

神経伸長を抑制する酵素の推定

情報科学科 柿崎 遼

指導教員：作村 諭一

1 はじめに

体全体の運動を制御するための情報伝達は脊髄に沿った軸索で伝達されている。ゆえに、脊髄が損傷を受けると、情報伝達の機能が失われ、運動機能や感覚機能に障害を及ぼす。脊髄を含む中枢神経系の軸索は一度損傷してしまうと再生は困難とされており、未だ有効な治療法は確立されていない。一方で、軸索伸長はさまざまな分子が相互に作用することで制御されており、特にリン酸化酵素が重要な役割を担っている。ゆえに、どのリン酸化酵素が軸索伸長に大きな影響を与えているか特定することができれば軸索を再生するための薬の開発に役立つ。本研究では、生化学反応方程式に基づく人工データを用い、ランダムに抑制された酵素とそれに対する軸索伸長度合いから効率的な酵素抑制パターンを機械学習により抽出する方法を提案する。

2 軸索伸長の分子メカニズム

2.1 生化学的知見

数ある分子の中で、リン酸化酵素は生化学反応経路の重要な分子である。軸索伸長も、リン酸化酵素反応経路の最終出力とみなせるが、リン酸化酵素には伸長を促進するものもあれば、退縮を引き起こすものも存在する。それらのバランスにより最終的な軸索長が決定される。

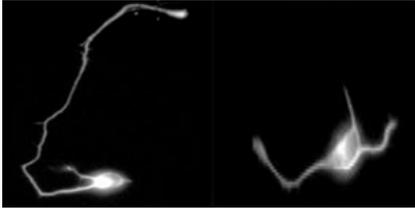


図 1 異なる酵素を抑えたときの軸索長の比較 (Miami 大学 Vance Lemmon 研究室より)

2.2 人工データの作成

生体実験では、軸索伸長とは無関係に開発された薬を複数の濃度で神経細胞に適用し、その際の伸長度を計測したものである。これにより得られるデータは、入力としては各酵素の阻害度であり、出力としては平均の伸長度を基準値に対する百分率で評価したものである。同じ条件を満たす人工データを作成する。また、酵素反応経路は Michaelis-Menten 式を用いて、以下のように記述できる。

$$\frac{d\alpha_i}{dt} = \sum_{j \in ph} \frac{k_{ij}\alpha_j(1-\alpha_i)}{K_{ij} + (1-\alpha_i)} + \sum_{j \in deph} \frac{k_{ij}(1-\alpha_j)(1-\alpha_i)}{K_{ij} + (1-\alpha_i)} - \frac{V_d\alpha_i}{K_d + \alpha_i} \quad (1)$$

k_{ij} と V_d は速度定数である。 α_i, α_j はそれぞれ下流のリン酸化酵素と上流のリン酸化酵素がリン酸化されている割合 (最大は 1) を表しており、 ph はリン酸化状態で下流のリン酸化酵素に作用する集合、 $deph$ は脱リン酸化状態で下流のリン酸化酵素に作用する集合を表している。また、軸索伸長の式は以下で定式化

する。

$$\frac{dL}{dt} = \sum_{j \in ph} k_{Lj}\alpha_j + \sum_{j \in deph} k_{Lj}(1-\alpha_j) - \sum_{k \in ph} k_{Lk}\alpha_k L - \sum_{k \in deph} k_{Lk}\alpha_k L \quad (2)$$

ここで、 L は軸索の長さ、 k_{Lj}, k_{Lk} は速度定数である。第三、四項は、長ければ長いほど細胞骨格の制約のために抑制されることを意味する。

2.3 リン酸化酵素阻害剤の影響

リン酸化酵素阻害剤は複数のリン酸化酵素の働きを選択的に阻害するため k_{ij} の値を a_{ij} 倍にするとした ($0 < a_{ij} \leq 1$)。また、リン酸化酵素阻害剤を適用したときの細胞への浸透率を考える必要がある。本研究ではベータ分布から浸透率 r_j を与え、リン酸化酵素阻害剤の抑える働きを r_j 倍にするとした ($0 \leq r_j \leq 1$)。

3 推定方法

3.1 軸索伸長度合いの線形モデル

軸索伸長は、(2) 式で定義される多くの分子と複雑な反応経路によって決定されるが、実際にはその経路が不明である。ゆえに、各酵素の伸長に対する寄与度 (正負の実数) を定義し、伸長度は寄与度の線形和として、以下の式で近似する。

$$b_{jn} = 100 - r_j(100 - a_{jn}) \quad (3)$$

$$\hat{y}_j = (b_{j1}x_1 + \dots + b_{jn}x_n) + 100 \quad (4)$$

ここで、 $\hat{y}_j, r_j, a_{ji}, x_i$ はそれぞれ軸索の長さ、薬の浸透率、薬の効果値、酵素の軸索伸長への寄与度を表している。また、(3) 式では薬の効果値を浸透率を考慮した値 b_{jn} に変換している。

3.2 ベイズ推定

求めるべき事後分布の自然対数をとったものは (5) 式のように記述できる。

$$L(\mathbf{x}, \mathbf{r} | \mathbf{y}) = \sum_C \sum_j \frac{(y_j - \hat{y}_j)^2}{2\sigma_l^2} + \sum_i \frac{x_i^2}{2\sigma_x^2} + \sum_j -\ln \{r_j^s(1-r_j)^t\} \quad (5)$$

ここでの y_j は人工データの軸索伸長度合いである。式の第一項は尤度を表しており、第二、三項はそれぞれ酵素の軸索伸長への寄与度及び薬の浸透率の事前分布である。 C は薬の濃度、 σ_l は軸索伸長度合いのぶれ、 σ_x は寄与度のぶれを表している。この $L(\mathbf{x}, \mathbf{r} | \mathbf{y})$ を最小にする \mathbf{x} 及び \mathbf{r} を求める。負の値を持つ酵素のはたらきを抑えれば軸索伸長度合いは大きくなるはずであり、推定した浸透率が人工データに用いた値と近ければこの手法の有用性を示すことができる。

4 推定結果

酵素数 20、薬の数 20 として推定を行った。負の値を持つと推定された酵素の上位三つを大きく抑えたとき、軸索長は百分率で表すと 129.5967 であり、伸長したことが確認できる。また、推定した浸透率と人工データで用いた浸透率の $\cos\theta$ を計算したところ 0.9876 となり、この手法の有用性を示せた。