

線虫 *C. elegans* の神経回路網に関する数理的研究 — 結合の符号について —

岩崎唯史*

茨城大学工学部システム工学科

五味壮平†

岩手大学人文社会科学部人間科学講座

1 はじめに

線虫 *C. elegans* は 302 個 (雌雄同体) の神経細胞をもち, 全神経細胞間の結合様式 (ギャップ結合, 化学シナプス結合) がわかっている [1, 2, 3]. ここで, 化学シナプスは神経伝達物質の違いによりシナプス前細胞がシナプス後細胞に対して興奮性に働く場合と抑制性に働く場合とがある. この細胞間の結合の符号 (興奮性結合か抑制性結合) は, 神経回路網における情報伝達機構を理解する上できわめて重要である. しかしながら, 各結合が興奮性であるか抑制性であるかの同定は充分には行われていない.

このような背景の下, タッチ反応に関与する神経細胞間の結合 [4] を対象に, コンピュータ・シミュレーションにより細胞間の結合の符号について統計的解析を行った.

2 神経回路網とインパルス伝搬のモデル化

2.1 タッチ反応に関与する神経回路網

タッチ反応に関与すると考えられている神経細胞群 (ニューロン群) を以下に示す [4].

- 感覚ニューロン: ALM[L,R], AVM, PLM[L,R], LUA[L,R]
- 介在ニューロン: PVC[L,R], AVA[L,R], AVB[L,R], AVD[L,R]
- 運動ニューロン: VB[1-11], DB[1-7], VA[1-12], DA[1-9], AS[1-11]

ALM, AVM は前方タッチに関与する感覚ニューロン, PLM, LUA は後方タッチに関与する感覚ニューロン, VB, DB は前進運動に関与する運動ニューロン, VA, DA, AS は後退運動に関与する運動ニューロンである. ただし, LUA は文献 [4] 中では後方タッチに関与する感覚ニューロンとして扱われているが, 文献 [1, 2, 3] 中では介在ニューロンとして記載されている. 本研究では LUA を介在ニューロンとして扱った. さらに, 文献 [4] に記載されている神経回路網と文献 [1, 2, 3] に記載されている神経回路網では結合が一部異なるので注意が必要である. 前者の神経回路網では, いくつかの介在ニューロン間結合や介在ニューロン-運動ニューロン間結合の他, 自己結合や運動ニューロン間結合が省かれている.

*E-mail: iwasaki@dse.ibaraki.ac.jp. †E-mail: gomi@iwate-u.ac.jp.

2.2 *unc-4* mutant の行動異常と神経発生異常

C. elegans には約 1,500 種類の mutant が存在する. 特に *unc-4* mutant については, 行動異常とその原因となる神経発生異常がわかっている [5, 6]. 本研究では, 細胞間の結合の符号を調べるために以下の知見を利用した.

- 行動異常: 前進はできるが, 後退しようとするときと背側にまるまる.
- 神経発生異常: 本来 (wild-type) あるべき AVA, AVD, AVE から VA(VA2, VA3, VA10) への化学シナプスとギャップ結合が AVB から VA(VA2, VA3, VA10) へのギャップ結合に置き換わっている. さらに, wild-type では存在しない PVC から VA10 への 2 本の化学シナプスが存在する.

2.3 インパルス伝搬

各神経細胞間のインパルス伝搬は McCulloch-Pitts モデルで扱った.

$$x_i(n+1) = \theta\left(\sum_j w_{ij}x_j(n) - c_i\right).$$

ここで, $x_i(n)$ は i 番目の神経細胞の n ステップにおける状態であり, 発火していれば $x_i(n) = 1$, 未発火ならば $x_i(n) = 0$ とした, w_{ij} は神経細胞 j から神経細胞 i への結合の荷重であり, 興奮性であれば $w_{ij} > 0$, 抑制性であれば $w_{ij} < 0$ とした. $\theta(x)$ は階段関数 ($x > 0$ のとき $\theta(x) > 0$, $x \leq 0$ のとき $\theta(x) \leq 0$), c_i は i 番目の神経細胞の発火の閾値である.

本研究では, 全ての神経細胞に対して発火閾値を $c_i = 0$ とした. 結合の荷重 w_{ij} にはギャップ結合からのもの w_{ij}^{gap} と化学シナプス結合からのもの w_{ij}^{chem} がある ($w_{ij} = w_{ij}^{\text{gap}} + w_{ij}^{\text{chem}}$). ここで, ギャップ結合については符号はなく, 本研究では発火している神経細胞から発火していない神経細胞へ興奮性のインパルスが伝搬するとした.

$$w_{ij}^{\text{gap}}(n) = (x_j(n) - x_i(n)) \times [\text{結合本数}].$$

一方, 化学シナプス結合については

$$w_{ij}^{\text{chem}} = \begin{cases} +1 \times [\text{結合本数}] & \dots \text{興奮性,} \\ -1 \times [\text{結合本数}] & \dots \text{抑制性.} \end{cases}$$

とした.

以下, 「前方をタッチすると後退し, 後方をタッチすると前進する」という線虫のタッチ反応と神経細胞の破壊実験を再現するように w_{ij}^{chem} の符号を決めた. タッチ反応をシミュレートする際の境界条件, 退避行動の判定条件, 神経細胞の破壊の設定は次の通りである.

- 境界条件: LUA は介在ニューロンとして扱い, 「ALM と AVM が常に発火状態にあり, PLM は常に未発火状態にある」を「前方をタッチされている状態」とし, 「ALM と AVM が常に未発火状態にあり, PLM は常に発火状態にある」を「後方をタッチされている状態」とした.
- 退避行動の判定条件: 「5 ステップ中最後の 4 ステップ全てにおいて VB, DB が発火状態にあり, VA, DA, AS が未発火状態にある」を「前進した」と解釈し, 「5 ステップ中最後の 4 ステップ全てにおいて VB, DB が未発火状態にあり, VA, DA, AS が発火状態にある」を「後退した」と解釈した. *unc-4* mutant に対しては, 「VB, DB, VA が未発火状態にあり, DA, AS が発火状態にある」を「背側にまるまる」と解釈した.

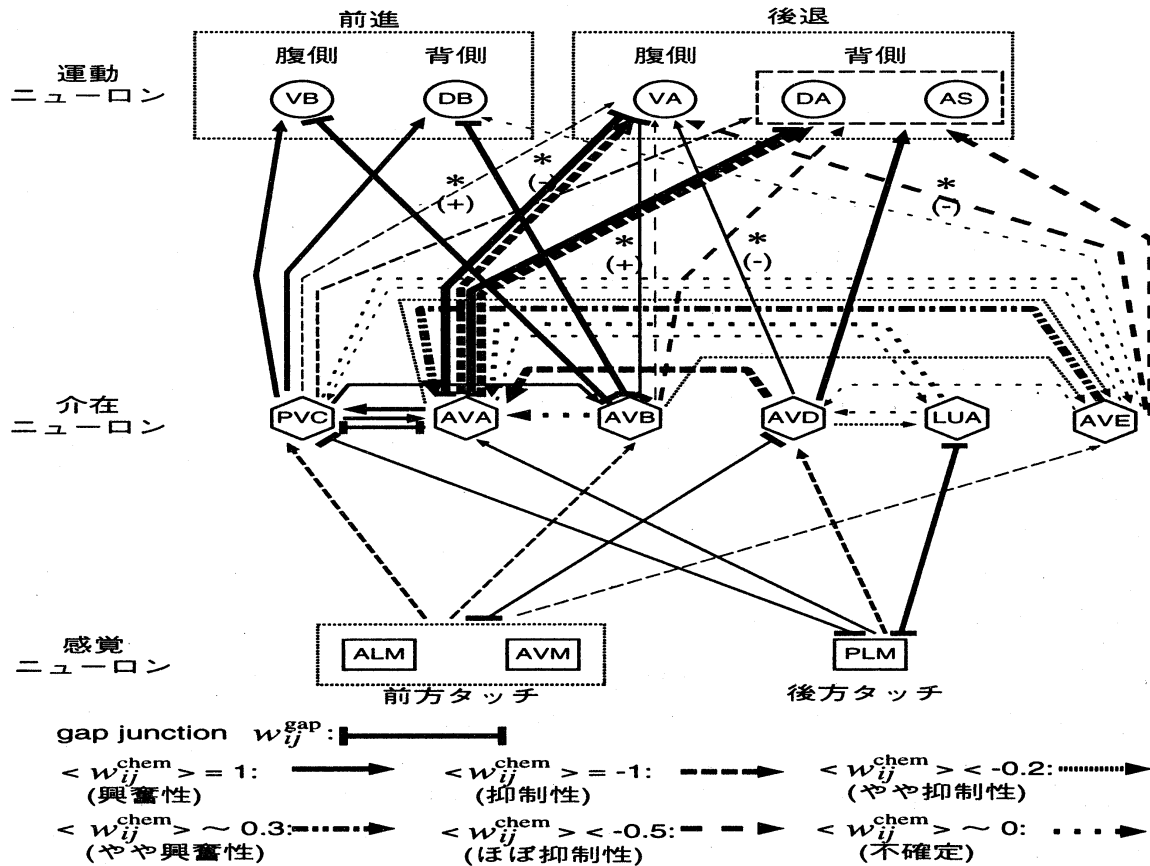


図: 4,544通りの神経回路網における興奮性/抑制性結合の平均的描像. 線の太さは結合本数の多さを表す. *印は *unc-4 mutant* での異常部分を表す. 結合本数および AVE の結合に関する情報はデータベース [3] より取得した. なお, シミュレーションの際の境界条件を考慮し, 介在ニューロンから感覚ニューロンへの結合, および運動ニューロンから介在ニューロンへの結合は省略している.

- 神経細胞の破壊: 状態を常に未発火状態 ($x_i(n) = 0$) とすることで「神経細胞が破壊された」とした.

3 結果

上述したタッチ反応に関与する神経回路網において, 化学シナプス結合は 32 箇所 (*unc-4 mutant* では 33 箇所) ある. したがって, 各化学シナプス結合が興奮性か抑制性かで, 合計 2^{32} 通り (*unc-4 mutant* では 2^{33} 通り) の神経回路網が考えられる.

2^{32} 通りの神経回路網中, 「前方をタッチすると後退し, 後方をタッチすると前進する」という線虫のタッチ反応を再現するものは 340,476 通り, さらに神経細胞の破壊実験 [4] を再現するものは 6,528 通りあることがわかった. この 6,528 通りの神経回路網に対し, *unc-4 mutant* の神経回路網に変更し「前進はできるが, 後退しようとするとき背側にまると」という行動異常を再現することをさらに条件として課すと, 最終的に 4,544 通りが実際の *C. elegans* の神経回路網の候補として残った. この 4,544 通りの神経回路網における興奮性/抑制性結合の平均的描像を図に示す. ただし, *unc-4 mutant* の行動をシミュレートする際, wild-type の神経回路網と共通する結合の符号 w_{ij}^{chem} は同じであると仮定した.

図より, 感覚ニューロンと介在ニューロン間の結合, および介在ニューロンと運動ニューロン間の結合の多くは化学シナプス結合の符号がほぼ確定的であることがわかる. そこで, ギャップ結合と興奮性の化学シナプス結合をみてもと,

- 前方をタッチすると後退する行動に対する経路: ALM, AVM $\rightarrow$ AVD $\rightarrow$ VA, DA, AS.
- 後方をタッチすると前進する行動に対する経路: PLM $\rightarrow$ PVC $\rightarrow$ VB, DB.

という2つの経路が存在していることがわかった. そして, 抑制性の化学シナプス結合はそれら2つの経路の役割を妨げないように配置されていることがわかった.

一方, 介在ニューロン間の結合の符号はあまり確定的ではない. そこで, 介在ニューロン間結合どうしの2点相関を調べたが, 介在ニューロン間結合どうしの際だった相関はみられなかった.

4 まとめ

線虫 *C. elegans* のタッチ反応および神経細胞の破壊実験に関する知見を基に, タッチ反応に関与する神経細胞間の結合の符号 (興奮性か抑制性) について解析を行った.

その結果, 感覚ニューロンと介在ニューロン間の結合, および介在ニューロンと運動ニューロン間の結合の符号をほぼ同定することができた. また, 符号が確定的なそれらの結合はタッチ反応に対する退避行動を矛盾なく説明する2つの経路を提供する. 一方はAVDを介しての経路であり, 前方をタッチすると後退する退避行動を説明する. 他方はPVCを介しての経路であり, 後方をタッチすると前進する退避行動を説明する.

また, これらの結果はタッチ反応をシミュレートする際の結合の荷重, 発火の閾値, 境界条件, 退避行動の判定条件などに依らないことを確認している.

本研究は, 日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業 (JSPS-RFTF 96I00102) からの支援を受けている.

参考文献

- [1] D. G. Albertson and J. N. Thomson, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B **275** (1976) 299.
- [2] J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson and S. Brenner, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B **314** (1986) 1.
- [3] K. Oshio, S. Morita, Y. Osana and K. Oka, Technical Report, CCEP, Keio Future No.1 (1998); <http://www.future.st.keio.ac.jp/bio/index.html>.
- [4] M. Chalfie, J. E. Sulston, J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson and S. Brenner, J. Neurosci. **5** (1985) 956.
- [5] J. G. White, E. Southgate and J. N. Thomson, Nature **355** (1992) 838.
- [6] D. M. Miller, M. M. Shen, C. E. Shamu, T. R. Bürglin, G. Ruvkun, M. L. Dubois, M. Ghee and L. Wilson, Nature **355** (1992) 841.