

神経シグナル伝達の物理化学モデリング

Physical and biochemical modeling in neural signal transduction

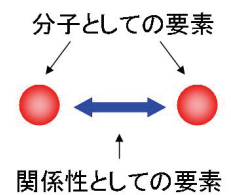
石井 信

Shin Ishii

(奈良先端科学技術大学院大学)

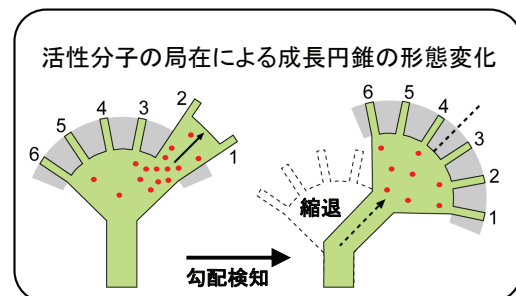
e-mail: ishii@is.naist.jp

生命科学は生物現象を理解することを目的とするが、そもそも「生物現象を理解する」とはどういうことなのだろうか？生命体に限らずほとんどの自然は多くの要素から構成され、近代科学は各要素の解明に力を注いできた。生物学においても、生物を理解するために要素(タンパク質や遺伝子など)の解明を行ってきた。しかし、複雑でありながら精密な規則性を持ち合わせる生物現象を見るにつけ、要素間の関係性を明らかにしなければ、多くの現象の説明が不十分であることに気付かされる。つまり、具体的な存在である分子のみに注目するのではなく、分子間の相互作用をも要素として捉えることで、分子集団のシステムティックな動き、およびそこに内在する原理を知る必要がある。特に、分子の要素に関する情報量が増大している近年は、そのような分子間システムに関する研究の必要性が高まっている。それこそが「生物を理解する」ことにつながると考えられるからである。

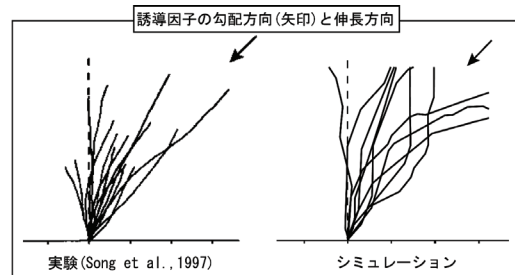


神経系における細胞レベルの生物現象は多くの知見がある。神経が情報伝達の際に発生させる活動電位は古くから知られており、その発生メカニズムも Hodgkin と Huxley によって提唱された。彼等の研究が神経現象をシステムとして捉えて成功した最初の研究であろう。彼等の研究から 50 年以上経過した現在は、様々な分子に関する知見が得られており、それらを計算論的に扱うことで脳・神経系のシステムを理解しようとする試みがなされている。例えば欧州では、神経システムの理解を目的として計算論的神経科学の短期コースが毎年開催されている。国内においても Okinawa Computational Neuroscience Course (主催：沖縄科学技術研究基盤整備機構、奈良先端科学技術大学院大学、日本神経回路学会)が開催され、多くの反響を呼んだ。このコースで印象的であったのは、生命システムを理解する方法論においても多くの進歩があるということである。その一端を紹介させて頂くと、生化学反応を記述する微分方程式による力学系シミュレーションのみならず、分子数の少ない状況における確率シミュレーションに関する話題や、空間による分子拡散を導入したシミュレータなどが紹介された。また、計算機能力の発展により、多くの神経群から成る大脳皮質の局所回路(カラム)の応答特性を、神経形態を含めて詳細に再構成した研究なども紹介された。このように、神経現象を理解するための方法論が次々と展開されているのが現在の潮流である。

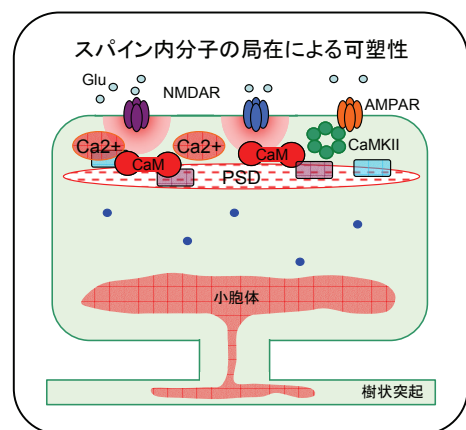
我々の研究室においても、生化学反応の枠を超えた物理系と生化学系の現象を融合させた研究を行っている。特に注目しているのは、神経軸索末端の成長円錐の形態変化とその機能、そして、軸索が伸長した後に形成する神経間シナプス結合の伝達効率に関する研究である。



神経軸索末端の成長円錐は、外部誘導因子の濃度勾配を検知する能力を持つことが知られている。この能力は、成長円錐の大きさに対し左右の差が数%程度の勾配でも検知できるほどであり、そのような精緻な計算をいかなる分子間相互作用が行っているのかが議論されてきた。我々は、上流シグナルから細胞骨格形成に至る経路の中で、ハブのような役割を担う Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の相互作用に注目することで、その非線形応答特性と細胞骨格分子の空間的分布の変化を用いたモデルを提唱し、これらの基本機能の組み合わせが濃度勾配検知を実現している可能性を示した(*Biophys. J.*, 2005)。この研究では、局所的な非線形応答は生化学反応方程式によって記述しているが、細胞骨格分子の分布については拡散過程、および骨格形成による方向転換過程を仮定しており、細胞機能はこうした物理過程を含んで記述する必要があると考えている。細胞の形態を制御する分子に関する実験においても、形態そのものが変わっても、細胞サイズそのものについては変化がないことが多い。これは、細胞骨格の量が細胞のサイズを決めており、形態の種類については別の制御で行っている間接的な証拠と言える。



また、神経シナプス可塑性における研究では、カルシウムシグナルの空間局在性の重要性を示した。シナプス後細胞のスパインにおいて、 Ca^{2+} 刺激があると、 Ca^{2+} 結合型カルモデュリンの濃度が上昇する。従来のモデルでは、十分な濃度上昇が得られなかったが、スパイン内部の分子局在を導入したモデルで定量的な説明が付くことを示した(*Mol. Sys. Biol.*, 2005)。また、 Ca^{2+} 電流の時間的形状が可塑性に影響を与える可能性も示している。これは、神経の応答は、定常な刺激だけではなく、時間的な多様性に対して別々の応答を示すことを意味する。



以上の研究の意義は、現在の実験技術では観測不可能な局所領域、すなわち拡散過程が規定する場における分子の挙動をシミュレーションによって予測したこと、そして、そのような場では、分子間反応だけでカバーしきれない物理的な現象が存在する可能性を理論的に示したことと考えている。複雑系である生物システム内では、我々の思いもよらない方法を使って分子同士が情報交換を行っている可能性がある。今後、様々な方法論を駆使して、これらを解明することが重要になってくると思われる。

Reference

- [1] Sakumura, Y., Tsukada, Y., Yamamoto, N., and Ishii, S. (2005) *Biophysical Journal*, **89**, pp.812-822.
- [2] Honda, N., Sakumura, Y., and Ishii, S. (2005) *Molecular Systems Biology*, doi:10.1038/msb4100035.