

神経形態の極性形成

情報科学科 渡部 航平

指導教員：作村 諭一

1 はじめに

神経細胞は、樹状突起で他の神経からの情報を受け取り、軸索で他の神経へ情報を伝達する。しかし発達過程の神経細胞の突起は樹状突起と軸索といった機能に分かれていない。発達とともに、まず 1 本の突起が他の突起に比べて長く伸長し、それが最終的に軸索となる (図 1)。一方で残った突起が樹状突起となる [1]。この形態としての対称性破壊を神経の極性形成と呼び、神経が情報伝達器としての機能を発揮するための重要な過程である。

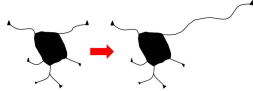


図 1 神経細胞の発達過程

神経極性形成の定量数理モデルが Toriyama 等によって提案されている [2]。しかし、真のモデル式というためには、一部の実験データのみではなく、細胞の個性や多様性を反映する多くの実験データに対して検討されなくてはならない。本研究では、まずモデル式の変数である突起長と突起先端の shootin1 濃度に関する時系列を実験によるタイムラプス画像から抽出する。次に、その実験データを Toriyama 等の定量数理モデルに適用して細胞固有のパラメータを推定する。最後にそのパラメータによって、定量数理モデルの神経細胞が極性形成を実現、つまり 1 本の突起のみが長く伸長するかどうかを検討する。

2 実験データからの定量化

蛍光ラベルされた shootin1 が発現している神経細胞のタイムラプス画像を定量化した (図 2)。突起長と突起先端の shootin1 濃度の定量化には、Matlab の toolkit である Natlab (Neuronal Morphology Analysis Toolkit Laboratory) を用いた。

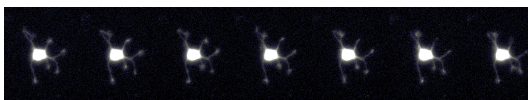


図 2 神経細胞のタイムラプス画像の一部 (奈良先端大 稲垣直之研究室より)

3 神経極性形成の定量数理モデル

突起の長さ L に関する微分方程式は、

$$\dot{v} = \delta(k_{on}M - k_{off}e^{\alpha F(L,C)}) \quad (1)$$

と表される。ここで、 δ は細胞骨格分子の大きさ、 k_{on} 、 k_{off} はそれぞれ重合速度、脱重合速度を表している。またこの式中の $F(L,C)$ は突起に掛かる力であり以下の式で表される。

$$F(L,C) = \frac{\alpha L \ln(\frac{L}{L_0})}{\ln(\frac{K_L}{L_0}) + \ln(\frac{L}{L_0})} - \frac{\alpha_S C^n}{K_S^n + C^n} \quad (2)$$

この式の第一項は、神経突起の長さ L が長くなるほど、その反作用力である応力が増加することを意味しており、第二項は、shootin1 の濃度が高くなるほど、突起を伸ばす方向に力を生成

することを意味する。どちらの項も生化学反応速度論において多用される Hill 式で表現する。

次に shootin1 濃度 C に関する微分方程式は、

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{AD}{VL}(C - C_0) \quad (3)$$

と表される。ここで A は断面積、 D は拡散係数、 V は突起先端の体積、 C_0 は細胞体における shootin1 濃度である。(3) 式については個々の細胞に対する依存性は低く、パラメータの推定精度も高い。ゆえに本研究においては (3) 式のパラメータ推定は行わないが、極成形成が実現されることを確認するためにこの式を用いる。

4 パラメータ推定

実験データでは突起長 L と shootin1 濃度 C の時系列が得られるため、突起長の速度 v も近似的に得られることになる。ゆえに、(1) 式の突起長速度 \hat{v} との誤差

$$\Sigma(v - \hat{v})^2 \quad (4)$$

を最小化するパラメータを推定する。

5 結果

推定したパラメータから得られた、時間経過と神経突起の長さの変化 L 、時間経過と shootin1 濃度 C の変化を表すグラフを以下に示す。

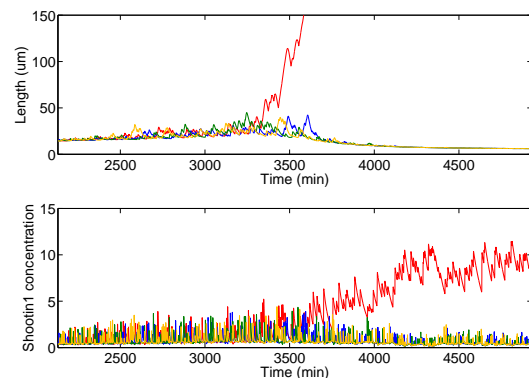


図 3 時間経過と L, C の変化

グラフの色はそれぞれ神経突起を表しており、上グラフの赤が表す神経突起だけある瞬間に長く伸長していることが分かる。ゆえに、定量数理モデルの神経細胞が神経極性形成を実現することができたと言える。

参考文献

- [1] Dotti CG, Sullivan CA, and Banker GA, The Establishment of Polarity by Hippocampal Neurons in Culture, *J. Neurosci.*, 8(4): 1454-1468, 1988.
- [2] Toriyama M, Sakumura Y, Shimada T, Ishii S, *Inagaki N, A Diffusion-based neurite length sensing mechanism involved in neuronal symmetry-breaking, *Mol. Syst. Biol.*, 6:394, 2010.