

## 動的な応力歪み曲線を用いた神経極性形成モデル

情報科学科 廣島 諒汰

指導教員：作村 諭一

## 1 はじめに

神経細胞には最初から軸索と樹状突起があるわけではない。発達過程で突起が 1 本だけ伸長し、それが軸索となり、(図 1) 出力の役割を持つ。その他の神経突起は樹状突起となり、信号を受け取る役割を持つ [1]。この現象を神経細胞の極性形成と呼び、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。

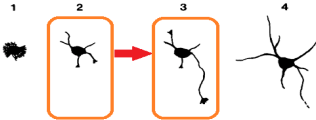


図 1 神経細胞の発達過程

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という問題点がある。その原因は、モデル内で使用されている「応力歪み曲線」が静的であることに起因する。実際の生物などの弾塑性体は履歴依存性があるが先行研究のモデルにはそれが考慮されていない。2015 年小山県大卒論では 3 つの実験データで神経極性形成を実現することができ、履歴依存性のある応力歪み曲線の方が極性形成時刻が現実的なものに近づくことを確認した。しかし、一般性を高めるためにはより多くの実験データに対して同様に検討する必要がある。そこで本研究では、定量化ソフトから得られた実験データを用いてパラメータ推定を行う。こうして得られた数理モデルが実際の細胞と同程度の極性形成時刻になることを確認し、提案モデルの一般性を高める。

## 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(図 2 左)は、力を加えたときも除いたときも同じ線を通るような静的なグラフになっている。実際の生物(ここでは真珠貝)では、履歴依存性のある動的な応力歪み曲線となり(図 2 右)、対象が縮む段階での応力は、伸びる場合に比べて小さくなる。

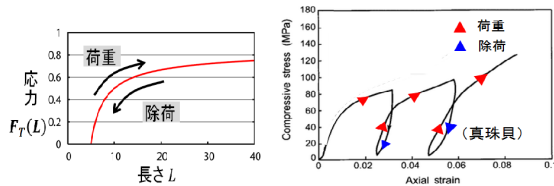


図 2 応力歪み曲線(左)と履歴依存性のある応力歪み曲線(右)[3]

## 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。 $\delta$  は細胞骨格分子の大きさ、 $M$  は突起を構成するための素材  $k_{on}$ 、 $k_{off}$  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。履歴依存性を導入した提案モデルでは、 $F(L, C)$  は以下の式で表される。

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

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という関数である。また、突起を構成するための素材  $M$  は、

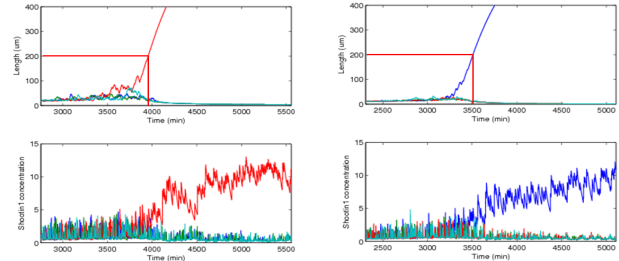
$$M = M_t - \rho \sum_{i=1}^N L_i \quad (4)$$

と表される。第二項は突起 1 本 1 本の物質質量であり、それを細胞全体の物質質量  $M_t$  から引くことで  $M$  を表している。先行研究では  $M$  は定数としていたが、(4) 式を用いて変数とした。この  $M$  を (1) 式に代入して、複数の突起を全て使ったパラメータ推定を行った。

## 2.3 パラメータ推定

定量化ソフトを用いて実験データから突起長  $L$  と shootin1 濃度  $C$  を求めた。突起長速度  $v$  を (3) 式より近似的に求め、(1) 式の突起長速度  $\hat{v}$  との誤差を最小にするパラメータを推定した。

## 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、右が提案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た。また、提案モデルの方が極性形成が起こる時刻が早まるのが分かった。

## 4 おわりに

履歴依存性を導入した提案モデルで極性形成時刻が現実的なものに近づくことを確認し、一般性を高めることが出来た。

## 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