

機関番号：13302

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20560352

研究課題名（和文）

振動子ネットワークによる SCN ニューロンのモデル化とその概日リズムへの応用

研究課題名（英文）

Oscillator network modeling of SCN neurons and its application to circadian rhythm

研究代表者

徳田 功 (TOKUDA ISAO)

北陸先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：00261389

研究成果の概要（和文）：

視交叉上核(SCN)におけるニューロン群のネットワークモデルを生理実験に基づいて忠実に構築し、数値解析を行うことにより、哺乳類のサーカディアンリズムの動的メカニズムの理解を目指した。ラットSCNスライス計測データからニューロン間の結合構造を推定し、ネットワークモデルを構築して解析を行ったところ、スライスデータで観測される位相波を再現することが出来た。ニューロン間に位相差を生じる位相波は時差ボケ機構などにおいて重要な役割を果たしていると考えられる。また、概日リズム制御を目標に、電気化学振動子の結合系に対して遅延フィードバックを適用し、クラスター状態の制御が可能であることを確認した。さらには、植物遺伝子発現データの位相応答特性の計測結果に基づいて、特異点摂動から同期状態の制御を試みた。

研究成果の概要（英文）：

Towards comprehensive understanding of mammalian circadian rhythm, this project attempts to construct a mathematical model of neuronal network in the suprachiasmatic nucleus (SCN) using the recording data from physiological experiment. From the recording data of a rat SCN slice, network topology of the SCN neurons was estimated. The estimated network model was capable of reproducing the phase wave propagation, which is widely observed in the experiment. The phase wave is considered to play an important role for resolving the jet-lag problem. Next, as a preliminary experiment to control the circadian rhythm, delayed feedback technique was applied to a network of electrochemical oscillators to control the cluster states. Moreover, light pulse was injected to a plant leaf to desynchronize and resynchronize the plant circadian system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・通信・ネットワーク工学

キーワード：概日リズム，結合振動子，時系列解析

1. 研究開始当初の背景
哺乳類のサーカディアンリズムは、脳内の

「視交叉上核 (Suprachiasmatic Nucleus, SCN)」と呼ばれる中枢組織が制御しており、

この組織は時計細胞と呼ばれる SCN ニューロンが数万個集まったものであることが知られている。時計細胞はリミットサイクル振動子の特徴を有することから、視交差上核の仕組みを理解するには、これらの振動子の集団ダイナミクスを解析し、同期構造を詳細に調べる必要がある。哺乳類の概日リズムの解明には、結合振動子に関する以下の点に関する考慮が必要不可欠である。

- I. SCN スライスから計測される遺伝子発現データの定量的解析とその特徴付け。
- II. SCN 計測データからのニューロンモデルの抽出とネットワーク構造の逆推定。
- III. SCN の複雑ネットワーク構造が概日リズムの同期現象に与える影響の検討。

研究開始時において、(I) については、計測データが蓄積されつつある一方でその特徴解析は進んでいなかった。(II) では、結合関数の推定について、単一振動子に対する摂動法や、二振動子の場合に関する方法が存在していたが、大規模なネットワークに関してはほとんど手つかずの状態であった。また、ネットワークの詳細構造の推定については研究が始まった段階であった。(III) については、大域結合やランダム結合を仮定したモデルに関しては同期の安定性解析が行われていたが、計測データから推定された生理構造を反映した結合モデルについては十分な知見が得られていなかった。SCN の制御により、睡眠リズムを統制する技術についても議論の始まった段階であった。

2. 研究の目的

本研究は、結合非線形振動子のネットワークダイナミクス理論を SCN ニューロンのモデル化へ応用し、ネットワーク構造および結合関数を計測データから逆推定した詳細なモデルを構築することによって、サーカディアンリズムを解明することを目的とする。計測データとしては、ルシフェラーゼ発光計測による植物遺伝子の発現データおよび、ラットの培養 SCN スライスデータに対する光学計測データを扱う。これによって、従来までは不可能とされてきた、時計遺伝子結合系における動的情報処理機構の解明と、医療への応用の道を切り拓くためのフレームワークを構築することが眼目となる。具体的には、以下の課題解決を通じて、上記の目的を達成する。

- A) 時系列信号からの位相方程式抽出とネットワーク構造推定による、生理実験を忠実に再現した概日リズムの数理モデル構築
- B) 複雑ネットワーク構造が時計遺伝子の同期特性に与える効果と実データより推定されたネットワーク構造に対する検証

- C) 位相方程式に基づく概日リズムの数理モデルを構築し、その同期解析を行なう。また、本手法を脳神経系の実データ、具体的には、ルシフェラーゼ発光計測による植物遺伝子の発現パターンとラットの培養 SCN スライスの光学計測データに応用する。

3. 研究の方法

- (1) SCN スライス計測データの定量解析：時計遺伝子 *per2* のプロモータにルシフェラーゼ遺伝子を導入した遺伝子組換えラットの SCN スライスで計測された生理実験データを詳細に定量解析し、時計遺伝子発現の時空間構造の特徴付けを行う。
- (2) リミットサイクル振動子の弱結合ネットワークからの位相方程式抽出法の開発：多数のリミットサイクル振動子が空間的に非一様に結合したネットワークに対して、各振動子の状態変化が時系列信号として同時計測される時、システムを記述する位相方程式を時系列データから逆推定する手法を開発する。さらに、ネットワークのトポロジーを記述する結合行列を推定する。同期を破壊する摂動を導入することにより、非同期データのみならず、同期領域のデータにも適用可能とし、ノイズやカオスを含む場合にも拡張する。電気化学システムから測定される実データに対して試験応用する。
- (3) 生命リズムの位相モデルの構築とその解析：位相方程式の推定法を、ラット培養 SCN スライス発光計測データに対して適用し、位相方程式を用いる上で最も重要な自然周波数および結合関数を推定する。また、結合行列の推定を同時に行ない、哺乳類の視交差上核の構造を予測して、解剖学的な知見に参照することにより、推定結果の妥当性を検証する。次に、日周期への周波数同期能力およびそのロバスト性を調べ、サーカディアンリズムモデルとしての妥当性を検証する。これによって、個々の SCN ニューロンの応答特性とそのネットワーク構造について、同期を引き起こすために重要な要素を明確にする。
- (4) 植物遺伝子の定量解析：ルシフェラーゼ発光技術に基づいて植物遺伝子の概日リズムを計測し、植物の位相応答特性の解析を行う。応答特性に基づいて光パルス入力を行い、同期および脱同期の制御を試みる。
- (5) 振動子系の制御：生命リズム系の同期制御を目指して、結合振動子のクラスター制御を行う。特に振動子がカオス的で

複雑なリズムを持つ場合に、システムを少数クラスターに引き込み、また脱同期させるようなフィードバック制御を行う。

4. 研究成果

- (1) SCN スライスの遺伝子発現計測実験：時計遺伝子 *per2* のプロモータにルシフェラーゼ遺伝子を導入した遺伝子組換えラットの SCN スライスにおける位相ダイナミクスを詳細に解析した。その結果、背内側部から腹外側部へ伝播する位相波を高解像度で観察することに成功した。また、使用した SCN スライスは細胞 10 個程度の厚みをもっているが、位相波の伝播様式を議論する場合、その厚みを考慮する必要があることが分かった。

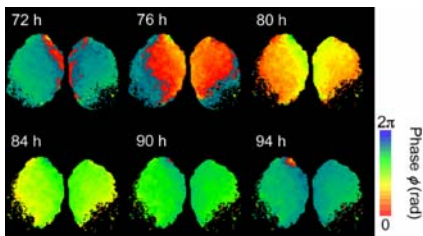


図 1: 遺伝子組み換えラットの SCN スライスで観測された位相波。

- (2) 振動子ネットワークからの位相方程式抽出法の開発：多数の SCN ニューロンが空間的に非一様に結合したネットワークに対して、システムを記述する位相方程式を時系列データから逆推定する手法を開発した。特に、摂動を導入して同期を破壊することにより、同期領域のデータにも適用可能となるように拡張し、振動子がカオスによって揺らぐ場合でも、同期領域の予測が可能であることを示した。また、結合行列の推定も行い、振動子群が 10 個程度の場合まで信頼の高い結果が得られることが分かった。手法の有効性はシミュレーションデータおよび電気回路、電気化学の実験データへ適用することにより確認した。
- (3) ラット SCN スライス計測データで観測される位相波のモデル化：時計遺伝子 *per2* のプロモータにルシフェラーゼ遺伝子を導入した遺伝子組換えラットの SCN スライス計測データに対して、数理モデルを構築した。局所結合を持つ位相方程式を用いて、結合強度と欠損率を計測データに合うように設定したところ、結合強度が同期に必要な強度の 2 倍から 3 倍の大きさであることが分かっ

た。さらに、計測データに偏相関解析を適用することにより、SCN 細胞間の直接および間接結合の判定を行い、これによってネットワークのトポロジーを記述する結合行列の推定を行った。推定結果に基づいて、Goodwin 振動子が空間的に非一様に結合したモデルを構築し、シミュレーションを行ったところ、実験データで観測される位相波を再現するには結合構造だけでは不十分であり、ニューロンの自然周波数の分布についても適当な仮定が必要であることが分かり、有用な知見が得られた。

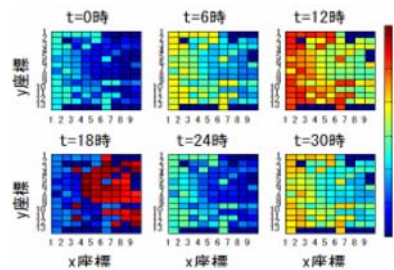


図 2: 数理モデルによる位相波のシミュレーション結果。

- (4) 植物遺伝子発現データの位相応答特性の計測：光インパルス入力による植物概日リズムの位相制御を試み、特異点摂動による脱同期の効果があることをルシフェラーゼ発光計測で確認した。同時に脱同期から同期を引き起すような制御も試み植物工場において有用な技術になりうることを確認した。
- (5) 電気化学振動子の遅延フィードバック制御：概日リズムの制御に向けて、電気化学振動子の結合系において遅延フィードバックによるクラスター状態の制御を行った。特に、位相方程式による安定性理論を適用することによって、カオス状態においても振動子を脱同期状態、1 クラスター、2 クラスター状態に導くことが可能であることを実験において実際に示すことができた。

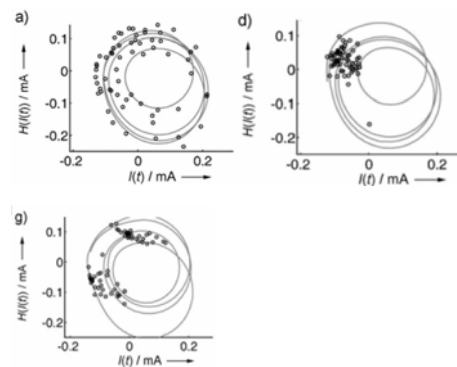


図 3: 64 個の電気化学振動子の制御実験。脱同期状態(上段左)から 1 クラスター(上段右)、2 クラスター(下段)へ遷移した様子。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① T. Tokuda, M. Zemke, M. Kob, H. Herzel, "Biomechanical modeling of register transitions and the role of vocal tract resonators," *Journal of the Acoustical Society of America*, Vol. 127, pp. 1528-1536, 2010, 査読有
- ② I. Tokuda, A. Wagemakers, M. A. F. Sanjuan, "Predicting the synchronization of a network of electronic repressilators," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 20, pp. 1751-1760, 2010, 査読有
- ③ T. Tokuda, C. Han, K. Aihara, M. Kawato, N. Schweighofer, "Role of chaotic resonance in cerebellar learning," *Neural Networks*, Vol. 23, pp. 836-842, 2010, 査読有
- ④ 今川 博, 榊原 健一, 徳田功, 大塚 満美子, 田山 二郎, 「立体内視鏡とハイスピードカメラによる声門面積関数の計測」, *音声研究*, Vol. 14, No. 2, pp. 37-44, 2010, 査読有
- ⑤ 加藤 秀行, 池口 徹 「STDP 学習により形成されるニューラルネットワークの複雑構造解析」*電子情報通信学会論文誌 A*, J92, 94-104, 2009, 査読有
- ⑥ Y. Kobayashi, H. Kori, "Design principle of multi-cluster and desynchronized states in oscillatory media via nonlinear global feedback," *New Journal Physics*, 11, 033018, 2009, 査読有
- ⑦ T. Harada, T. Yokogawa, T. Miyaguchi, H. Kori, "Singular behavior of slow dynamics of single excitable cells," *Biophysics Journal*, 96, 255-267, 2009, 査読有
- ⑧ T. Tokuda, D. Syamal J. Kurths, "Detecting anomalous phase synchronization from time series," *Chaos*, 18, 023134, 2008, 査読有
- ⑨ H. Fukuda, Y. Uchida, N. Nakamichi, "Effect of a dark pulse under continuous red light on the arabidopsis thaliana circadian rhythm," *Environment Control in Biology*, 46, 123-128, 2008, 査読有
- ⑩ I. Tokuda, J. Kurths, I. Z. Kiss, J. L. Hudson, "Predicting phase synchronization of non-phase-coherent chaos,"

Europhysics Letters, 83, 50003, 2008, 査読有

- ⑪ Y. Kawamura, H. Nakao, K. Arai, H. Kori, Y. Kuramoto, "Collective phase sensitivity," *Physical Review Letters*, 101, 024101, 2008, 査読有
- ⑫ H. Kori, C. G. Rusin, I. Z. Kiss, J. L. Hudson, "Synchronization Engineering: Theoretical Framework and Application to Dynamical Clustering," *Chaos*, 18, 026111, 2008, 査読有

[学会発表] (計 3 件)

- ① 山本雄貴, 徳田功, 福田弘和, 早坂直人, 「視交叉上核におけるネットワークダイナミクスのモデル化」*電子情報通信学会 2011 年総合大会*, 2011. 3. 14, 東京都市大学
- ② H. Fukuda, "Spiral waves in two-dimensional circadian oscillator networks in plant leaf," *Gordon Research Conference on Oscillations and Dynamic Instabilities In Chemical Systems*, 2010. 7. 4, Lucca, Italy
- ③ I. Tokuda, "Extracting phase dynamics from nonstationary data," *Conference on Dynamics in Systems Biology*, 2009. 9. 15, Aberdeen, UK

[図書] (計 1 件)

アルカディ・ピコフスキー、ミハエル・ローゼンブラム、ユルゲン・クルツ(著)、徳田功(訳)「同期理論の基礎と応用」丸善、2009 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳田 功 (TOKUDA ISAO)

北陸先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：00261389

(2) 研究分担者

福田 弘和 (UKUA HIROKAZU)

大阪府立大学・生命環境科学研究科・助教
研究者番号：90405358

(3)連携研究者

池口 徹 (IKEGUCHI TOHRU)

埼玉大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：30222863

(4)連携研究者

郡 宏 (KORI HIROSHI)

お茶の水女子大学・お茶大アカデミックプロ
ダクション・特任助教

研究者番号：80435974