

## 階層的集合振動体としての生物時計機構のモデル化

●中尾 光之 ◆山本 光璋 ◆片山 統裕

東北大学大学院情報科学研究科

### 〈研究の目的と進め方〉

脳の視交叉上核(SCN)のニューロンにおいて一群の遺伝子(時計遺伝子)が約24時間周期で発現の増減を繰り返していることが明らかになってきた。一方で、時計遺伝子は脳内の他の組織や体内の多くの組織にも発現している。SCNに存在するニューロン群は日周振動子の生理学の実体と考えられる。SCN外や末梢に存在する振動機構はSCNとは独立した振動子を構成するものと考えられる。SCNにおけるニューロン群や末梢組織に存在する分子時計機構を統合し、行動学的レベルの振動子をモデル化することが目的である。具体的には、時計遺伝子群を含む細胞内時計機構をモデル化し、それらを結合してSCNを計算機上に再構築する。また、行動リズムを、末梢における分子的時計機構のモデル化とその結合を通してモデル化する。これらを統合して行動レベルの振動体モデルを構成する。集合振動体のシミュレーションを行うためのクラスター型並列計算機システムを構築する。

### 〈研究開始時の研究計画〉

- 1) 時計遺伝子群を含む細胞内時計機構をモデル化する。
- 2) 集合振動体のシミュレーションを行うためのクラスター型並列計算機システムを構築する。
- 3) 1)で作成したモデルを結合してSCNを計算機上に構築する。
- 4) 細胞内分子時計機構を入出力系も含めてモデル化する。モデルの分岐特性も詳細に調べる。さらに、分岐特性に基づいて大規模シミュレーションに適するようにモデルの低次元化を行う。これはモデルの位相反応性などの基本性質を保存するように行う。
- 5) メトアンフェタミンの慢性投与により誘導される行動リズムを、末梢の分子的時計機構のモデルを結合して集合振動体としてモデル化する。
- 6) 集合振動体のシミュレーションを行い、位相反応性や引込み特性などのダイナミクスを調べる。

### 〈研究期間の成果〉

- 1) 時計遺伝子を含む振動機構をモデル化する基礎として、代表的なモデル化の枠組み、非線形転写制御フィードバックモデル(以下、Goodwin型モデルと呼ぶ)と振動子フィードバック型モデル、についてその外部入力に対する分岐特性を調べた。これより、Goodwin型モデルは1:1の引き込み領域が狭く、外力の強度が増した場合には他の周期比の引き込みに移行するか、引き込まれなくなった。振動子フィードバックモデルは広い1:1の引き込み領域を持ち、振動子自身の固有周期と外力の周波数がかけ離れていても外力が強ければ1:1で引き込んだ。このようなモデルの力学的な構造に依存した本質的な分岐構造の違いは、日周リズム機構を実験的に検証する手がかりを与えている。
- 2) SCNの大規模シミュレーションに向けて16ノードからなるクラスター計算機を構成した。数百程度のHodgkin-Huxley方程式を基幹としたネットワークをシ

- ミュレーションした結果、大規模シミュレーションに堪え得るものであることが示された。
- 3) 行動レベルから振動子への適応的なフィードバックを有する位相振動子モデルを構成し、その妥当性をシミュレーションによって示した。フィードバックの必然性が示されたことで、生体リズムでは行動パターンが階層を越えて時計遺伝子を含む分子レベルの時計機構やその集合体における協同性に影響を与えていることが示唆された。
  - 4) 時計遺伝子を含む哺乳類の振動機構をモデル化した。これはPer, Clock, Cry, Bmal1, Decからなる転写・翻訳フィードバックループの酵素反応系からなっている。このモデルは、Per, Cry, DecとBmal1とが逆位相関係を保ちながら振動しており、また、Per, Clock, Cry, Bmal1のノックアウト実験の結果を再現した。また、Decをノックアウトした場合について振舞いを予測した。さらにCREBのリン酸化レベルの日周変動を転写・翻訳ループの外部に結合し、光変換機構のモデル化を行った。これにより、位相反応曲線に不感領域が現れ、実際の位相反応性を再現するものとなった。
  - 5) 分子レベルからSCN全体をモデル化するために、分子レベルの振動モデルを15変数から4変数へ縮約し、その振動解の振舞いや位相反応性について調べた。その結果、この縮約は詳細な記述によるモデルの力学的な性質を定性的には保存していることが明らかになった。さらに縮約モデルを拡散で結合した系についてそのダイナミクスを調べた。その結果、Perあるいはそれと同相で動いている変数に関連した拡散が系全体での同期性に支配的な役割を担っていることが明らかになった。
  - 6) 行動レベルから振動子への適応的なフィードバックを有する位相振動子モデルに新たに光応答性を導入し、時差飛行時の日周振動子の振舞いをシミュレーションした。それにより、順行性、逆行性、分離再同調が生じる条件を明らかにした。また、運動によって分離再同調が防止されることが明らかになった。以上は階層的集合振動体としてのSCNの生体リズム機構から、行動レベルまでを見通した統合的なモデル化による独自の成果である。

### 〈国内外での成果の位置づけ〉

時計遺伝子を含むリズム生成モデルの力学的な構造に依存した本質的な分岐構造の違いは、前提されることが多いが依然として仮説でしかない非線形転写フィードバックが日周リズムを作り出しているとする考えの妥当性を実験的に検証する手がかりを与えている。また、行動パターンから時計遺伝子を含む分子レベルの時計機構やその集合体における協同性への影響は階層的集合振動体として生体リズム機構を考えていく上での基礎的な枠組みを与えている。

時計遺伝子をめぐる転写・翻訳ループが分子時計の本体であると信じられているが、そのリアリティは実証さ

れたわけではない。シグナル伝達系の活性が周期的に変動していることから時計を生成するループは転写・翻訳の外側にも開かれていると考えられる。我々のモデルはこのような新しい視点に立つ哺乳動物の最初の分子時計モデルである。その生物学的な妥当性も遺伝子ノックアウト実験結果の再現によって確かめられている。また、その力学的縮約を経て大規模結合系の構成へと至る方法論は深い階層構造を有する生体機能を研究する上での有力な枠組みとなる。

#### 〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

クラスター計算機を用いて神経回路網のような密な相互作用を持つ多自由度系のシミュレーションを行う場合はプロセッサ間通信のボトルネックを回避する工夫が必要となる。その工夫が十分ではなく数千個のニューロンからなるSCN振動体のシミュレーションは行えなかった。伝達遅延を取り込むことで頻回の通信を回避する工夫を始めており、その効果を数百個のHodgkin-Huxleyニューロンからなる回路網で確かめた。今後、これをSCNのモデル化に適用していく。

末梢の分子的時計機構のモデルを結合した集合振動体モデルを構成することはできなかった。これは基本的なモデル化の枠組みが確立されなかったことによるが、SCN振動体の分子レベルのモデル化とその縮約による結合振動系の構成という方法論が完成されたことにより、それを末梢時計にも適用していくことができる。

#### 〈今後の課題〉

分子レベルの振動子モデルを結合して、8,000程度ニューロンからなるSCNを計算機上に再構築する(SCN振動体)。メトアンフェタミン(MAP)の慢性投与により誘導される行動リズムを、末梢における分子的時計機構のモデル化とその結合を通してモデル化する(MAP振動体)。SCN振動体とMAP振動体を結合することにより行動レベルでの振動体モデルを構築する。末梢時計機構からなる集合振動体をモデル化するとともに、それをSCN振動体と結合することにより行動学的なレベルの2振動体モデルを構築する。これを用いてシフトワークや時差飛行時の生体リズムの振る舞いを予測する。

#### 〈研究期間の全成果公表リスト〉

- 030206918  
Nakao, M., Yamamoto, K., Honma, K.-I., Hashimoto, S., Honma, S., Katayama, N., Yamamoto, M., A phase dynamics model of human circadian rhythms, *J. Biological Rhythms*, 17(5), 476-489 (2002).
- 030206948  
中尾光之, 山本啓介, 片山統裕, 山本光璋, 生体リズム機構のモデリング, 計測と制御, 41, 733-739 (2002).
- 312271039  
Nakao, M.: Modeling feedbacks from behavior to pacemakers in non-photoc entrainment of human circadian system, Honma, K. and Honma, S. eds., "Circadian Clock as Multi-Oscillator System", Hokkaido University Press, 219-231 (2003).
- 312271124  
Honma, K., Hashimoto, S., Nakao, M., Honma, S.: Period and phase adjustments of human circadian rhythms in the real world, *J. Biol. Rhythms*, 18, 261-270 (2003).