

睡眠時の神経活動を作り出す数学的メカニズムの解明

1. 発表者：

上田 泰己（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野 教授／
理化学研究所生命機能科学研究センター合成生物学研究チーム チームリーダー）
山田 哲矢（東京大学医学部医学科 6年生）
史 蕭逸（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野 助教／
理化学研究所 客員研究員 兼任）

2. 発表のポイント：

- ◆ 睡眠時に特定の神経細胞で観察される活動パターン（睡眠紡錘波発火パターン：注1）の新規数理モデルを構築し、モデルのシミュレーションと力学系理論（注2）に基づいて睡眠紡錘波発火パターンの制御メカニズムを明らかにしました。
- ◆ 本モデルについて分子的・数学的に詳細に解析し、①カリウムチャンネル（注3）の特性が睡眠紡錘波発火パターンの生成に重要な役割を果たすこと、および ②神経細胞膜を通過する内向き・外向き電流のバランスが睡眠紡錘波発火パターンの密度および細胞内カルシウム濃度を制御し得ることを明らかにしました。
- ◆ 本研究で明らかにされた睡眠時に特徴的な神経活動パターンの制御の根底にある設計原理は、記憶の制御などの神経機能と睡眠との関係や、神経細胞集団の活動を制御する仕組みの解明に資することが期待されます。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野の上田泰己教授（理化学研究所生命機能科学研究センター合成生物学研究チーム チームリーダー兼任）、山田哲矢氏、史蕭逸助教（理化学研究所 客員研究員兼任）は、ホジキン・ハクスレーモデル（注4）をベースにした数理モデルを用いて、睡眠時に特定の神経細胞で観察される睡眠紡錘波発火パターンを制御する分子メカニズムと、その背後に潜む力学系理論を明らかにしました。

多数の神経細胞の集合的な活動がどのように制御されているのかを理解することは、脳の機能を理解する上で必要不可欠です。ヒトをはじめとする哺乳類の睡眠時には、特定の神経細胞集団において徐波発火パターンや睡眠紡錘波発火パターンなどの特徴的な発火活動が観察されます。これまでの本研究グループの数理モデルを用いた研究によって、徐波発火パターンの制御機構が明らかにされてきました。今回、本研究グループはもう一方の睡眠時に重要な神経細胞集団の発火活動である睡眠紡錘波発火パターンに着目しました。まず詳細な分子的・数学的解析が可能な睡眠紡錘波発火パターンの数理モデルを構築しました。続いて、数理モデルの大規模なシミュレーションと力学系における分岐現象（注5）の解析に基づいて、①遅延整流性カリウムチャンネル（注6）の特性が睡眠紡錘波発火パターンの生成に重要な役割を果たすこと、および ②神経細胞膜を通過する内向き・外向き電流のバランスが睡眠紡錘波発火パターンの密度および細胞内カルシウム濃度を制御し得ることを明らかにしました。この結果は睡眠時に特徴的な発火パターンを制御する数学的なメカニズムを示しており、記憶の制御などの神経機能と睡眠との関係や、脳波活動の基礎となる神経細胞活動の制御機構の解明の一助となることが期待されます。

本研究は、米国の科学雑誌『iScience』（2月18日付け：日本時間2月19日）に掲載されました。

4. 発表内容：

【背景】

動物の睡眠状態はレム睡眠とノンレム睡眠の二つに分類され、特にノンレム睡眠時には、徐波と睡眠紡錘波という二種類の特徴的な脳波波形が観測されます。脳波は脳の神経細胞の活動を巨視的にとらえたものですが、個々の神経細胞のレベルにおいても、徐波と睡眠紡錘波とで異なる電氣的活動が観測されており、これらはそれぞれ徐波発火パターンと睡眠紡錘波発火パターンと呼ばれています（図1）。

近年、本研究グループはホジキン・ハクスレー型の神経細胞モデルに対して平均場近似を参考にした手法を用いることで、「平均化された一神経細胞」で徐波発火パターンを再現するような Averaged-Neuron (AN) モデルや Simplified AN (SAN) モデルを構築し、徐波発火パターンの生成メカニズムの解明に取り組んできました。AN モデルや SAN モデルを用いたシミュレーションや力学系解析によって、徐波発火パターンの生成には細胞内カルシウム依存的に細胞膜電位を過分極させる分子経路が働いているということや、特定のイオンチャンネルがその経路の制御を行っているという予測が得られました。これらの予測は実験的にも証明されつつあり、AN モデルやそこから派生したモデルを用いたアプローチが、神経細胞の集団的活動の分子メカニズムを解明するに当たって有用であることが示唆されます。

AN モデルおよび SAN モデルでは、細胞内の分子メカニズムのレベルで徐波発火パターンの制御機構が明らかにされてきました。一方で、ノンレム睡眠時に特徴的に観測されるもう一つの脳波活動である睡眠紡錘波の制御に関しては、その詳細な細胞内分子メカニズムは明らかにされてきませんでした。そこで本研究グループは AN モデルを基に、睡眠紡錘波発火パターンを作り出す reduced AN (RAN) モデルを新たに構築し、大規模なシミュレーションと詳細な力学系解析を行うことによって、睡眠紡錘波発火パターンの制御機構を明らかにすることを試みました。

【研究手法と成果】

本研究グループはまず、先行研究で構築された「平均化された一神経細胞」のモデルである AN モデルが、徐波発火パターンだけでなく睡眠紡錘波発火パターンも再現可能であることを示しました。続いて、睡眠紡錘波発火パターンの特徴を抽出するために、冗長性を有するモデルである AN モデルを、大規模なシミュレーションを行うことで単純化することを試みました。その結果、睡眠紡錘波発火パターンを生成するために必要最低限の要素から構成される RAN モデルの構築に成功しました。具体的には、AN モデルがイオンチャンネル・ポンプ数 13 個、変数 10 個であったのに対して、RAN モデルはイオンチャンネル・ポンプ数 6 個、変数 3 個にまで単純化されています（図2）。

モデルが単純化されたことにより、RAN モデルを用いてさまざまな解析が可能になりました。まず徐波発火パターンの単純化モデルである SAN モデルと、睡眠紡錘波発火パターンの単純化モデルである RAN モデルとを比較すると、遅延整流性カリウムチャンネルの特性が二つの発火パターンを区別するのに重要な役割を果たしていることがわかりました。また、細胞膜を通過する電流の解析からも、遅延整流性カリウムチャンネルの特性が睡眠紡錘波発火パターンに特徴的である、発火相における大きな過分極や、静止相における静止膜電位の維持に重要な役割を果たしていることがわかりました。

続いて、睡眠紡錘波発火パターンを制御する一般的なメカニズムを明らかにするために分岐図（注7）を描きました。その結果、睡眠紡錘波発火パターンは亜臨界ホップ分岐（注8）とフォールド・リミットサイクル分岐（注9）という二種類の分岐現象によって表現されることがわかりました（図3）。さらに分岐解析から、睡眠紡錘波発火パターンの特徴として、発火パターンの密度および細胞内カルシウム濃度により制御され得るとということが予測されました。実際に、細胞を通過する内向き・外向き電流のバランスが睡眠紡錘波発火パターンの密度および細胞内カルシウム濃度を制御し得ることがシミュレーションによって示されました（図4、5）。

これらの結果は、単純化される前のモデルである AN モデルにおいても得られたことから、睡眠紡錘波発火パターンに関して単純なモデルから得られた知見が、より一般的なモデルにおいても成り立つことが示されました。以上のように、睡眠紡錘波発火パターンの細胞内分子メカニズムに関する新規数理モデルを構築し、詳細に解析することによって、睡眠紡錘波発火パターンの制御の根底にある数学的なメカニズムを明らかにしました。

【今後の期待】

本研究では、徐波発火パターンの従来モデルに基づいて、睡眠紡錘波発火パターンの数理モデルを構築し、大規模なシミュレーションと詳細な力学系解析を行うことによって、睡眠紡錘波発火パターンを制御する細胞内分子メカニズムを明らかにしました。RAN モデルによる睡眠紡錘波発火パターン生成の数学的機構を、SAN モデルによる徐波発火パターン生成のそれと比較することを通じて、これまでより詳細に解明することに成功しており、睡眠時の神経細胞の集団的活動がどのような原理に基づいて制御されているのかを明らかにしています。このような睡眠時に特異的な神経発火パターンの数学的メカニズムの解明は、記憶の制御などの神経機能と睡眠との関係や、神経細胞集団の活動を制御する仕組みの理解につながることを期待されます。

本研究は、科学技術振興機構（JST） ERATO「上田生体時間プロジェクト」の一環として行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：iScience オンライン版

論文タイトル：A Design Principle of Spindle Oscillations in Mammalian Sleep

著者：Tetsuya Yamada*, Shoi Shi*, Hiroki R. Ueda# (*Co-first, #Lead contact)

DOI 番号：doi.org/10.1016/j.isci.2022.103873

アブストラクト URL：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004222001432?via%3Dihub>

6. 問い合わせ先：

【研究に関する問い合わせ】

東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野

教授 上田 泰己（うへだ ひろき）

TEL：03-5841-3415

FAX：03-5841-3418

E-mail：uedah-tky[at]umin.ac.jp

【報道に関する問い合わせ】

東京大学医学部総務担当

TEL : 03-5841-3304

FAX : 03-5841-8585

E-mail : ishomu[at]m.u-tokyo.ac.jp

【JST 事業に関するお問い合わせ】

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部 ICT/ライフィノベーショングループ

今林 文枝 (いまばやし ふみえ)

TEL : 03-3512-3528 FAX : 03-3222-2068

E-mail : eratowww[at]jst.go.jp

【JST 報道担当】

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

7. 用語解説 :

(注1) 睡眠紡錘波 (発火パターン)、徐波 (発火パターン)

ノンレム睡眠は、睡眠の深さによっていくつかのステージに分けられ、このうち特に浅いノンレム睡眠中に観測される脳波波形が睡眠紡錘波、深いノンレム睡眠中に観測されるのが徐波である。睡眠紡錘波は徐波との同期などを介して、睡眠時の記憶の制御に重要な役割を果たしていると考えられている。また、睡眠紡錘波や徐波中に特定の神経細胞でみられる神経活動を、それぞれ睡眠紡錘波発火パターン、徐波発火パターンという。

(注2) 力学系理論

時間、状態空間、時間発展のルールからなるシステム (=力学系) に関する数学理論。

(注3) カリウムチャンネル

細胞膜に存在する、イオンを透過させる役割を持つ膜タンパク質をイオンチャンネルという。カリウムチャンネルは、細胞内外の濃度勾配に従ってカリウムイオンを主に透過させるイオンチャンネルである。

(注4) ホジキン・ハクスレーモデル

神経細胞の細胞膜をコンデンサ、細胞膜上に存在するイオンチャンネルなどを動的な抵抗素子とみなした電気回路モデル。イオンチャンネルの開閉特性をパラメータ化することによって、細胞膜の膜電位動態を再現する。

(注5) 分岐現象

パラメータの連続的な変化によって力学系の状態が質的に変化する現象。状態の安定性の変化や振動現象の出現などが代表的であり、生命システムでも広くみられる。

(注6) 遅延整流性カリウムチャネル
活動電位発生後の静止膜電位への再分極に深く関与することが知られているカリウムチャネルの一種。

(注7) 分岐図
力学系の分岐を図に表したもの。本研究では、パラメータ（細胞内カルシウム濃度）を連続的に変化させた際の固定点およびリミットサイクルの上限・下限をプロットし、固定点の安定性を色によって表現している。

(注8) 亜臨界ホップ分岐
安定な平衡状態の不安定化にともなって振動状態（リミットサイクル）が発生する分岐。睡眠紡錘波発火パターンでは静止相から発火相への転換を表現している。

(注9) フォールド・リミットサイクル分岐
安定平衡点と不安定平衡点が衝突し、消滅することで異なる状態へ移行する分岐。睡眠紡錘波発火パターンでは発火相から静止相への転換を表現している。

8. 添付資料：

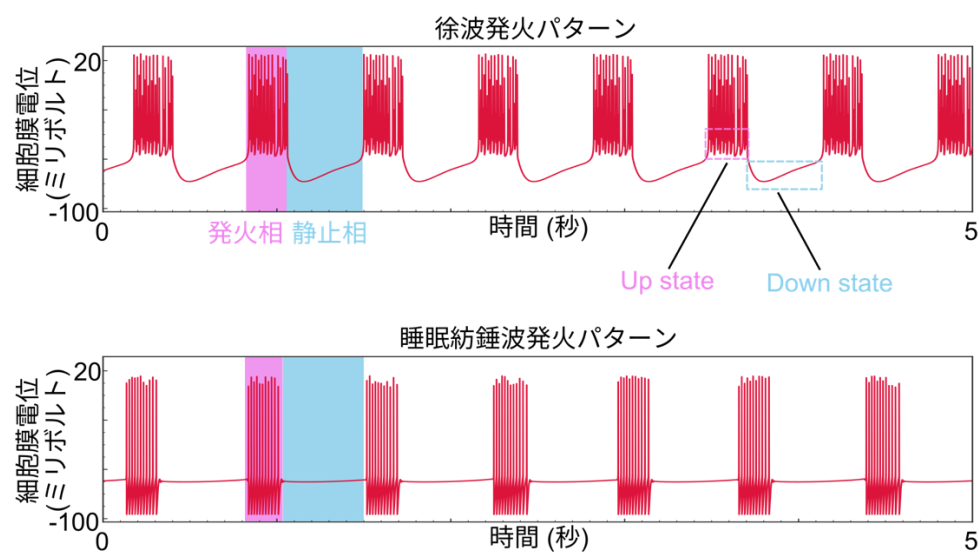


図1 睡眠時に特徴的にみられる神経発火パターンの波形例

睡眠時に特定の神経細胞で観測される徐波発火パターン波形（上）と睡眠紡錘波発火パターン波形（下）。徐波発火パターンでは発火相に細胞膜電位が脱分極する Up state が、静止相に細胞膜が過分極する Down state みられることが特徴である。一方で、睡眠紡錘波発火パターンは Up state/Down state を持たない発火相・静止相がみられることが特徴である。

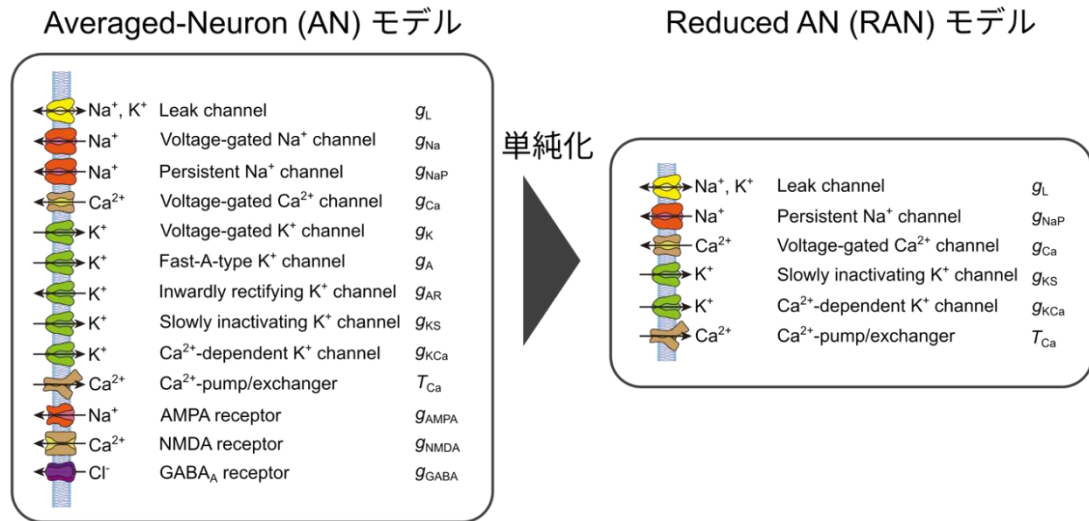


図2 ANモデル、RANモデルの構成要素

ANモデルにはイオンチャネルやポンプが13個含まれていたのに対して、睡眠紡錘波発火パターンに関して単純化されたモデルであるRANモデルでは6個まで減らすことに成功している。その中でも、遅延整流性カリウムチャネルの一種であるSlowly-inactivating K⁺ channel (緩徐不活性化カリウムチャネル)が睡眠紡錘波発火パターン波形の生成に重要であることが示唆された。

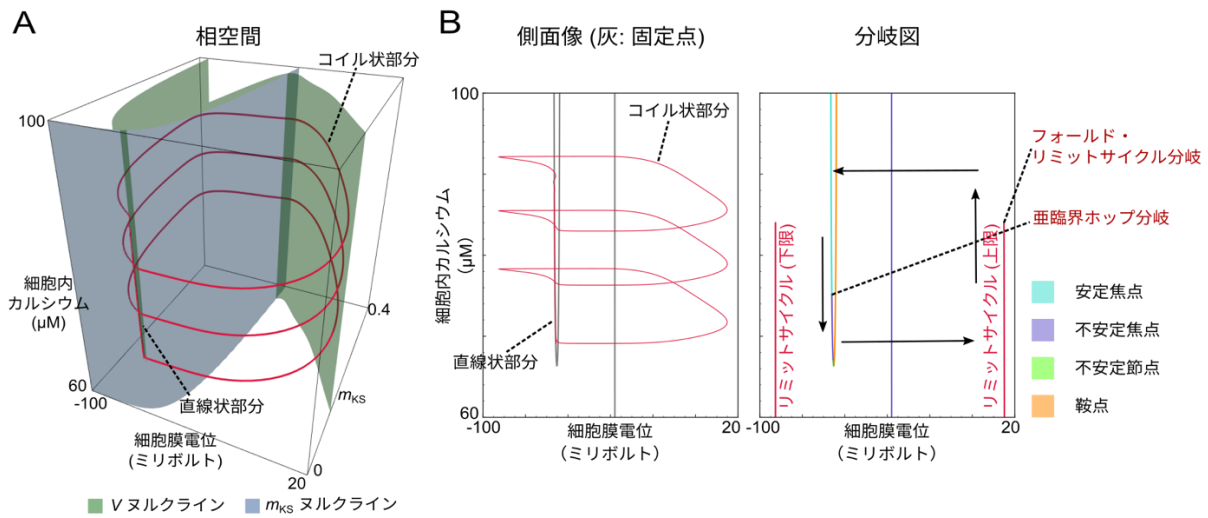


図3 睡眠紡錘波発火パターンの数学的メカニズム

(A) 相空間における睡眠紡錘波発火パターン。コイル状の部分が発火相に、直線部分が静止相に対応している。(B) 細胞膜電位-細胞内カルシウムの相平面上における睡眠紡錘波発火パターン(左)と分岐図(右)。亜臨界ホップ分岐が静止相から発火相への移行を、フォールド・リミットサイクル分岐が発火相から静止相への移行を作り出している。

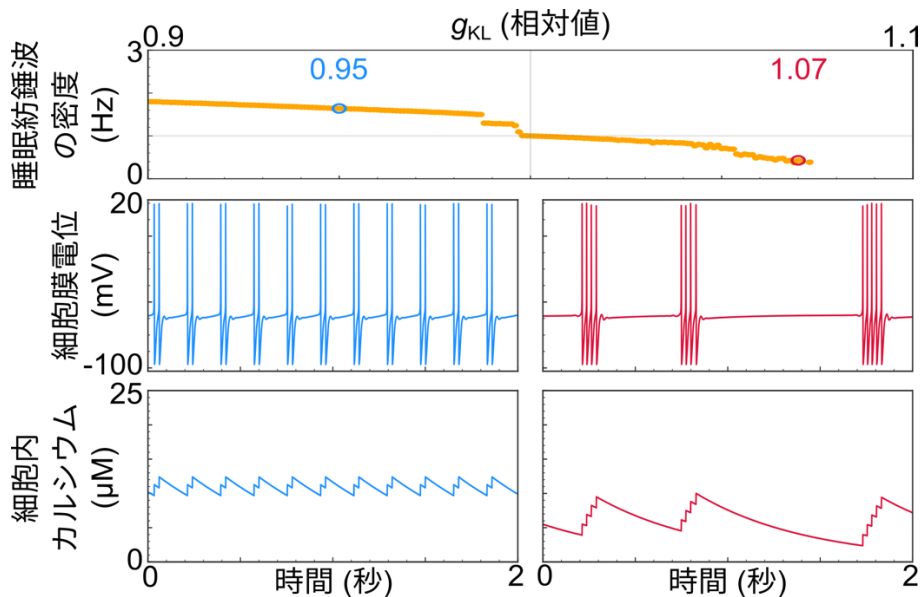


図4 細胞膜を通過する電流が睡眠紡錘波発火パターンの密度と細胞内カルシウム濃度を制御する

リークカリウムチャンネルを通過する電流を変化させると、睡眠紡錘波発火パターンの密度および細胞内カルシウム濃度が変化することを示した例。静止膜電位付近で細胞内外の電流のバランスを変化させると同様の現象が観測される。

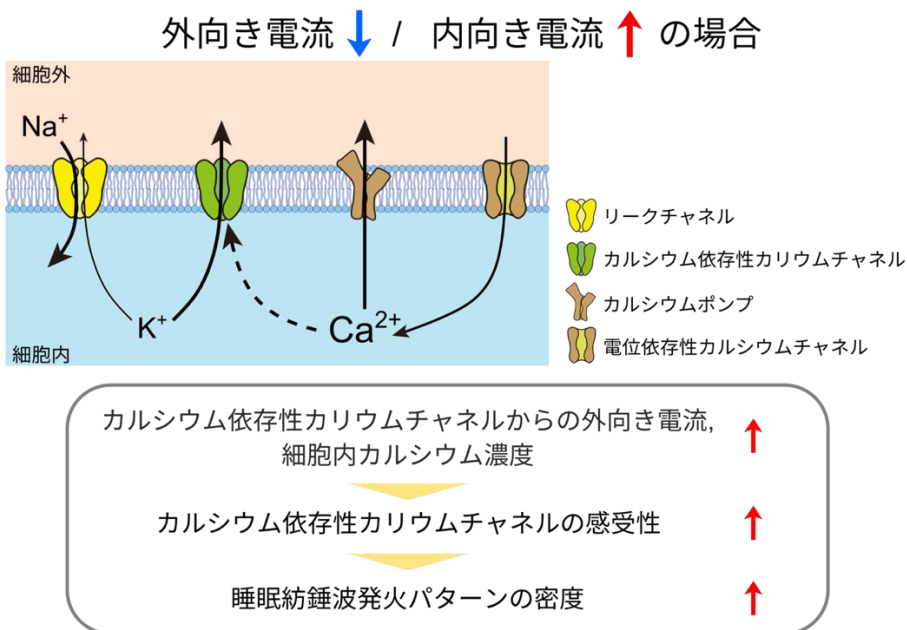


図5 細胞膜を通過する内向き・外向き電流と睡眠紡錘波発火パターンの関係 (外向き電流が減少または内向き電流が増加する場合)

細胞膜を通過する内向き・外向き電流のバランスは、カルシウム依存性カリウムチャンネルを通過するカリウム電流、およびカルシウム依存性カリウムチャンネルの感受性の変化を介して、睡眠紡錘波発火パターンの密度と細胞内カルシウム濃度を制御する。