

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20514

研究課題名（和文）Mathematical model for quantitatively analysis the pathophysiological characteristics of mouse photoreceptor cell

研究課題名（英文）Mathematical model for quantitatively analysis the pathophysiological characteristics of mouse photoreceptor cell

研究代表者

Muangkram Yuttamol (Muangkram, Yuttamol)

立命館大学・立命館グローバル・イノベーション研究機構（BKC）・研究員

研究者番号：90962473

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000 円

研究成果の概要（和文）：私たちの研究は、網膜の最初のニューロンである視細胞におけるいくつかのイオン電流の電気生理学的特性とそれらのエネルギー消費の推定値を明らかにした。シミュレーションの結果、視細胞が光にさらされるとエネルギー消費が大幅に減少することが示された。これは過分極活性化チャネルの活動の増加によるものであり、視細胞の機能に新たな洞察を提供する。これらの発見は、生理的および病態生理学的条件下での視細胞の電気生理学的活動の理解を深め、この分野のさらなる研究に貴重な情報を提供した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちの結果は、暗所および明所条件下での視細胞機能の理解を促進する。これにより、他の研究者は視細胞の電気生理学的機能をより深く理解することができ、網膜疾患の予防やこれらの疾患に対する治療戦略の開発に役立つ可能性がある。さらに、この研究から得られた知見は、視覚科学および眼科学の進展に貢献し、最終的には患者の治療成績を向上させることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Our study has revealed the electrophysiological characteristics of several ionic currents in photoreceptor cells, the first neurons of the retina, along with estimations of their energy consumption. The simulation results indicate that energy consumption significantly decreases when photoreceptors are exposed to light. This is due to an increase in the activity of hyperpolarization-activated channels, offering new insights into photoreceptor functions. These findings enhance the understanding of electrophysiological activity in photoreceptors under both physiological and pathophysiological conditions, providing valuable information for further research in this field.

研究分野：Neurophysiology sensory function

キーワード：ionic current model ion channels ion homeostasis mathematical model simulation model electrophysiology

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1 . 研究開始当初の背景

Disruption in the ion homeostasis of photoreceptors can lead to their degeneration and cell death, contributing to various retinal disorders such as retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, and retinal detachment. However, the detailed mechanisms remain elusive. Mathematical models have offered extensive insights into complex biophysiological phenomena and are widely used to describe clinical and experimental studies. Several conductance-based models of rod photoreceptors have effectively described the changes in electrical properties, ionic currents, and light-sensitive currents in response to light in lower vertebrate photoreceptors. Nevertheless, the changes in intracellular ion concentrations, which are crucial for evaluating the driving force of each ionic current and estimating the energy expenditure through Na^+/K^+ and plasma membrane Ca^{2+} ATPase pumps, have not been thoroughly detailed. Additionally, electrophysiological and morphological differences exist between rod photoreceptors of lower vertebrates and mammals.

2 . 研究の目的

In this preliminary study, our goal was to clarify the factors contributing to ATP consumption in mouse rod photoreceptors under both dark and light conditions. We developed a new mathematical model by integrating formulas for ionic current activities with a phototransduction model to estimate the energy expenditure of each ionic current. The proposed model aims to enhance our understanding of the critical physiological mechanisms that allow photoreceptors to maintain ion homeostasis in response to light and darkness.

3 . 研究の方法

The proposed model includes various ion channels, ion pumps, exchangers, and transporters identified through a gene expression database, which incorporates available electrophysiological recording of each specific gene (Fig. 1). We introduced mathematical formulas for ionic current activities combined with a phototransduction model. Changes in ionic currents due to alterations in ion concentration were newly defined using the classical Goldman-Hodgkin-Katz constant field and Nernst equations, which are widely used to explain cell membrane electrophysiological phenomena.

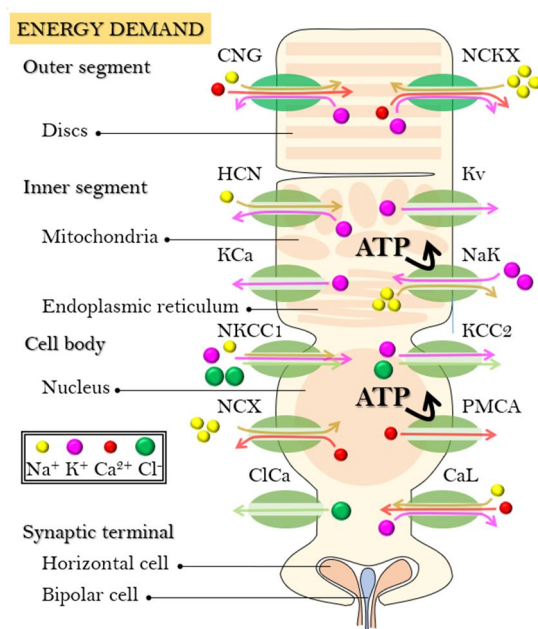


Fig. 1 Energy demand in rod photoreceptors for maintaining ion homeostasis through Na^+/K^+ and plasma membrane Ca^{2+} ATPase pumps.

4 . 研究成果

The simulation results elucidate the electrophysiological characteristics (Fig. 2) and provide estimations of energy metabolism in photoreceptors under physiological conditions, both in darkness and light.

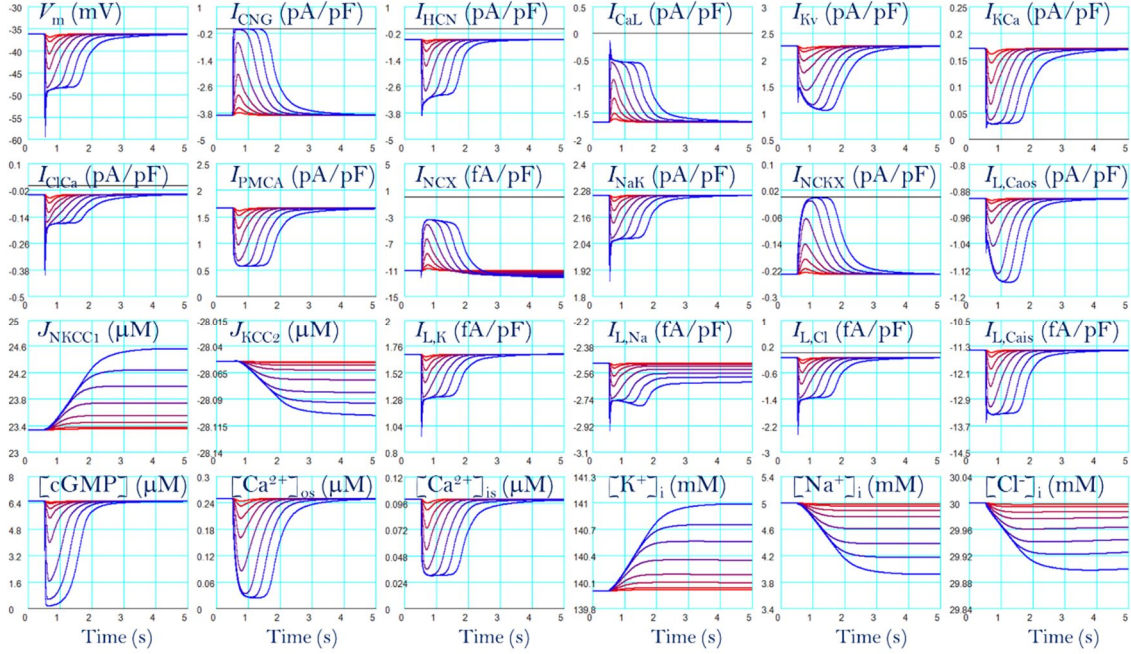


Fig. 2 Electrophysiological characteristics of membrane potential and ionic currents. Simulation results of a photoreceptor in response to light were performed at various light flash intensities: 1.7, 4.8, 15.2, 39.4, 125, 444, 1406, and 4630 photons $\mu\text{m}^{-2} \text{s}^{-1}$, ranging from red to blue with a color gradient. The response commenced at 0.5 s, and the stimuli lasted 20 ms. The membrane capacitance is 3.6 pF.

The majority of energy is expended on maintaining ion homeostasis under both dark and light conditions, primarily through the activity of Na^+/K^+ and plasma membrane Ca^{2+} ATPase pumps (Fig. 3).

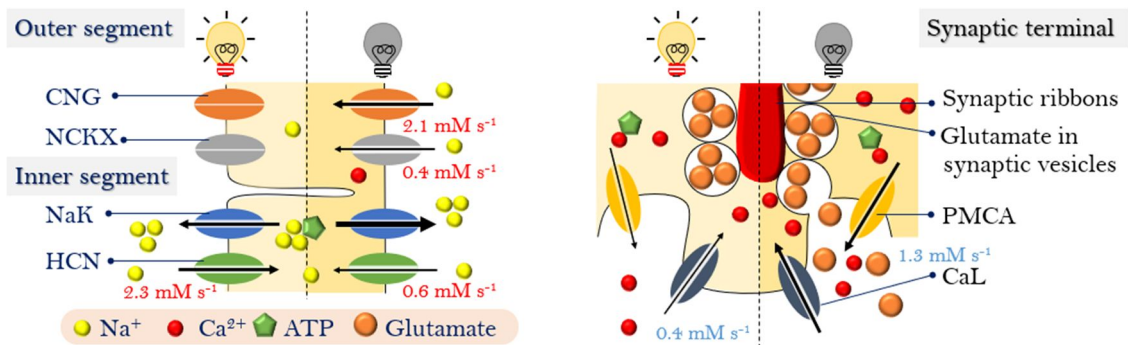


Fig. 3 Maintaining Na^+ and Ca^{2+} homeostasis through the major ionic currents at the outer segment & inner segment (Left), and synaptic terminal (Right) in darkness and in light.

The ion flux profiles derived from our study closely match experimental data. Our thorough mathematical model highlights the crucial factors governing ion homeostasis, encompassing the compositions of ionic currents and energy metabolisms. Dysregulation in these factors can contribute to the development of retinal diseases. A deeper comprehensive of these intricate mechanisms offers potential for advancing future treatments.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1 . 著者名 Muangkram Yuttamol、Himeno Yukiko、Amano Akira	4 . 巻 13
2 . 論文標題 Clarifying the composition of the ATP consumption factors required for maintaining ion homeostasis in mouse rod photoreceptors	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Scientific Reports	6 . 最初と最後の頁 14161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-40663-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1 . 発表者名 Yuttamol Muangkram, Yukiko Himeno, Akira Amano
2 . 発表標題 A comparative analysis of the electrophysiological characteristics in bipolar cells across vertebrate species using a mathematical model
3 . 学会等名 日本生理学会第101回記念大会
4 . 発表年 2024年

1 . 発表者名 Yuttamol Muangkram, Yukiko Himeno, Akira Amano
2 . 発表標題 An integrative mathematical framework for quantifying energy consumption in alignment with the three primary energy production pathways in photoreceptors
3 . 学会等名 第115回近畿生理学談話会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Yuttamol Muangkram, Yukiko Himeno, Akira Amano
2 . 発表標題 Photoreceptor ion flux profiles and ion homeostasis in a comprehensive mathematical model
3 . 学会等名 The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress.（国際学会）
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Yuttamol Muangkram, Yukiko Himeno, Chieko Koike, Akira Amano
2 . 発表標題 Quantifying the energy demand and supply in photoreceptor using a comprehensive mathematical model
3 . 学会等名 The 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Yuttamol Muangkram, Yukiko Himeno, Akira Amano
2 . 発表標題 A significant decline in energy expenditure due to increased light intensities maintaining ion homeostasis in rod photoreceptor
3 . 学会等名 第62回日本生体医工学会大会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Yukiko Himeno, Suzuka Enomoto, Hiroto Nomura, Yixin Zhang, Yuttamol Muangkram, Akinori Noma, Akira Amano
2 . 発表標題 Propagation of repolarization in human ventricle revealed in a ohe-dimensional array of cardiomyocyte model
3 . 学会等名 The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress. (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ou Shaocong, Xiao Zhangyang, 大山溪花, 古川雅郎, Muangkram Yuttamol, 姫野友紀子, 天野晃
2 . 発表標題 Na/Ca 交換体(NCX)数理モデルにおけるイオン結合解離プロセスの電位依存性および反応速度定数に関する熱力学的制約の検討
3 . 学会等名 第62回生体医工学会大会
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名
OU Shaocong, Keika Oyama, Masaaki Furukawa, Yuttamol Muangkram, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題
Effect of Voltage-dependence and Reaction Rate of Ion Binding Process of Mathematical Model of Na/Ca Exchanger (NCX) Considering Thermodynamics Constraints
3. 学会等名
日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年
2023年

1. 発表者名
Yuttamol Muangkram, Saya Ito, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題
A mathematical model for explaining an impact of genetic mutations on ionic currents of photoreceptor
3. 学会等名
日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年
2023年

1. 発表者名
Yuttamol Muangkram, Saya Ito, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題
Pathophysiological changes in electrophysiological properties due to mutations in ionic current-encoding genes of photoreceptor: A mathematical model
3. 学会等名
第114回近畿生理学談話会
4. 発表年
2022年

1. 発表者名
Yuttamol Muangkram, Junpei Takita, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題
Electrophysiological characteristics of photoreceptor response to light: a mathematical model.
3. 学会等名
The 61st Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering
4. 発表年
2022年

1. 発表者名 Yuttamol Muangkram, Saya Ito, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題 Electrophysiological characteristics of light responses in mammalian photoreceptor: a mathematical model.
3. 学会等名 The Society of Instrument and Control Engineers (SICE) Life Engineering Symposium 2022 (LE2022)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------