスが提示されることになる。これらのバーチャルマウスを規定するパラメータ集合は、モデル内に保存され、疾患メカニズムの研究および有効治療薬の開発を含めた多様な研究に用いられることになる。

【０１３５】

ある実施形態では、疾患の病因および不均一性に寄与するプロセスを提示し、理解するために、代わりのバーチャルＮＯＤマウスも開発できる。基礎的な病理生理学の観点からの疾患の臨床上明らかなことまたは不確かなことの多様性を説明する代わりの疾患仮説についても、明確に提示できる。ひとたび実施されると、疾患出力についての各々の仮説の効果が探究可能となり、それらの結果に基づくと、競合する仮説の間の識別ができるように実験を設計できることで、基礎を成す病理生理学の理解を深めるための半導体内（仮想状態）でのガイダンスが提供される。

【０１３６】

さらに、ある実施形態では、バーチャルマウスのコロニーについては、ＮＯＤマウス生物学の関する研究プロジェクト、および新規治療薬の評価に用いられるように伸展可能である。たとえば、異なる表現型、および表現型におけるメカニズムが関わる病理生理学における相違を提示するために、バーチャルＮＯＤマウスを開発できる。これらのバーチャルＮＯＤマウスの挙動については、既知の病因に矛盾せず、対照のＮＯＤマウスで試験が成された選択介入の集合に対する報告された反応の範囲内に含まれると考えられる。そのような代わりのバーチャルマウスの代表例としては、早期の疾患発症、遅い疾患発症、およびマウスの合理的な寿命を通じての疾患抵抗性が挙げられる。

【０１３７】

また本発明は、１型糖尿病のシミュレーション方法も提供し、その方法は上記のような１型糖尿病のコンピュータモデルの実行を含む。１型糖尿病のシミュレーション方法にはさらに、コンピュータモデルにバーチャルプロトコルを適用して、生物学的システムの表現型を提示する出力集合を生成する工程も含まれ得る。その表現型についてはさらに、正常状態または疾患状態の提示も可能である。ある実施形態では、その方法にはさらに、コンピュータモデルの実施前に、一種または複数の数理的提示に関連した一個または複数の

パラメータまたは変数を同定するユーザ入力の受け取りも含まれ得る。ユーザ入力は、バーチャル患者の規定またはバーチャルプロトコルの規定を含むのが好ましい。

【０１３８】

このコンピュータモデルを進行させると、そのコンピュータモデルによって提示される生物学的システムについての出力集合が生出される。その出力集合は、生物学的システム、すなわちシミュレートされた対象の一種または複数の表現型を提示し、そのシステムには特別の時間および特別の実行筋立てにおける変数およびパラメータに関連した値またはそのほかの徴候が含まれる。たとえば、表現型は特別な時間での値によって提示される。その変数の挙動については、たとえば一種または複数の数理的関連性を数的または解析的に統合することによってシミュレートされ、種々の時間における変数に値を与えて、表現型を時間的に推移させる。

【０１３９】

コンピュータで実行可能なソフトウエアコードは、種々のシミュレートされた実験条件下でモデルの数理的方程式を数的に解く。さらに、コンピュータで実行可能なソフトウエアコードによって、異なる患者に種々の刺激を与えるシミュレーションのためのモデル方程式およびそれらに関連したパラメータの可視化および取扱いが容易になり得る。それについては、「シミュレーションモデル内のオブジェクトに関連したオブジェクトおよびパラメータのマッピング」という名称の米国特許第６０７８７３９号を参照のこと。なお、その開示情報は本明細書において参考文献として収載されている。したがってこの（これらの）コンピュータモデルについては、有力な薬物標的および治療ストラテジーの迅速な仮説検定および研究に使用可能である。

【０１４０】

一つの実施形態では、コンピュータモデルは生物学的システムの正常な状態、ならびに異常な（疾患または毒性の）状態を提示可能である。たとえば、コンピュータモデルには、糖尿病状態または糖尿病状態への進行をシミュレートするのに変更されるパラメータが含まれる。疾患状態を提示するためにパラメータを変えることは、一般には疾患状態を包含した基礎的な生物学的プロセス、たとえば基礎を成す生理学に対する疾患の遺伝的または環境的な影響を提示することである。一個または複数のパラメータを選択して変えることによって、ユーザーは正常状態を修飾し、対象の疾患状態を誘発させる。一つの実施形態では、一個または複数のパラメータの選択または変更は、自動的に行われる。

【０１４１】

本発明の本実施形態では、バーチャル刺激によって規定される修飾との、コンピュータモデルの種々の数理的関連については、標準的なアルゴリズムを用い、コンピュータによって数的に解くことができ、その修飾に基づく一点または複数点の時間における変数値を得ることができる。そのような変数値については、第一のバーチャル測定値集合の結果の第一集合を順番に生成するのに用いることができる。

【０１４２】

コンピュータモデル関連の一人または複数のバーチャル患者については、初期パラメータ値に関連している初期のバーチャル患者に基づいて創造できる。異なるバーチャル患者については、初期のバーチャル患者を修飾へ導くことによって、初期バーチャル患者に基づいて創造できる。そのような修飾には、たとえばパラメータの変化（たとえば、一個または複数の初期パラメータ値の変更または明確化）、一個または複数の変数の挙動の変更または明確化、変数間の相互作用を提示する一種または複数の機能の変更または明確化、あるいはそれらの組み合わせが含まれる。たとえば、ひとたび初期バーチャル患者が規定されると、ほかのバーチャル患者についても、初期パラメータ値での開始および一個または複数の初期パラメータ値の変更によって、初期バーチャル患者に基づいて創造できる。代わりのパラメータ値についても、たとえば米国特許第６０７８７３９号で開示されたように規定できる。これらの代わりのパラメータ値については、コンピュータモデルの異なるバーチャル患者を規定するのに使用できる異なるパラメータ値の集合に分類可能である。あるアプリケーションでは、初期バーチャル患者自体が、前述の考察のような方法で別

のバーチャル患者（たとえば、異なる所期バーチャル患者）に基づいて創造され得る。

【０１４３】

前述の代わり、または関連して、コンピュータモデル内の一人または複数のバーチャル患者については、連結型シミュレーション操作を用い、初期バーチャル患者に基づいて創造できる。連結型シミュレーション操作については、以下の公開情報が開示されている。「コンピュータに基づくシステムモデルを用いる連結型シミュレーション操作の実施方法およびそのための装置」（米国特許出願第２００１／００３２０６８号、２００１年１０月１８日公示）。この公表情報は、初期シミュレーション操作に基づいた追加のシミュレーション操作の実施方法も開示しており、そこではたとえば一点または複数点の時間での初期シミュレーション操作への修飾が採用されている。本発明の本実施形態では、そのような追加のシミュレーション操作については、初期シミュレーション操作を用いて創造される初期バーチャル患者に基づき、コンピュータモデル内で追加のバーチャル患者を創造するのに使用できる。特にバーチャル患者については、特別な対象を提示するためにカスタマイズ可能である。所望の場合、一種または複数のシミュレーション操作については、コンピュータモデルの一人または複数の「安定な」バーチャル患者を創造するのに充分な時間、実施できる。一般に「安定な」バーチャル患者については、平衡状態または定常状態下、またはほぼそれに近い状態での一個または複数の変数によって特徴づけられる。

【０１４４】

ヒトでの１型糖尿病の臨床の提示において認められる不均一性、および利用可能なヒトでのデータが限られていることによって、代わりのバーチャル患者の創造は本計画の臨界的態様である。そのような患者の提示は、患者の多様性の探究、ならびにヒトでの病因、および治療出力に対する結果の影響力に基づく不確実性の探究を可能にする。代わりのバーチャルＮＯＤマウスと同様に、代わりのバーチャル患者についても、臨床試験で観察される反応の不均一性と矛盾しない治療反応性における多様性を示すことができる。たとえば、一般的な臨床試験集団がインスリン忍容化にほとんど反応しなかったのに対し、より良好な治療反応については、インスリン自己抗体の力価が高い特徴を有する患者で観察された。結論として、代わりのバーチャル患者の提示は、異なる臨床亜集団での治療有効性の半導体内での評価を可能にし、新たな臨床試験のデザインまたは最適化を支援することができる。これらの代わりのバーチャル患者については、代わりのバーチャルマウスの開発の際に説明がなされたのと同じアプローチを用いて開発されると思われる。ヒトでの得られるバーチャル患者のコホートは、バーチャルＮＯＤマウスのコホートとともに、半導体での資源を、１型糖尿病に対する治療の開発への移転努力のために提供する。したがって１型糖尿病モデルには、多重バーチャルＮＯＤマウスおよびバーチャルヒト患者の提示が含み得る。

【０１４５】

コンピュータモデルの種々のバーチャル患者によって、生物学的システムが投与された治療薬に対してどのように反応するかについての多様性の効果を評価するのに充分なだけの違いがある生物学的システムの多様性が提示され得る。特に、コンピュータモデルによって提示される一種または複数の生物学的プロセスについては、治療に対する生物学的反応をモジュレートする役割を果たすとみなすことができ、種々のバーチャル患者については、一種または複数の生物学的プロセスの異なる修飾を提示するように規定できる。一種または複数の生物学的プロセスの同定については、たとえば実験または臨床データ、科学文献、コンピュータモデルの結果、あるいはそれらの組み合わせに基づいて行うことができる。問題の一種または複数の生物学的プロセスがひとたび同定された場合、種々のバーチャル患者については、コンピュータモデルに含まれる一種または複数の数理的関係に対して異なる修飾を定義することによって創造でき、そのコンピュータモデルでは一種または複数の数理的関係は、一種または複数の生物学的プロセスを提示する。数理的関係に対する修飾には、たとえばパラメータの変化（たとえば、数理的関係に関連した一個または複数のパラメータの変更または明確化）、数理的関係に関連した一個または複数の変数の挙動の変更または明確化、数理的関係に関連した一種または複数の機能の変更または明確

化、あるいはそれらの組み合わせが含まれ得る。コンピュータモデルは、コンピュータモデルの「安定な」構成を創造するのに充分な時間、特別な修飾に基づいて動作させることができる。

【０１４６】

本発明の一つの態様によれば、１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルの開発方法が提供され、その方法は一個または複数の膵島中のβ細胞集団に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に伴う一種または複数の生物学的プロセスを同定する工程；各々の生物学的プロセスを数理的に提示して、β細胞煮関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示、ならびに１型糖尿病の非インスリン集積療法の効果に伴う生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する工程；および生物学的プロセスの低おじを組み合わせて、１型糖尿病の非インスリン集積療法のモデルを形成する工程を含む。本明細書で用いられる「１型糖尿病の治療」という用語は、１型糖尿病の予防、発症または進行の遅延化または復帰を目的として投与される実際または企画上のレジメンを指す。本明細書で用いられる「非インスリン」という用語は、グルコース値コントロールの明らかな目的で、インスリンが全身投与以外で投与（たとえば注入または吸入投与）されるレジメンを指す。インスリンおよび／またはインスリン産生細胞に対する忍容性を発展させる目的でのインスリン経口投与を含むレジメンについては、「非インスリン集積療法」の範囲から除外される。

【０１４７】

ある実施形態では、１型糖尿病モデルについては、バーチャル刺激の適用またはプロトコールの提示、たとえば薬物の投与が成されると、実行される。バーチャル刺激については、生物学的システムに適用可能な刺激または混乱に伴う可能性のあるものである。異なるバーチャル刺激は、いくつかの点で互いに異なる刺激に伴う可能性のあるものである。生物学的システムに適用可能な刺激には、たとえば実在または仮説上の治療薬、治療レジメン、および医療検査が含まれ得る。刺激の追加の例としては、実在または仮説上の疾患前駆体への曝露が挙げられる。刺激のさらなる例としては、環境物質（たとえば抗原）への曝露レベルの変化に関係するもののような環境の変化が挙げられる。

【０１４８】

バーチャル療法のようなバーチャルプロトコルについては、バーチャル患者に適用して、バーチャル患者の現実世界に相当する場合の療法に対する反応状態を予測することが可能である。生物学的システムに適用可能なバーチャルプロトコルには、たとえば実在または仮説上の治療薬および治療レジメン、わずかな時間の経過、環境毒素への曝露、運動の増加などが含まれ得る。バーチャル患者にバーチャルプロトコルを適用することによって、バーチャルプロトコルの結果集合を作ることができ、その集合は種々の治療効果を表わすことができる。

【０１４９】

特定のアプリケーションでは、バーチャルプロトコルについては、たとえばモデルに含まれる一種または複数の数理的関係に対する修飾を規定することによって創造でき、その一種または複数の数理的関係は、そのバーチャルプロトコルに伴う状態または効果によって影響を受ける一種または複数の生物学的プロセスを提示できる。バーチャルプロトコルは、静的、動的またはそれらの組み合わせで導入され得る修飾を、バーチャルプロトコルに関連した特別な状態および／または効果に依存して規定できる。

【０１５０】

本発明のあるインプリメンターションでは、コンピュータモデルは抗ＣＤ３モノクローナル抗体、抗ＣＤ８モノクローナル抗体、リポソーム型ジクロロメチレンジホスホネート（Ｌｉｐ‐Ｃｌ$_2$ＭＤＰ）、外因性ＩＬ‐１０、抗Ｂ７．１／７．２モノクローナル抗体、経口インスリン、エキセンジン‐４、外因性ＴＧＦ‐β、抗ＣＤ４０Ｌモノクローナル抗体、ラパマイシン、および抗ＩＬ‐２モノクローナル抗体からなる群から選択される撹乱性薬剤の撹乱（たとえば治療）または作用をシミュレートできる。

【０１５１】

ＮＯＤマウスで試験された実験による介入の大規模解析（Ｓｈｏｄａら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ２３（２）：１１５‐１２６（２００５）；本明細書に参考文献として収載）を用いると、作用機序が異なり特性解析がよく成された薬剤；自然の病因への関連性；有効性の差；およびヒトでの臨床試験での適用を含めた多重規準を満足するように代表的な介入の集合が選択される。この集合には、以下の抗ＣＤ３モノクローナル抗体、抗ＣＤ８モノクローナル抗体、リポソーム型ジクロロメチレンジホスホネート（Ｌｉｐ‐Ｃｌ$_2$ＭＤＰ）、外因性ＩＬ‐１０、抗Ｂ７．１／７．２モノクローナル抗体、経口インスリン、エキセンジン‐４、外因性ＴＧＦ‐β、抗ＣＤ４０Ｌモノクローナル抗体、ラパマイシン、および抗ＩＬ‐２モノクローナル抗体が含まれる。

【０１５２】

一つのインプリメンターションでは、抗ＣＤ８療法は図１２２に記載したようにシミュレートされる。抗体については、公開された実験プロトコール（すなわち、用量、スケジュール、時期）に矛盾しないように投与され、その結果、血中の抗ＣＤ８抗体濃度が得られる。その抗体は血中のＣＤ８＋Ｔリンパ球を特異的に欠失させる作用を示す。さらにいくつかの抗体については、膵リンパ節および膵臓にも分布する。それらの組織の環境では、その抗体は同様にＣＤ８＋Ｔリンパ球を欠失させることができる。そのほかの療法の実施については、図１２１および１２３‐１４２で説明する。

【０１５３】

本発明のコンピュータモデルについては、生物学的システムが特に感受性が高い標的または経路を同定するのに使用できる。感受性が高い標的または経路の同定方法については、「コンピュータモデルを用いる治療標的の同定のための装置およびその方法」という名称での米国特許出願公開第２００４／０２９６３９号に詳細に記載されており、それは本明細書の参考文献として収載されている。

【０１５４】

バーチャルＮＯＤマウスにおける主要な経路については、モジュレートされる場合、一種または複数の疾患出力における明らかな変化を引起こすものと同定できる。それらの経路の集合については、疾患進行の異なる段階で同定されると思われる。それらの結果によって、いくつかの療法の時間依存性の有効性が説明（すなわち、治療の「ウインドウ」の同定）され、既知薬剤の治療有効性の向上および／または新たな治療標的の同定が可能な代わりの時期／用量レジメンが示唆され得る。

【０１５５】

主な疾患モジュレート性経路の同定については、バーチャルＮＯＤマウスまたはヒトでの患者のシステマティックな感受性解析の実施で達成できる。選択された生物学的経路については、個別にアップモジュレートおよびダウンモジュレートでき、つづいてシミュレーションによって求められる疾患出力に対して影響力を示すことができる。たとえば、新生のバーチャルマウスにおける自然の制御性Ｔリンパ球の数は、力価１０で低下および増大する可能性があり；さらにそれらの値および結果（たとえば、β細胞の破壊速度、糖尿病発症の週齢）を、対照のＮＯＤマウスのそれと比較して用いることでシミュレーションを実施できる。そのような変化に対する時間の重要性を確かめるために、異なる週齢のバーチャルマウスで同じ変化を試験できる。この場合、モジュレーションが疾患の結果に対して明らかな影響力を引起こす経路または成分の集合については、疾患の多くの段階（たとえば、新生時、前糖尿病時期、糖尿病時期）で同定できる。

【０１５６】

本発明のコンピュータモデルについては、一種または複数のバイオマーカーの同定に使用できる。バイオマーカーとは、特別な結果を推論または予想するために評価可能な生物学的特性のことを指すことができる。たとえばバイオマーカーによって、療法の有効性、生物活性、安全性、または副作用を予測できる。バイオマーカーについては、対象の微分に使用可能な試験を選択または創造するために同定できる。レスポンダーと非レスピンダーとを差別化するバイオマーカーについては、特定のゴールが対象の推奨療法の見極めである場合は、充分と言える。同様にバイオマーカーは、対象の診断または分類のために同

定できる。さらに、バイオマーカーについては、療法に対する対象の実際の反応をモニタリングするためにも同定可能である。

【０１５７】

本発明の一つの態様には、バーチャルプロトコルなしで、本発明のコンピュータモデルを実行することによって一種または複数のバイオマーカーを同定して、第一の結果集合を生成する工程；バーチャルプロトコルに基づきコンピュータモデルを実行して、第二の結果集合を生成する工程；および予め選択した生物学的特性を示す一種または複数の変数またはパラメータ、ならびにバーチャル測定値の間の相関性を同定する工程が含まれる。相関性を有する変数および／またはパラメータについては、第一の結果集合または第二の結果集合のうちの一方のみに存在するのが好ましい。

【０１５８】

二種またはそれ以上のバーチャル測定値の結果については、一種または複数の標準的な統計検定に基づいて、実質的な相関性を求めることができる。相関性の同定に使用可能な統計検定には、たとえば線形回帰分析、非線形回帰分析、階層相関性検定が含まれ得る。特定の統計検定に従うと相関係数を求めることができ、相関性については、相関係数が特定な範囲内に含まれることの決定に基づいて同定できる。相関係数の例としては、統計定量的フィッティング点、ｒ２、線形回帰分析およびスピアマンの順位相関係数に関連するもの、ｒｓ、順位相関検定に関連するものが挙げられる。

【０１５９】

コンピュータモデル内のバーチャル患者については、コンピュータモデルのパラメータについての値の特別な集合に関連し得る。したがって、バーチャル患者Ａにはパラメータ値の第一集合が含まれ、バーチャル患者Ｂにはパラメータ値の第二集合が含まれ得る。尚、パラメータ値の第二集合は、パラメータ値の第一集合とは同一形式で異なるものとする。たとえば、パラメータ値の第二集合には、パラメータ値の第一集合に含まれる対応パラメータ値とは異なる少なくとも一個のパラメータ値が含まれ得る。同様に、バーチャル患者Ｃは、パラメータ値の第三集合を伴う場合があり、その第三集合はいくつかの形式で第一および第二の集合とは異なる。

【０１６０】

療法に対する生物学的反応をモジュールする生物学的プロセスについては、知識のギャップまたは不確実性が伴い得る。コンピュータモデルの種々のバーチャル患者については、知識のギャップの妥当と思われる異なる仮説または解決を提示するために規定できる。例を挙げると、膵リンパ節に関連した生物学的プロセスについては、１型糖尿病療法に対する生物学的反応をモジュレートする役割を果たすものとみなすことができる。自己免疫が１型糖尿病に対して影響することが分かっているとすることができるが、β細胞に対する異なるタイプの免疫反応の相対的効果、ならびに異なるタイプの免疫モジュレーターの基底濃度については、理解が充分ではない可能性がある。そのような状況のため、種々のバーチャル患者については、免疫細胞または免疫モジュレーターの基底含量が異なるヒト対象を提示するために規定できる。知識のギャップについては、「仮説感受性解析」という名称での共同出願中の米国特許仮出願第６０／６９１８０９号に記載されたように同定および探究できる。

【実施例】

【０１６１】

ＩＶ．実施例

Ａ．ＣＤ８＋Ｔ細胞のライフサイクル

以下の考察は、前述規定のコンピュータモデルが開発され得るモジュールによるプロセスの例を提供する。前述で考察したように、生物学的状態の種々の要素は、エフェクトダイアグラムで示される成分で提示される。これらの成分については、状態および機能のノードによって表示され、それらによって、生物学的状態の要素を規定する数理的関係性が提示される。一般的に、これらの数理的関連性は、関係する生物学的変数および生物学的プロセスに関する公に有用な適した情報を用いて展開される。膵島におけるＣＤ８＋Ｔ細

胞のライフサイクルについてのモジュールダイアグラムに基づく数理的関係性の展開については、本明細書の実施例で考察されることになる。

【０１６２】

図９は、膵島におけるＣＤ８＋Ｔ細胞のライフサイクルに関するエフェクトダイアグラムの例を示す。図９での説明のように、膵島Ｔ細胞のライフサイクルについてモデル化された生理学的成分には、血中のエフェクター糖尿病‐抗原‐特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞；膵島１のＣＤ８＋Ｔ細胞の集積速度；膵島１のリザーバー関連の膵島のカウント；膵島１のリザーバーの集積状態；膵島１のＣＤ８＋増殖性フラクション；膵島１のエフェクター糖尿病特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞；膵島１のＣＤ８＋Ｔ細胞のアポトーシス；および膵島１のアポトーシス性ＣＤ８＋Ｔ細胞が含まれる。

【０１６３】

１型糖尿病に影響を与える膵臓では、ＣＤ８＋Ｔ細胞は膵島内に蓄積し、そこではＣＤ８＋Ｔ細胞は可溶性メディエーターおよび直接的な細胞‐細胞接触を介してほかの細胞型と相互作用する。それらの相互作用は、関係するＣＤ８＋Ｔ細胞の数および活性状態によって形づけられる。図９および以下の記述は、血中のＣＤ８＋Ｔ細胞数および膵島の対照容積の算出のみに向けられる。膵島内でモデル化されたＴ細胞のターンオーバーの主要なプロセスは、Ｔ細胞の集積、増殖、およびアポトーシスである。モデルではこれらのプロセスの数的平衡によって、生きている膵島ＣＤ８＋Ｔ細胞の数が求められ、それはモデルのほかの部分におけるＴ細胞の活性をモジュレートする。これらのプロセスのいくつかおよびＴ細胞の役割については、ＤｉＬｏｒｅｎｚｏおよびＳｅｒｒｅｚｅのＩｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．２０４：２５０‐２６３（２００５）にレビューがある。アポトーシス性の膵島ＣＤ８＋Ｔ細胞の数は、生きている膵島ＣＤ８＋Ｔ細胞の数、アポトーシス率、ならびに食作用または（アポトーシス性細胞の半減期でモデル化されるような）ほかの方法によるアポトーシス性ＣＤ８＋Ｔ細胞のクリアランスを反映する。

【０１６４】

図９は、血中のエフェクター糖尿病‐抗原‐特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞、膵島１の生きているかまたはアポトーシス性のＣＤ８＋Ｔ細胞をトラッキングするのに用いられる微分方程式に関するグラフィック提示を提供する。同じプロセスは、膵島２‐９におけるＣＤ８＋細胞を支配する（図３）。これらの微分方程式は、集積、増殖、およびアポトーシスの速度の計算値に依存するため、それらは集団ダイナミクスを支配する微分方程式の記述に従って第一に記載される。

【０１６５】

血液から膵島１に集積されるＣＤ８＋Ｔ細胞は、３個のノード、すなわち膵島１のＣＤ８＋Ｔ細胞の集積速度（ｉｓｌｅｔ １ ＣＤ８＋ ＣＤ ｃｅｌｌ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｒａｔｅ）；膵島１リザーバー関連の膵島カウント（ｉｓｌｅｔ １ ｂｉｎ ｉｎｖｏｌｖｅｄ ｉｓｌｅｔ ｃｏｕｎｔ）；および膵島１リザーバーの集積速度（ｉｓｌｅｔ １ ｂｉｎ ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｓｔａｔｅ）に支配される。

【０１６６】

膵島１内に集積され得るＣＤ８＋Ｔ細胞の可能性については、膵島１リザーバーの集積状態によってコントロールされる。１型糖尿病の不均一性の一つの態様によると、多くの疾患段階（すなわち、非浸潤、緩やかな浸潤、重度の浸潤、破壊の段階）での膵島が同時に存在する。この不均一性については、疾患プロセスの異なる段階での自己免疫による破壊に関わる別個の分布サイトとしての膵島の提示によって再現される。膵島１リザーバーの集積速度によって、膵島１が自己免疫性リンパ球によって浸潤され得るかどうかが明確化される。

【０１６７】

膵島１へのＣＤ８＋Ｔ細胞の集積は、膵島１関連の膵島カウントによってさらにコントロールされる。各々の別個の分布サイト（たとえば、膵島ビン）は、膵臓内の全膵島のフラクションを提示する。各サイト内では、膵島のいくつかは関与（浸潤）されている一方で、ほかの部分はまだリンパ球の浸潤はない。膵島１のリザーバー関連の膵島カウントは

、膵島１のリザーバー内の関連膵島の数を、以下のように決定する：
膵島１のリザーバー関連の膵島のカウント（Ｉｓｌｅｔ　１　ｂｉｎ　ｉｎｖｏｌｖｅｄ　ｉｓｌｅｔ　ｃｏｕｎｔ）＝リザーバー１関連フラクション（ｂｉｎ　１　ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ　ｆｒａｃｔｉｏｎ）＊ｇｌ全膵島（ｇｌ　ｔｏｔａｌ　ｉｓｌｅｔｓ）
リザーバー１関連フラクションは、膵島１で関連し提示される膵島のフラクションを反映する。パラメータ「ｇｌ全膵島」は、膵島の数を明確化するもので、ＢｏｃｋらのＤｉａｂｅｔｅｓ．５４（１）：１３３‐１３７（２００５）によると、膵臓内の膵島数は２０００である。

【０１６８】

ＣＤ８＋Ｔ細胞の集積速度定数は、膵島の対照容積へのＣＤ８＋Ｔ細胞のそう流入速度を明確にするものであり、以下の二つの成分の合計に等しい。１）内皮細胞による付着分子のアップレギュレーションに依存しない構成性成分；および２）膵島内の内皮細胞表面の付着分子のアップレギュレーションに依存する逝去された成分。それらは以下のように示される：
Ｔ細胞の集積の速度定数＝最大集積速度定数＊（１－構成性フラクション）＊膵島ＥＣ（内皮細胞）付着分子の効果＋最大集積速度定数＊構成性フラクション
構成性フラクションは、塩基性の付着分子の発現で活性化される細胞の集積を説明し、そのことはＳａｖｉｎｏｖら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９７：６４３‐６５６（２００３）ですでに示されている。制御された成分によって、基準レベルより高い集積が説明され、付着分子の発現が増えることで進行する。パラメータ「最大集積速度定数」とは、時間当たりで集積される循環血中の糖尿病‐抗原‐特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞の最大集積を表わす。「最大集積速度定数」パラメータは、抗原提示、Ｔ細胞表面分子、オヨビケモスタティック因子を含めたＣＤ８＋Ｔ細胞の集積の最大速度を決定するほかの効果を包括する。このパラメータは、細胞の集積および増殖の集団依存性の間のバランスを維持する際の、膵島内のＣＤ８＋Ｔ細胞の報告数を実現するようにすでに調節されてある。

【０１６９】

血中のエフェクター糖尿病‐抗原‐特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞（T_b）の集団サイズは、膵島のＣＤ８＋Ｔ細胞集団の主要な決定因子である。T_bの集団は、膵島ビン１‐９の各々におけるＴ細胞の集積速度（r_{bi}）、血中でのエフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞の半減期（t_b１／２）、および膵リンパ節から血中に入るエフェクター糖尿病‐抗原‐特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞の速度（ｇ）の評価から得られる値を用いて求められる。各膵島ビンに関するリザーバー集積状態が０より大きい場合、Ｔｂから膵島ビン（r_{bi}）への退出速度は、血中エフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞集団、その膵島ビンが関係した膵島カウント、および膵島ビン内の集積速度に比例する。そうでなく、膵島ビンに関するリザーバー集積状態が０より大きくない場合、血中から膵島ビンへのＴ細胞の喪失はない。血中でのエフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞の半減期については、活性化Ｔ細胞の自然の死によるアポトーシスの速度に基づき評価された（たとえば、Ｔ細胞の自然な半減期は４６時間であることが、Ｋｅｌｌｙら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８（２）：５９７‐６０３（２００３）が報告した）。膵リンパ節を退出するT_bの速度は、モデルのいずれかで計算される。したがって、血中エフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞集団ノダイナミクスは、以下の方程式で表わされる：

【０１７０】

【数１】

$$\frac{dT_b}{dt} = -\ln(2)/t_{b1/2} * T_b - \sum_i r_{bi} + g$$

膵島内でのＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖は、特異的モーメント（f_p）において有糸分裂中の細胞フラクションから求められ、それらはモデルのいずれかで求められ、「ｉｓｌｅｔ　１　ＣＤ８＋　ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ　ｆｒａｃｔｉｏｎ」ノードによって提示される。その増殖フラクションは、抗原提示細胞（ＡＰＣｓ）によるＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化のよって進行し、可溶性メディエーターおよび細胞‐細胞接触の両方によってさらに制

御される。Ｔ細胞の増殖速度定数（ｐ）はｌｎ（２）／８＝０．０８６６（１／ｈ）に設定され、その値はＳｗａｉｎがＣｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１（２）：１８０‐１８５（１９９９）で奉告したサイクル時間８時間に相当する。

【０１７１】

ＣＤ８＋Ｔ細胞のアポトーシスは、設定時間（f_a）におけるアポトーシスカスケード中の細胞のフラクションから求められ、それはモデルのいずれかで求められ、「ｉｓｌｅｔ　１　ＣＤ８＋　Ｔ　ｃｅｌｌ　ａｐｏｐｔｏｓｉｓ」ノードによって提示される。アポトーシスフラクションは、無変化および活性化による細胞死（ＡＩＣＤ）による両方の死を説明し、可溶性メディエーターによって制御される。Ｔ細胞アポトーシス速度定数（ａ）はｌｎ（０．５）／５＝０．１４（１／ｈ）と設定され、その値は活性化したマウスＴ細胞の５２％が、５時間後にアポトーシスするという観測（Ｚｈａｎｇら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８６：１６７７‐１６８７（１９９７））に対応する。これらのデータは、無変化およびＡＩＣＤによる両方の死を包括する。

【０１７２】

生きているＣＤ８＋Ｔ細胞（T_v）およびアポトーシスＣＤ８＋Ｔ細胞（T_a）の集団は、Ｔ細胞の集積速度（ｒ）、Ｔ細胞の増殖速度定数（ｐ）、Ｔ細胞の増殖フラクション（f_p）、Ｔ細胞のアポトーシス速度定数（ａ）、およびＴ細胞のアポトーシスフラクション（f_a）の評価から得られる値を用いて求められる。膵島１ノリザーバー集積状態が０より大きい場合、血中から生きた細胞集団への細胞の集積速度（ｒ）は、血中エフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞（T_b）集団、およびＴ細胞の集積速度定数に比例するが、そうでない場合は、この膵島へのＴ細胞の集積はない。生きているＣＤ８＋Ｔ細胞は、生細胞（T_v）の集団、生きているＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖フラクション（f_p）、および増殖速度定数（ｐ）に比例した速度で増殖する。したがって、生きているＣＤ８＋Ｔ細胞集団のダイナミクスは、以下の方程式によって表わされる：

【０１７３】

【数２】

$$\frac{dT_v}{dt} = p * f_p * T_v + r - a * f_a * T_v$$

つづいて生細胞は、生細胞（T_a）の集団、Ｔ細胞のアポトーシスフラクション（f_a）およびアポトーシス速度定数（ａ）に比例した速度でアポトーシスに至り、半減期（$t_{a1/2}$）特性を有する食作用／分解を介して膵島型退出する。したがって、アポトーシス性Ｔ細胞の集団は、以下の微分方程式で表わされる：

【０１７４】

【数３】

$$\frac{dT_a}{dt} = a * f_a * T - \ln(2)/t_{a1/2} * T_a$$

これらの方程式は共に、血中ＣＤ８＋Ｔ細胞、ならびに膵島内の生きているＣＤ８＋Ｔ細胞およびアポトーシス性ＣＤ８＋Ｔ細胞の集団ダイナミクスを明確化する。

【０１７５】

このモジュール内の種々のフラクションにおいて用いられるパラメータ値については、実験データおよび以下に述べるガイドラインをマッチさせて求めた。一つの実施形態では、それらのガイドラインは以下の束縛事項として明示される。（１）集団（T_v、T_a）は、非治療の対照マウス（対照マウスタイプの規定）では時間とともに変化する；（２）活性化Ｔ細胞の特異的フラクションは、付着性分子の発現が基礎レベルである組織に集積され得る（Ｓａｖｉｎｏｖら、２００３）；（３）動物個体の成長とともに数よりも質量が変化する考えられるＮＯＤマウスにおいて、膵島がおおよそ２０００個存在する（Ｂｏｃｋら、２００５）。；（４）膵臓の最大の白血球浸潤の場合、アポトーシス性のＴ細胞集団のフラクション（T_a／（T_v＋T_a））については、膵島白血球におけるすべての

アポトーシス事象に関するデータ（Ａｕｄｓｔｅｉｎら、Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉｃａ４１：１３８１－１３８８（１９９８））から得られた計算値に基づくと、２％未満である；（５）生きているＣＤ８＋Ｔ細胞についての倍化時間は、約８時間であり（Ｓｗａｉｎ、１９９９）、それにより得られる増殖速度定数ｌｎ（２）／８＝０．０８６６（１／ｈ）である；ならびに（６）５時間以内でアポトーシス性となる活性化Ｔ細胞のフラクションは０．５２であり、それから得られる活性化Ｔ細胞のアポトーシス側御定数ｌｎ（０．５）／５は０．１４であり（Ｚｈａｎｇら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｒｄ．１８６：１６７７－１６８７（１９９７））、アポトーシス性細胞は、アポトーシスカスケードに入る４‐８時間以内に食作用を受ける。

【０１７６】

これらの束縛が守られると、一つの実施形態では、パラメータは以下のように設定される。「集積に関する構成性フラクション」＝０．５；「ｇｌ全膵島」＝２０００；「増殖速度定数」＝０．０８６６（１／ｈ）；「アポトーシス速度」＝０．１４（１／ｈ）；アポトーシス性細胞の消失半減期（t_a１／２）＝４時間。これらのパラメータ値については、公知の文献には明確に報告されていないが、公知の文献、あるいは臨床上および実験室での実験から明らかになる上記事項のような束縛に従ってこれまで求められてきた。これらのパラメータ値は、必ずしも束縛だけを満たさなければならないわけではなく、Ｔ細胞の増殖性またはアポトーシス性のフラクションを有するマウスについて記述す場合のように、同一または異なる束縛を有する代わりの実施形態では変化し得る。

【０１７７】

膵島ＣＤ８＋Ｔ細胞モデル成分のライフサイクルの本実施例が説明ように、エフェクトダイアグラムの成分は、状態および機能のノードによって表示されるものであって、モデル化される生物学的状態の要素を規定する数理的関連性を提示する。それらの数理的関連性については、関連する生物学的変数および生物学的プロセスに関する適合した情報を用いて展開できる、言い換えると、エフェクトダイアグラムは、与えられたモデル成分中にモデル化された数理的関連性のタイプを指摘する。従ってその情報については、エフェクトダイアグラムの構造にマッチする形に保存できる。このようにしてモデルの構造を開発し、そのモデルのほかの要素についても、同様に開発した（図１０‐１９５）。

【０１７８】

Ｂ．１型糖尿病治療のシミュレーション

ＮＯＤマウスでは多くの介入が試験されてきた。選択された介入を実施する主目的は、バーチャルマウスについての束縛事項を提供することであり、その際、束縛事項は、バーチャルマウスが公知データと実質的に矛盾しないように再現すると思われる追加の挙動規準として規定される。この目的を達するために、介入はバーチャルマウスのモデル化生物学に関係するものとすべきであり、別の束縛化するためのモデル化生物学の異なる領域で活動し、モデル化生物学で直接実施可能な極めて特徴的な作用機序を有する。膵島浸潤およびグルコースコントロールに対する、極めて特徴的な種々の選択的介入の影響力については、ＮＯＤマウスの１型糖尿病モデルで提示された生物学的経路のモジュール化、およびバーチャルマウスの治療によって把握した。これらの経路の効果に基づくと、シミュレーションによって、グルコースコントロールおよび疾患進行に対する帰結影響力が生出される。そのほかの全身的な効果（たとえば、腎損傷）については、提示されなかった。

【０１７９】

１．抗ＣＤ３モノクローナル抗体（１４５．２Ｃ１１）

抗ＣＤ３に関する最近の臨床試験によって、有望な結果が得られてきている。ＮＯＤマウスでは、この療法の効果は時間および用量に依存すると考えられている。Ｔリンパ球の欠失、Ｔリンパ球の活性化、および制御性細胞の生成／活性における抗ＣＤ３の役割が挙げられた。以下の介入効果はモデルで再現された。（１）誕生時に投与すると、疾患が防護される；（２）前糖尿病状態の段階に投与すると効果がない；および（３）糖尿病状態のＮＯＤマウスに投与すると、正常グルコースが回復する。

【０１８０】

実施されたハムスター抗マウス抗体の、ＣＤ３（１４５－２Ｃ１１）への直接的効果には、以下のものが含まれる。（１）Ｔ細胞の活性化、増殖およびアポトーシスのシミュレート；（２）通常のＴ細胞と生得的制御性Ｔ細胞とに対する効果の差；（３）もとのＴ細胞と活性化Ｔ細胞との効果の差；および（４）内皮細胞付着分子の発現の抑制。

【０１８１】

いくつかの公開資料によって、異なる疾患段階および異なるプロトコールでのＮＯＤマウスの治療が報告されている。３種の公開文献に見られる変動範囲について、表１に示す。

【０１８２】

表１．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いた代表的な抗ＣＤ３プロトコール

【０１８３】

【表１】

	Hayward 1992 (新生時　)	Chatenoud 1997 (中間期　　)	Chatenoud 1994 (糖尿病　)
Ｒｘの時期	24時間	4, 8, または12週間	糖尿病
レジメン	200 μg ip	5 μg iv/5日間	5 μg iv/5日間
発病率	52週で13%対75%対照	30週で効果なし	12週フォローアップ 64～80%寛解
膵島炎	膵島炎の減少	効果なし	膵島炎の減少
予想されるバーチャルマウスの出力	52週で糖尿病なし	4,8週：遅れなし 12週：4週の遅れ	12週フォローアップ 寛解

新生時期の治療プロトコールから得られたシミュレーション結果から、糖尿病の発症が持続的に防がれ、ＣＤ４＋Ｔリンパ球の初期プライミングがないことが示され、そのことは公開レポートと矛盾しない。中期時投与開始プロトコールのシミュレーション結果は、公開レポートと矛盾せず、４，８または１２週での投与開始では、いずれも糖尿病の発症が防がれなかったが、遅い時期での治療では、発症の遅れが増した。糖尿病動物の治療から得られたシミュレーション結果では、公開データでの報告のような持続的な寛解が認められた。しかしながら寛解は、炎症クリアランス後の急速なβ細胞の増殖に依存した。

【０１８４】

２．抗ＣＤ８

１型糖尿病の病因に対するＣＤ＋８Ｔリンパ球の重要性は、抗体欠失効果および遺伝子操作によって論証されてきた。ＣＤ８＋Ｔリンパ球排除における抗ＣＤ８の役割については、モデルに組込んだ。以下の介入効果については、モデルで再現された。（１）前糖尿病状態の動物に投与すると、疾患が防がれる；（２）糖尿病状態の動物に投与すると効果がない；および（３）ＣＤ８＋Ｔリンパ球の有意な欠失。実施された抗体のＣＤ８＋への直接的な効果には、ＣＤ８＋Ｔリンパ球の決失が含まれる。

【０１８５】

いくつかの公開資料によって、異なる疾患段階および異なるプロトコールでのＮＯＤマウスの治療が報告されている。３種の公開文献に見られる変動範囲について、表２に示す。

【０１８６】

表２．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いた代表的な抗ＣＤ８プロトコール

【０１８７】

【表２】

	Chowdhury 2002 (新生時)	Sempe 1993 (中間期)	Mottram 2002 (糖尿病)
Ｒｘの時期	2-4 週	12-32 週	糖尿病
レジメン	500 μg/2x 週	100 μg/毎週	50 μg/日 5日間
発病率	40 週で 87% 対 0% 治療群	32 週で 48% 対 19% 治療群	7 週ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟで 33% 寛解
膵島炎	膵島炎なし	膵島炎	報告なし
実装	CD8+ T 細胞アポトーシス		
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	40週で糖尿病なし	32週で糖尿病なし	40週ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟで 寛解なし

新生時期の治療プロトコールから得られたシミュレーション結果から、糖尿病発症が持続的に防がれ、ＣＤ８＋Ｔ細胞の初期プライミングがないことが示され、それらは公開レポートに矛盾しない。中期の投与開始プロトコールから得られたシミュレーション結果は、公開レポートと矛盾せず、その際、平均のバーチャルＮＯＤマウスは、３２週で糖尿病が見られなかった。結論として、予想されるように、その糖尿病治療プロトコールでは、寛解にはならなかった。

【０１８８】

３．Ｌｉｐ‐Ｃｌ$_2$ＭＤＰ‐リポソーム型ジクロロメチレンジホスホネート

１型糖尿病の病因に対するマクロファージ（および樹状細胞）の重要性については、食作用細胞を標的とする療法によってこれまで論証されてきた。食作用性細胞のアポトーシスに対するリポソーム型ジクロロメチレンジホスホネート（ＬｉｐＣｌ$_2$ＭＤＰ）の効果が挙げられた。以下の介入効果がモデルで再現された。（１）早期に投与すると、疾患が防がれる；および（２）遅れた時期に投与すると、疾患が防がれる。実施された、Ｌｉｐ‐Ｃｌ$_2$ＭＤＰの直接的効果には以下のものが含まれた。（１）循環血中の単核球の欠失；および（２）膵リンパ節および膵島における樹状細胞／マクロファージのアポトーシス。表３の二種のプロトコールが実施された。

【０１８９】

表３．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いたＬｉｐ‐Ｃｌ$_2$ＭＤＰのプロトコール

【０１９０】

【表３】

	Jun 1999 （早期、持続的）	Nikolic 2005 （中間期）
Ｒｘの時期	3-20 週	8-8.6 週
レジメン	200μl (1mg) 毎週	200 μl (2mg); ２日間隔で２回注射
発病率	35週で0%対80%対照	35週で27%対87. 5%対照
膵島炎	膵島炎の重篤度の低下	正常から重篤な膵島炎
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	35週で糖尿病なし	35週で糖尿病なし

早期投与プロトコールから得られたシミュレーション結果から、糖尿病発症からの持続的な防護が示され、それらは公開レポートと矛盾しなかった。中期のプロトコールから得られたシミュレーション結果からも、予想される糖尿病からの防護が示された。

【０１９１】

４．外因性ＩＬ‐１０

ＩＬ‐１０は、種々の経路で搬送されるが、疾患進行を防ぐことが明らかになっており、将来の臨床試験の興味の対象であり得る。細胞の活性化、分化、およびアポトーシスに対するＩＬ‐１０の効果が挙げられた。以下の介入効果がモデルで再現された。（１）組換えＩＬ‐１０を投与すると、疾患が防護される；および（２）膵島炎の重篤度が低下する。

【０１９２】

外因性ＩＬ‐１０を実行すると、外因性ＩＬ‐１０が内因性ＩＬ‐１０と一緒になり、それによってＩＬ‐１０濃度が上昇し、疾患に対して効果を発揮した。以下のプロトコールを実行した。それを表４に示す。

【０１９３】

表４．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いたＩＬ‐１０のプロトコール

【０１９４】

【表４】

	Pennline 1994
Ｒｘの時期	**9-24**週
レジメン	**1 μg**組換えヒト**IL-10** 毎日**,15**週
発病率	28週で25%対85%対照
膵島炎	膵島炎の重篤度の低下
実装	IL-10濃度の増加により： • ＣＤ４＋Ｔ細胞の増殖の抑制 • **DC/mac**活性化の抑制 • ＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖の増大 • ＣＤ４＋ａＴｒｅｇの分化の増大
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	28週で糖尿病なし

このプロトコールのシミュレーション結果から、疾患発症からの持続的防護が示され、それは公開レポートと矛盾しない。シミュレーション結果をさらに分析すると、ＩＬ‐１０療法によって、膵リンパ節内でのＴ細胞の活性化が低減し、それによって膵臓の炎症が低下することが指摘された。

【０１９５】

５．抗Ｂ７．１および抗Ｂ７．２

初期の試験では、抗Ｂ７．１（１６‐１０Ａ１、ハムスターおよびマウス）および抗Ｂ７．２（ＧＬ１、ラット抗マウス）抗体療法によって、疾患が防がれるどころか悪化するという驚くべき結果が得られた。以下の介入結果がモデルで再現された。（１）疾患の悪化；および（２）もとの制御性Ｔ細胞集団の減少。

【０１９６】

実施されたこれらの薬剤の直接的効果には、以下のことが含まれる。（１）もとの制御性Ｔ細胞の共刺激の抑制；（２）通常のＴ細胞の共刺激の部分的な抑制；および（３）膵島の通常のＴ細胞の接触抑制の阻害。以下のプロトコールが実施された。それを表５に示す。

【０１９７】

表５．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いた抗Ｂ７．１＋抗Ｂ７．２抗体の介入プロトコール

【０１９８】

【表５】

	Lenschow 1995
Ｒｘの時期	2-8週
レジメン	2-4週: 1日ごとに各Ａｂ 50μg 6-8週:各Ａｂ 50μg，1x週
発病率	16週で94%対25週で70%対照
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	3-10週 悪化

このプロトコールのシミュレーション結果から、明らかな糖尿病の発症が６．５週で加速されることが示され、それは公開レポートに矛盾しない。この介入でもとの制御性Ｔ細胞が失われる反応では、シミュレーション結果から、膵島内での病原性Ｔ細胞の過剰発現が示唆された。

【０１９９】

６．経口インスリン

インスリンは、１型糖尿病においてすでに同定された自己抗原の一つである。抗原特異的療法については、正常な免疫反応に影響を及ぼさずに自己免疫性を特異的に下方調節することが期待できると考えられる治療モダリティーとして、大きな関心が寄せられている。インスリンの経口投与については、経口忍容性のもとでの糖尿病に対する保護が示されてきた。以下の介入効果がモデルで再現された。前糖尿病状態のＮＯＤマウスへ経口ブタインスリンを投与すると、疾患が防がれる。

【０２００】

経口インスリン投与は、以下のように実施された。（１）消化管壁を通過しての移行、それによる局所的消化管関連性リンパ系組織における、インスリン特異的Ｔ細胞への外因性インスリン抗原の提示、消化管、および消化管関連性のリンパ系組織の組成の要求；および（２）消化管壁を通過しての移行、それによる血中への分布、ならびに膵リンパ節および膵臓を含めた非局所性組織での提示。経口インスリンのメカニズムで生じた忍容性には、（制御性細胞の局所的誘導による）抑制、およびＴ細胞の欠失が含まれ、それらが提示された。

【０２０１】

用量依存性の有効性を含めた以下のプロトコールが実施された。それを表６に示す。

【０２０２】

表６．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いた経口インスリンのプロトコール

【０２０３】

【表６】

	Zhang 1991 (1 mg)	Zhang 1991 (0.1 mg)	Homann 1999 (1 mg)
Ｒｘの時期	5-52 週	5-52 週	5-45 週
レジメン	5-10 週: 1 mg 2x/週 11-52 週: 1 mg 1x/週	5-10 週: 0.1 mg 2x/週 11-52 週: 0.1 mg 1x/週	5-10 週: 1 mg 2x/週 11-45 週: 1 mg 1x/週
発病率	52週で26%治療群対 49%対照	52週で44%治療群対 49%対照	45週で26%治療群対 63%対照
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	52週で糖尿病なし	対照と同様な糖尿病	45週で糖尿病なし

シミュレーション結果から、経口インスリン１ｍｇの投与では疾患が防がれるが、０．１ｍｇの投与では防がれないことが示され、それは公開データと矛盾しなかった。

【０２０４】

７．外因性ＴＧＦβ

実施されたこの薬剤の直接的な効果には、以下のものが含まれた。（１）ＣＤ＋４／ＣＤ＋８増殖の抑制；（２）ＣＤ４＋／ＣＤ８＋ｉＴｒｅｇアポトーシスの抑制；（３）ｉＴｒｅｇ増殖の増大；（４）樹状細胞／マクロファージおよびＮＫ細胞活性化の抑制；（５）Ｔｈ１／Ｔｈ２細胞分化の抑制；（６）適応的制御性Ｔ細胞の分化の増大；および（７）内皮細胞付着分子の抑制。以下のプロトコールが実施された。それを表７に示す。

【０２０５】

表７．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いた外因性ＴＧＦ－βのプロトコール

【０２０６】

【表７】

	Piccirillo 1998
治療の時期	9-32 週
レジメン	３２週齢まで２週間ごとに200 μgのpCMV-TGF-β1 実施された血清中濃度、報告値 実施されたTGF-β 組織ﾊﾟｰﾃｨｼｮﾝ (Rachmawati 2004)
発病率	32週で42%対100%対照
膵島炎	膵島炎の重篤度の低下
他の観察事項	膵島 IL-12 & IFN-γ のmRNA ﾚﾍﾞﾙの低下
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	32週で糖尿病なし

このプロトコールのシミュレーション結果から、ＴＧＦ－βの９－３２週からの投与で

は、バーチャルマウスの糖尿病発症が防がれ、膵島炎が低減することが示され、それは公開レポートおよびほかの公開治療プロトコールと矛盾しなかった。

【０２０７】

８．エキセンジン‐４

実施されたこの薬剤の直接的効果には、以下のことが含まれた。（１）インスリン分泌の、グルコースに依存した増大；（２）β細胞アポトーシスの減少；（３）β細胞増殖の増大；および（４）内皮細胞付着分子の抑制。以下のプロトコールが実施された。それを表８に示す。

【０２０８】

表８．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いたエキセンジン‐４に関するプロトコール

【０２０９】

【表８】

	Ogawa 2004
治療の時期	糖尿病の診断の7～17日後
レジメン	４日間連続２回 12 nmol/kgのｴｷｾﾝｼﾞﾝ-4 (第0～3日、7～10日) 用量：0.3 nmol 有効用量 ：0.003 nmol (Parkes 2001)
	血糖ｺﾝﾄﾛｰﾙまで毎日インスリン
発病率	寛解なし
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	寛解なし

エキセンジン‐４療法のシミュレーション結果については、糖尿病の発病または発症に対する効果、またはβ細胞の質量の保護効果（データは示さず）もないという公知の結果に矛盾しなかった。

【０２１０】

９．抗ＣＤ４０Ｌ

実施されたこの薬剤の直接的な効果には、以下のことが含まれた。（１）通常のＣＤ４＋細胞の共刺激の抑制；（２）ＣＤ４＋Ｔ細胞ヘルプの減少によるＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化；（３）Ｂリンパ球の活性化；（４）樹状細胞／マクロファージの活性化；および（５）内皮細胞表面の付着分子の発現の５０％抑制。以下のプロトコールが実施された。それを表９に示す。

【０２１１】

表９．平均的バーチャルＮＯＤマウスを評価するのに用いた抗ＣＤ４０Ｌ療法に関するプロトコール

【０２１２】

【表９】

	Balasa 1997 (早期)
Ｒｘの時期	3 - 12 週
レジメン	第0, 2, 4日、および第6, 9, 12週に250μｇ ｉ.ｐ.
発病率	31週で0%対80%対照
膵島炎	膵島炎なし
予想されるﾊﾞｰﾁｬﾙﾏｳｽの出力	31週で糖尿病なし

このプロトコールのシミュレーション結果から、抗ＣＤ４０Ｌは３‐１２週から投与されると、バーチャルマウスの糖尿病発症が防がれ、膵島炎が減少することが示され、それは公開レポートおよびいくつかのほかの公開治療プロトコールと矛盾しなかった。

【０２１３】

１０．ラパマイシン

ラパマイシンは、前糖尿病時状態のＮＯＤマウスを保護するが、明らかな糖尿病性のＮＯＤマウスでの寛解を誘発することはない。この薬剤は、哺乳動物のプロテインキナーゼに対して作用し、その標的（ｍＴＯＲ）は、Ｔリンパ球およびＢリンパ球に対する既知の効果を有する、細胞の成長および増殖の主要な調節因子である。

【０２１４】

１１．抗ＩＬ‐２

新生時のＮＯＤマウスに、ＩＬ‐２に対する抗体を投与すると、疾患が悪化し、処理マウスでは疾患が早まり、対照動物よりも発病率が高まる。この作用機序については、通常のＣＤ４＋ＣＤ２５－Ｔ細胞に対して、ＣＤ４＋ＣＤ２５＋Ｔ制御性細胞の数が選択的に減少することと関連づけられると考えられる。

【０２１５】

平均的なバーチャルＮＯＤマウスは、１１種類の異なる治療薬の、広範囲の経路の調節および疾患進行の異なる段階の治療に関する公開された反応を再現した。平均的なＮＯＤマウスの、既知の反応パターンに矛盾しない持続的な反応性によって、バーチャルマウスが実験室でのＮＯＤマウスを高い忠実性で提示し、そのバリデート樹立されるという信頼性が提供される。

【０２１６】

本発明に記載の方法およびシステムの種々の変更および変形については、本発明の視野および精神から逸脱せずに、当業者ならば分かると思われる。本発明は特定の好ましい実施形態に結びつけて記載してあるが、本発明の請求項がそのような特定の実施形態には過度に限定されないことが理解されると考えられる。さらに、当業者にとって明らかな本発明の実施方法の記載の種々の変更についても、添付の特許請求の範囲の視野の中に入ることを意味する。

【図面の簡単な説明】

【０２１７】

【図１】１型糖尿病のコンピュータモデルの開発に用いられる方法の概略を図１に示す。

【図２】図２は、膵リンパ節、膵島、およびそのほかの関連する生物学的プロセスに関係するモジュールにリンクするサマリーダイアグラムの例を示す。

【図３】図３は、別個の分布サイトの明示モデル化によって再現される、膵島の不均一性を示す。

【図４】図４は、ＮＯＤマウスにおける１型糖尿病の病因を特徴づける一連の、チェック

ポイントとも呼ばれる明確な事象を示す。
【図５】図５では、１型糖尿病モデルによってシミュレートされる場合のバーチャルＮＯＤマウスが約２０週齢で糖尿病になることを、生きたＮＯＤマウスから収集した実際のデータにしたがって説明される。糖尿病ＮＯＤマウス（四角）および非糖尿病ＮＯＤマウス（まる）から得られたグルコースデータは、バーチャルＮＯＤマウスから得られたシミュレーションデータによって上書きされる。バーチャルＮＯＤマウスは、実際のＮＯＤマウスと同じ時間枠内で高グルコース状態になる。
【図６】図６は、別個の分布サイトの各々について、膵全体を通じての得られた平均を組み合わせて得られた相対的な寄与を示す。図６Ａは、バーチャルＮＯＤマウスにおける疾患の進行経過に対する、別個の分布サイト（膵島ビン）の進行性浸潤を示す。図６Ｂは、明確な分布で生じる事象が、バーチャルＮＯＤマウスにおける膵島の全部についての平均浸潤を表わすのにどのように組み合わされるかを示す。
【図７】図７は、膵リンパ節における従来のＣＤ４＋Ｔ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの一例を提供する。
【図８】図８は、１型糖尿病モデルでの早期の疾患発症の原因となる疾患プロセスの憎悪が、先天的な制御性Ｔ細胞の欠失によって数理的に生じることを説明する。図８Ａは、先天的な制御性Ｔ細胞を持たないバーチャルＮＯＤマウスでは、対照としてのバーチャルＮＯＤマウスと比較してＰＬＮ　ＣＤ４＋細胞のさらに著しく、速い拡大が示される（上方の実線）。本来のＴ制御性細胞の数については、下方の２本の線で定量化される（破線は対照のバーチャルＮＯＤマウスであり、実線は先天的にＴ制御性細胞を持たないバーチャルＮＯＤマウスである）。図８Ｂ波、先天的に制御性Ｔ細胞を持たないバーチャルＮＯＤマウスが、対照マウスよりも早期に、高グルコースと規定される疾患を発症することを示す。
【図９】図９は、膵島でのＣＤ８＋Ｔ細胞のライフサイクルに関するモジュールダイアグラムの例を示す。
【図１０】図１０は、膵リンパ節における通常のＣＤ＋４Ｔ細胞のプライミングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１】図１１は、膵リンパ節におけるＣＤ＋４および生得的制御性Ｔ細胞のライフサイクルの制御を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２】図１２は、膵リンパ節における通常のＣＤ＋４Ｔ細胞の分化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３】図１３は、膵リンパ節における生得的制御性Ｔ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４】図１４は、膵リンパ節における生得的制御性Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５】図１５は、膵リンパ節に蹴るＣＤ＋４Ｔ細胞および生得的制御性Ｔ細胞メディエーター合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６】図１６は、膵リンパ節におけるＴ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７】図１７は、膵リンパ節におけるＣＤ＋８Ｔ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８】図１８は、膵リンパ節におけるＣＤ＋８Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１９】図１９は、膵リンパ節におけるＣＤ＋８Ｔ細胞のライフサイクル制御およびメディエーター合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２０】図２０は、膵リンパ節におけるＣＤ＋８Ｔ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２１】図２１は、膵リンパ節におけるＢリンパ球の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２２】図２２は、膵リンパ節におけるＢリンパ球の活性化を説明するエフェクトダイ

アグラムの例を示す。
【図２３】図２３は、膵リンパ節におけるＢリンパ球のライフサイクル制御、メディエーター合成、および抗体産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２４】図２４は、膵リンパ節におけるＢリンパ球の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２５】図２５は、膵リンパ球におけるナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２６】図２６は、膵リンパ節におけるＮＫ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２７】図２７は、膵リンパ節におけるＮＫ細胞のライフサイクル制御およびメディエーター合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２８】図２８は、膵リンパ節におけるＮＫ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図２９】図２９は、膵リンパ節における樹状細胞およびマクロファージのトラフィッキングおよびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３０】図３０は、膵リンパ節におけるマクロファージの活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３１】図３１は、膵リンパ節におけるマクロファージのメディエーター合成および樹状細胞／マクロファージ：Ｔ細胞の接触を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３２】図３２は、膵リンパ節における樹状細胞およびマクロファージの算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３３】図３３は、膵リンパ節における抗原提示細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３４】図３４は、膵リンパ節における樹状細胞の活性化および表面分子の発現を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３５】図３５は、膵リンパ節における樹状細胞メディエーターの合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３６】図３６は、膵リンパ節における組織組成および容積算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３７】図３７は、膵リンパ節におけるＴ細胞表面分子の発現および細胞接触を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３８】図３８はおよび３９は、膵リンパ節における全メディエーターの産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図３９】図３８はおよび３９は、膵リンパ節における全メディエーターの産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４０】図４０は、膵リンパ節におけるＣＤ＋４Ｔ細胞および内在するＴ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４１】図４１は、膵島におけるＣＤ＋４Ｔ細胞および生得的制御性Ｔ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４２】図４２は、膵島におけるＣＤ４＋Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４３】図４３は、膵島における生得的制御性Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４４】図４４は、膵島におけるＣＤ＋４Ｔ細胞および生得的制御性Ｔ細胞のライフサイクルの制御を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４５】図４５は、膵島におけるＣＤ＋８Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４６】図４６は、膵島におけるＣＤ＋８Ｔ細胞のライフサイクル制御を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４７】図４７は、膵島におけるＴ細胞メディエーター合成および生得的制御性Ｔ細胞

接触を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４８】図４８は、膵島におけるＢリンパ球の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図４９】図４９は、膵島におけるＢリンパ球の活性化、メディエーター合成および抗体産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５０】図５０は、膵島におけるＢリンパ球のライフサイクル制御を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５１】図５１は、膵島におけるＢリンパ球の抗原ローディングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５２】図５２は、膵島におけるＮＫ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５３】図５３は、膵島におけるＮＫ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５４】図５４は、膵島におけるＮＫ細胞のライフサイクル制御を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５５】図５５は、膵島におけるＮＫメディエーター合成およびエフェクター機能を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５６】図５６は、膵島における樹状細胞およびマクロファージの集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５７】図５７は、膵島における樹状細胞およびマクロファージの活性化、および表面分子の発現を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５８】図５８は、膵島における樹状細胞およびマクロファージのメディエーター合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図５９】図５９および６０は、膵島における樹状細胞およびマクロファージの抗原ローディングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６０】図５９および６０は、膵島における樹状細胞およびマクロファージの抗原ローディングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６１】図６１は、膵島における樹状細胞表面分子および膵リンパ節への抗原トラフィックを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６２】図６２は、膵島における樹状細胞およびマクロファージの成熟および活性化の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６３】図６３は、膵島における樹状細胞およびマクロファージの算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６４】図６４および６５は、膵島における組織組成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６５】図６４および６５は、膵島における組織組成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６６】図６６は、膵島における表面分子の発現および細胞接触を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６７】図６７および６８は、膵島における全メディエーターの産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６８】図６７および６８は、膵島における全メディエーターの産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図６９】図６９は、β細胞のライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７０】図７０は、膵島におけるβ細胞表面分子の発現およびメディエーターの合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７１】図７１は、グルコース制御およびβ細胞の機能を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７２】図７２は、β細胞の質量および消耗を説明するエフェクトダイアグラムの例を

示す。
【図７３】図７３は、膵島関連の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７４】図７４は、膵島関連速度の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７５】図７５は、疾患誘導性破壊を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７６】図７６は、年齢依存性特性およびデータを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７７】図７７は、膵島における生得的制御性Ｔ細胞メディエーターの算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７８】図７８は、血液コンパートメントにおけるＴ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図７９】図７９は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の全ＣＤ４＋Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８０】図８０は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＣＤ＋４Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８１】図８１は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のアポトーシス性のＣＤ４＋Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８２】図８２は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＴｈ１細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８３】図８３は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＴｈ１細胞の増殖を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８４】図８４は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＴｈ２細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８５】図８５は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＴｈ２細胞の増殖を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８６】図８６は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の順応制御性Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８７】図８７は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の順応制御性Ｔ細胞の増殖を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８８】図８８は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の内在制御性Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図８９】図８９は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の内在制御性Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９０】図９０は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の内在制御性Ｔ細胞の増殖を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９１】図９１は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のアポトーシス性の内在制御性Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９２】図９２は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の全ＣＤ＋８Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９３】図９３は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＣＤ＋８Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９４】図９４は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＣＤ＋８Ｔ細胞の増殖を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９５】図９５は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のアポトーシス性のＣＤ＋８Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９６】図９６は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＢリンパ球を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９７】図９７は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＢリンパ球の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９８】図９８は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＢリンパ球の増殖を説明

するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図９９】図９９は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のアポトーシス性のＢリンパ球を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１００】図１００は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＮＫ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０１】図１０１は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＮＫ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０２】図１０２は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のＮＫ細胞の増殖フラクションを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０３】図１０３は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のアポトーシス性のＮＫ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０４】図１０４は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の生きているマクロファージを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０５】図１０５は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のマクロファージの活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０６】図１０６は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のアポトーシス性のマクロファージを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０７】図１０７は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の炎症性樹状細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０８】図１０８は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の炎症性樹状細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１０９】図１０９は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連のアポトーシス性の樹状細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１０】図１１０は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の抑制性樹状細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１１】図１１１は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の抑制性樹状細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１２】図１１２は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の樹状細胞の表現型の揺らぎを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１３】図１１３は、多数の異なる膵島を通じての平均的関連の従来のＣＤ＋４Ｔ細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１４】図１１４は、多数の異なる膵島を通じてのＲＯＳ／ＲＮＳの平均算出値を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１５】図１１５は、多数の異なる膵島を通じて平均化されたＢリンパ球に関する計算を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１６】図１１６は、多数の異なる膵島を通じて平均化された可溶性抗原に関する計算を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１７】図１１７は、多数の異なる膵島を通じて平均化された細胞に関する計算を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１８】図１１８は、多数の異なる膵島を通じて平均化されたインスリン合成に関する計算を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１１９】図１１９は、多数の異なる膵島を通じて平均化されたベータ細胞画分に関する計算を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２０】図１２０は、糖尿病治療の開始を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２１】図１２１は、外因性ＩＬ‐１０による療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２２】図１２２は、抗ＣＤ８療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２３】図１２３～１２５は、抗Ｂ７．１および抗Ｂ７．２療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。

【図１２４】図１２３～１２５は、抗Ｂ７．１および抗Ｂ７．２療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２５】図１２３～１２５は、抗Ｂ７．１および抗Ｂ７．２療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２６】図１２６は、リポソーム封入化ジクロロメチレン‐ジホスホネート療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２７】図１２７は、血漿中の糖尿病に特異的および非特異的なＴ細胞に対する抗ＣＤ３療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２８】図１２８～１３２は、膵島中の糖尿病に特異的および非特異的なＴ細胞に対する抗ＣＤ３療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１２９】図１２８～１３２は、膵島中の糖尿病に特異的および非特異的なＴ細胞に対する抗ＣＤ３療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３０】図１２８～１３２は、膵島中の糖尿病に特異的および非特異的なＴ細胞に対する抗ＣＤ３療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３１】図１２８～１３２は、膵島中の糖尿病に特異的および非特異的なＴ細胞に対する抗ＣＤ３療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３２】図１２８～１３２は、膵島中の糖尿病に特異的および非特異的なＴ細胞に対する抗ＣＤ３療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３３】図１３３は、膵島中の糖尿病に特異的および非特異的なＴ細胞および内皮細胞に対する抗ＣＤ３療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３４】図１３４は、ＴＧＦ‐β療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３５】図１３５～１３７は、抗ＣＤ４０Ｌ療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３６】図１３５～１３７は、抗ＣＤ４０Ｌ療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３７】図１３５～１３７は、抗ＣＤ４０Ｌ療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３８】図１３８は、エキセンジン４療法を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１３９】図１３９は、ラパマイシンの薬物動態学および効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４０】図１４０は、リンパ球に対するラパマイシン療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４１】図１４１は、非リンパ球に対するラパマイシン療法の効果を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４２】図１４２は、経口でのインスリン投与および全組織へのフローを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４３】図１４３は、消化管における樹状細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４４】図１４４は、消化管における樹状細胞の活性化および表面分子の発現を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４５】図１４５および１４６は、消化管における樹状細胞およびマクロファージ抗原ローディングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４６】図１４５および１４６は、消化管における樹状細胞およびマクロファージ抗原ローディングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４７】図１４７は、樹状細胞表面分子の発現、および消化管に関連したリンパ系組織（ＧＡＬＴ）への抗原トラフィッキングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４８】図１４８は、消化管における樹状細胞表面分子の発現、および膵リンパ節へ

の抗原トラフィッキングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１４９】図１４９は、消化管における樹状細胞およびマクロファージの算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５０】図１５０は、ＧＡＬＴにおける通常のＣＤ４＋Ｔ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５１】図１５１は、ＧＡＬＴにおける通常のＣＤ４＋Ｔ細胞のプライミングを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５２】図１５２は、ＧＡＬＴにおけるＣＤ＋４Ｔ細胞および生得的制御性Ｔ細胞のライフサイクル制御を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５３】図１５３は、ＧＡＬＴにおける通常のＣＤ＋４Ｔ細胞の文化の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５４】図１５４は、ＧＡＬＴにおける生得的制御性Ｔ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５５】図１５５は、ＧＡＬＴにおける生得的制御性Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５６】図１５６は、ＧＡＬＴにおけるＣＤ＋４Ｔ細胞および生得的制御性Ｔ細胞のメディエーター合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５７】図１５７は、ＧＡＬＴにおけるＴ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５８】図１５８は、ＧＡＬＴにおけるＣＤ８＋Ｔ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１５９】図１５９は、ＧＡＬＴにおけるＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６０】図１６０は、ＧＡＬＴにおけるＣＤ８＋Ｔ細胞のライフサイクル制御およびメディエーターの合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６１】図１６１は、ＧＡＬＴにおけるＣＤ８＋Ｔ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６２】図１６２は、ＧＡＬＴにおけるＢリンパ球の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６３】図１６３は、ＧＡＬＴにおけるＢリンパ球の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６４】図１６４は、ＧＡＬＴにおけるＢリンパ球のライフサイクル制御、メディエーターの合成、および抗体産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６５】図１６５は、ＧＡＬＴにおけるＢリンパ球の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６６】図１６６は、ＧＡＬＴにおけるＮＫ細胞の集積およびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６７】図１６７は、ＧＡＬＴにおけるＮＫ細胞の活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６８】図１６８は、ＧＡＬＴにおけるＮＫ細胞のライフサイクル制御を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１６９】図１６９は、ＧＡＬＴにおけるＮＫ細胞のメディエーター合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７０】図１７０は、ＧＡＬＴにおける樹状細胞およびマクロファージのトラフィッキングおよびライフサイクルを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７１】図１７１は、ＧＡＬＴにおける樹状細胞の活性化および表面分子の発現を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７２】図１７２は、ＧＡＬＴにおける樹状細胞のメディエーター合成を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７３】図１７３は、ＧＡＬＴにおける樹状細胞およびマクロファージの算出を説明

するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７４】図１７４は、ＧＡＬＴにおける抗原提示細胞を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７５】図１７５は、ＧＡＬＴにおけるマクロファージの活性化を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７６】図１７６は、ＧＡＬＴにおけるマクロファージノメディエーター合成、および樹状細胞／マクロファージ：Ｔ細胞接触を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７７】図１７７は、ＧＡＬＴにおける組織の組成および容積の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７８】図１７８は、ＧＡＬＴにおけるＴ細胞表面分子の発現、および細胞接触を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１７９】図１７９および１８０は、ＧＡＬＴにおける全メディエーターの産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８０】図１７９および１８０は、ＧＡＬＴにおける全メディエーターの産生を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８１】図１８１は、ＧＡＬＴにおけるＣＤ＋４Ｔ細胞および生得的制御性Ｔ細胞の算出を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８２】図１８２は、膵リンパ節内の抗原提示細胞をへの経口インスリンペプチド抗原のトランスファーを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８３】図１８３は、膵リンパ節における経口インスリンペプチド抗原提示を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８４】図１８４および１８５は、膵リンパ節において高い活性を有するアポトーシスを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８５】図１８４および１８５は、膵リンパ節において高い活性を有するアポトーシスを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８６】図１８６は、ＧＡＬＴにおける抗原提示細胞への経口インスリンペプチド抗原のトランスファーを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８７】図１８７は、ＧＡＬＴにおける経口インスリンペプチド抗原の提示を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８８】図１８８および１８９は、ＧＡＬＴにおける高い活性を有するアポトーシスを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１８９】図１８８および１８９は、ＧＡＬＴにおける高い活性を有するアポトーシスを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１９０】図１９０は、膵島における抗原提示細胞への経口インスリンペプチド抗原のトランスファーを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１９１】図１９１は、膵島における経口インスリンペプチド抗原の提示を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１９２】図１９２および１９３は、膵島における高い活性を有するアポトーシスを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１９３】図１９２および１９３は、膵島における高い活性を有するアポトーシスを説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１９４】図１９４および１９５は、疾患発症に伴う免疫制御の進行性喪失を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。
【図１９５】図１９４および１９５は、疾患発症に伴う免疫制御の進行性喪失を説明するエフェクトダイアグラムの例を示す。

【図１】

FIG. 1

膵リンパ節に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する

一個または複数のβ膵島に関連した一種または複数の生物学的プロセスを同定する

各生物学的プロセスを数理的に提示して、膵リンパ節に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示、および一個または複数のβ膵島に関連した生物学的プロセスの一種または複数の提示を生成する

生物学的プロセスの前記提示を組み合わせて、１型糖尿病モデルを形成する

【図２】

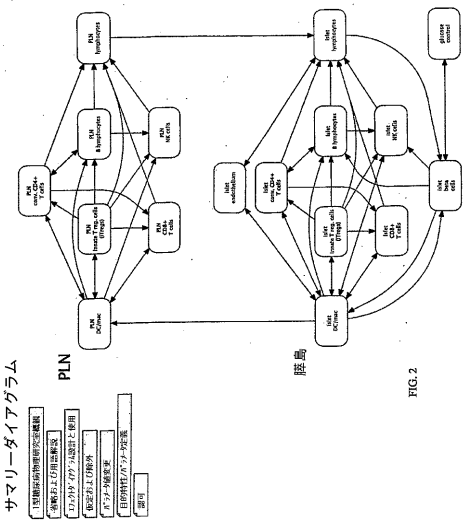


FIG. 2

【図３】

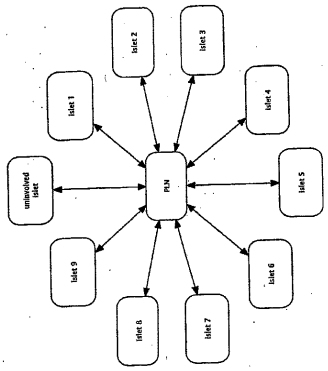


FIG. 3

【図４】

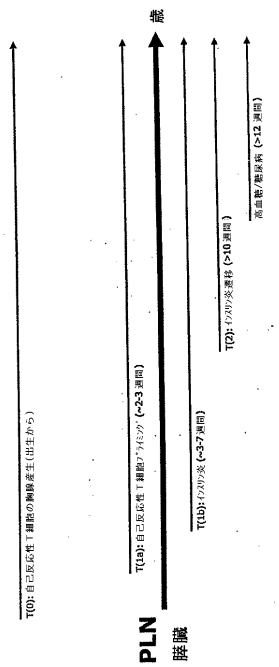


FIG. 4

【図５】

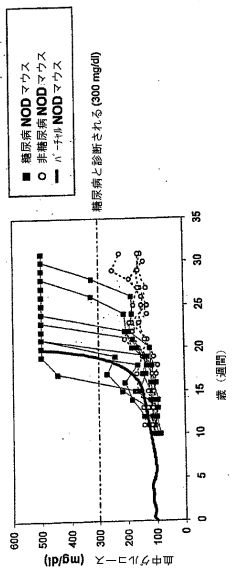


FIG. 5

【図６】

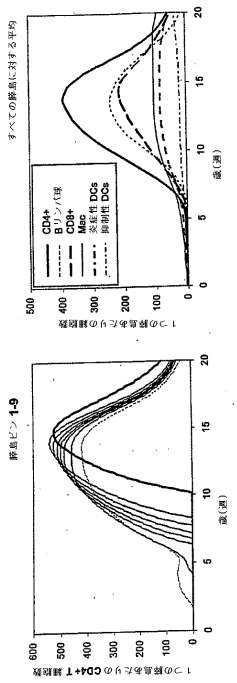


FIG. 6

【図７】

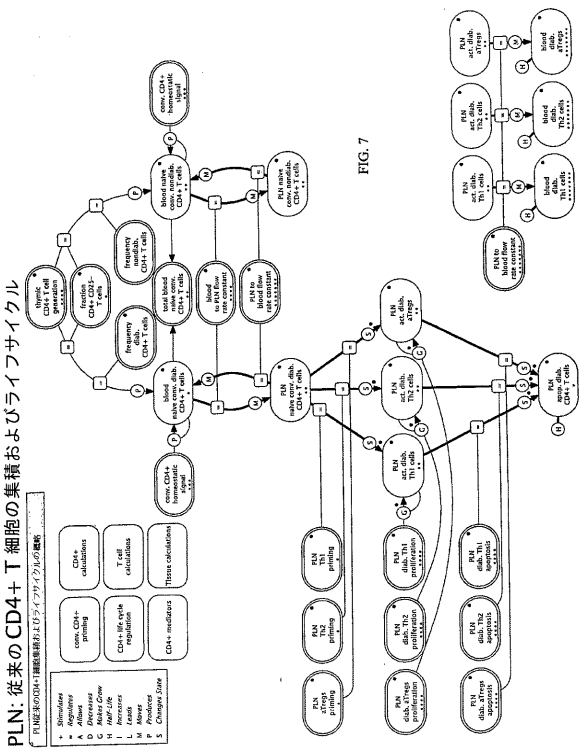


FIG. 7

【図８】

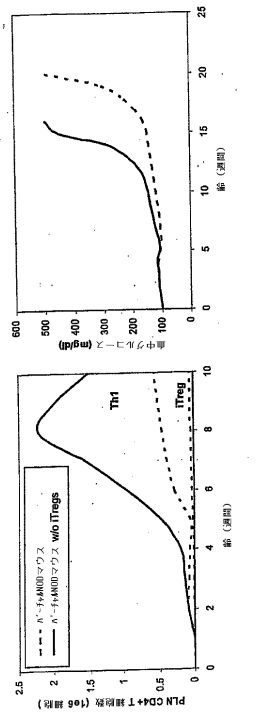


FIG. 8

【図９】

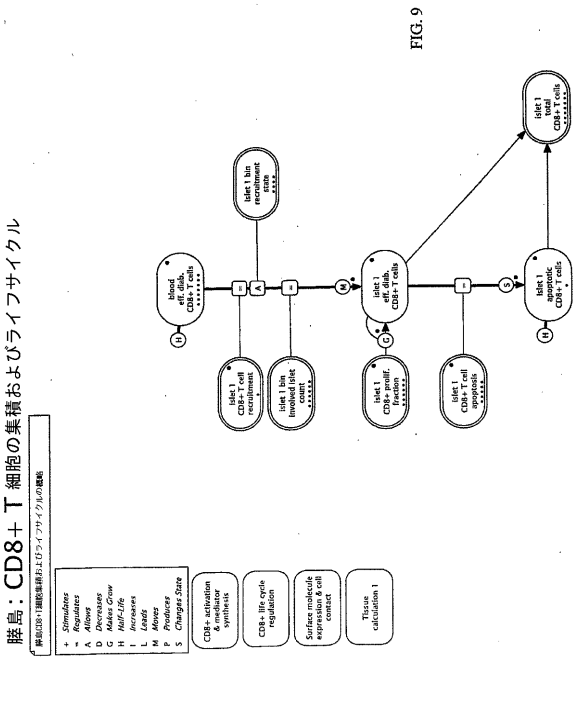


FIG. 9

【図１０】

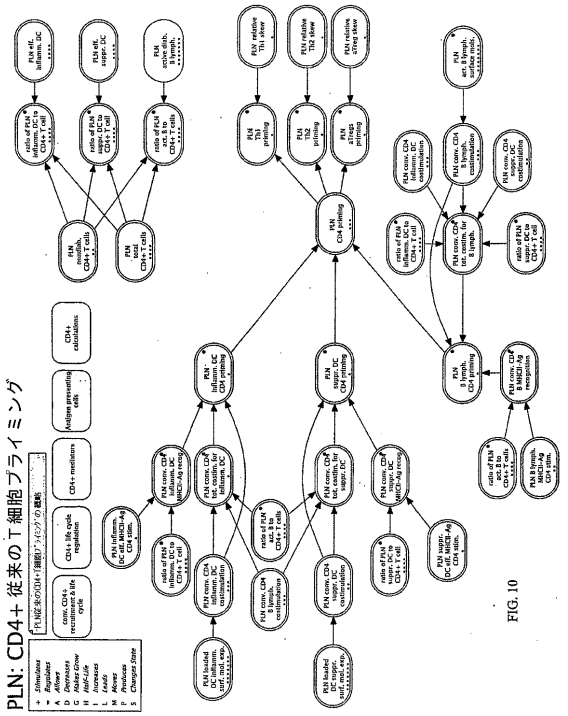


FIG. 10

【図１１】

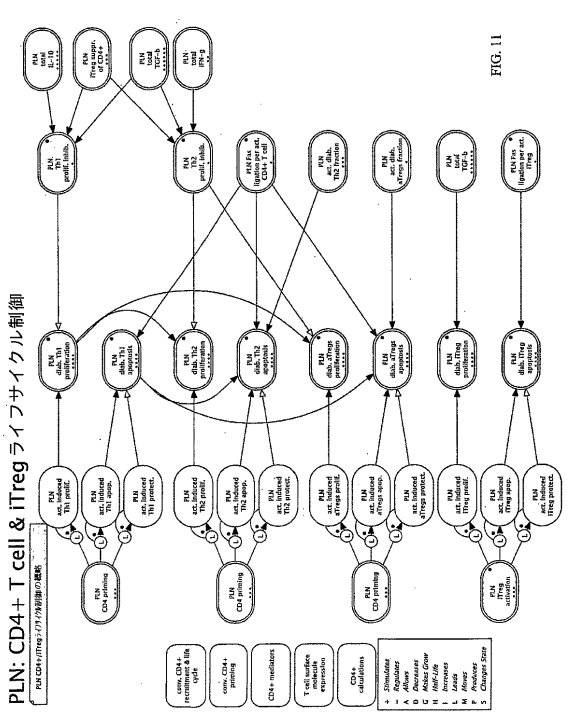


FIG. 11

【図１２】

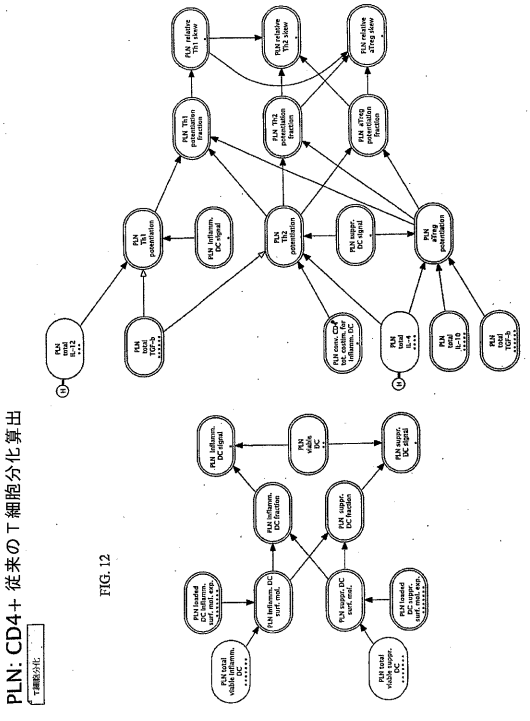


FIG. 12

【図１３】

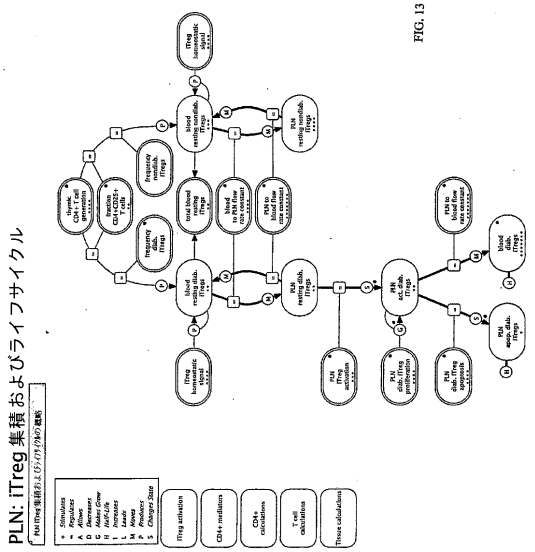


FIG. 13

【図１４】

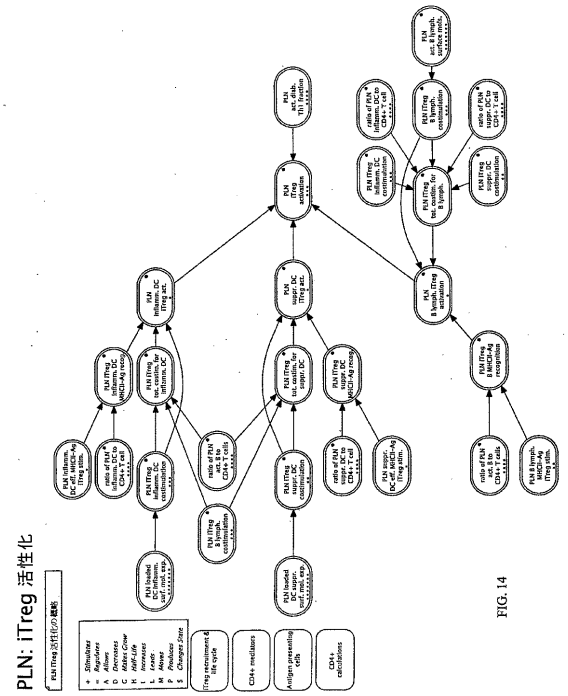


FIG. 14

【図１５】

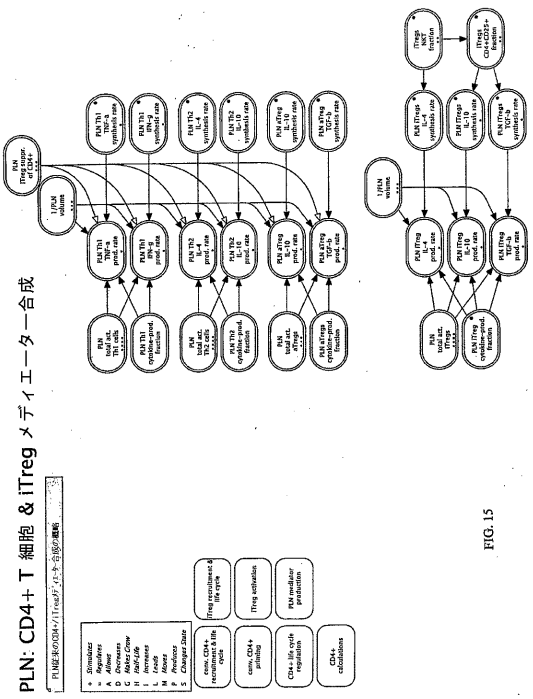


FIG. 15

【図１６】

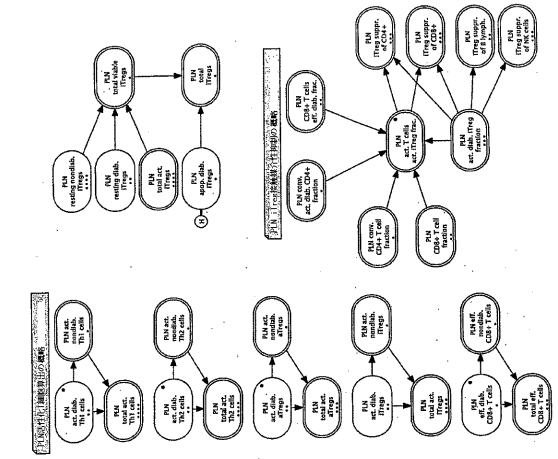


FIG. 16

【図１７】

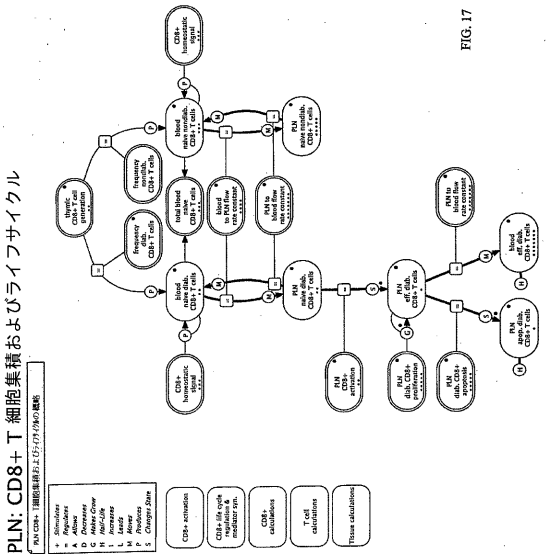


FIG. 17

【図１８】

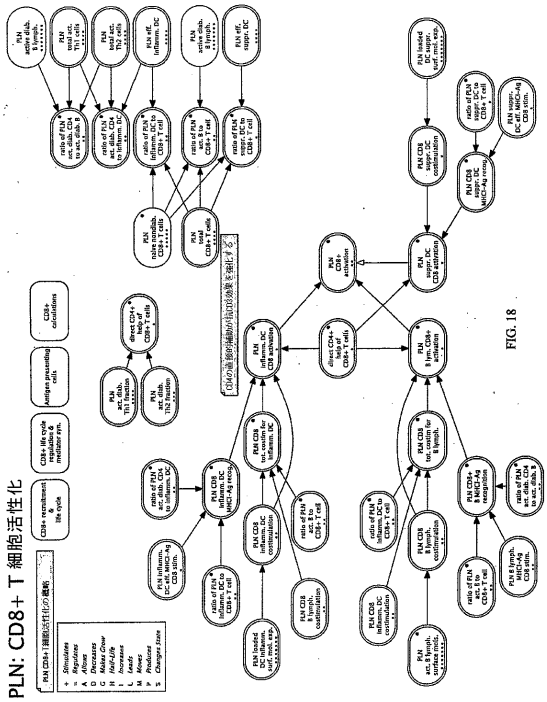


FIG. 18

【図１９】

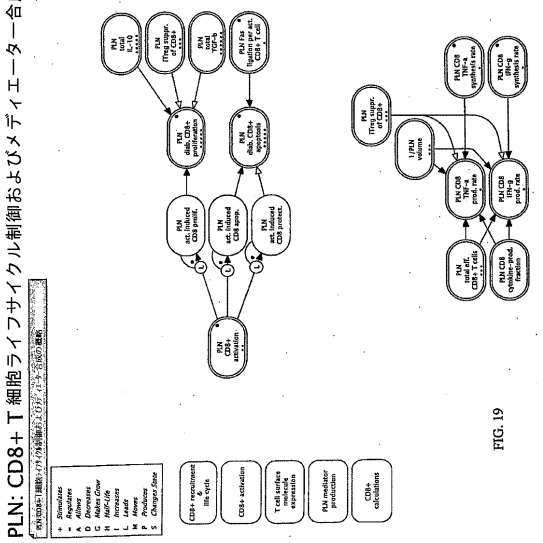


FIG. 19

【図２０】

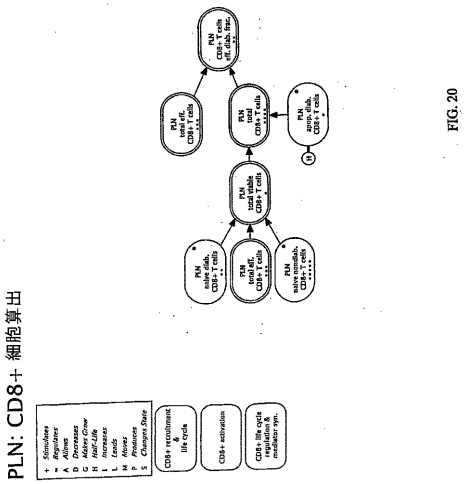


FIG. 20

【図２１】

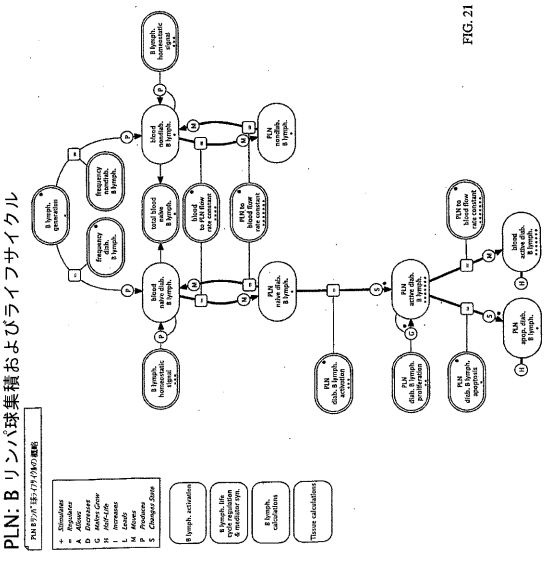


FIG. 21

【図２２】

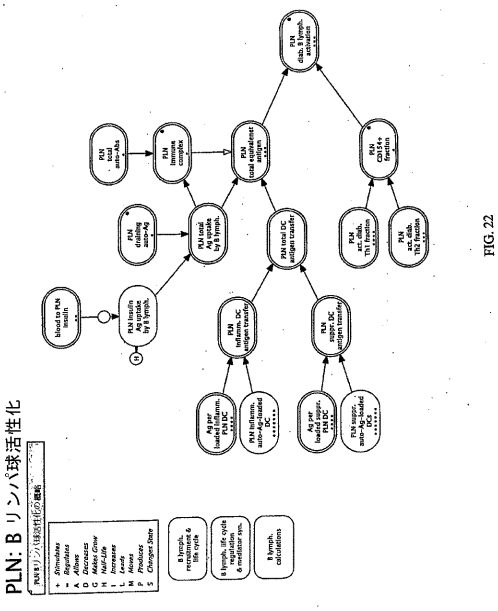


FIG. 22

【図２３】

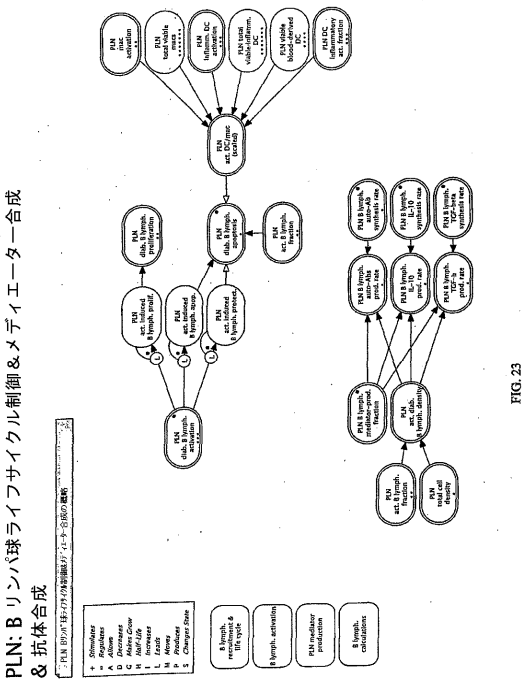


FIG. 23

【図２４】

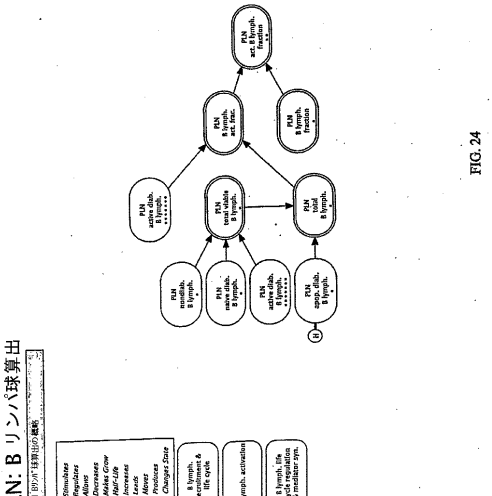


FIG. 24

【図２５】

PLN: NK 細胞集積＆ライフサイクル

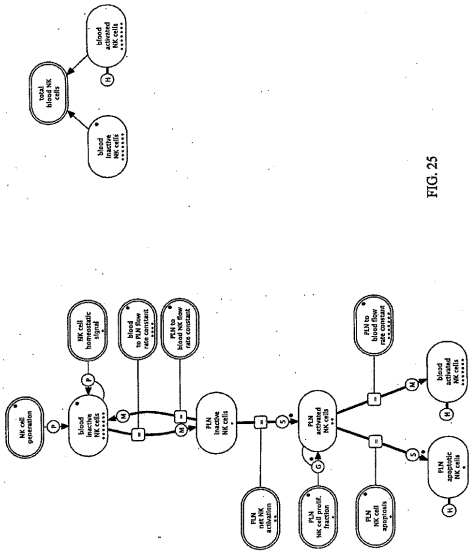


FIG. 25

【図２６】

PLN: NK 細胞活性化

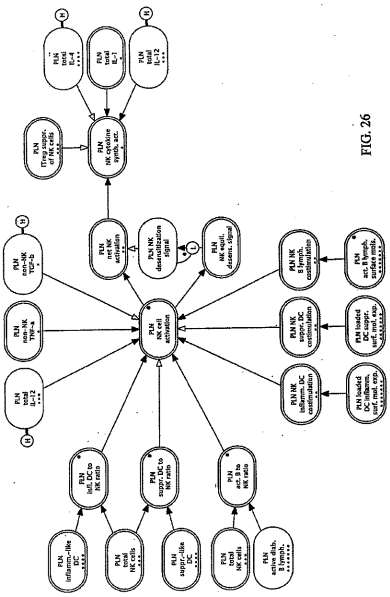


FIG. 26

【図２７】

PLN: NK 細胞ライフサイクル制御およびメディエーター合成

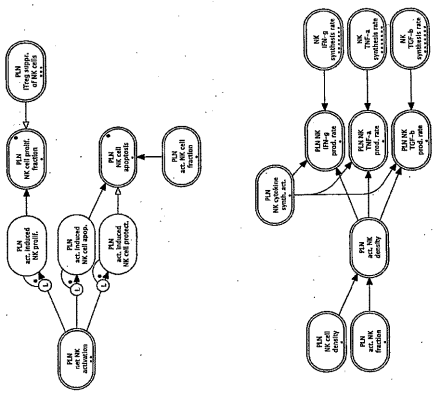


FIG. 27

【図２８】

PLN: NK 細胞算出

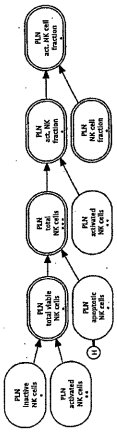


FIG. 28

【図２９】

PLN: DC/Macトラフィッキングおよびライフサイクル

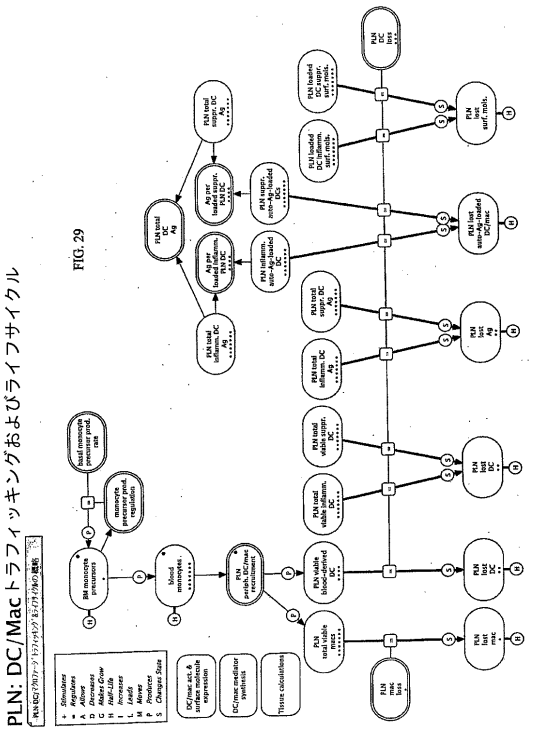


FIG. 29

【図３０】

PLN: Mac 活性化

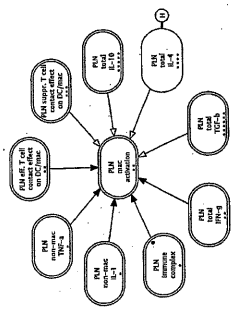


FIG. 30

【図３１】

PLN: Macメディエーター合成およびDC/Mac :T 細胞接触

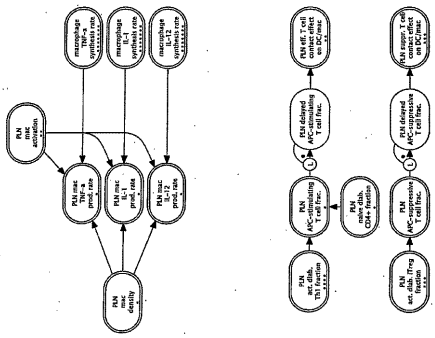


FIG. 31

【図３２】

PLN: DC および Mac 算出

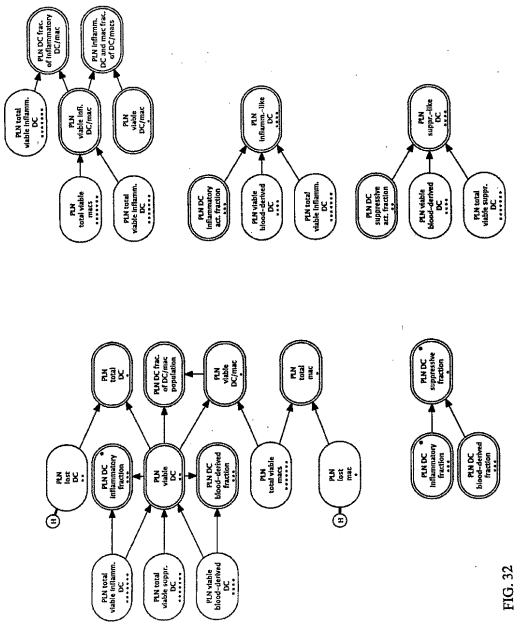


FIG. 32

【図３３】

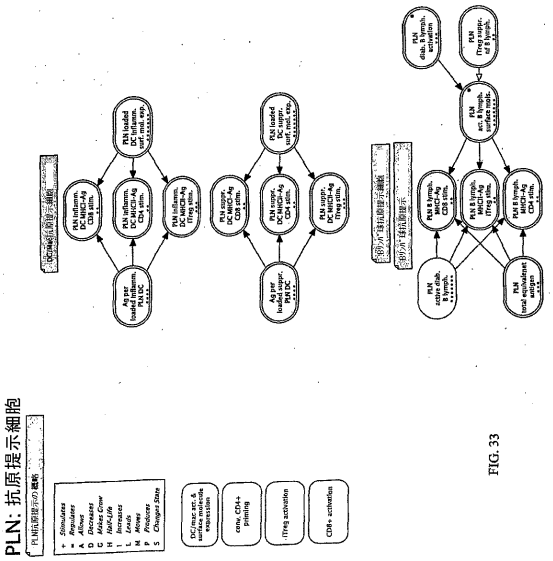


FIG. 33

【図３４】

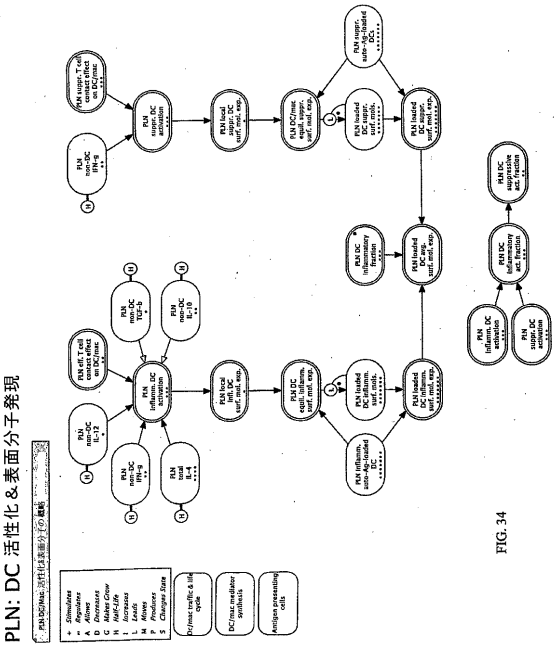


FIG. 34

【図３５】

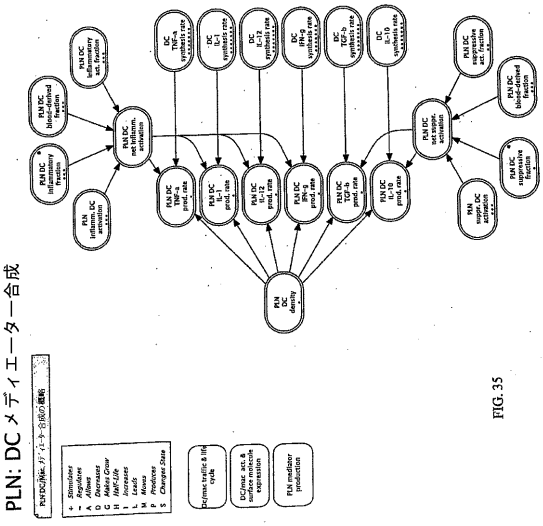


FIG. 35

【図３６】

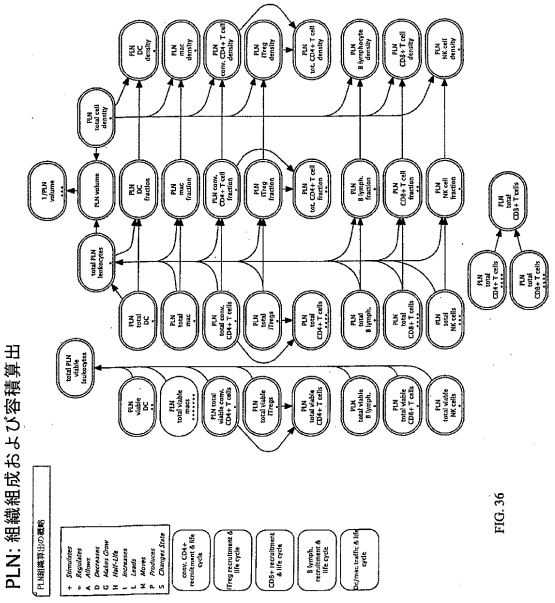


FIG. 36

【図３７】

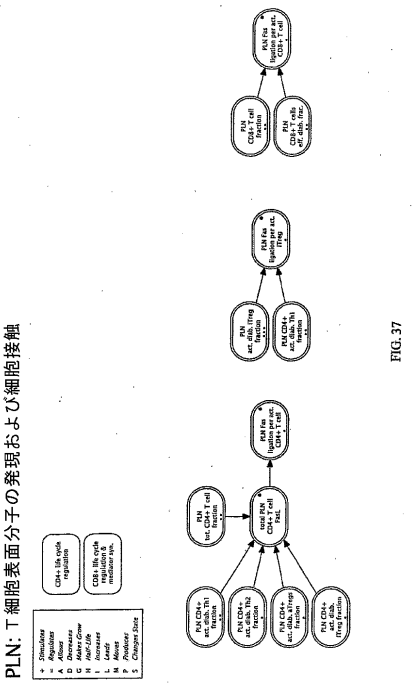


FIG. 37

【図３８】

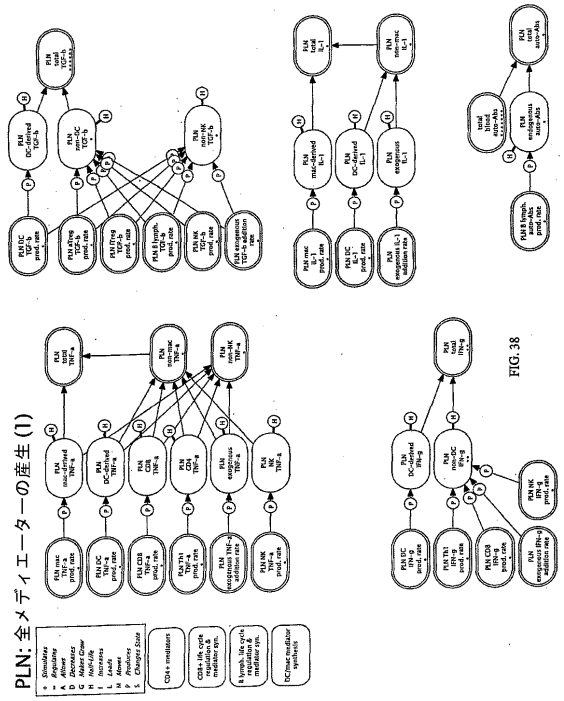


FIG. 38

【図３９】

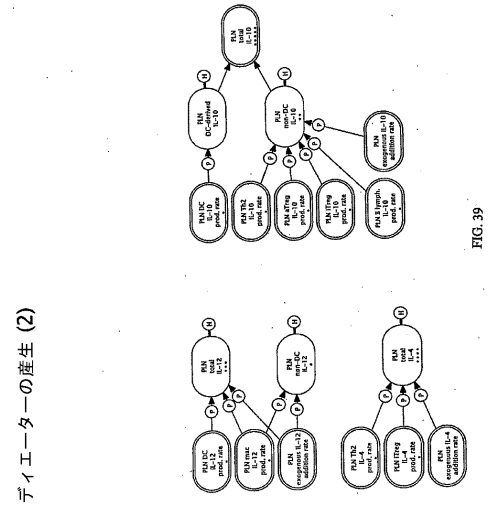


FIG. 39

【図４０】

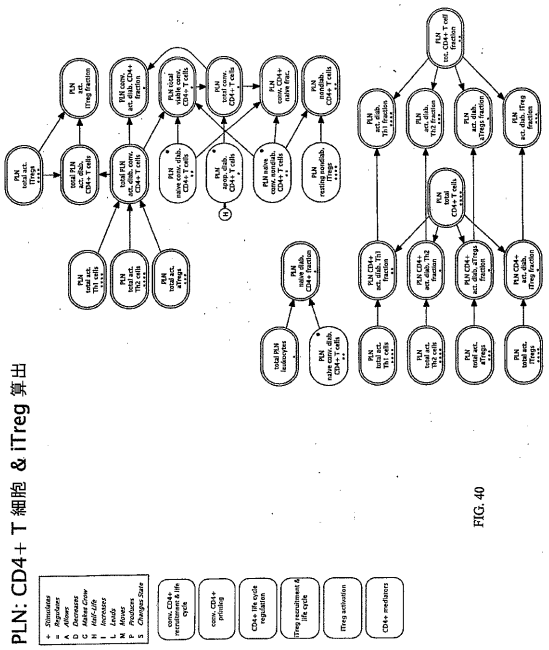


FIG. 40

【図４１】

膵島：CD4＋Ｔ細胞 & iTreg 集積 & ライフサイクル

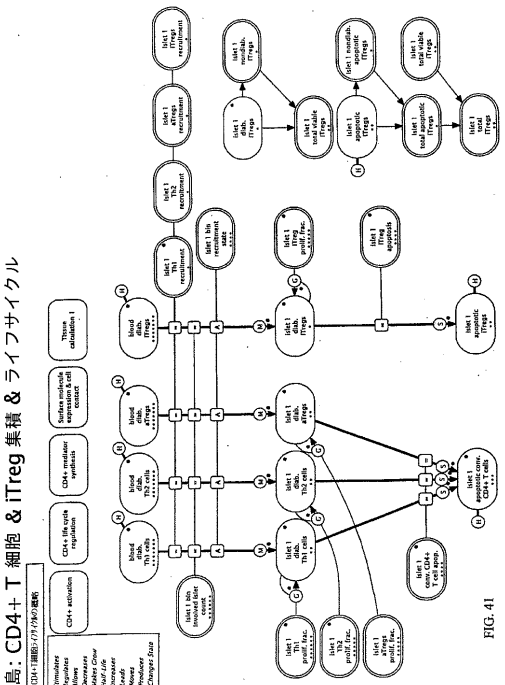


FIG. 41

【図４２】

膵島：CD4＋Ｔ細胞活性化

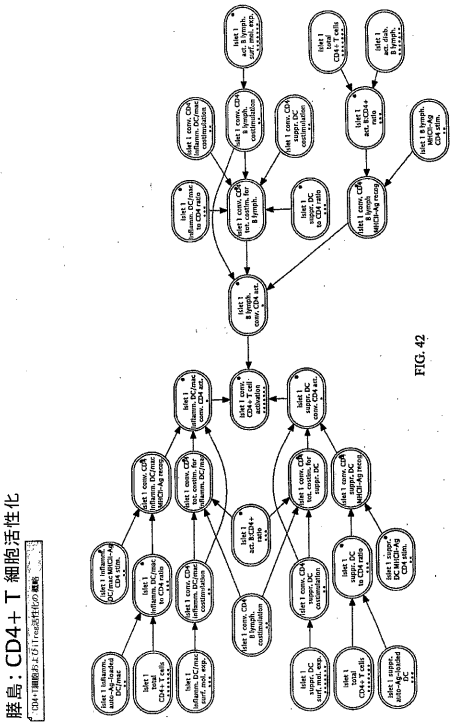


FIG. 42

【図４３】

膵島：iTreg 細胞活性化

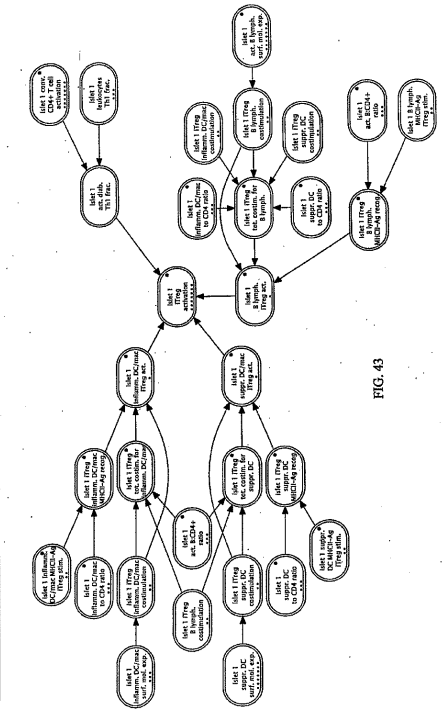


FIG. 43

【図４４】

膵島：CD4＋Ｔ細胞 & iTreg ライフサイクル制御

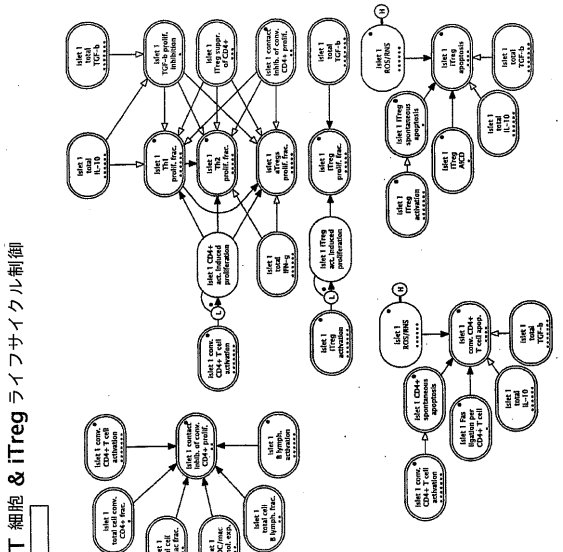


FIG. 44

【図４５】

膵島：CD8+ T 細胞活性化

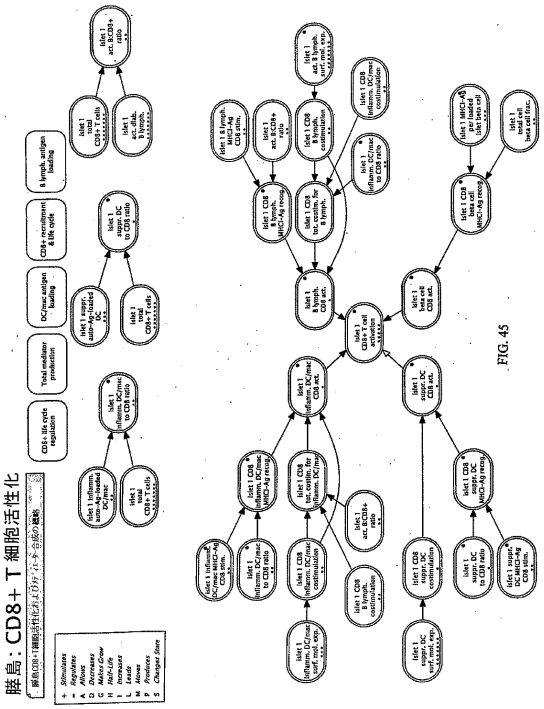


FIG. 45

【図４６】

膵島：CD8+ T 細胞ライフサイクル制御

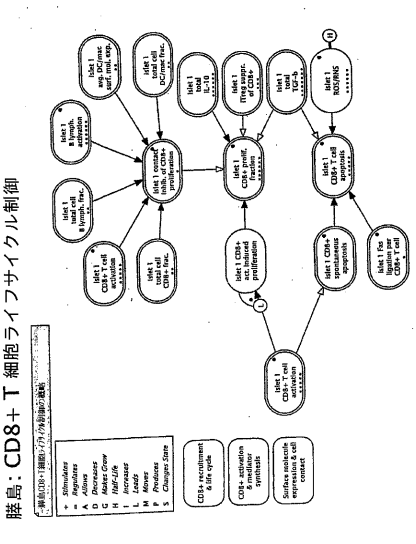


FIG. 46

【図４７】

膵島：T 細胞メディエーター合成および iTreg 接触

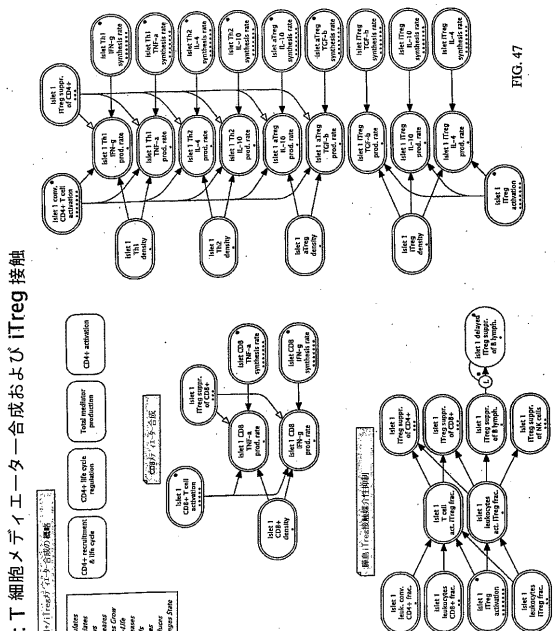


FIG. 47

【図４８】

膵島：B リンパ球集積＆ライフサイクル

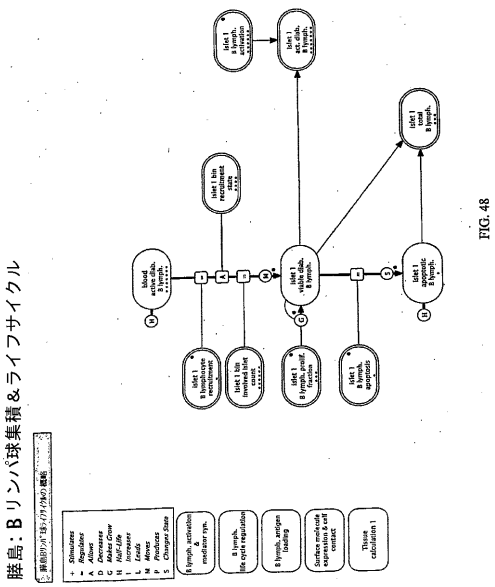


FIG. 48

【図４９】

膵島：Ｂリンパ球活性化＆メディエーター合成＆抗体合成

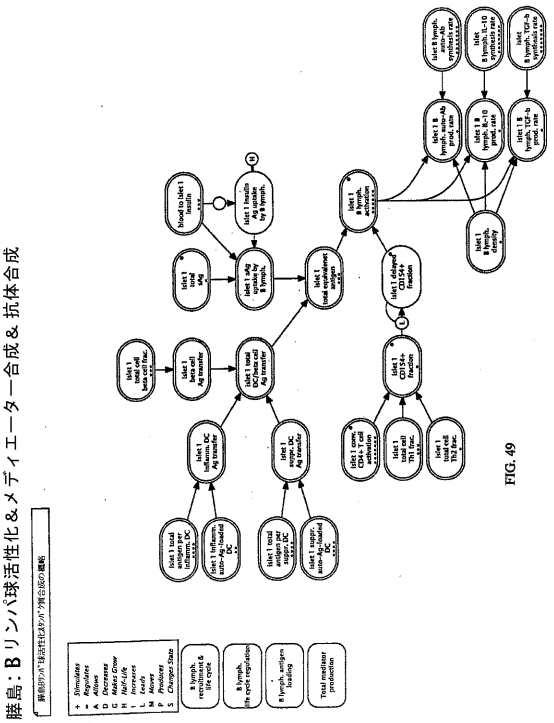


FIG. 49

【図５０】

膵島：Ｂリンパ球ライフサイクル制御

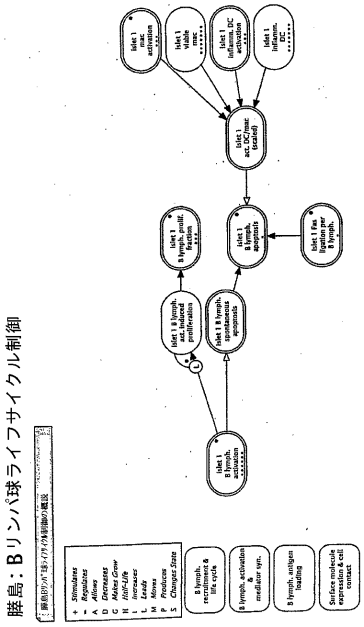


FIG. 50

【図５１】

膵島：Ｂリンパ球抗原ローディング

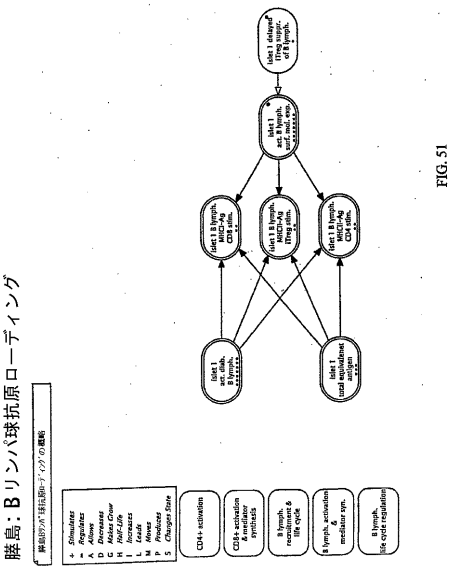


FIG. 51

【図５２】

膵島：ＮＫ細胞集積＆ライフサイクル

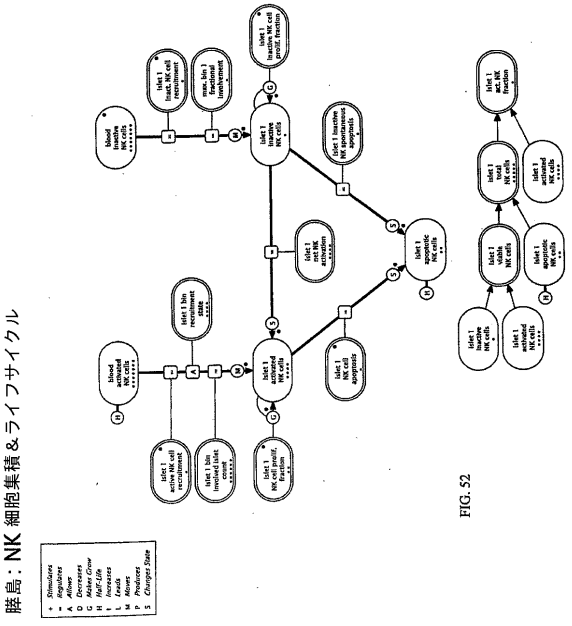


FIG. 52

【図５３】

膵島：NK 細胞活性化

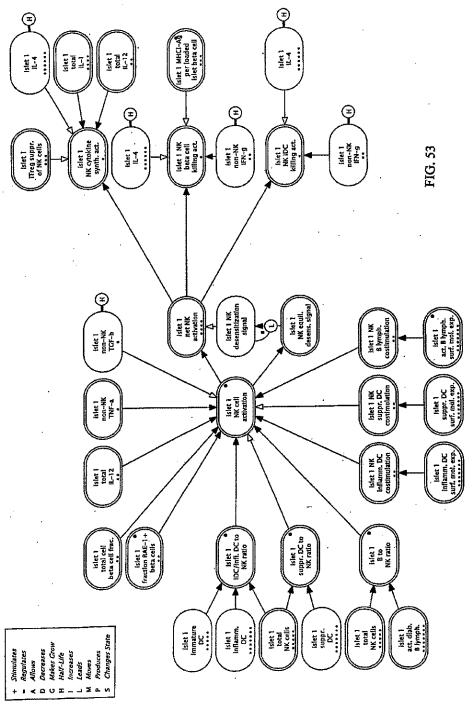


FIG. 53

【図５４】

膵島：NK 細胞ライフサイクル制御

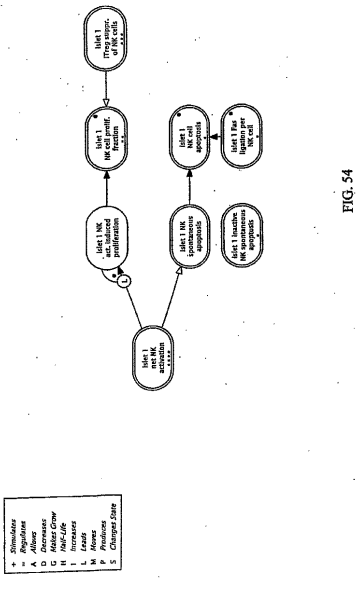


FIG. 54

【図５５】

膵島：NK 細胞メディエーター合成およびエフェクター機能

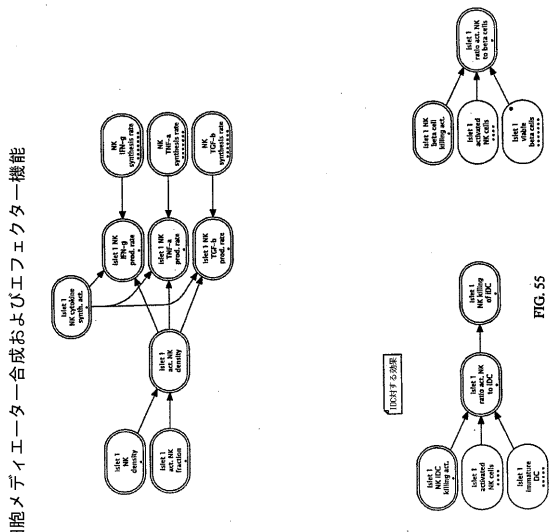


FIG. 55

【図５６】

膵島：DC および Mac 集積＆ライフサイクル

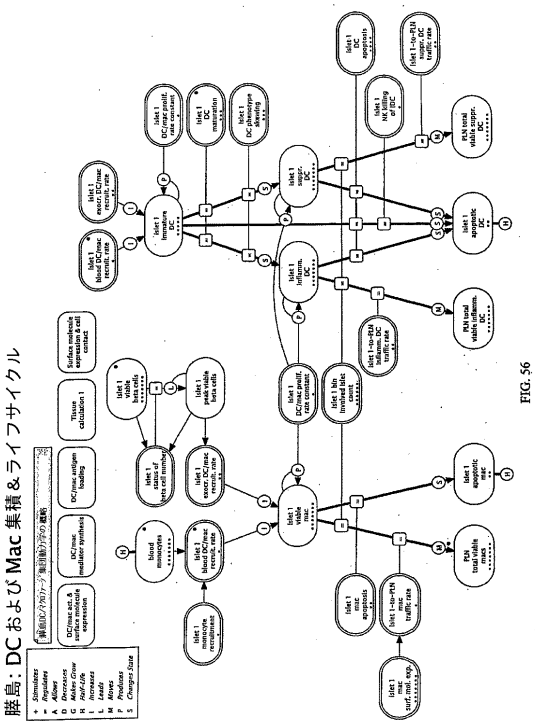


FIG. 56

【図５７】

膵島：DC/Mac 活性化＆表面分子発現

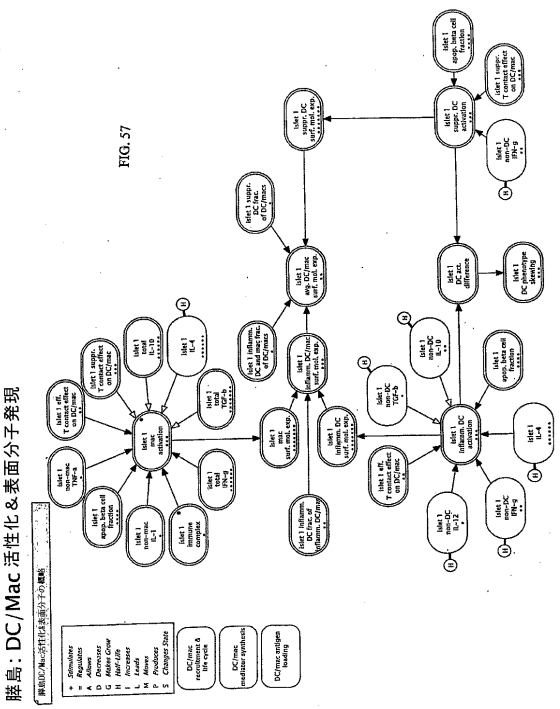


FIG. 57

【図５８】

膵島：DC/Mac メディエーター合成

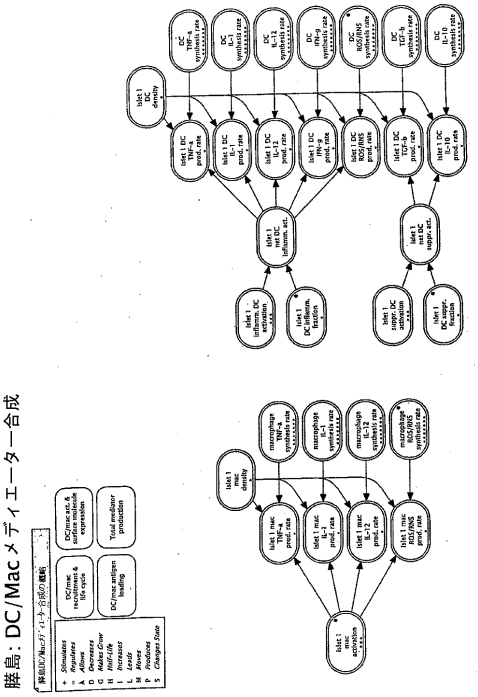


FIG. 58

【図５９】

膵島：DC/Mac 抗原ローディング (1)

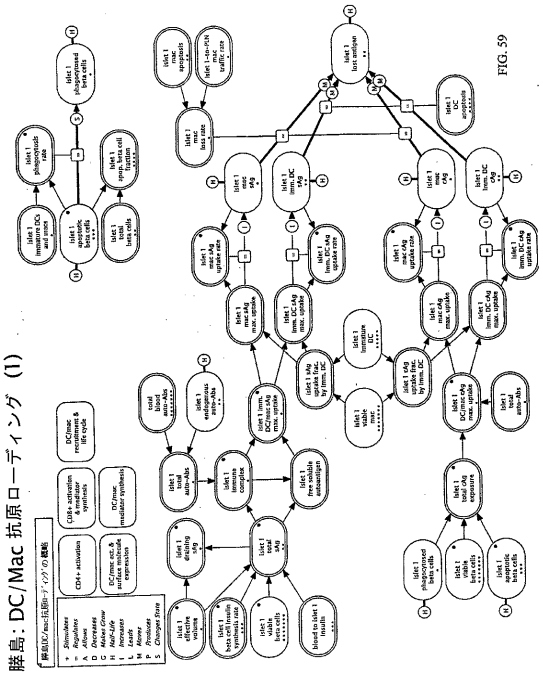


FIG. 59

【図６０】

膵島：DC/Mac 抗原ローディング (2)

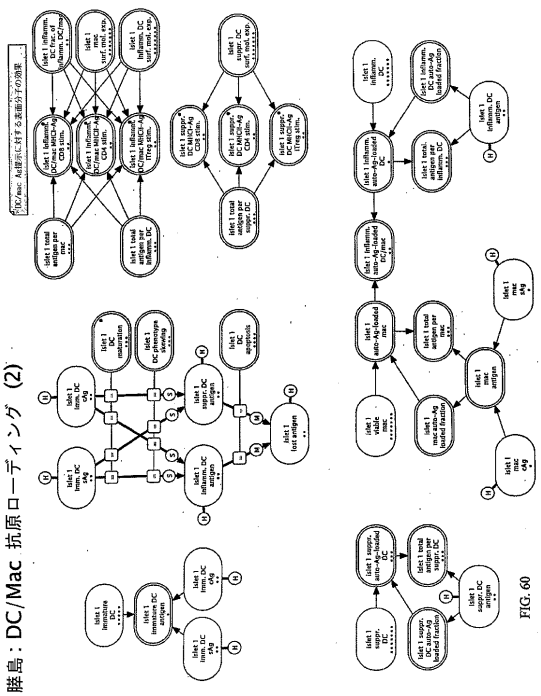


FIG. 60

【図６１】

膵島：DC 表面分子および PLN への Ag トラフィック

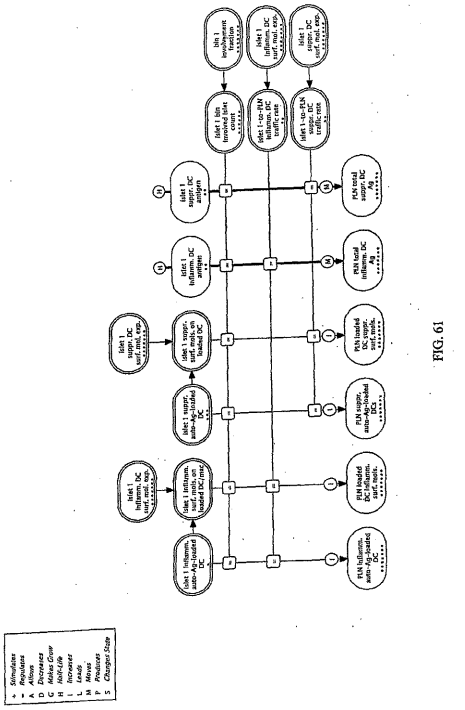


FIG. 61

【図６２】

膵島：DC/Mac 成熟および活性化算出

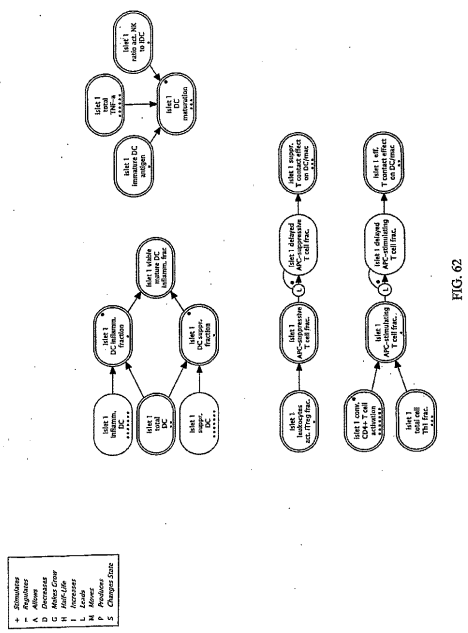


FIG. 62

【図６３】

膵島：DC/Mac 算出

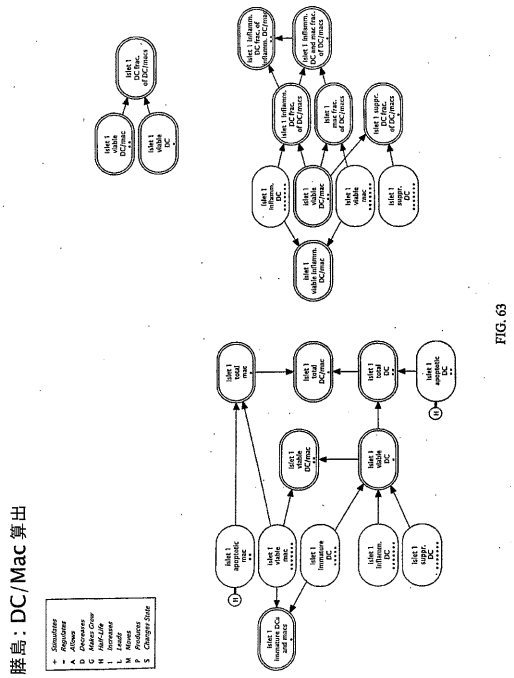


FIG. 63

【図６４】

膵島：組織組成算出 (1)

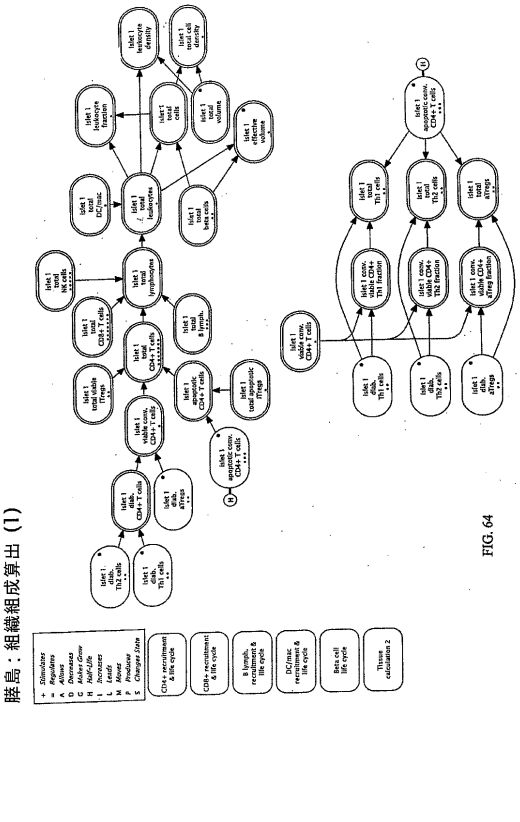


FIG. 64

【図６５】

膵島：組織組成算出 (2)

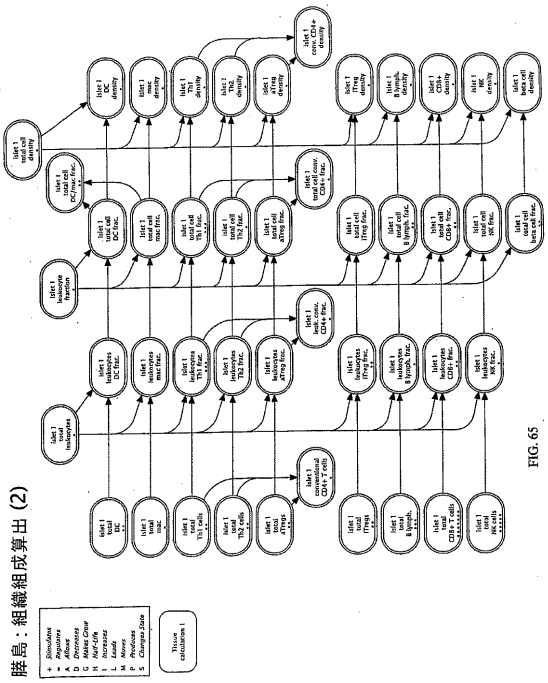


FIG. 65

【図６６】

膵島：表面分子発現&細胞接触

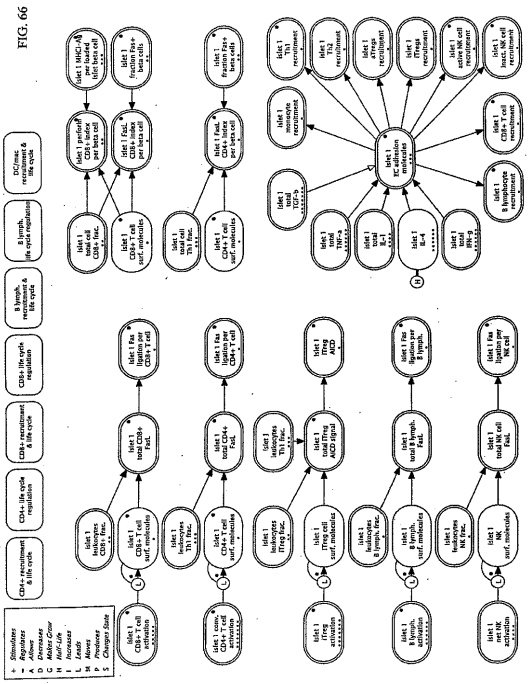


FIG. 66

【図６７】

膵島：全メディエーターの産生 (1)

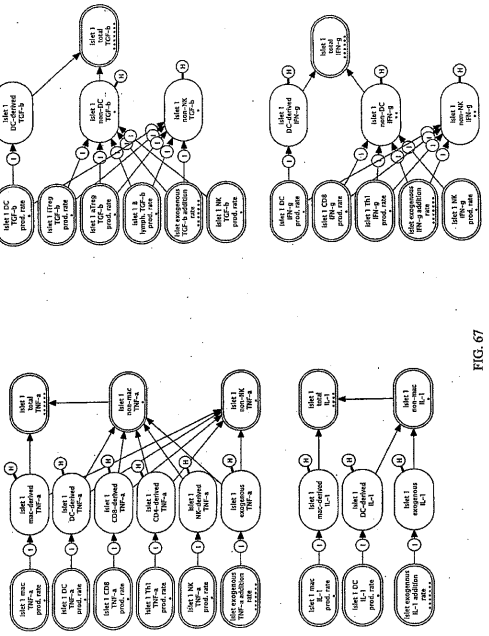


FIG. 67

【図６８】

膵島：全メディエーターの産生 (2)

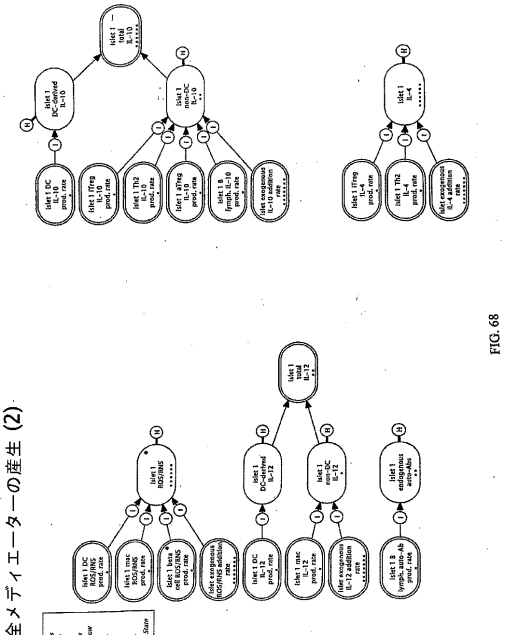


FIG. 68

【図６９】

膵島：β細胞ライフサイクル

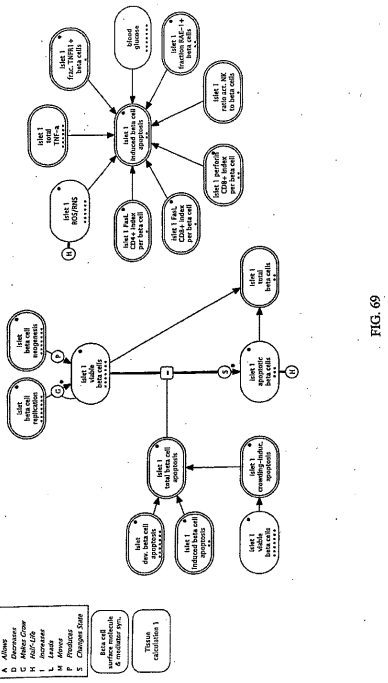


FIG. 69

【図７０】

膵島：β細胞表面分子＆メディエーター合成

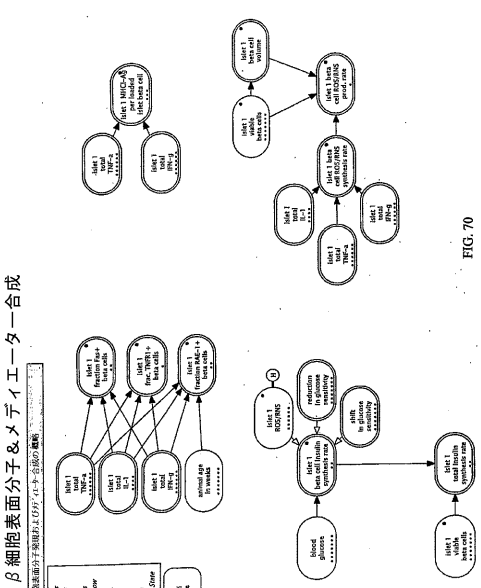


FIG. 70

【図７１】

グルコース制御およびβ細胞機能

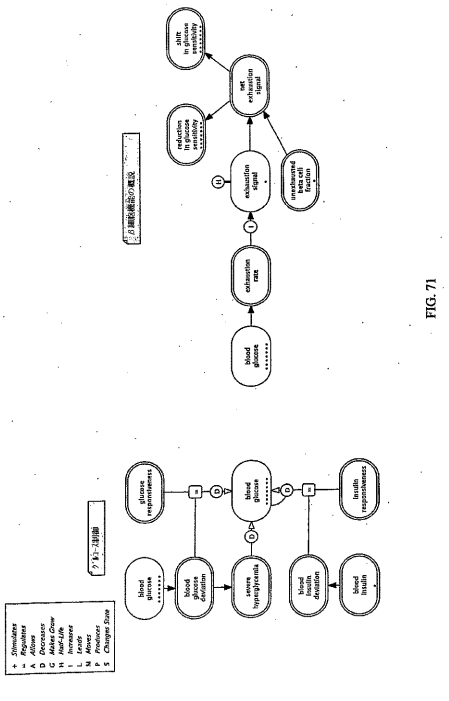


FIG. 71

【図７２】

β細胞質量および消耗

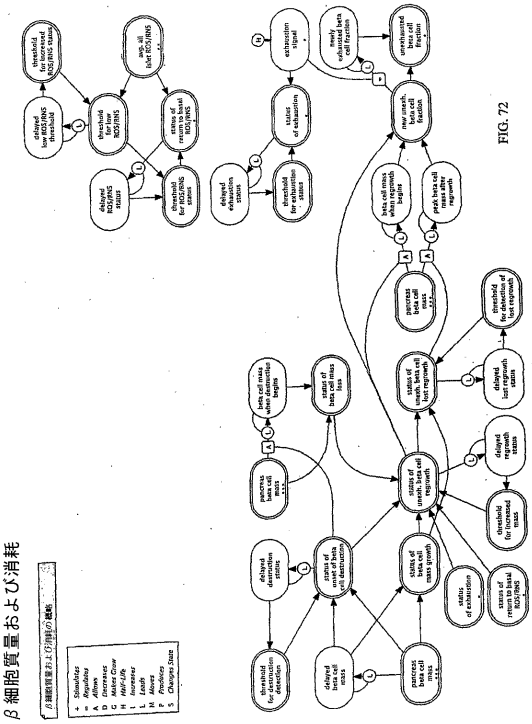


FIG. 72

【図７３】

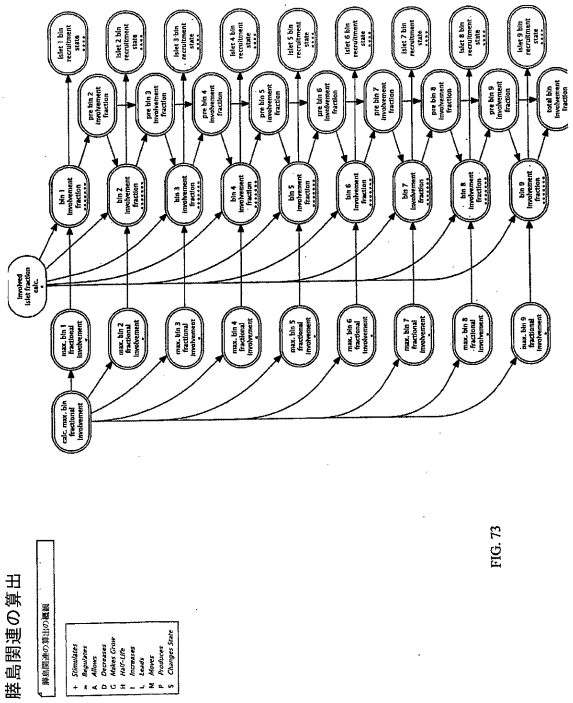


FIG. 73

【図７４】

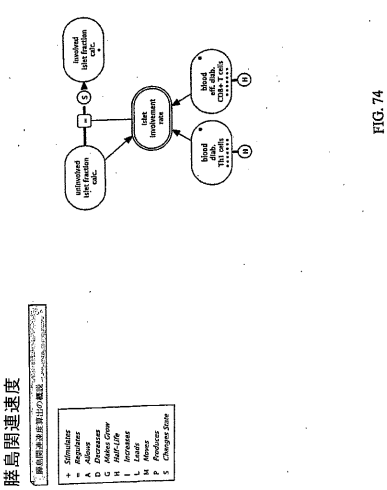


FIG. 74

【図７５】

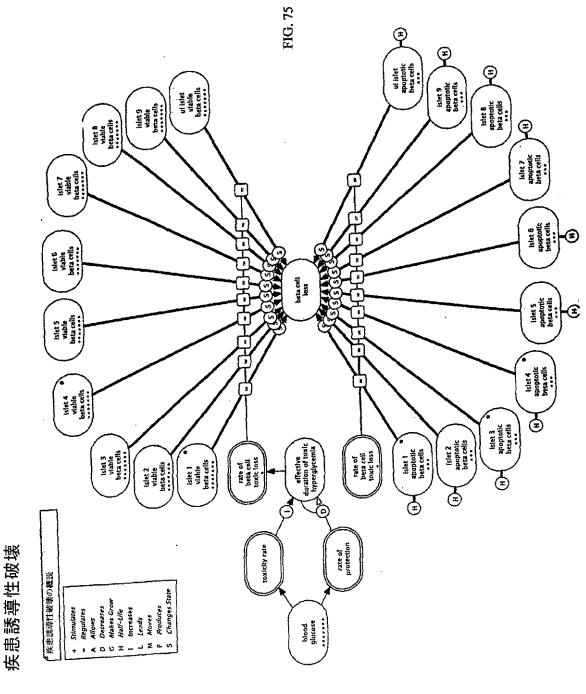


FIG. 75

【図７６】

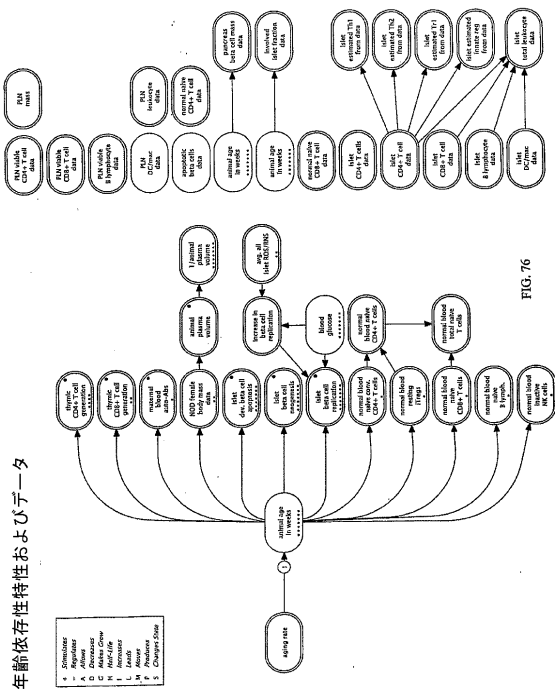


FIG. 76

【図７７】

膵島 iTreg メディエーターの算出

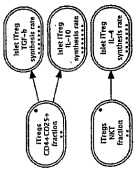


FIG. 77

【図７８】

血液Ｔ細胞算出

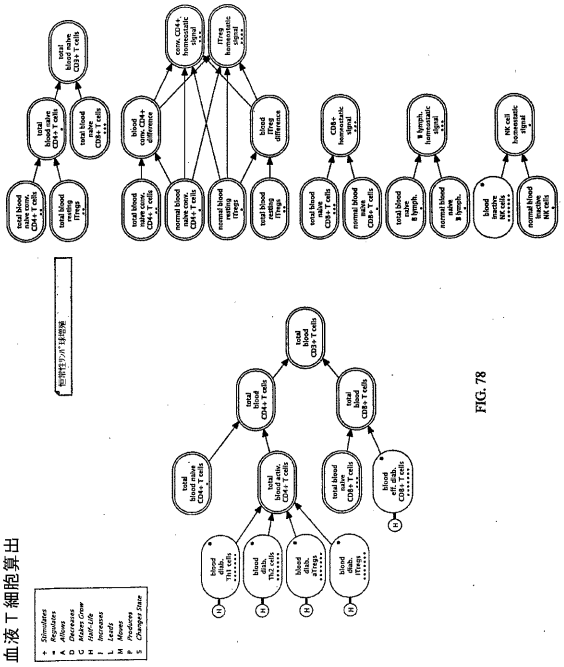


FIG. 78

【図７９】

平均的関連の膵島全ＣＤ４細胞

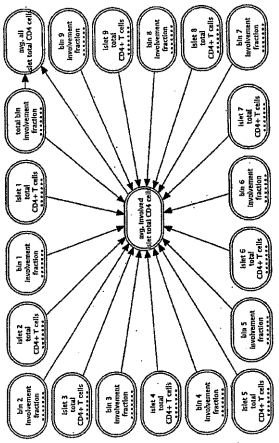


FIG. 79

【図８０】

平均的関連の膵島ＣＤ４活性化

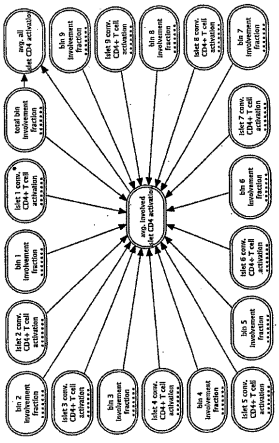


FIG. 80

【図８１】

平均的関連の膵島ＣＤ４アポトーシス細胞

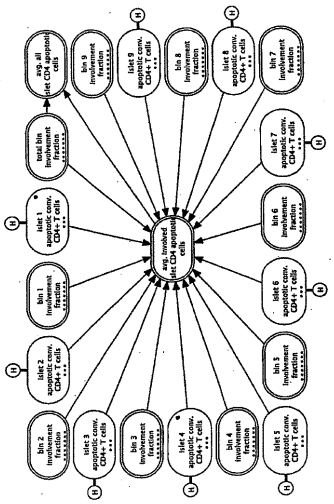


FIG. 81

【図８２】

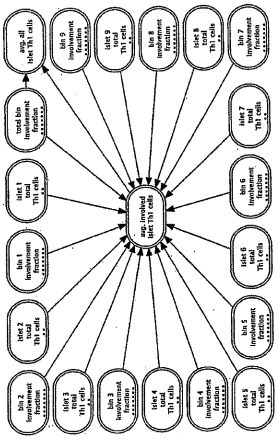


FIG. 82

平均的関連の膵島Ｔｈ１細胞

【図８３】

平均的関連の膵島Ｔｈ１増殖

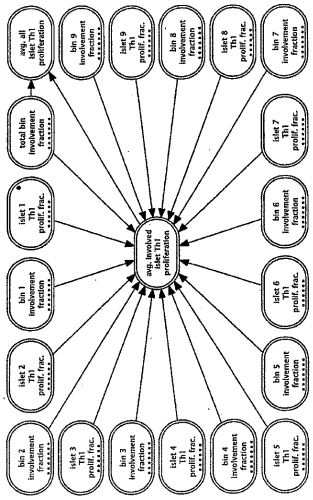


FIG. 83

【図８４】

平均的関連の膵島Ｔｈ２細胞

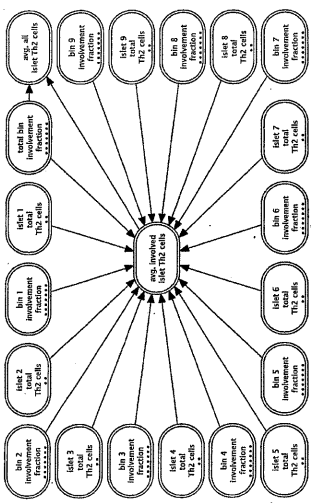


FIG. 84

【図８５】

平均的関連の膵島Ｔｈ２増殖

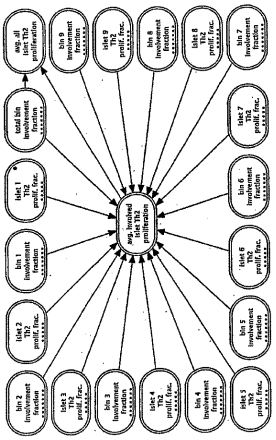


FIG. 85

【図８６】

平均的関連の膵島ａＴｒｅｇ細胞

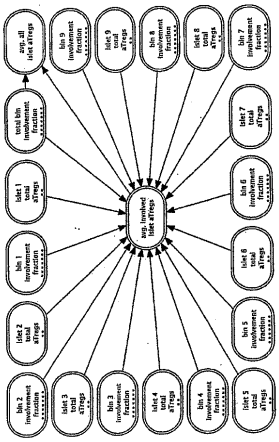


FIG. 86

【図８７】

平均的関連の膵島ａＴｒｅｇ増殖

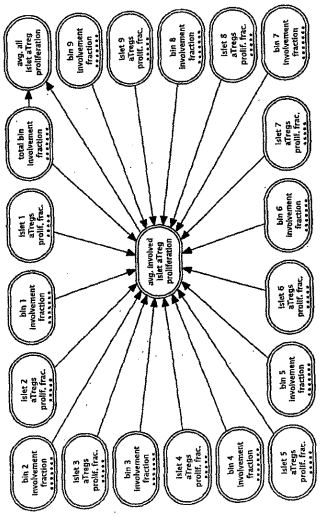


FIG. 87

【図８８】

平均的関連の膵島ｉＴｒｅｇ細胞

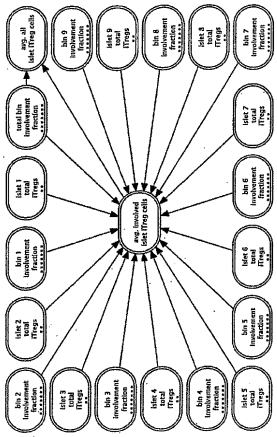


FIG. 88

【図８９】

平均的関連の膵島ｉＴｒｅｇ活性化

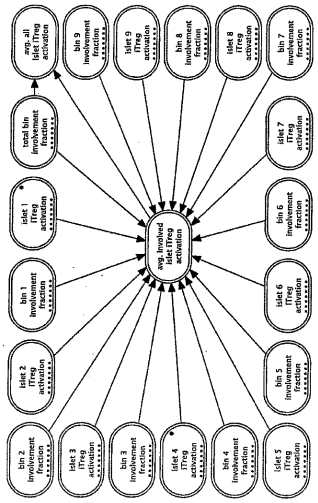


FIG. 89

【図９０】

平均的関連の膵島ｉＴｒｅｇ増殖

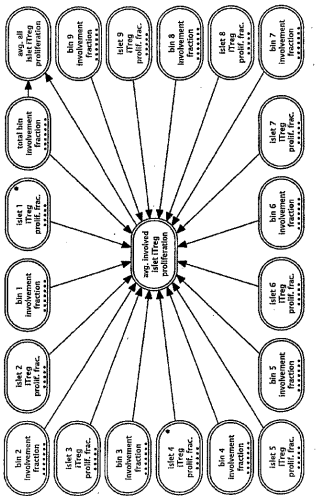


FIG. 90

【図９１】

平均的関連の膵島ｉＴｒｅｇアポトーシス細胞

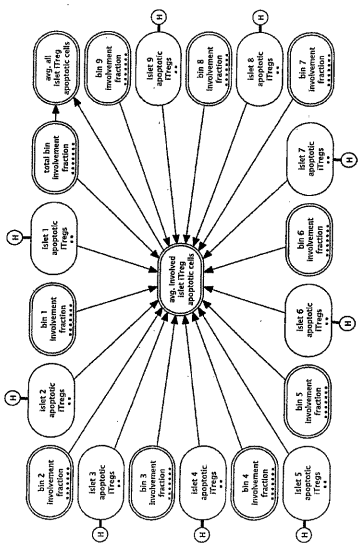


FIG. 91

【図９２】

平均的関連の膵島ＣＤ８細胞

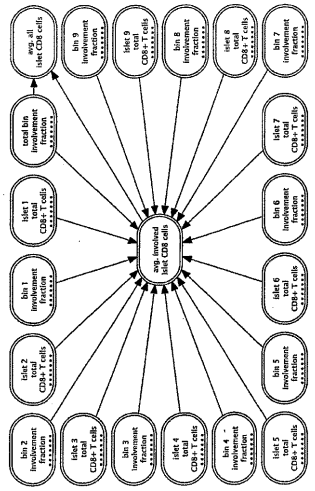


FIG. 92

【図９３】

平均的関連の膵島ＣＤ８活性化

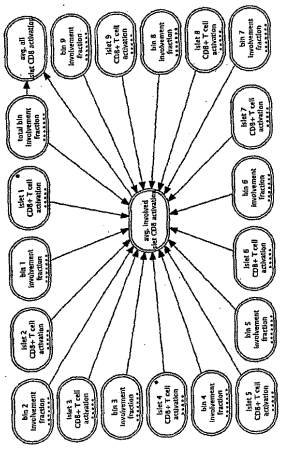


FIG. 93

【図９４】

平均的関連の膵島ＣＤ８増殖

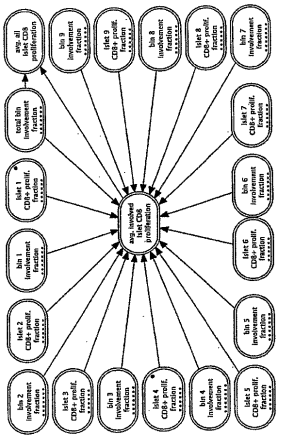


FIG. 94

【図９５】

平均的関連の膵島ＣＤ８アポトーシス細胞

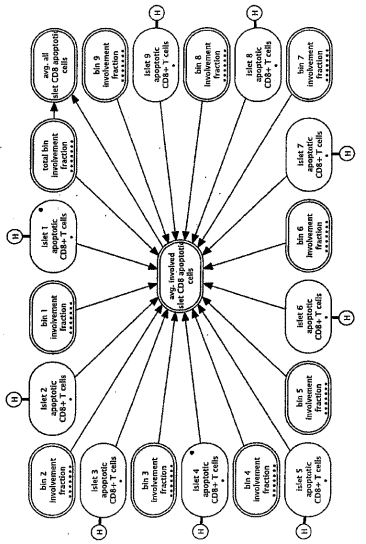


FIG. 95

【図９６】

平均的関連の膵島Ｂリンパ球

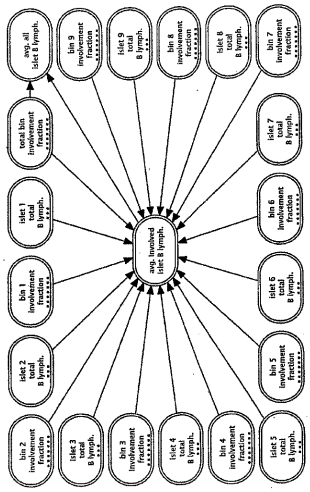


FIG. 96

【図９７】

平均的関連の膵島Ｂリンパ球活性化

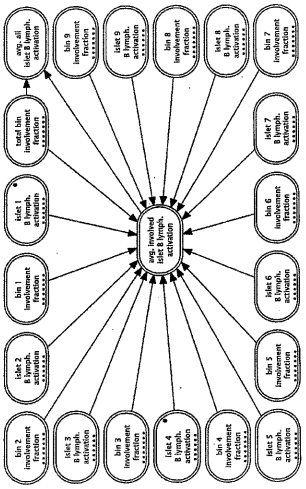


FIG. 97

【図９８】

平均的関連の膵島Ｂリンパ球増殖

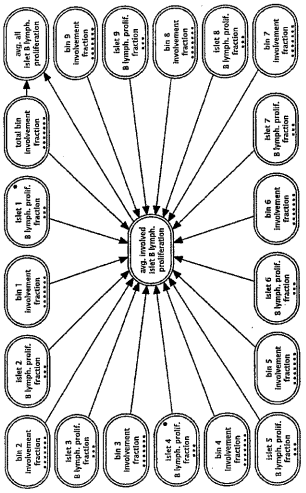


FIG. 98

【図９９】

平均的関連の膵島Ｂリンパ球アポトーシス細胞

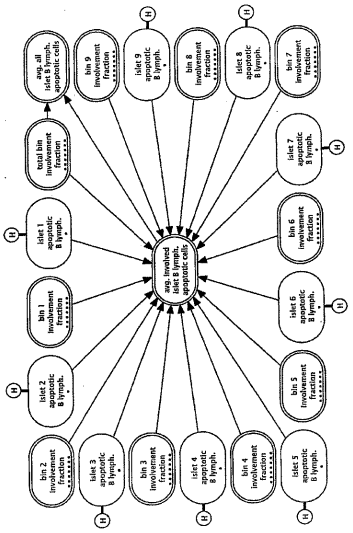


FIG. 99

【図１００】

平均的関連の膵島ＮＫ細胞

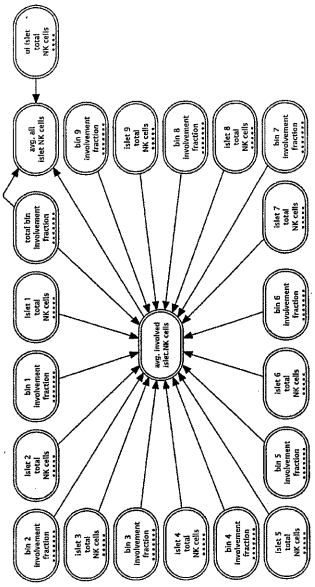


FIG. 100

【図１０１】

平均的関連の膵島ＮＫ細胞活性化

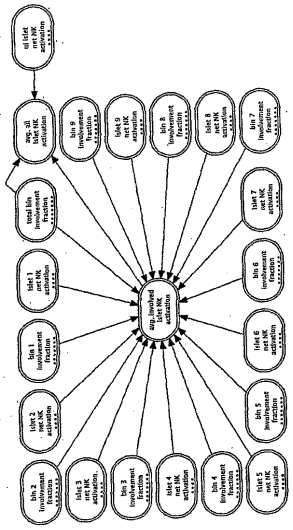


FIG. 101

【図１０２】

平均的関連の膵島ＮＫ細胞増殖フラクション

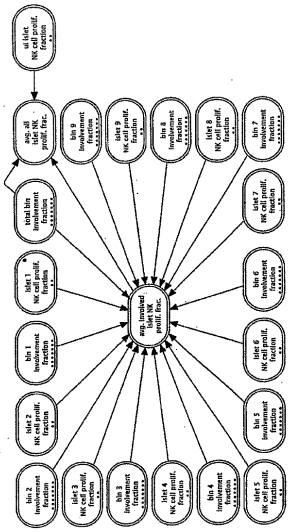


FIG. 102

【図１０３】

平均的関連の膵島ＮＫ細胞アポトーシス細胞

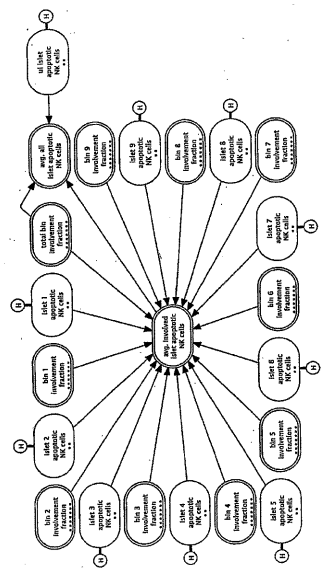


FIG. 103

【図１０４】

平均的関連の膵島生存マクロファージ

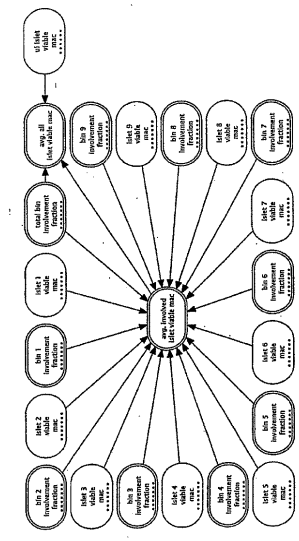


FIG. 104

【図１０５】

平均的関連の膵島マクロファージ活性化

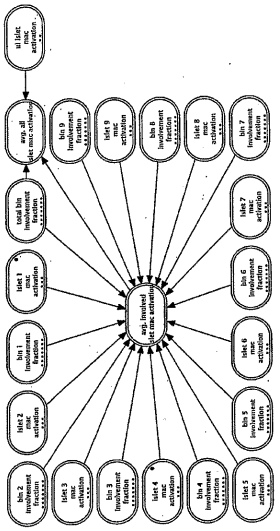


FIG. 105

【図１０６】

平均的関連の膵島アポトーシスマクロファージ

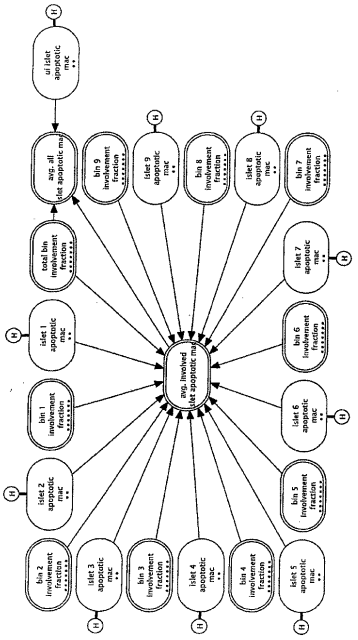


FIG. 106

【図１０７】

平均的関連の膵島炎症性ＤＣ

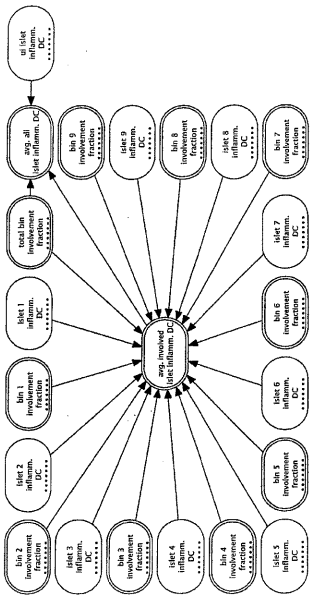


FIG. 107

【図１０８】

平均的関連の膵島炎症性ＤＣ活性化

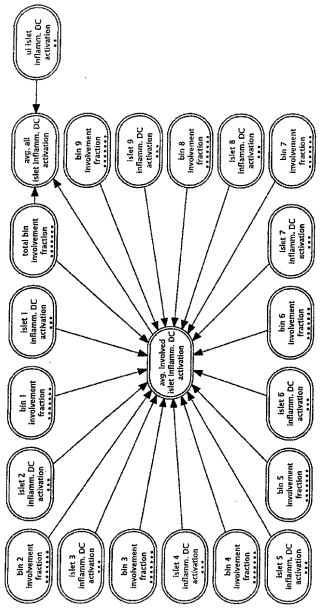


FIG. 108

【図１０９】

平均的関連の膵島アポトーシスＤＣ

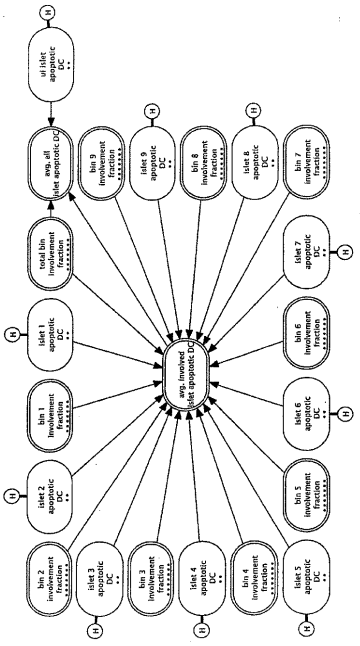


FIG. 109

【図１１０】

平均的関連の膵島抑制性ＤＣ

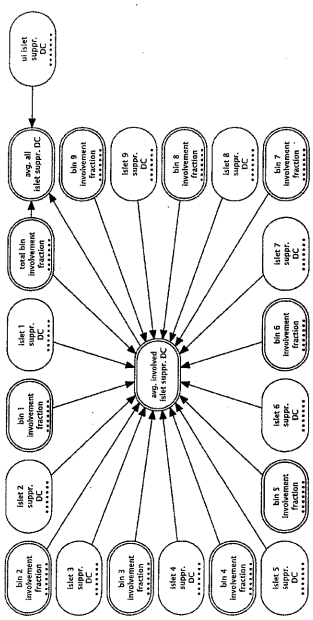


FIG. 110

【図１１１】

平均的関連の膵島抑制性ＤＣ活性化

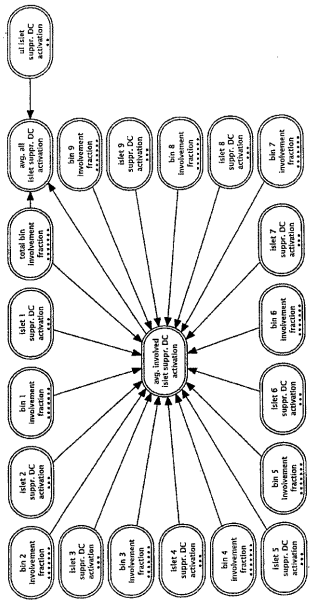


FIG. 111

【図１１２】

平均的関連の膵島ＤＣ表現型の揺らぎ

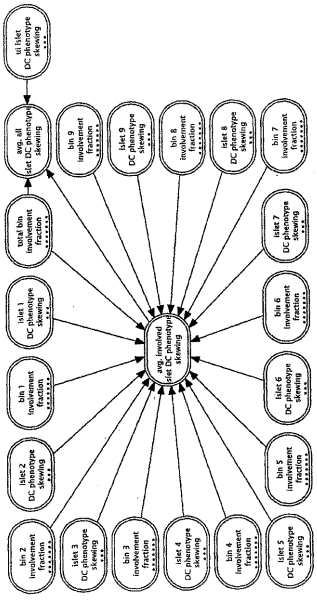


FIG. 112

【図１１３】

平均的関連の膵島の従来のＣＤ４＋Ｔ細胞

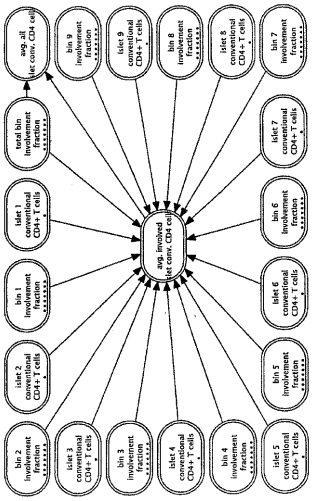


FIG. 113

【図１１４】

平均的膵島算出：ROS / RNS

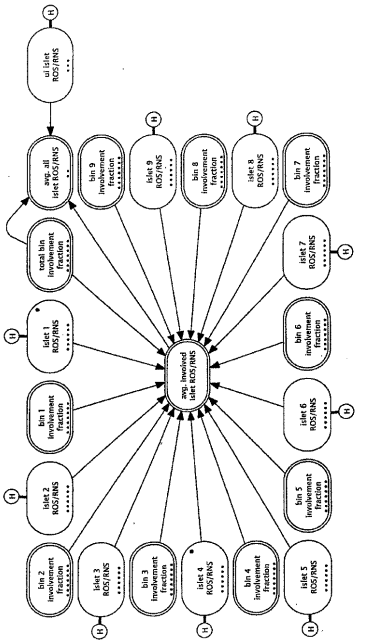


FIG. 114

【図１１５】

平均的膵島算出：Ｂリンパ球

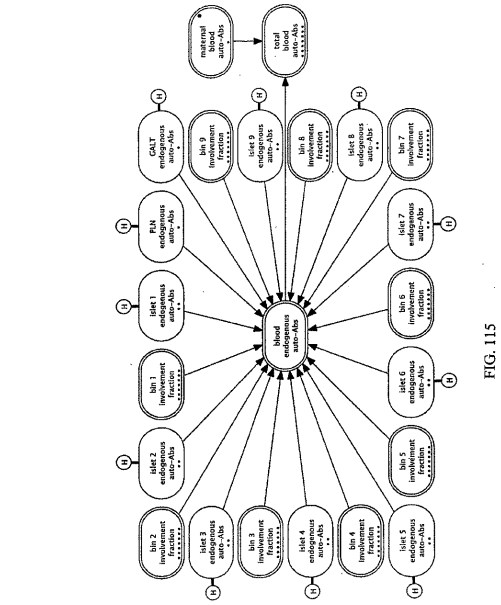


FIG. 115

【図１１６】

平均的膵島算出：可溶性抗原

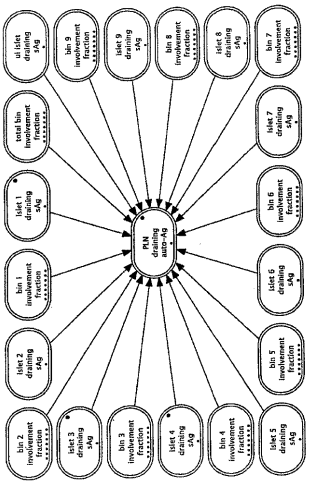


FIG. 116

【図１１７】

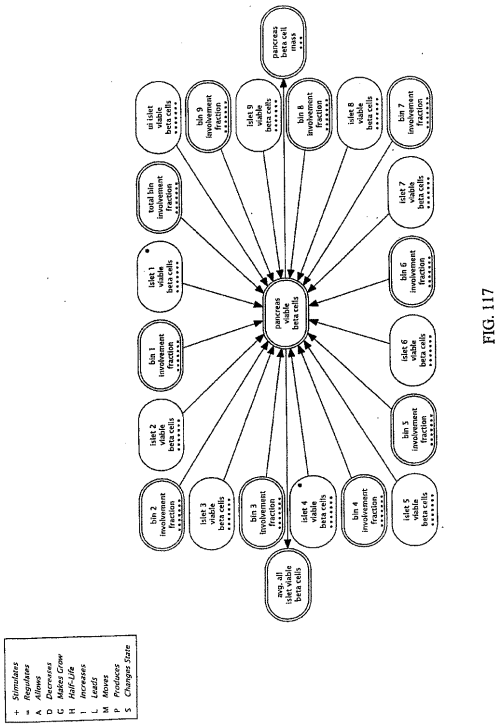


FIG. 117

【図１１８】

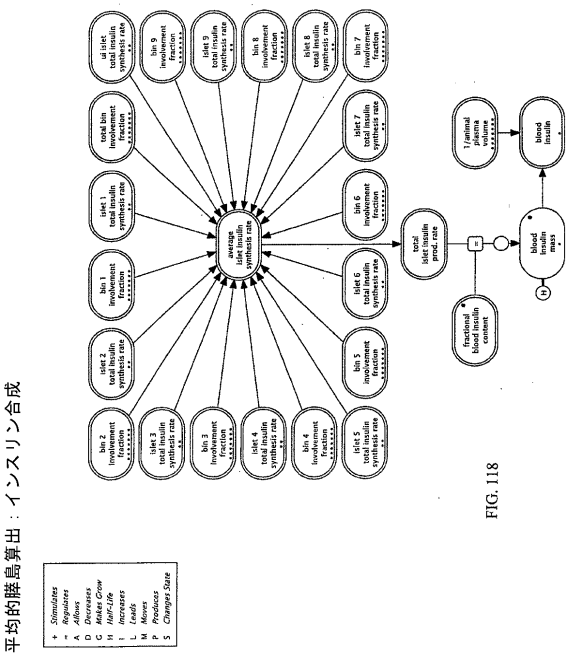


FIG. 118

【図１１９】

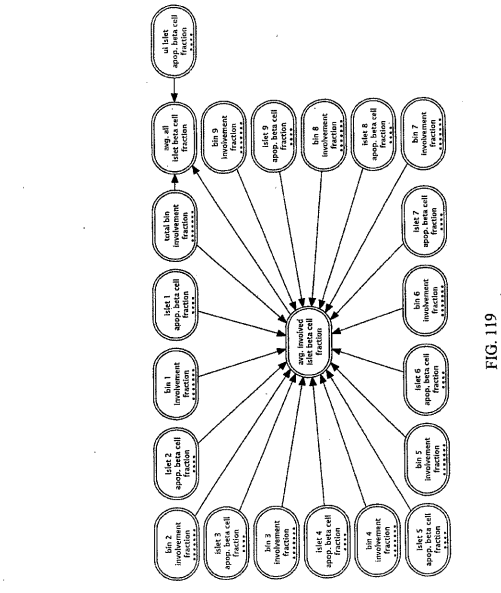


FIG. 119

【図１２０】

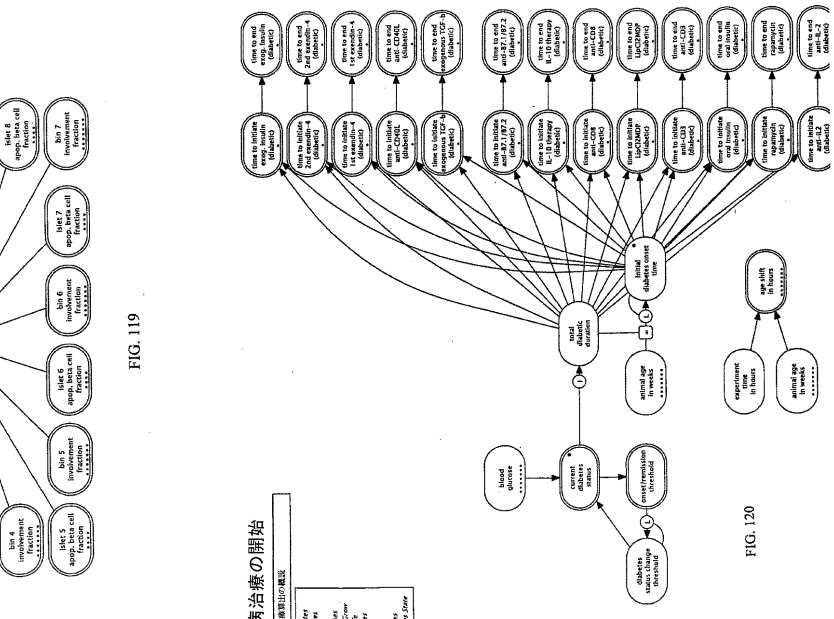


FIG. 120

【図１２１】

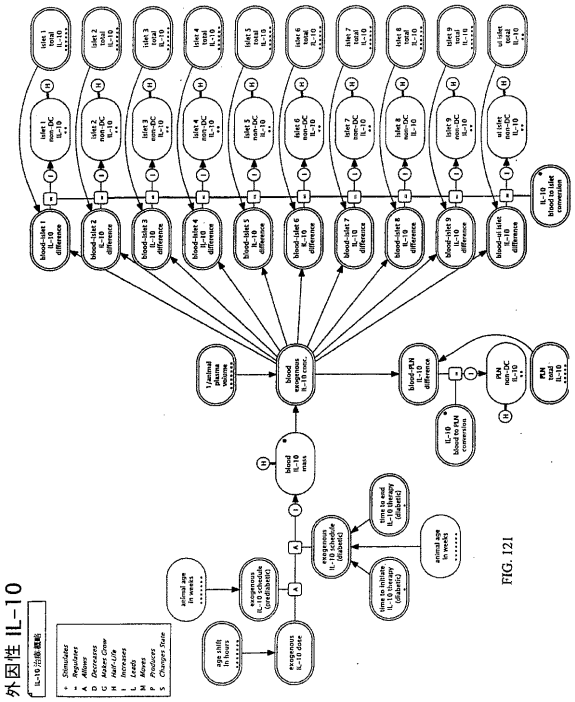


FIG. 121

【図１２２】

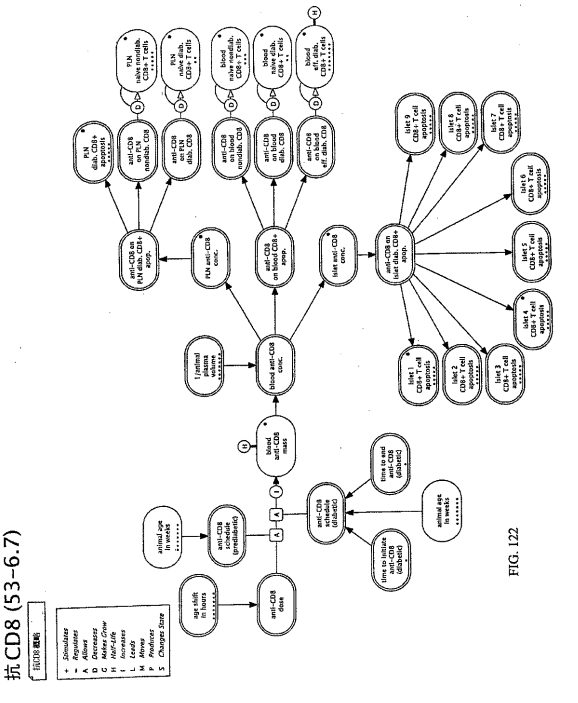


FIG. 122

【図１２３】

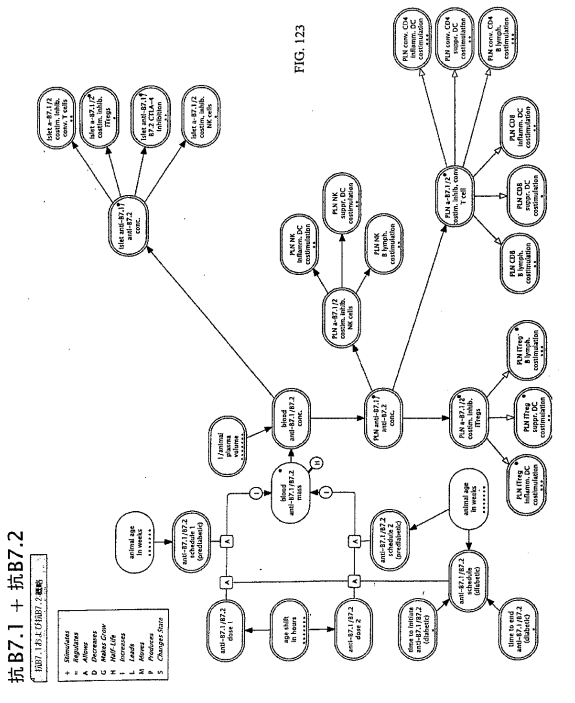


FIG. 123

【図１２４】

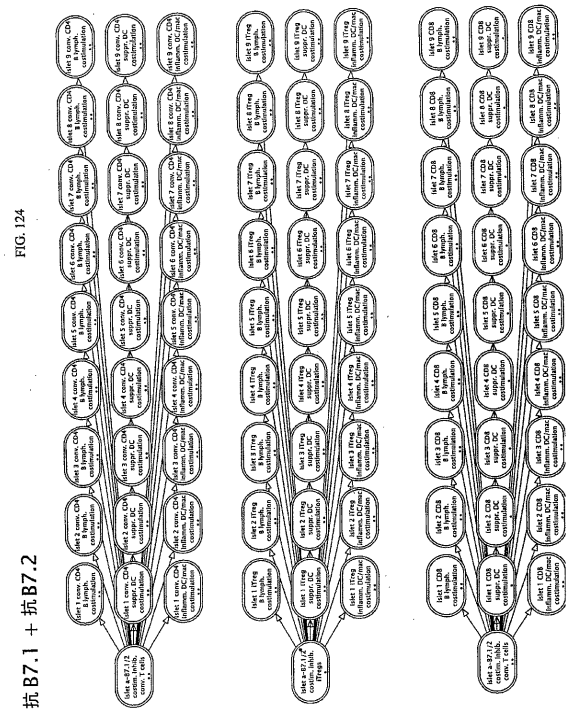


FIG. 124

【図１２５】

抗B7.1 ＋ 抗B7.2

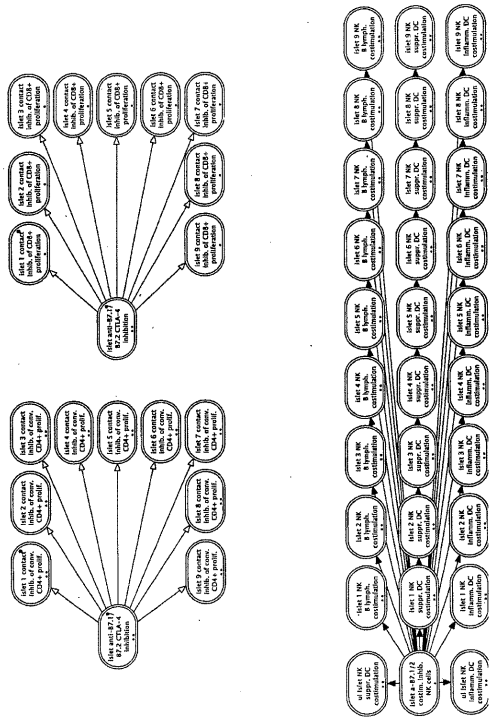


FIG. 125

【図１２６】

リポソーム封入化ジクロロメチレン・ジホスホネート療法 (LipCl2MDP)

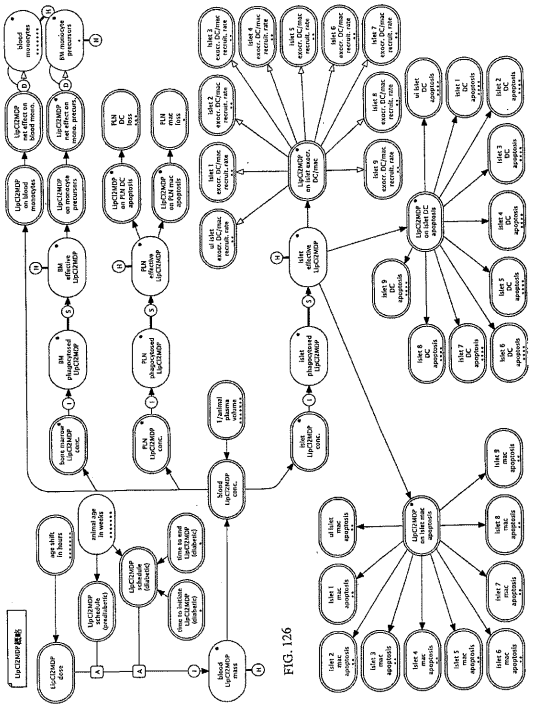


FIG. 126

【図１２７】

血漿の糖尿病特異的＆非特異的Ｔ細胞に対する抗CD3 (145-2C11)

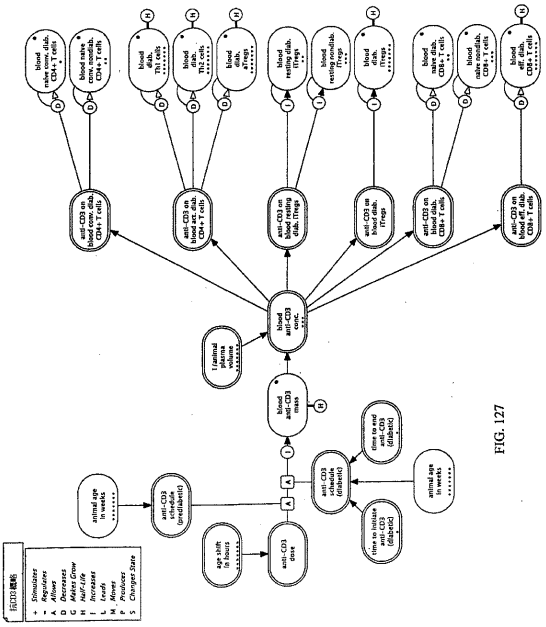


FIG. 127

【図１２８】

膵島の糖尿病特異的および非特異的Ｔ細胞に対する抗CD3 (145-2C11) (1)

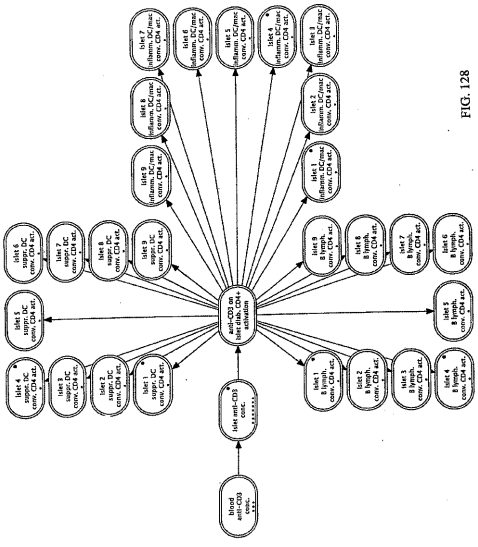


FIG. 128

【図１２９】

膵島の糖尿病特異的および非特異的Ｔ細胞に対する抗CD3 (145-2C11)(2)

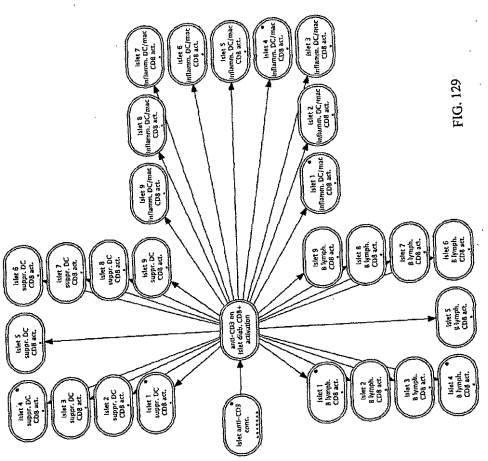


FIG. 129

【図１３０】

膵島の糖尿病特異的および非特異的Ｔ細胞に対する抗CD3 (145-2C11)(3)

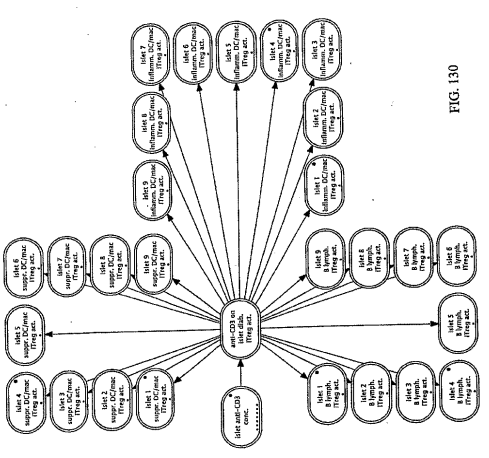


FIG. 130

【図１３１】

膵島の糖尿病特異的および非特異的Ｔ細胞に対する抗CD3 (145-2C11)(4)

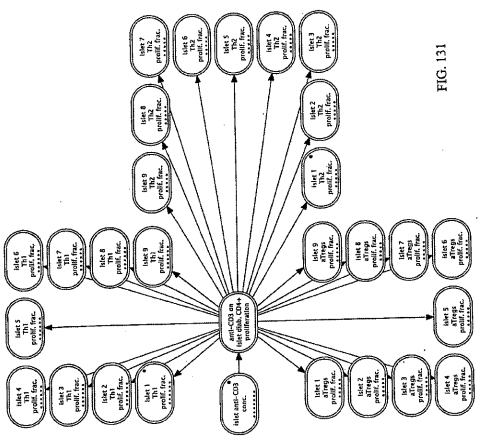


FIG. 131

【図１３２】

膵島の糖尿病特異的および非特異的Ｔ細胞に対する抗CD3 (145-2C11)(5)

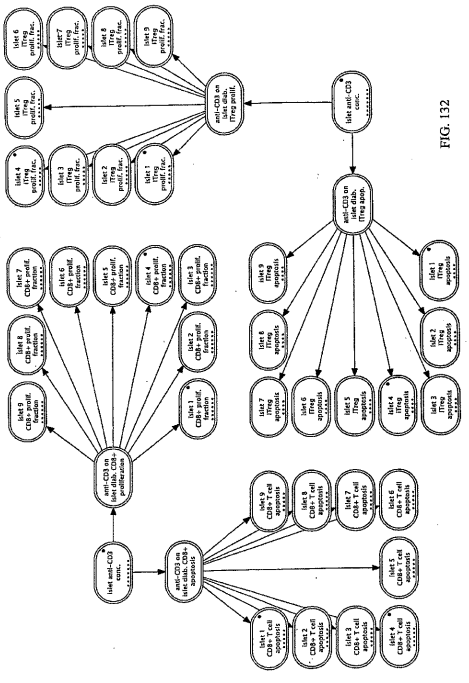


FIG. 132

【図１３３】

膵島の糖尿病特異的および非特異的Ｔ細胞＆ＥＣに対する抗CD3 (145-2C11)

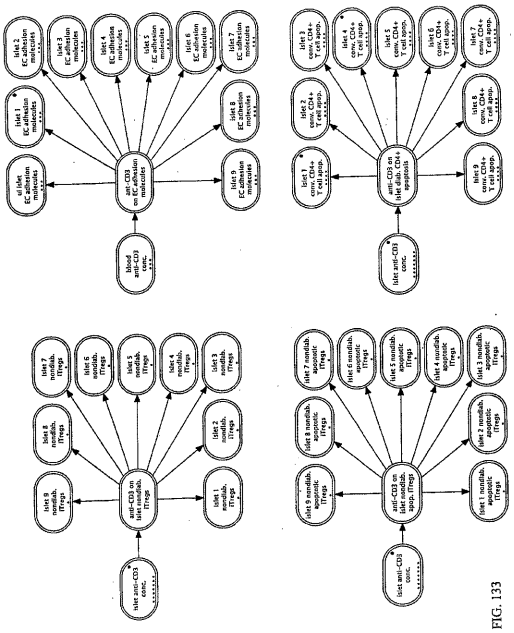


FIG. 133

【図１３４】

外部確認：TGF-b

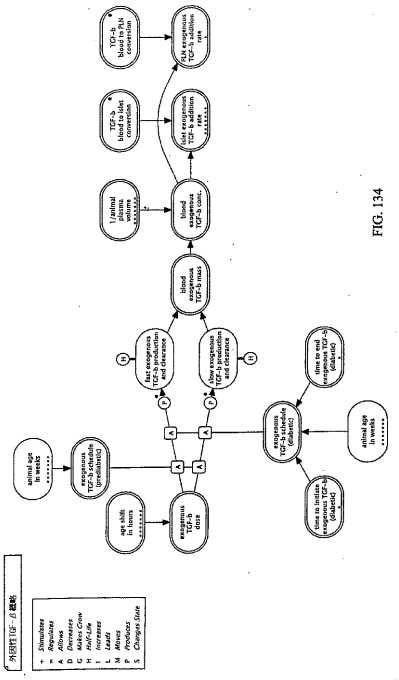


FIG. 134

【図１３５】

外部確認：抗CD40L

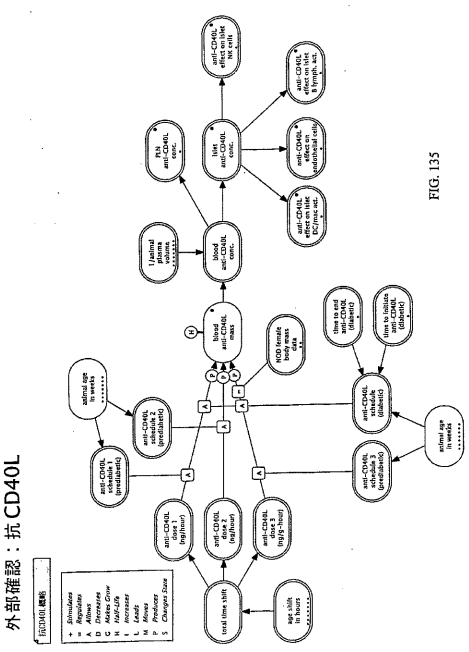


FIG. 135

【図１３６】

外部確認：抗CD40L

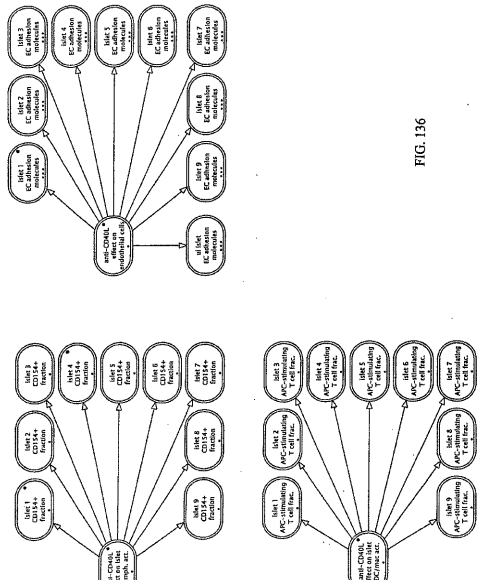


FIG. 136

【図１３７】

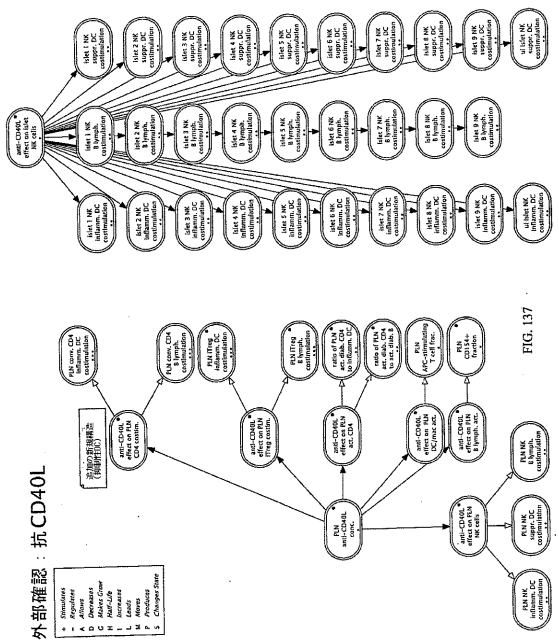


FIG. 137

【図１３８】

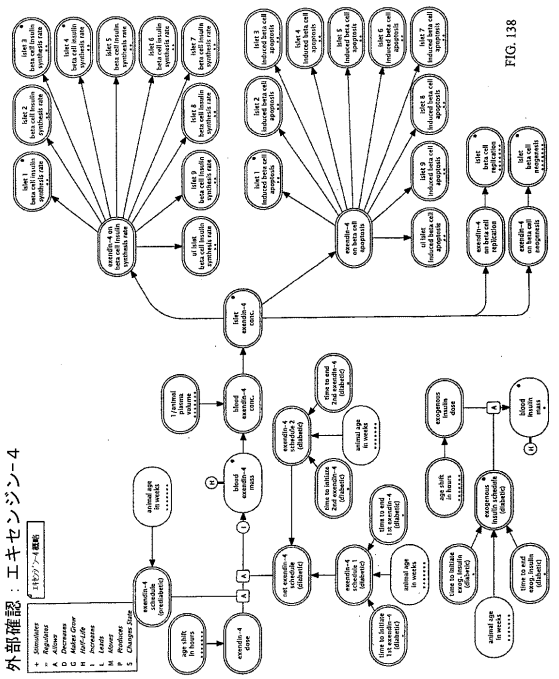


FIG. 138

【図１３９】

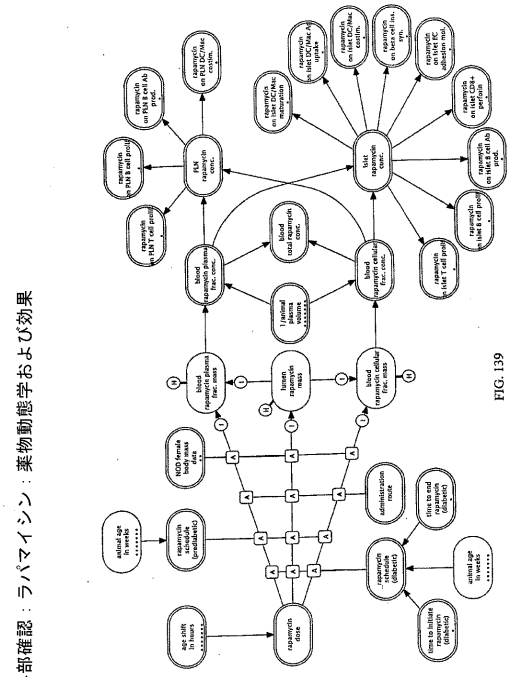


FIG. 139

【図１４０】

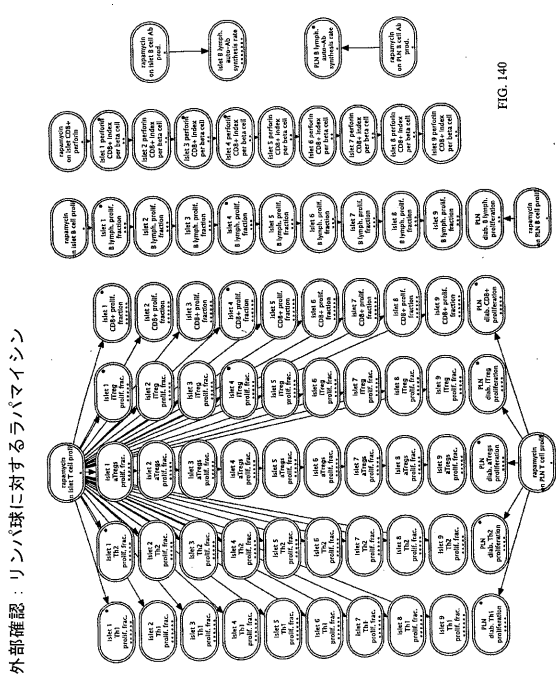


FIG. 140

【図１４１】

外部確認：非リンパ球に対するラパマイシン

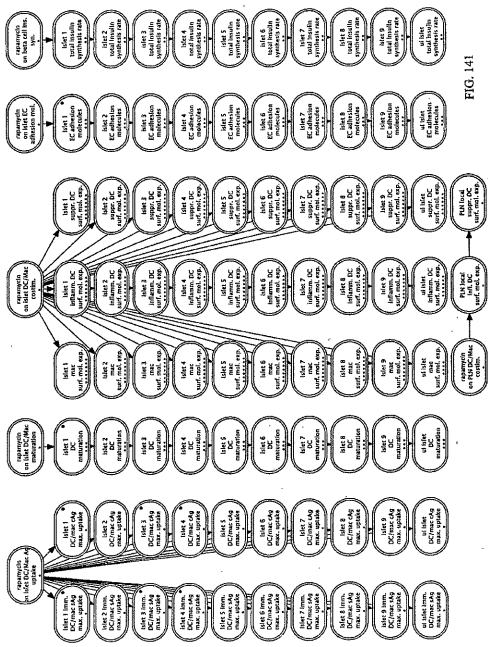


FIG. 141

【図１４２】

経口インスリン投与および全組織へのフロー

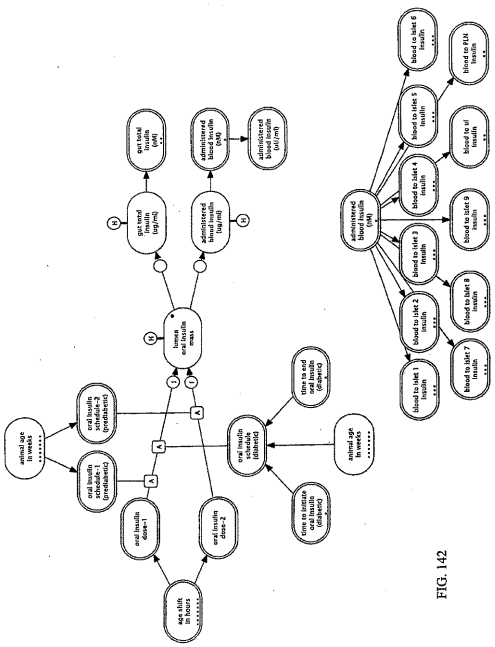


FIG. 142

【図１４３】

消化管：ＤＣ集積＆ライフサイクル

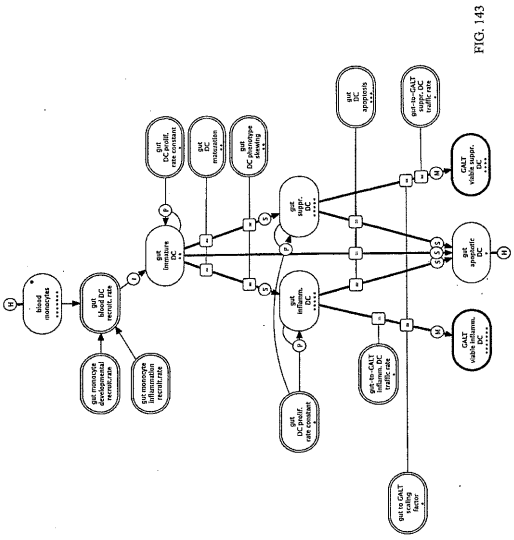


FIG. 143

【図１４４】

消化管：ＤＣ活性化＆表面分子発現

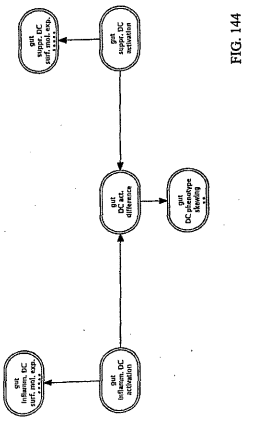


FIG. 144

【図１４５】

消化管：ＤＣ/Mac抗原ローディング(1)

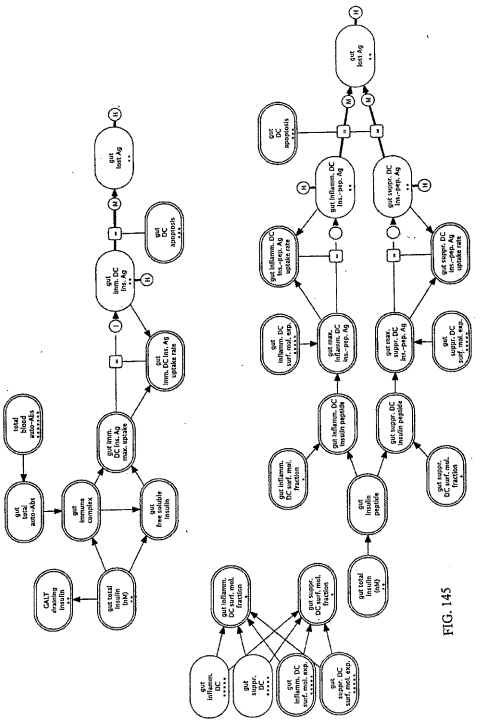


FIG. 145

【図１４６】

消化管：ＤＣ/Mac抗原ローディング(2)

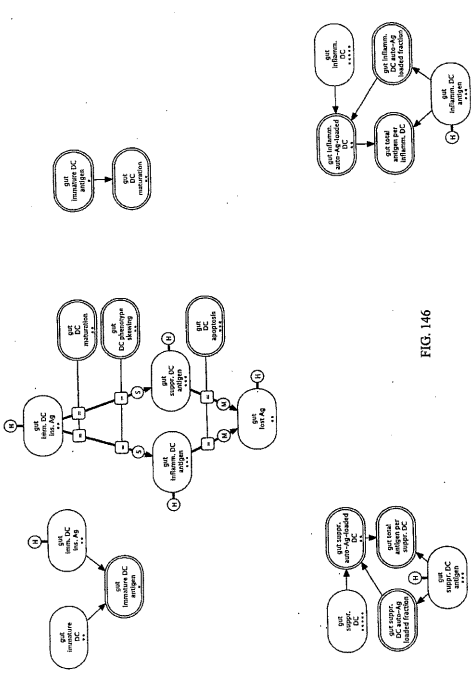


FIG. 146

【図１４７】

消化管：ＤＣ表面分子およびＧＬＡＴへのＡｇトラフィッキング

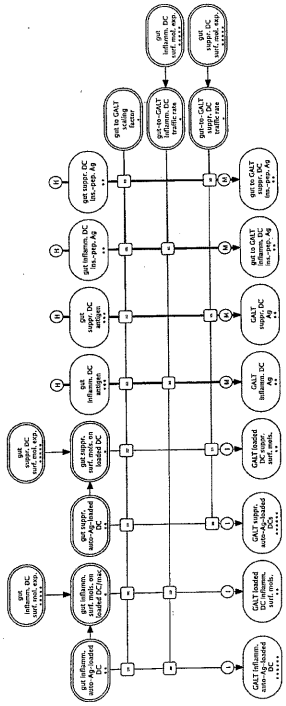


FIG. 147

【図１４８】

消化管：ＤＣ，ＤＣ表面分子およびＰＬＮへの
Ａｇトラフィッキング

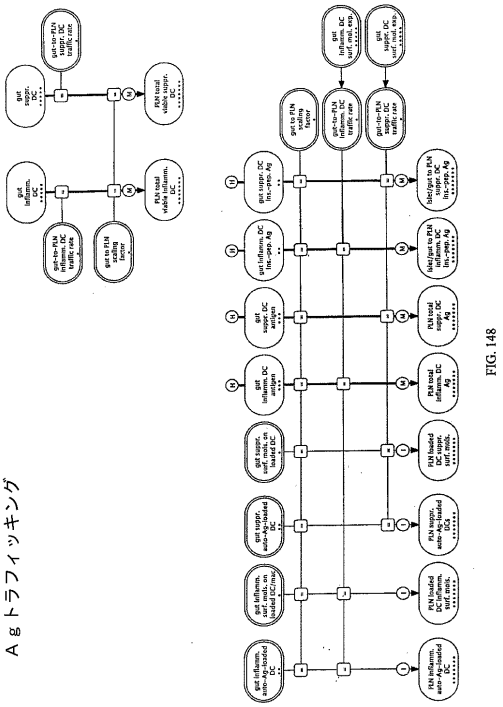


FIG. 148

【図１４９】

胃腸管：DC/Mac算出

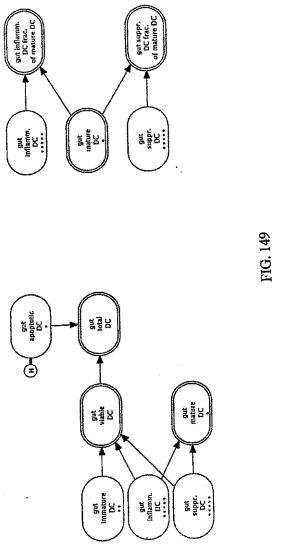


FIG. 149

【図１５０】

GALT：従来のCD4+Ｔ細胞集積＆ライフサイクル

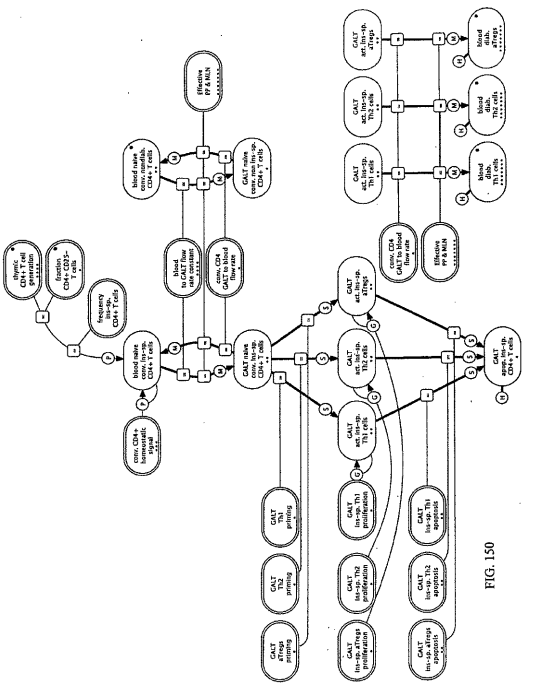


FIG. 150

【図１５１】

GALT：CD4+ 従来のＴ細胞プライミング

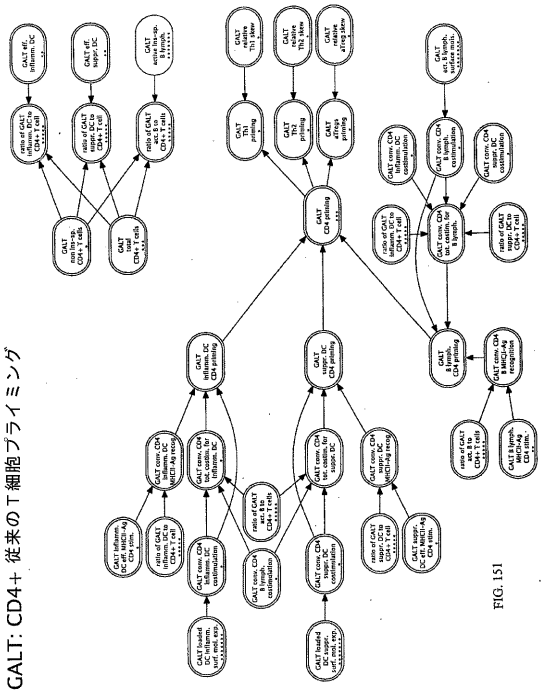


FIG. 151

【図１５２】

GALT：CD4+ Ｔ細胞＆ｉＴｒｅｇライフサイクル制御

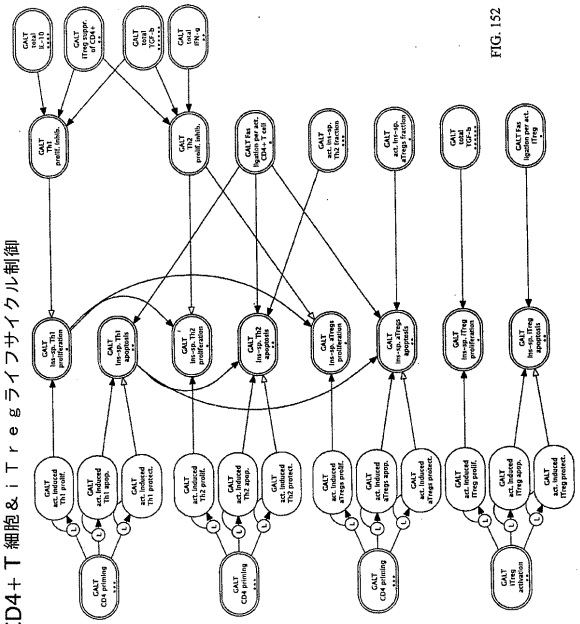


FIG. 152

【図１５３】

GALT: CD4+ 従来のＴ細胞分化算出

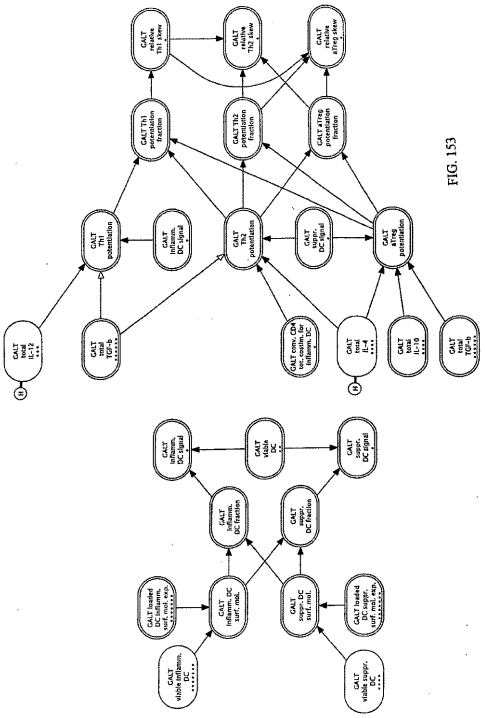


FIG. 153

【図１５４】

GALT: iTreg 集積＆ライフサイクル

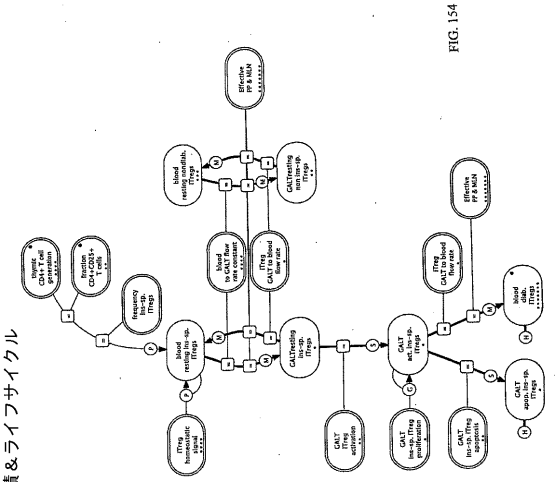


FIG. 154

【図１５５】

GALT: iTreg 活性化

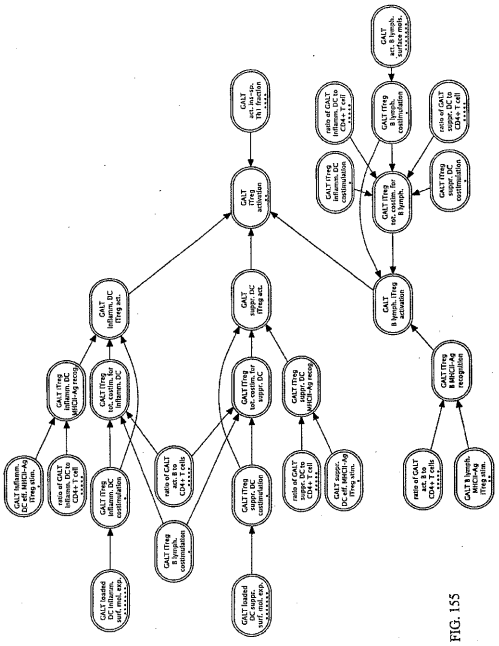


FIG. 155

【図１５６】

GALT: CD4+ Ｔ細胞＆ｉＴｒｅｇメディエーター合成

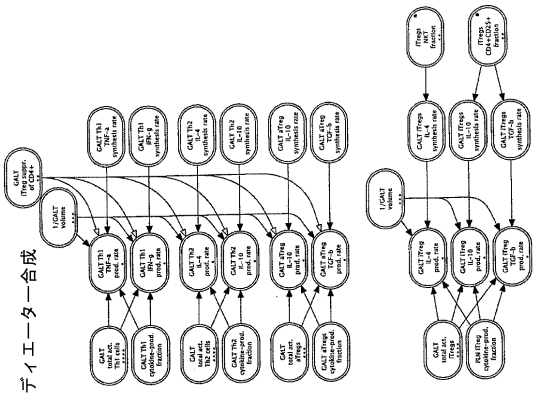


FIG. 156

【図１５７】

GALT: T細胞算出

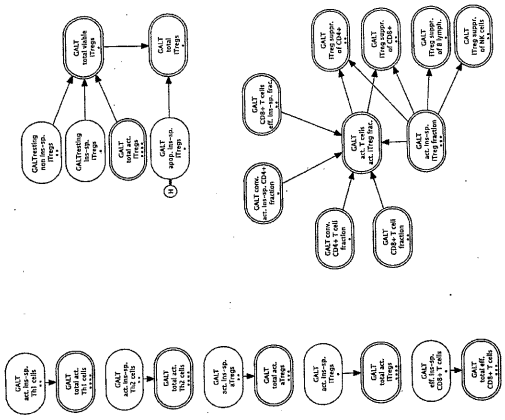


FIG. 157

【図１５８】

GALT: CD8+ T細胞集積&ライフサイクル

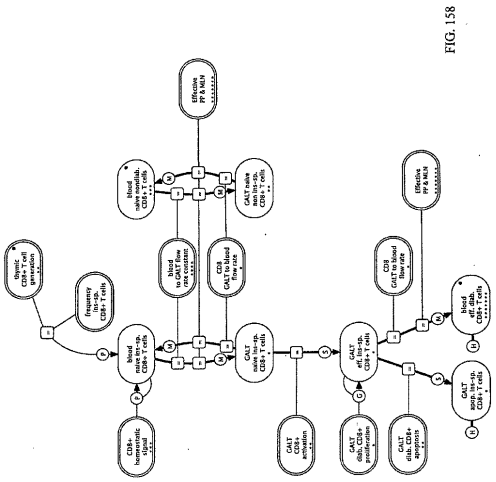


FIG. 158

【図１５９】

GALT: CD8+ T細胞活性化

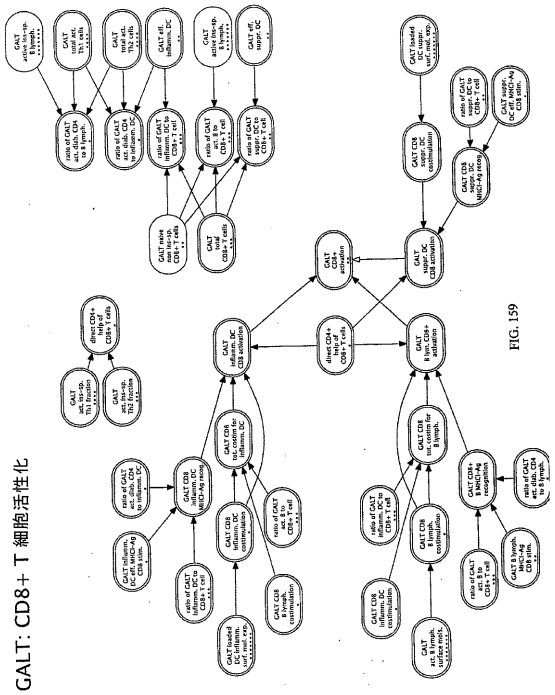


FIG. 159

【図１６０】

GALT: CD8+ T細胞ライフサイクル制御&メディエーター合成

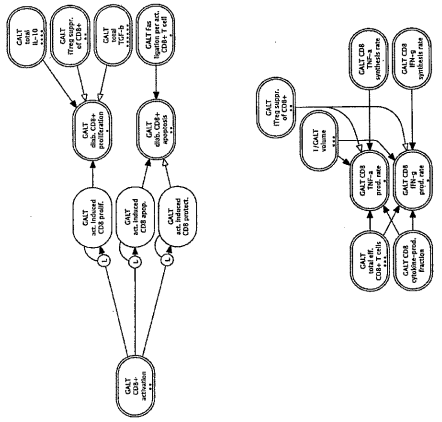


FIG. 160

【図１６１】

GALT: CD8+ T 細胞算出

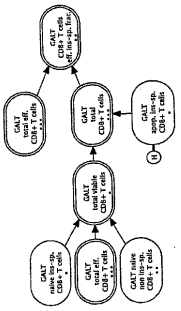


FIG. 161

【図１６２】

GALT: B リンパ球集積＆ライフサイクル

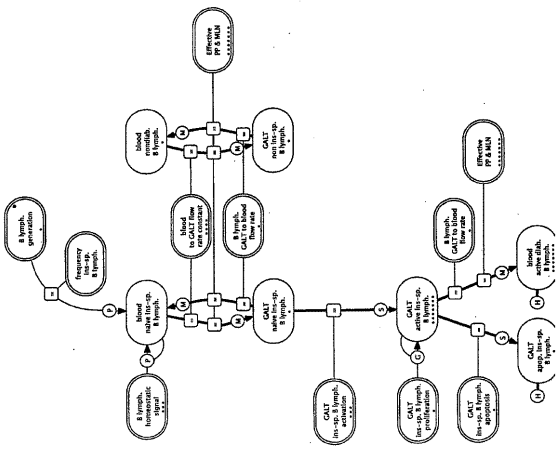


FIG. 162

【図１６３】

GALT: B リンパ球活性化

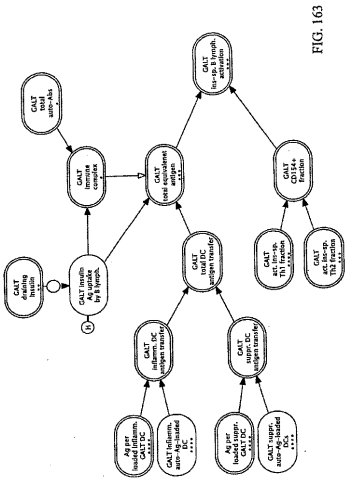


FIG. 163

【図１６４】

GALT: B リンパ球ライフサイクル制御＆メディエーター合成
＆抗体合成

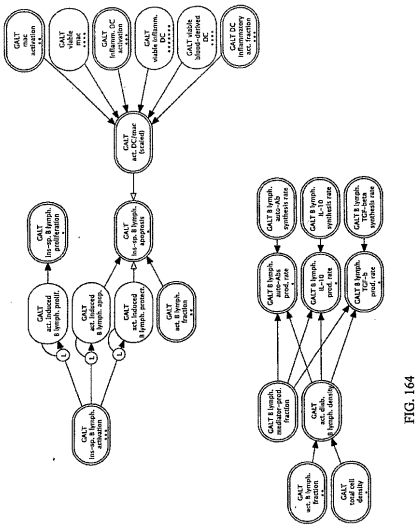


FIG. 164

【図１６５】

GALT: Bリンパ球算出

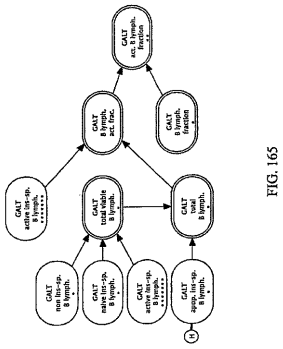


FIG. 165

【図１６６】

GALT: NK 細胞集積&ライフサイクル

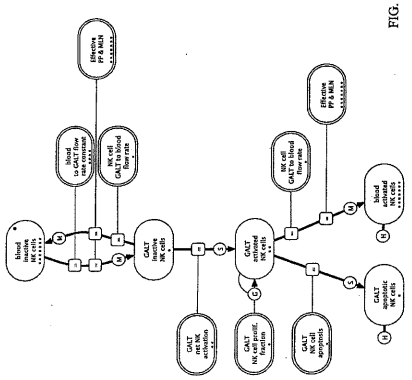


FIG. 166

【図１６７】

GALT: NK 細胞活性化

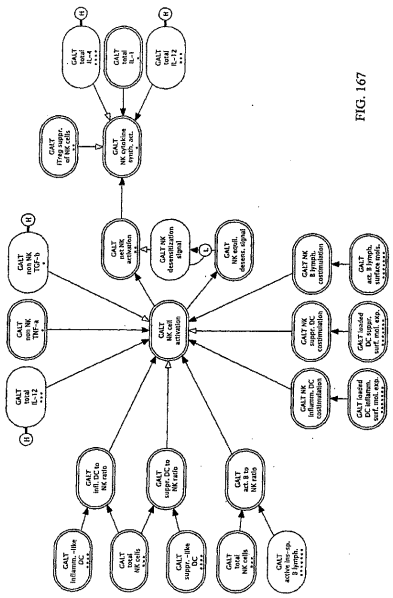


FIG. 167

【図１６８】

GALT: NK 細胞ライフサイクル制御

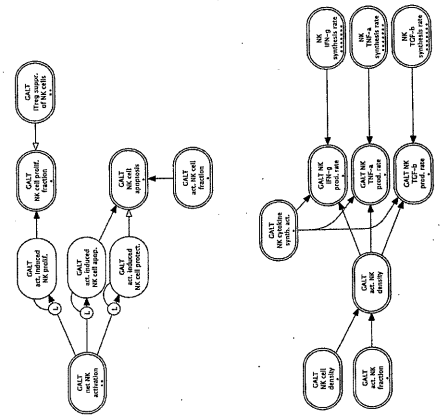


FIG. 168

【図１６９】

GALT: NK 細胞メディエーター合成

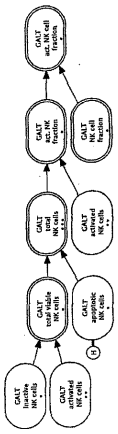


FIG. 169

【図１７０】

GALT: DC/Mac トラフィッキング & ライフサイクル

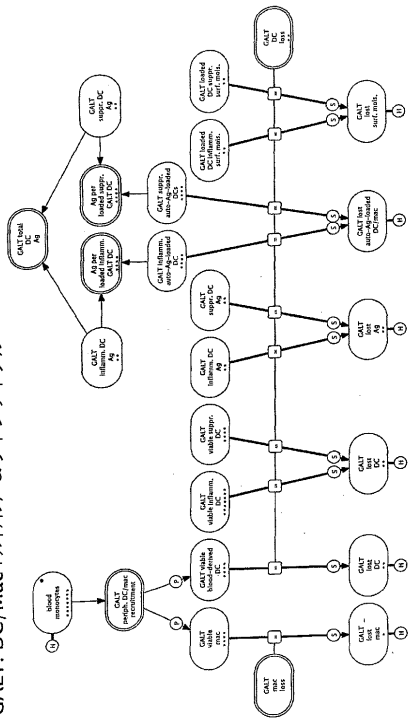


FIG. 170

【図１７１】

GALT: DC 活性化&表面分子発現

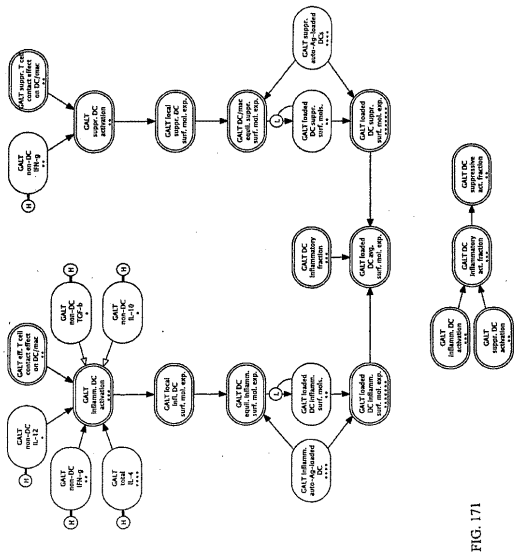


FIG. 171

【図１７２】

GALT: DC メディエーター合成

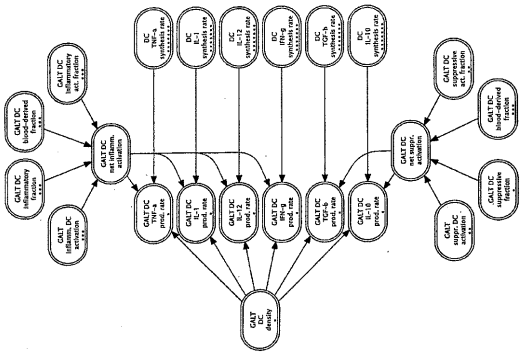


FIG. 172

【図１７３】

GALT: DC およびMac算出

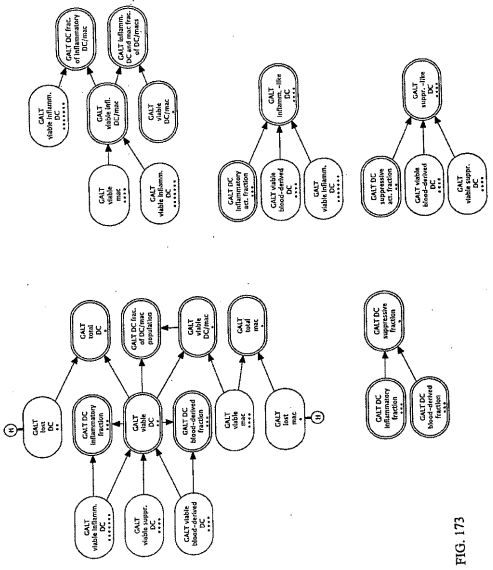


FIG. 173

【図１７４】

GALT: 抗原提示細胞

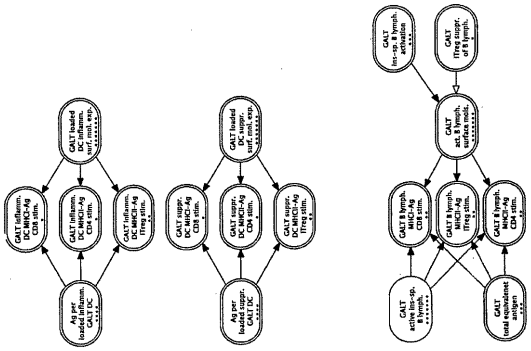


FIG. 174

【図１７５】

GALT: Mac 活性化

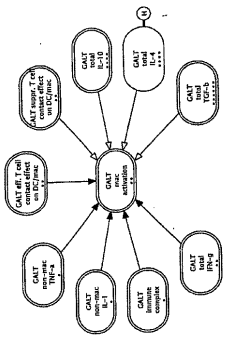


FIG. 175

【図１７６】

GALT: Mac メディエーター合成および DC/Mac : T 細胞接触

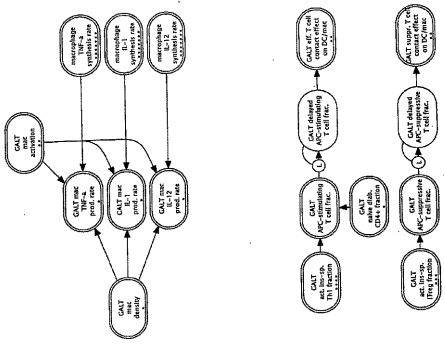


FIG. 176

【図１７７】

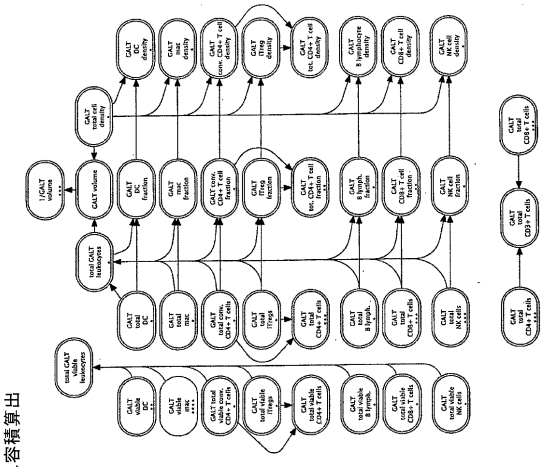


FIG. 177

【図１７８】

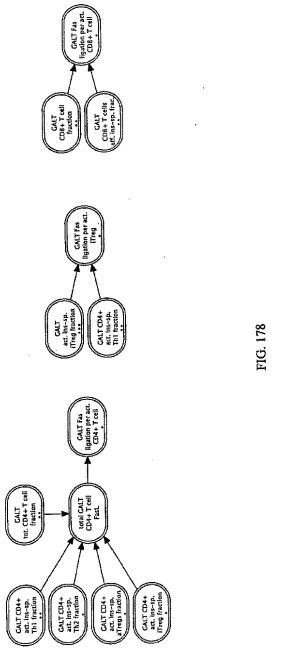


FIG. 178

【図１７９】

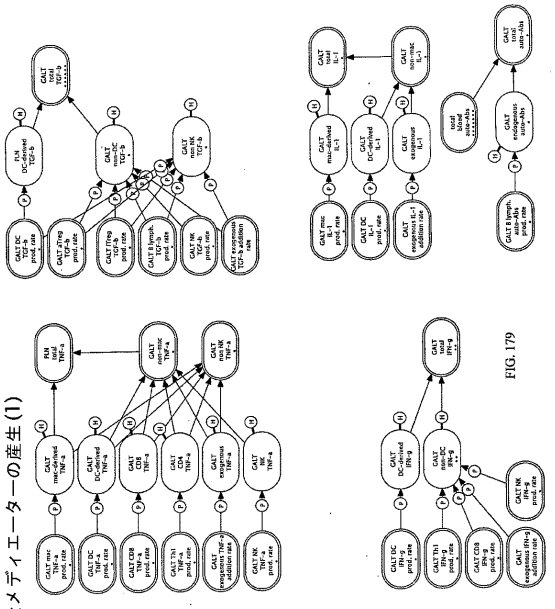


FIG. 179

【図１８０】

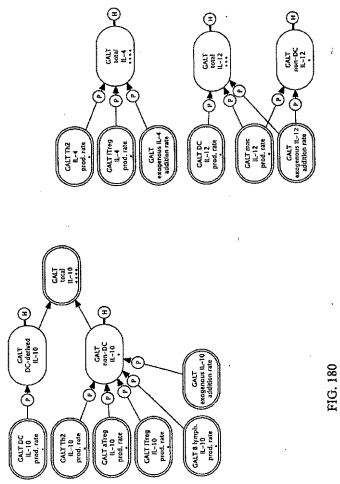


FIG. 180

【図１８１】

GALT: CD4+ T 細胞 & iTreg 算出

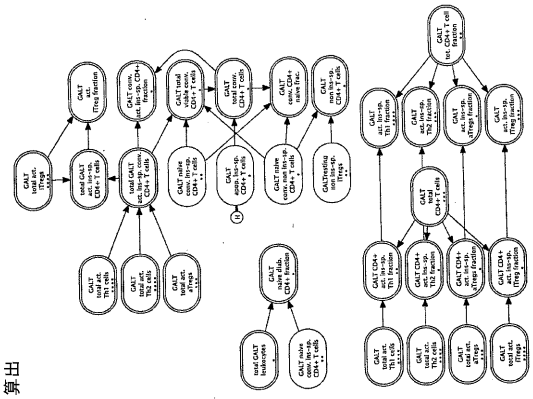


FIG. 181

【図１８２】

PLN: ＡＰＣへの経口インスリンペプチド抗原のトランスファー

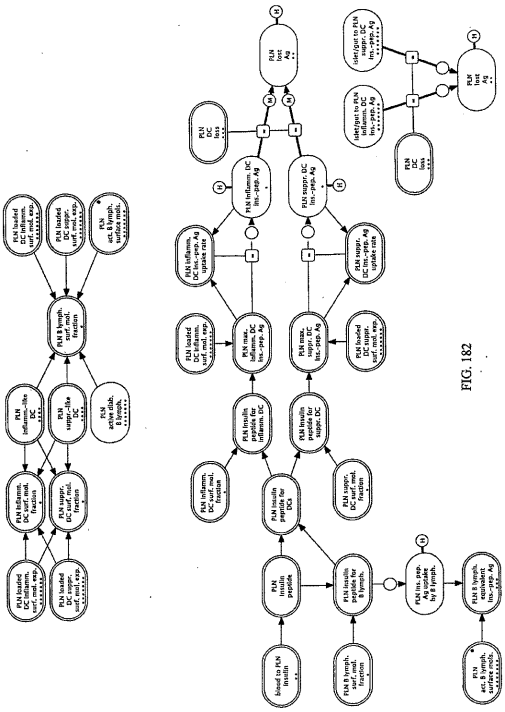


FIG. 182

【図１８３】

PLN: 経口インスリンペプチド抗原提示

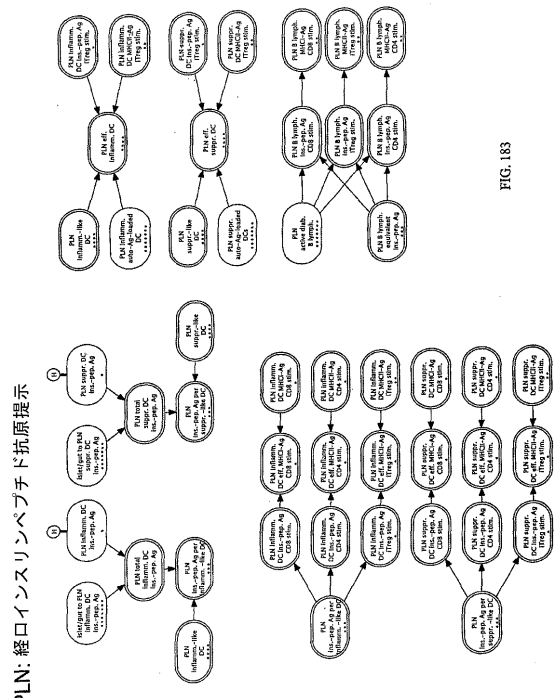


FIG. 183

【図１８４】

PLN: 高い活性化でのアポトーシス (1)

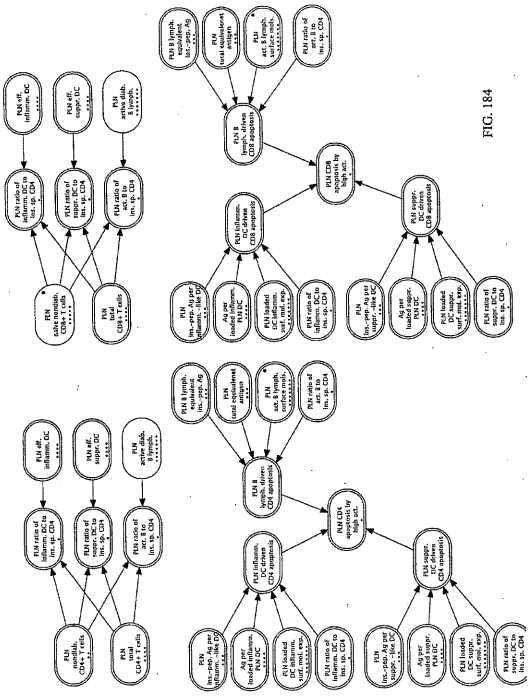


FIG. 184

【図１８５】

PLN: 高い活性化でのアポトーシス (2)

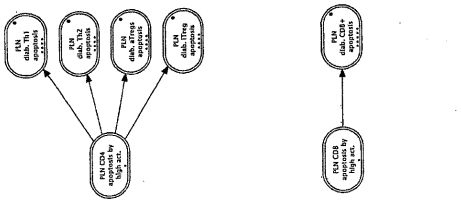


FIG. 185

【図１８６】

GALT: ＡＰＣへの経口インスリンペプチド抗原のトランスファー

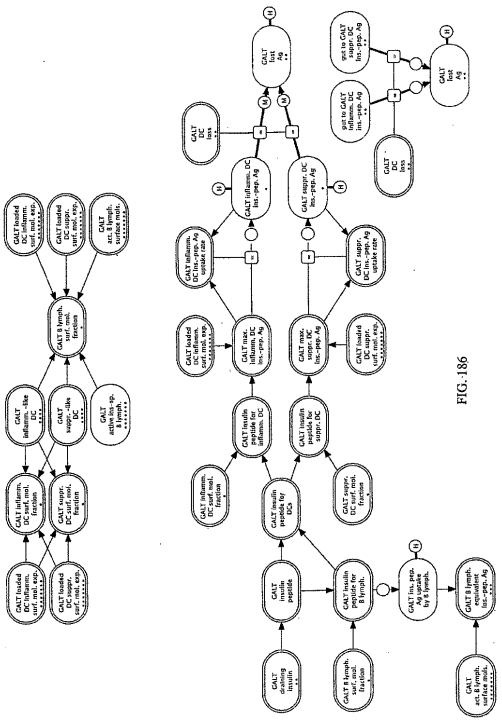


FIG. 186

【図１８７】

GALT: 経口インスリンペプチド抗原提示

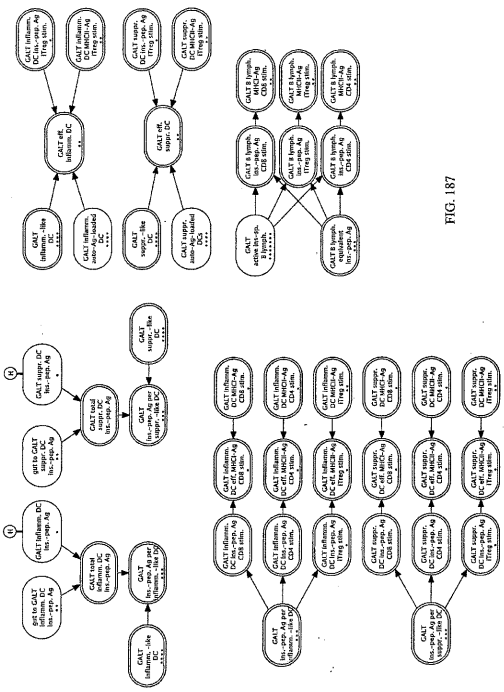


FIG. 187

【図１８８】

GALT: 高い活性化でのアポトーシス (1)

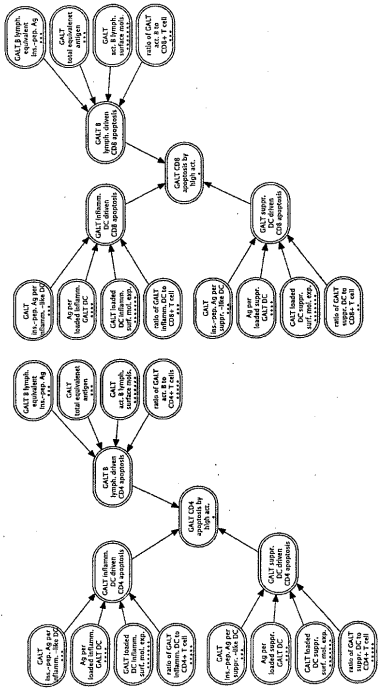


FIG. 188

【図１８９】

GALT: 高い活性化でのアポトーシス (2)

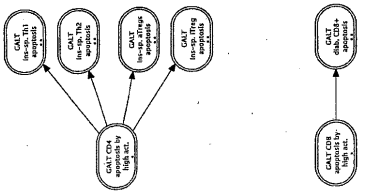


FIG. 189

【図１９０】

膵島：ＡＰＣへの経口インスリンペプチド抗原のトランスファー

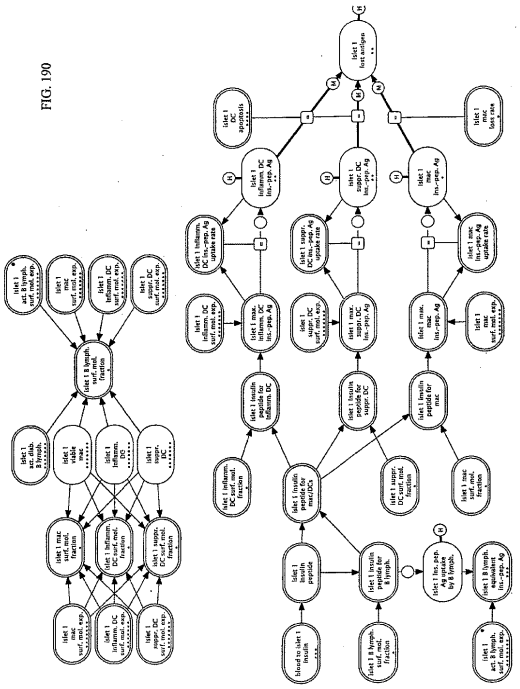


FIG. 190

【図１９１】

膵島：経口インスリンペプチド抗原提示

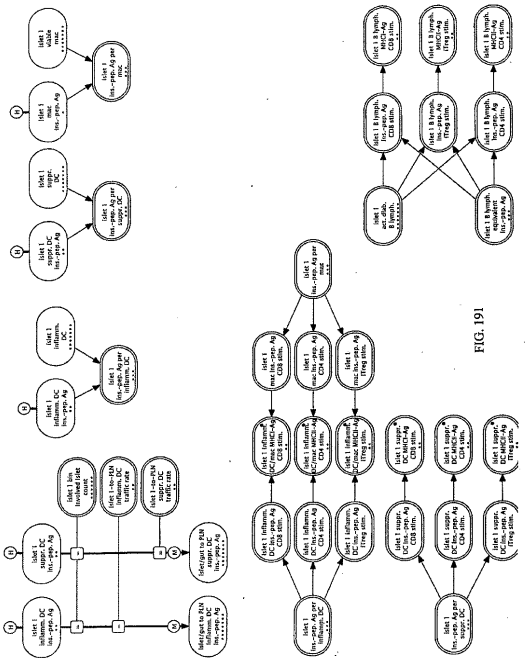


FIG. 191

【図１９２】

膵島：高い活性化でのアポトーシス (1)

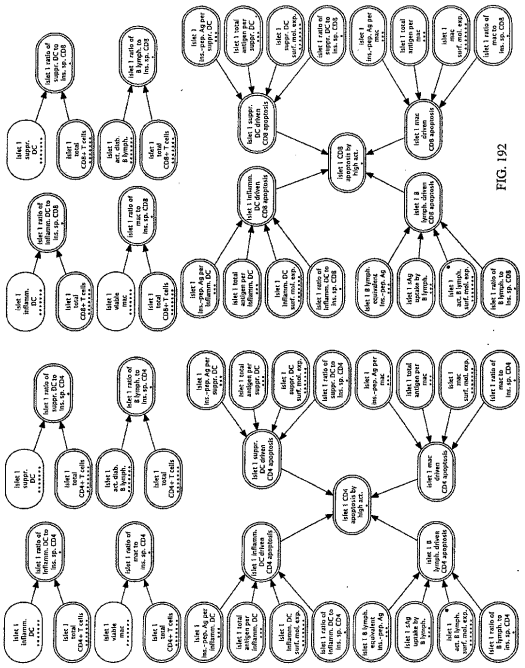


FIG. 192

【図１９３】

膵島：高い活性化でのアポトーシス(2)

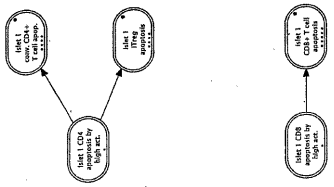


FIG. 193

【図１９４】

疾患発症に伴う免疫制御の進行性喪失 (1)

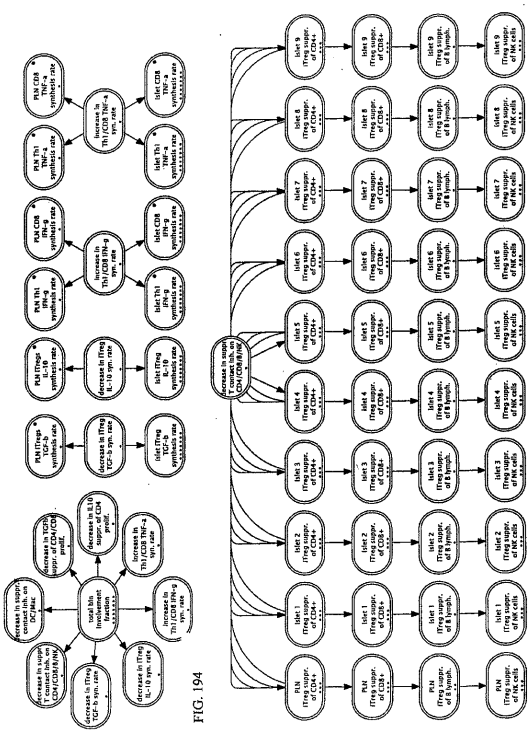


FIG. 194

【図１９５】

疾患発症に伴う免疫制御の進行性喪失 (2)

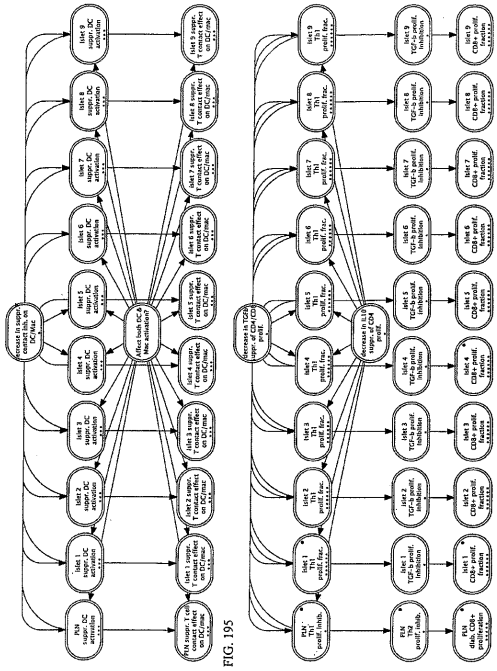


FIG. 195

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ギャドカー, カピル
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０４０, マウンテン ビュー, イースト エル カミノ リアル ８７０, アパートメント １５４
(72)発明者 クルーウェル, フーブ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１１４, サンフランシスコ, グランド ビュー アベニュー ６３０, ナンバー１０８
(72)発明者 パターソン, トーマス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９０２７８, レドンド ビーチ, グラハム アベニュー ２２１９
(72)発明者 ポリドリ, デイビッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２０６７, ランチョ サンタ フェ, ピー. オー. ボックス ４１６
(72)発明者 ラマヌジャン, サロジャ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０１４, ダリー シティー, ポイント パシフィック ４８０ ナンバー１
(72)発明者 ショーダ, リゼル ケー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２５, メンロ パーク, マーモナ ドライブ ２７６
(72)発明者 ホワイティング, チャン ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５１２４, サン ノゼ, ニュー ジャージー アベニュー ２５７７
(72)発明者 ヤング, ダニエル エル.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１１０, サンフランシスコ, ムールトリー ストリート ３５９
(72)発明者 チャン, ヤンアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０１, サン マテオ, イー. ３アールディー アベニュー １６００, アパートメント ２４１３