

数式で表された生命：システム生物学からのアプローチ



研究ノート

土居伸二*

Life Expressed by Mathematical Formulae: An Approach from Systems Biology

Key Words: Hodgkin-Huxley equation, neural coding, heart, pancreas

1. はじめに

生体は、分子のレベルから細胞・臓器にいたるまで、莫大な数の構成要素が階層的に絡み合った大規模自律分散システムである。生命現象の基本原則を明らかにし、医学的・工学的な応用を図るには、生体を構成する部品の機能を明らかにするだけでなく、一つのシステムとしてどのように働くかを明らかにするシステム論の手法が不可欠である。生体をシステムとして捉え、そこでの情報処理や制御の仕組みを明らかにしようという研究は、ウィナーのサイバネティクスを例に挙げるまでもなく新しいものではないが、近年、システムバイオロジーという名前の下に、再び大きな注目を集めている。本稿では、我々がこれまで行ってきたシステムバイオロジーに関する研究を、特に神経系などの電気生理に関するものを中心に紹介する。

2. 唯一の定量的生命現象モデル：
Hodgkin-Huxley 微分方程式

システムバイオロジーに関する研究は、これまで数理生物学・理論生物物理学の枠組みの下で行われてきた。生命現象をシステム論的・数理的に研究するためには、何らかのモデルが必要であるが、生物

学で用いられるモデルは、生命現象を定性的に模倣したもので、ほとんど隠喩としての意味しか持たない。その中で唯一、Hodgkin-Huxley(以下HHと略)型の微分方程式は、生命現象を定量的に表現することのできる優れた現象論的モデルである。

ノーベル賞を取った微分方程式として知られるHH方程式は、当初ヤリイカの巨大な神経線維を伝播する電気信号(活動電位またはスパイク)を再現するモデルとして提案された。HH方程式のすばらしい点は、それが生命現象を定量的に再現・予測することのできる初めてのモデルであるというだけでなく、このモデルを構築する方法論が、ヤリイカの神経線維だけでなく、他の神経細胞、心筋、膵臓の細胞など、様々な細胞のモデル化に適用できることである。これらのモデルは、細胞ごとに方程式の変数の数や具体的な関数形は異なるものの、同一の構造を持つため、総称してHH型の方程式と呼ばれる。

近年、生物学の研究において、*in vivo*(生体内で)や*in vitro*(試験管内で)の実験だけでなく、*in silico*(シリコン基板上で、計算機上で)の実験の重要性が高まっているが、HH型の微分方程式は、*in silico*の研究を進める上で、間違いなく中心的存在となると考えられる。

一般に、HH型の微分方程式は次の型式を持つ：

$$C \frac{dv}{dt} = G(v, \{x_i\}) + I_{\text{ext}} \quad (1a)$$

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{1}{\tau_{x_i}(v)} (x_i^\infty(v) - x_i), \quad i=1, \dots, N \quad (1b)$$

$$G(v, \{x_i\}) = \sum_j I_j(v, \{x_i\}) \quad (1c)$$

生物の細胞の内と外は、いわゆる脂質二重膜によって隔てられており、膜には蛋白質でできたイオンチャネルと呼ばれる穴があいている。HH型方程式(1)の変数 v は、細胞膜内外の電位差(膜電位)を表す。



* Shinji DOI
1960年3月生
1984年3月京都大学理学部卒業、
1989年3月大阪大学大学院基礎工学
研究科物理系専攻生物工学分野博士
後期課程修了
現在、大阪大学大学院工学研究科・
電気工学専攻、助教授、工学博士、
非線形システム工学・生体システム
工学
TEL 06-6879-7694
FAX 06-6879-7263
E-Mail doi@pwr.eng.osaka-u.
ac.jp

イオンチャネルは、膜電位に応じて開閉を調節し、式(1a)右辺の G の項は各イオンチャネルを流れるイオン電流 I_j の総和を表す。 C は細胞膜の容量を表し、式(1a)の左辺は容量性の電流である。 I_{ext} は、細胞に外部から注入される電流を表し、従って式(1a)は単なる電流保存の式である。イオンチャネルの電圧-電流特性は動的に変化し、式(1)の変数 x_i は、これらの動特性を表現するための変数である。イオンチャネルはイオン選択性を持ち、例えば、 Na^+ 、 K^+ を通すものは、それぞれ Na^+ 、 K^+ チャネルと呼ばれる。ただし、同じ K^+ を通すチャネルでも、その電圧-電流特性に応じて様々であり、現在知られている K^+ チャネルだけでもその種類は百を超える。つまり、一口にHH型方程式といっても、関与するイオンの種類やイオンチャネルの種類によって、HH型方程式(1)の次元 N や具体的関数形は多岐にわたる。

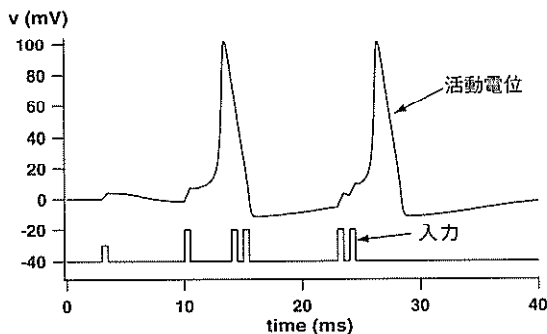


図1 神経細胞の活動電位波形

3. 脳の情報符号化方式：テンポラルコーディング

HH型方程式の例として、神経細胞のHH方程式を用いた神経コーディング(神経細胞における情報符号化・情報変換特性)に関する研究を紹介する。神経細胞(ニューロン)に図1に示したようなパルス電流を注入すると、活動電位(スパイク)を出力する。図から分かるように、入力パルスが十分大きい場合、スパイクが出力されるが、小さい場合には出力されない。つまり、神経細胞は閾値素子として働くように見える。神経細胞のもう一つの特性として不応性がある。図で3,4番目の入力パルスは、2番目のパルスと同じ大きさであるにも関わらず、神経細胞は活動電位を発生しない。神経細胞は、活動電位を発生した後、入力に反応しない不応期を持つ。このとき、横軸の時間スケールに注目してほしい。不応期は2,3msの長さを持つので、神経細胞はそれより短

い時間間隔では反応できないことになる。動作周波数としては、高々数百Hzであり、極めてゆっくりとしか動作しない。

極めて遅い神経素子を用いて、脳はどのように計算を実行しているのであろうか?このような疑問から、脳の並列計算の可能性が疑われ、それを工学的に応用したものが人工神経回路網(ニューラルネットワーク)である。ここで注意してほしいのは、人工神経回路網における計算は、脳・神経系での情報は、発火率(単位時間当たりのスパイク密度)によって表現され(発火率コーディング)、神経細胞間のシナプス結合強度の変化によって学習が行われるという仮説に基づいている点である。先に神経細胞の動作周波数は高々数百Hzであると述べたが、もし、情報が発火率によって符号化されているとすると、その動作速度はさらに数倍から数十倍遅くなってしまふ。これでは、いくら並列計算を行っても、人間の脳の高度な計算機能を実現できるとは考え難い。

そこで、発火率コーディングではなく、1個1個のスパイクやその時間パターンによって情報が表現されている(テンポラルコーディング)と考え、単一神経細胞の非線形動力学やその情報変換特性を詳細に解析し、単一の神経細胞において何らかの計算が成されている(単一ニューロン計算)可能性を理論的に探ってきた^[1-3]。ごく最近、実験的にも、神経細胞間のシナプス結合強度の変化だけでなく、単一ニューロン内の非線形動力学の変化によって記憶が行われている可能性が示唆され、テンポラルコーディングや単一ニューロン計算に関する研究の重要性が高まっている。

4. 心臓心室細動による突然死を如何に防ぐか

HH型方程式は、神経細胞だけでなく心臓の心筋細胞の興奮性も表現することができる。図2に心室筋の発生する活動電位波形を示した。神経細胞の発生するそれとは、時間スケールと波形共に異なるものとなっている。心臓は筋肉細胞の集まりであり、それらは電気刺激を受けると収縮するという性質を持つ。心臓ペースメーカー細胞から発せられる電気信号が左右心房や心室に決まった順番で伝播することで、心臓が血液ポンプとしての機能を果たすが、この秩序が乱れると不整脈や細動(心停止)に至る。心臓心筋細胞のHH型方程式に基づく仮想心臓を計算機上に構築することで、心停止に至る非線形動力学

やそれを正常な動作に戻す制御法に関する研究を行ってきた[4,5].

近年、心疾患の中でも、心血管の閉塞などの静的な病変だけでなく、心臓組織は正常でも、ある特定のタイミングで何らかの刺激が心臓に加えられることにより心停止が生じるDynamic diseaseという考え方に注目が集まっている。このような病因の解明や治療法の開発には、計算機上に構築されたバーチャルハートを用いた研究は不可欠である。

5. 膵臓の電気生理から糖尿病の克服へ

膵臓のランゲルハンス島(膵島)にある β 細胞はインスリンを分泌し血糖値の調節を行っている。 β 細胞は、図3に示したような、神経細胞とも心筋細胞とも異なる特徴的な電気信号を発生し、このバースト振動と呼ばれる状態がインスリン分泌に密接な関係を持っている。現在、 β 細胞を中心として膵島のシミュレータを構築し、その血糖(グルコース)に対する応答の詳細な解析を行っている[6]。今後は、 β 細胞内におけるインスリン遺伝子の発現機能、糖代謝系も含めたシミュレータへと発展させることで、糖尿病治療に貢献できる総合的なシステムを構築する予定である。

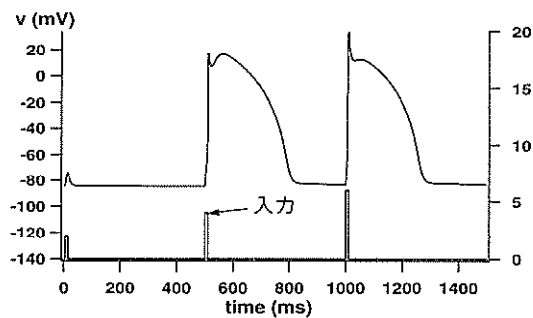


図2 心臓心室筋細胞の活動電位波形

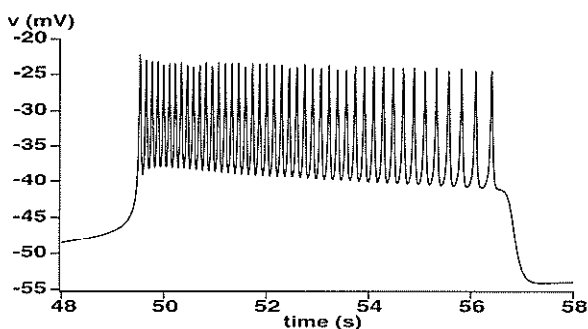


図3 膵臓 β 細胞の活動電位波形

6. おわりに

本稿では、Hodgkin-Huxley(HH)型方程式を用いたシステム生物学に関する研究の一端を駆け足で紹介した。HH型方程式は、神経細胞、心筋細胞、膵臓細胞を初めとして、数多くの細胞の電気現象を精密に再現することのできる優れた数式モデルであり、今後のシステムバイオロジー研究の展開において核を成すと考えられる。しかし、神経細胞一つを取っても、その種類は多様であり、対応するHH型方程式も様々である。これらの多様性を考慮したバーチャルな脳、心臓、膵臓を計算機上に構築し、近い将来に生命の神秘の一端でも拝めればと願っている。

参考文献

- [1] S.Do, J.Inoue, S.Sato, and C.E.Smith, Bifurcation analysis of neuronal excitability and oscillations, In : R.Poznanski(ed.) *Modeling in the neurosciences : from ionic channels to neural networks*, Harwood Academic Publishers, Chapter 16, 443-473(1999).
- [2] S.Do and S.Kumagai, Nonlinear dynamics of small-scale biophysical neural networks, In : R.Poznanski (ed.), *Biophysical Neural Networks : Foundations of integrative neuroscience*, Chapter 10, 261-301, Mary Ann Liebert, Inc. (2001).
- [3] S.Do, S.Nabetani, and S.Kumagai, Complex nonlinear dynamics of the Hodgkin-Huxley equations induced by time scale changes, *Biol. Cybern.* 85, 51-64(2001).
- [4] 土居伸二, 鍋谷修平, 熊谷貞俊 : 神経細胞のHodgkin-Huxley方程式から心臓Purkinje線維のNoble方程式へ, *ME学会誌BME* 12(5), 21-28(1998).
- [5] 中沢一雄, 鈴木亨, 難波経豊, 芦原貴司, 土居伸二, 永田啓, 稲田紘, 鈴木良次 : Spiral Wave理論による異常な心臓興奮伝播の可視化—非線形心筋モデルを用いた頻脈性不整脈の数値解析的研究—, *日経サイエンス*, 29(10), A6-A7(1999).
- [6] 宮本新也, 土居伸二, 熊谷貞俊 : β 細胞塊のグルコースに対する応答について, 電子情報通信学会総合大会発表予定(2003).