

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24500368

研究課題名(和文)生物時計機構のマルチスケールモデル

研究課題名(英文)Multiscale models of biological clock mechanisms

研究代表者

中尾 光之(Nakao, Mitsuyuki)

東北大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：20172265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：概日リズムを持つヒトの適応戦略を策定するために、概日リズムの中核である視交叉上核(SCN)のペースメーカー細胞集団(メソスケール)において、非一様な同期クラスタが生じるメカニズムをモデル化した。SCNスライス標本において観測される日長依存性に現れるクラスタの同期位相特性を離散および連続の周期調節モデルによって説明した。その結果、振動子の固有周期の分布、結合強度、光感受曲線のdeadzone長のバランスによってペースメーカー集団の同期特性が決定されることが明らかになった。この知見は、ヒト概日リズム機構のマクロスケール(行動)とミクロスケール(細胞内過程)を繋ぐ結節点となる。

研究成果の概要(英文)：In order to design a practical strategy for human to adapt against the unnatural environment, modeling is done for dynamics of pacemaker cells (mesoscopic scale) in the suprachiasmatic nucleus (SCN), the center of circadian clock mechanism, where local synchronization clusters appear. Experimentally in the slice culture of SCN, synchronizing clusters of pacemaker cells are observed in the photo-period dependent manner. This result is reproduced by the discrete and continuous models with the photo-responsive period-modulation mechanisms. As a result, it is clarified that (1)distribution of intrinsic periods of pacemakers, (2)coupling strength between the pacemakers, and (3)deadzone length of photo-responsive function cooperatively determine synchronization properties of the pacemaker population. This knowledge should be a convergent node connecting between the macroscopic (behavioral level) and microscopic (intracellular signaling) processes in the circadian clock mechanisms.

研究分野：バイオモデリング論

キーワード：光同調 Velocity response curve 振動子ネットワーク 位相振動子 視交叉上核 同期

1. 研究開始当初の背景

ヒトの概日リズムは行動学的レベル(マクロスケール)では2つの振動子からなると推測されてきた。一つは視交叉上核(SCN)のペースメーカー細胞の集合体である SCN 振動体、他の一つの振動体の生物学的実体は明らかではないが、SCN 以外の細胞に存在する分子時計メカニズムが組織化された姿であると考えられる(非 SCN 振動体)(Kronauer et al. 1982)。我々は複数の振動体を結合した系を用いてヒトの概日リズム機構をモデル化し、時差飛行やシフトワーク時の振動体の振舞いを予測した(Nakao et al. 2004; Nakao et al. 2005)。また、覚醒度や疲労度の予測を通してシフトや飛行スケジュールの最適化を実現した(Ishiura et al. 2007)。マクロスケールモデルの構造分析から、SCN を構成するペースメーカー細胞集団(メソスケール)のダイナミクスとして考えると、図1に示すように SCN におけるペースメーカー細胞集団がいくつかの同期的に振舞うクラスタに分かれて活動していることが示唆された(Nakao et al., 2014)。Inagaki ら(2007)は日長条件を変えた SCN スライス標本において、明暗サイクルに対する引込位相の異なる複数のペースメーカー細胞集団が存在していることを時計遺伝子発現において示した。しかしながら、このような同期集団が現れるメカニズムについては明らかになっていない。概日リズムの制御のためには、メソスケールにおける同期集団の形成メカニズムを明らかにすると共に、それらと行動パターンを関連づけることがマクロスケールからの要請である。また、ミクロスコピックには多様な同期集団形成メカニズムを細胞内過程にブレークダウンして理解する必要がある。

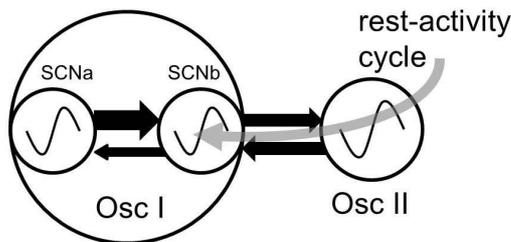


図1 SCN 振動子集団の一部(SCNb)が休息 活動サイクルによってフィードバック的に引込まれている様子

2. 研究の目的

本研究では、不規則な就労・生活環境への適応戦略や時間生物医学的治療法の開発の基礎となる概日時計機構のモデリングを目指す。具体的には、

(1) 位相振動子結合系を用いて、フィードバック機構(すなわち、明暗サイクルの切り替わりに合わせて行動レベルからの逆行性入力が SCN に対してもたらされる)によって、振動子間の結合(結合調節モデル)あるいはは

応答性が適応的に調節(周期調節モデル)され日長を反映した不均一な同期集団が形成されるかどうかを確認する。

(2) 実際には動物は明期に維持される光強度を全て受容しているのではなく、極端な場合、明期の始まりと終わりの短い光パルスのみで同調が可能なが実験的に示されている(スケルトンパルス)。現状の周期調節機構を備えた振動子ネットワークではスケルトンパルスに対して不均一な同期集団を形成することはない。そこで、このような多様な光受容条件下でも同調を実現する条件を周期調節機構の枠組みの中で探る。

(3) 周期調節モデルは離散力学系で表現するが、これをよりリミットサイクル本来の構造に近づくために、VRC(Velocity Response Curve; Taylor et al., 2010)の枠組みでも周期調節モデルと同様な現象が引き起こされるかどうかを検証する。これにより、振動子集団の時空間同期ダイナミクスによる日長表現(明暗サイクルへの引込み条件下における、空間的非一様同期集団の形成)の本質的メカニズムを明らかにする。

以上の振動子集団の時空間同期メカニズムの解明により概日時計機構のマルチスケールモデリング、即ち、細胞・分子レベルおよび行動学的レベルへとスケールを縮小・拡大した際、それを貫く普遍原理を明らかにする。

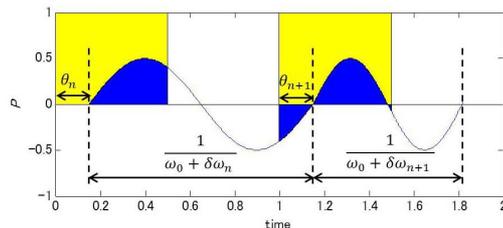


図2 周期調節モデルの光同調メカニズム。黄色が明期を表し、正弦波は光応答関数を例示している。 ω_0 は固有周期、 θ_n は明暗サイクルに対する振動開始位相、 $\delta\omega_n$ は固有振動数の調節成分、をそれぞれ表す。

3. 研究の方法

(1) 位相振動子結合系を用いて、フィードバック機構(すなわち、明暗サイクルの切り替わりに合わせて行動レベルからの逆行性入力が SCN に対してもたらされる)によって、振動子間の結合あるいは応答性が適応的に調節され日長を反映した不均一な同期集団(Inagaki et al., 2007)が形成されるかどうかを確認する。前者を結合調節モデル(図2)、後者を周期調節モデル(図3)と呼ぶ。先ず、結合調節モデルについてそのリアリティを検証する。不均一な同期集団を形成するための局所集団内外の結合形態を予測し、それが正しいことをシミュレーションによって確かめる。次に、周期調節モデルにおいて、振

動位相依存性に応答性により周期が適応的变化するパラメトリック同調を仮定した場合の同期集団形成を調べる。

(2) スケルトンパルスに対してもSCN振動子ネットワークが不均一同期集団を形成する条件を周期調節機構の枠組みの中で探る。

(3) 周期調節モデルにおいて、その同調機構をVRCで表現し、連続系の枠組みでも離散的な周期調節モデルと同様な現象が引き起こされるかどうかを検証し、そのメカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 位相振動子結合系を用いて、フィードバック機構(すなわち、明暗サイクルの切り替わりに合わせて行動レベルからの逆行性入力)がSCNに対してもたらされる)によって、振動子間の結合あるいは応答性が適応的に調節され日長を反映した不均一な同期集団(Inagaki et al., 2007)が形成されるかどうかを確かめた。前者を結合調節モデル、後者を周期調節モデルと呼ぶ。まず、結合調節モデルについてそのリアリティを検証した。不均一な同期集団を形成するための局所集団内外の結合形態を予測し、それが正しいことをシミュレーションによって確かめた。しかしながら、フィードバック入力下で、振動子間の結合に可塑的な学習則を導入した際には予測された結合強度パターンが安定には形成されにくいことが示された。

(2) 周期調節モデルでは、振動位相依存性に応答性により周期が適応的变化するパラメトリック同調を仮定した場合、振動子間の結合強度と周期変化のバランスで不均一な同期集団が形成されることが分かった。以上の結果は、行動レベルからのフィードバックはSCNにおいて結合強度より応答性を適応的に変化させることを示唆する。

(3) 不完全な明期であるスケルトンパルスに対して非一様な同期集団を形成する振動子ネットワークの条件を周期調節機構の枠組みの中で探った。その結果、スケルトンのような間欠的な入力の場合、より短いパルス間隔の方に活動期が不連続に跳躍する現象(ψ -ジャンプ)が生じることが分かった。しかしながら、これは長日の場合に正しい日長表現ができないことを意味し、スケルトンのような光受容は必ずしも生物学的な妥当性を有しないことになる。そこで、スケルトンの中間にも光パルスが存在するような光受容を仮定し、連続的な周期調節を可能とする応答関数を区分線形な形状として求めた。さらに周期調節機構を持つSCN振動子ネットワークにおける不均一同期集団が形成され、それが結合強度の違いでスプリットした同期集団が融合することを確認した。

(4) 以上の周期調節モデルは離散力学系で表現されているが、これをよりリミットサイクル本来の構造に近づけるために、VRCの枠組みでも周期調節モデルと同様な現象が引き

起こされるかどうかを検証した。このため、光受容メカニズムとしてVRCを有する振動子集団の同期特性を調べた。振動子集団の時空間同期ダイナミクスによる日長表現の本質は、振動子の固有周期の分布、結合強度、deadzone長、によって決まる。基本的には、 ψ が十分な多様性を有するならば、一定の明暗条件下では振動子集団の同期位相はある広がりを持つ。特に、deadzone付の光応答特性を有する場合には同期位相分布は長日でスプリットする。また、結合強度を強めれば振動子集団の同期位相分布は先鋭化するが、強すぎる場合は振動子間の同期性は高まる一方で、光同調性は失われる。解析的な研究から、回路網同期を保持しながら明暗サイクルへの同調位相が結合強度に連続的に依存するdeadzone長を明らかにした。また、その結果を、振動子集団の同期ダイナミクスとして確かめた。これにより周期調節という光同調メカニズムが振動子集団における日長表現の本質的メカニズムの一つであることが示された。

以上の振動子集団の時空間同期メカニズムの解明により概日時計機構のマルチスケールモデリング、即ち、細胞・分子レベルおよび行動学的レベルへとスケールを縮小・拡大した際、それを貫く普遍原理を明らかにする。

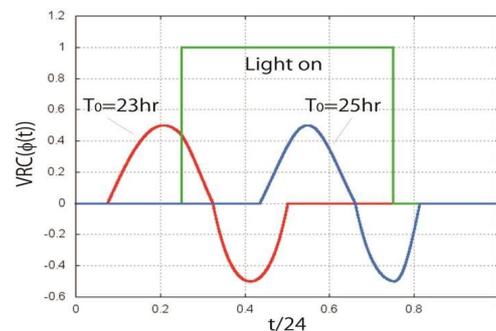


図3 Velocity Response Curve(VRC)による光同調メカニズム。正弦波様関数はVRCを例示している。この例では、明期開始時に短周期の、終了時に長周期の振動子が引込まれる様子を示している。

<引用文献>

R.E. Kronauer, C.A. Czeisler, S.F. Pilato, M.C. Moore-Ede, E.D. Weitzman, Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am J Physiol* 242, R3--R17, 1982.

M. Nakao, K. Yamamoto, K. Honma S. Hashimoto, S. Honma, N. Katayama, M. Yamamoto, Modeling interactions between photic and nonphotic entrainment mechanisms in transmeridian flights. *Biol Cybern* 91, 138-147, 2004.

M. Nakao, K. Yamamoto, K. Honma, S.

Hashimoto, S. Honma, N. Katayama, M. Yamamoto, Modeling photic and nonphotic entrainment mechanisms in human circadian system. In Trends in Chronobiology Research, F Columbus, ed, pp157-212, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2005.

D. Ishiura, A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao, Integrated model incorporating circadian phase dynamics and the thermoregulatory mechanism of sleep. Sleep and Biological Rhythms 5, 259-270, 2007.

N.Inagaki, S.Honma, D.Ono, Y.Tanahashi, K-I Honma, Separate oscillating cell groups in mouse suprachiasmatic nucleus couple photoperiodically to the onset and end of daily activity, PNAS 104, 7664-7669, 2007.

S.R. Taylor, A.B. Webb, K.S. Smith, L.R. Petzold, F.J. Doyle, Velocity response curves support the role of continuous entrainment in circadian clocks. J. Biol. Rhythms 25, 138-149, 2010.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

吉田侑人, 中川大輝, 辛島彰洋, 中尾光之, 片山統裕, 独立成分分析を用いた内因性光信号の光源ノイズ除去アルゴリズムと評価, 生体医工学 53, 328-335, 2015. (査読有)

Yuto Yoshida, Daiki Nakagawa, Akihiro Karashima, Mitsuyuki Nakao, Norihiro Katayama, Reduction of light source noise from optical intrinsic signals of mouse neocortex by using independent component analysis, Proc. 37th Annual Conf. IEEE EMBS, 6277-6280, 2015. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319827. (査読有)

Ayako Ueno, Norihiro Katayama, Akihiro Karashima, Mitsuyuki Nakao, Targeted subcortical nerve recruitment by controlling waveform of electrical stimulation for MRI-guided surgical ablation, Advanced Biomedical Engineering 3, 139-146, 2014. DOI: 10.14326/abe.3.139 (査読有)

Mitsuyuki Nakao, Tsog-Erdene Enkhkhudulmur, Norihiro Katayama, Akihiro Karashima, Entrainability of cell cycle oscillator models with exponential growth of cell mass, Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 6826-6829, 2014. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6945196. (査読有)

片山統裕, 中川大輝, 上野彩子, 辛島彰洋, 中尾光之, ウレタン麻酔下マウスの大脳皮質における緑色自家蛍光と自発脳波の相関関係, 計測自動制御学会論文集 50, 602-607, 2014. DOI: 10.9746/sicetr.50.602 (査読有)

中尾光之, 片山統裕, 辛島彰洋, 振動子と神経学, Clinical Neuroscience, vol. 32, 738-742, 2014. ISSN:0289-0585 (招待論文)

Ayako Ueno, Akihiro Karashima, Mitsuyuki Nakao, Norihiro Katayama, Development of

distance-selective nerve recruitment for subcortical brain mapping by controlling stimulation waveforms. Proc. 35th Annual Conf. IEEE EMBS, 1879-1882, 2013. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609891. (査読有)

Yuji Nabeshima, Yoshitaka Kimura, Takuro Ito, Kazunari Ohwada, Akihiro Karashima, Norihiro Katayama, Mitsuyuki Nakao, Reconstruction of fetal vector electrocardiogram from maternal abdominal signals under fetus body rotations. Proc. 35th Annual Conf. IEEE EMBS, 7338-7341, 2013. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6611253. (査読有)

Ayako Ueno, Norihiro Katayama, Akihiro Karashima, Mitsuyuki Nakao, Improvement of diameter selectivity in nerve recruitment using multi-cuff electrodes. Advanced Biomedical Engineering 1, 36-42, 2012. DOI:10.14326/abe.1.36 (査読有)

白石泰士, 片山統裕, 辛島彰洋, 中尾光之. 時空間混合を解く複素独立成分分析を用いたニューロン活動の弁別アルゴリズムとその評価. 生体医工学 50, 1, 52-61, 2012.

DOI:10.11239/jsmbe.50.52 (査読有)

Ayako Ueno, Norihiro Katayama, Akihiro Karashima, Mitsuyuki Nakao. Suppression of anodal break excitation by electrical stimulation with down-staircase waveform for distance-selective nerve recruitment. Proc IEEE EMBS Conf., 211-214, 2012.

DOI: 10.1109/EMBC.2012.6345907. (査読有)

〔学会発表〕(計 16 件)

Hiroshi Inokawa, Norihiro Katayama, Mitsuyuki Nakao, Model-based evaluation of multidrug cancer chronotherapy, XIV European Biological Rhythms Society (EBRS) & IV World Congress of Chronobiology (WCC), P77, Aug, 2015, Manchester, GB

Mitsuyuki Nakao, Ayumi Yoshioka, Norihiro Katayama, Velocity response-based modeling of photoperiod-dependent synchronization patterns of pacemaker cells in suprachiasmatic nucleus, XIV European Biological Rhythms Society (EBRS) & IV World Congress of Chronobiology (WCC), P65, Aug, 2015, Manchester, GB

吉岡亜由美, 片山統裕, 中尾光之, 視交叉上核の日長依存性同期ダイナミクスの速度応答振動子ネットワークモデル, 第 22 回日本時間生物学会学術大会, P069B, Nov21-22, 2015, 東京.

井ノ川広, 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, 概日リズム制御下にあるガン細胞集団に対する時間治療効果のシミュレーション, 信学技報, MBE2015-61, 43-48, Nov, 20-21, 2015, 仙台

井ノ川広, 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, 概日リズムによって制御された細胞増殖ダイナミクスに対するガン時間治療効果のシミュレーション, 第 54 回生体医工学会大会,

OS12-6, 133, May 7-9, 2015, 名古屋

中尾光之, 鈴木理昂, 片山統裕, 辛島彰洋, 積分型周期調節機構による日長表現のモデル, 第21回日本時間生物学会大会, Nov 8-9, 2014, 福岡.

中尾光之, 片山統裕, 辛島彰洋, 位相反応しない振動子, 計測自動制御学会ライフエンジニア部門シンポジウム, Sept 17-19, 2014, 金沢.

Mitsuyuki Nakao, Takamasa Suzuki, Norihiro Katayama, Akihiro Karashima, Network models of photoperiod representation in suprachiasmatic nucleus, 30th Anniversary Memorial Sapporo Symposium on Biological Rhythms, July 25-28, 2014, Sapporo.

中尾光之, 鈴木理昂, 片山統裕, 辛島彰洋, 視交叉上核における日長表現の振動子集団モデル, 第20回日本時間生物学会学術大会, P003C, Nov 9-10, 2013. 大阪.

Mitsuyuki Nakao, Akihiro Karashima, Norihiro Katayama. Is Autonomy Working under Unconscious State of Sleep? (Invited). Proc iCAST 2013 & UMEDIA 2013, 304-305, Nov 2-4, 2013, Aizu.

中尾光之, モデルが明らかにする睡眠ホメオスタシスとリミットサイクル. 日本睡眠学会第38回定期学術集会, S23-2, Jun 27-28, 2013, 秋田.

鈴木理昂, 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, 視交叉上核振動子集団の非一様な同期パターンのモデル化. 信学技報(MBE) 112-297, 59-60, Nov 24, 2012. 仙台.

中尾光之, 生物時計機構におけるフィードバックのモデル化. 第55回自動制御連合講演会, Nov 17, 2012. 京都.

中尾光之, E. Tsog-Erdene, 片山統裕, 辛島彰洋, 指数成長する細胞周期モデルの特異な性質. 第19回日本時間生物学会学術大会, O2-1, Sept15-16, 2012. 札幌.

鈴木理昂, 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, 生物時計モデルのダイナミクスを比較する. 第19回日本時間生物学会学術大会, P004, Sept 15-16, 2012. 札幌.

中尾光之, 越境する睡眠科学. 第37回日本睡眠学会論文集, 132, June 24, 2012. 横浜.

〔図書〕(計3件)

中尾光之, 睡眠・覚醒の数理モデル, 三島編『睡眠科学』, 化学同人, 第6章, 印刷中.

Mitsuyuki Nakao, Akihiro Karashima, Norihiro Katayama, Sleep models, in "Sleep Medicine: A Comprehensive Guide to Its Development, Clinical Milestones, and Advances in Treatment", S.Chokroverty, M.Billiard eds., Springer, 2015. 584pages (pp. 511 -516)

M. Nakao, M. Suzuki, H. Okayama, A. Karashima, N. Katayama, Modeling of Feedback Mechanisms in Suprachiasmatic Nucleus. In: "Dynamics of Circadian Oscillation in the Suprachiasmatic Nucleus", Ken-ichi Honma ed.,

Hokkaido Univ Press, 2014. 187pages (pp.115-128)

〔産業財産権〕
該当なし

〔その他〕
該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中尾 光之 (NAKAO, Mitsuyuki)

東北大学・大学院情報科学研究科・教授

研究者番号: 20172265