

履歴依存性応力歪み曲線を用いた神経極性形成モデル

情報科学科 小山 友理

指導教員：作村 諭一

1 はじめに

神経細胞は発達過程では機能に差はない。発達と共に 1 本だけ伸びた突起が軸索として信号を出力する働きを持つに至り (図 1)、その他の突起が樹状突起となり信号を受け取る [1]。この形態の対称性崩壊を神経の極性形成と呼び、神経が情報伝達機能を発揮するための重要な過程である。

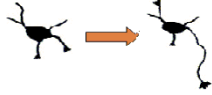


図 1 神経細胞の発達過程

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]。しかし実際の細胞よりも極性形成時刻が遅い。それはモデルで用いている応力歪み曲線が静的であることに起因する。生物などの弾塑性体は、歪みの変化に対して履歴依存性があるがこのモデルにはそれが考慮されていない。つまり、実際には伸びるときにかかる応力より縮むときにかかる応力は小さく、一度伸びた突起は縮む速度は小さくなる。しかし、先行研究のモデルでは伸縮の応力は同じであり長さのみで決まる関数となっている。そのため極性形成に至りにいく、極性化する時刻が遅い傾向にある。本研究では、履歴依存性の応力歪み曲線を提案し、実験データを用いてパラメータ推定するとともに、提案モデルにおいても極性形成が行われることを示す。そしてそのパラメータによって数理モデルの極性形成時刻が現実的な時刻になるかどうかを検証する。

2 手法

2.1 応力歪み曲線

応力歪み曲線とは、物体を引っ張ったときの引っ張った量 (長さ) と必要な力の関係を曲線にしたものである。先行研究モデルの応力歪み曲線は図 2 左で、力を加えたときも除いたときも同じ線を通るようなグラフになっている。実際の生物 (ここでは真珠貝) では、履歴依存性のある応力歪み曲線となり (図 2 右)、歪みが減る段階での応力は、歪みが大きくなる場合に比べて小さくなる。

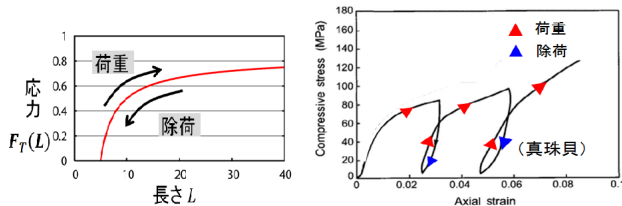


図 2 応力歪み曲線 (左) と履歴依存性のある応力歪み曲線 (右) [3]

2.2 神経極性形成の定量数理モデル

突起長 L に関する微分方程式は

$$\dot{v} = \delta(k_{on}M - k_{off}e^{F_L - F_C}) \quad (1)$$

と表される。 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 $F(L, C)$ は突起にかかる力であり、以下の式で表される。

$$F(L, C) = \frac{\alpha_L \log\left(\frac{L}{L_0}\right)}{\log\left(\frac{K_L}{L_0}\right) + \log\left(\frac{L}{L_0}\right)} - \frac{\alpha_S C^n}{K_S^n + C^n} \quad (2)$$

第一項は歪み非依存性の応力であり、神経突起長 L が長くなるほど反作用力である応力が増加する。第二項は、shootin1 濃度 C が高くなるほど突起を伸ばす力を生成することを意味している。どちら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。履歴依存性を導入した改善モデルでは、 $F(L, C)$ は以下の式で表される。

$$F(L, C) = \beta e^{\gamma(dL/dt)} \frac{(L - L_0)}{(L - L_0) + L_{half}} - \frac{\alpha_S C^n}{K_S^n + C^n} \quad (3)$$

第一項は、弾塑性体はひずみとともに応力が増加するが、伸長速度が正であれば応力の最大値が増加し、負であれば減少する関数である。shootin1 濃度 C に関する微分方程式は、

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{AD}{VL}(C - C_0) \quad (4)$$

と表される。 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) 式を極性形成が実現することを確認するために用いる。

2.3 パラメータ推定

実験データから突起長 L と shootin1 濃度 C が得られるため、突起長速度 v も近似的に得られる。故に、(1) 式の突起長速度 \dot{v} との誤差を最小化するパラメータを推定する。

3 結果

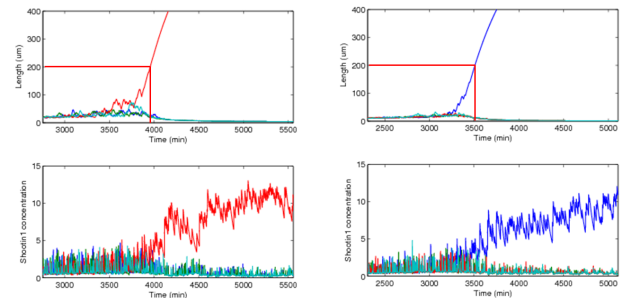


図 3 先行研究モデル (左) と改善モデル (右) の時間経過と L 、 C の変化

推定したパラメータから得られた時間経過と神経突起長 L 、時間経過と shootin1 濃度 C の変化を表すグラフを図 3 に示す。左が先行研究モデル、右が改善モデルの結果である。グラフの色はそれぞれ 4 本の突起を表しており、1 本だけ伸長して極性形成が起きていることが再現できている。また、先行研究モデルよりも改善モデルの方が極性形成が起こる時刻が早まるのが分かる。

4 おわりに

先行研究よりも極性形成時刻を現実的なものに近づけることが出来た。今後はデータ数をさらに増やして一般性を高めたい。

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.
- [3] Sunab and Bhushan, *RSC Adv*, 2012