

# 論文内容の要旨

博士論文題目

小脳長期抑圧におけるシグナル伝達経路の計算機シミュレーション

氏名

土居 智和

細胞シグナル伝達反応の計算機シミュレーションによって、小脳プルキンエ細胞のシナプス可塑性が記憶・学習に果たす役割を明らかにした。

小脳プルキンエ細胞は平行線維と登上線維から入力を受けている。平行線維入力の後に登上線維入力という入力順序で、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が著しく上昇し、長期抑圧(LTD)というシナプス可塑性が誘導されることが実験で示されていた。小脳LTDにおける $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇のシグナル伝達経路は詳しく分かっているにもかかわらず、 $\text{Ca}^{2+}$ 応答が平行線維入力と登上線維入力の時間順序を検出する仕組みは不明であった。本論文では、小脳LTDの $\text{Ca}^{2+}$ シグナルの数理モデルを作り、 $\text{Ca}^{2+}$ ダイナミクスを検証した。平行線維入力の代謝系経路に時間遅れがあり、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ ストア上の $\text{IP}_3$ 受容体が、平行線維入力による $\text{IP}_3$ 産生と登上線維入力による $\text{Ca}^{2+}$ 流入の同時性を検出することを示した。また、 $\text{IP}_3$ 受容体が放出する $\text{Ca}^{2+}$ によって自身がさらに活性化される、正のフィードバックが閾値現象を生み出すことを確かめた。

また、 $\text{Ca}^{2+}$ 刺激とLTDの定量的関係を、黒田らによるLTDモデルの $\text{Ca}^{2+}$ シグナル下流の部分を使って再現した。

前述の $\text{Ca}^{2+}$ ダイナミクスモデルでは、線維入力による $\text{Ca}^{2+}$ 流入量を微妙に調整しないと $\text{Ca}^{2+}$ 応答の線維入力順序依存性を再現できなかった。実際の脳で $\text{Ca}^{2+}$ 流入量を巧みに調整する仕組みを調べるために、 $\text{Ca}^{2+}$ ダイナミクスモデルと黒田らによる小脳LTDモデルを統合し、さらに改良を加え、線維入力からAMPA受容体数減少までの完全版LTDモデルを作成した。新しいLTDモデルに自発発火入力を長時間与え続けると、AMPA受容体数の初期値にかかわらず、発火頻度依存でAMPA受容体数が一定の範囲に収束した。AMPA受容体数が多いと自発的発火によって $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が上昇しやすくなり、 $\text{Ca}^{2+}$ 依存性酵素が活性化してAMPA受容体を抑えて $\text{Ca}^{2+}$ 流入量が減るといった負のフィードバック機構がAMPA受容体数を調節していた。自発発火頻度が高いほどAMPA受容体数が少なく抑えられ、そのあと平行線維と登上線維の組み合わせ入力でLTDを誘導するにはより激しい平行線維入力バーストが必要になった。自発発火頻度が高い入力は感覚刺激時のバースト入力も激しいと仮定すると、自発発火によるAMPA受容体数の収束は、平行線維と登上線維の組み合わせ入力で特異的にLTDが誘導されるように $\text{Ca}^{2+}$ 流入量を調節しておくメタ可塑性といえる。

(論文審査結果の要旨)

本論文では、小脳長期抑圧 (LTD) を題材にして、シグナル伝達経路の計算機シミュレーションが細胞情報処理の理解に貢献できることを示している。計算論的観点から小脳 LTD が果たすべき役割を考察し、その役割を小脳 LTD のシグナル伝達経路がどのように果たしているかシミュレーションにより解明した。

小脳プルキンエ細胞は平行線維と登上線維からの入力順序を認識している。平行線維入力の後に登上線維入力という入力順序で、 $Ca^{2+}$ 濃度が著しく上昇し、小脳 LTD が誘導されるが、そのシグナル伝達機構は不明であった。本論文では、小脳 LTD の  $Ca^{2+}$ ダイナミクスの数理モデルを作り、 $Ca^{2+}$ 応答が平行線維入力と登上線維入力の時間順序を検出する仕組みを検証した。計算機シミュレーションにより、平行線維入力の代謝系経路に時間遅れがあり、細胞内  $Ca^{2+}$ ストア上の  $IP_3$  受容体が、平行線維入力による  $IP_3$  産生と登上線維入力による  $Ca^{2+}$ 流入の同時性を検出することを示した。この代謝系経路の時間遅れというアイデアは本論文独自のものである。 $IP_3$  受容体が放出する  $Ca^{2+}$ によって自身がさらに活性化される、正のフィードバックが閾値現象を生み出すことを確かめた。

また、 $Ca^{2+}$ 刺激と LTD の定量的関係を、先行研究である黒田らによる LTD モデルの  $Ca^{2+}$ シグナル下流の部分を使って閾値現象を再現した。

さらに、 $Ca^{2+}$ ダイナミクスモデルと黒田らによる小脳 LTD モデルを統合し、完全版 LTD モデルを作成した。このモデルに自発発火を与え続けると、AMPA 受容体数の初期値にかかわらず、AMPA 受容体数が一定の範囲に収束した。AMPA 受容体数が多いと自発的発火によって  $Ca^{2+}$ 濃度が上昇しやすくなり、 $Ca^{2+}$ 依存性酵素が活性化して AMPA 受容体を抑えて  $Ca^{2+}$ 流入量が減るという負のフィードバック機構が AMPA 受容体数を調節していた。この AMPA 受容体調節は、教師あり学習の前の学習ということで、本論文ではメタ学習と名付けている。

本論文の成果は、小脳 LTD のシグナル伝達経路の役割を明らかにしただけでなく、シグナル伝達経路の計算機シミュレーションが生物学における謎を解き明かす手法として有効であることを具体的に示し、バイオインフォマティクス研究として多大な意義がある。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として値するものと判断する。