

神経変性疾患の解明や治療法に貢献する 神経突起形態の定量方法及び変性状態の評価方法

文理学部 生命科学科 教授 齋藤 稔

目的・背景

アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症やパーキンソン病のような神経変性疾患の発症メカニズムや治療法を明らかにするには、その病態を正しく知ることが重要である。そのためには、神経突起(樹状突起や軸索)の形態を定量的に表し、その状態を客観的に評価することが必要となる。しかしながら、これまでの評価方法は定性的なものであり、定量的な評価方法はなかった。神経突起の形態をどのようにして定量的に表せばよいのか？そのような方法を確立することができれば、神経突起の状態を客観的に評価する重要な指標になり得る。また、このような指標を用いて神経突起の変性状態を解析することも可能となる。

本研究では、神経突起の形態を定量的に表す方法を確立し、それを用いて神経突起の変性状態を解析することを目的とする。我々が提案するのは、複素解析の分野で研究されているレヴナー発展を適用することである。このような試みは、我々の試みが初めてであり、他に例を見ないものである(特開2021-65152)。

原理・方法

レヴナー発展は、複素上半平面上の曲線の発展を、駆動関数と呼ばれる実数の時間関数にエンコードすることを可能にする(図1)。この駆動関数に対して標準ブラウン運動を適用したものは、シュラム・レヴナー発展(Schramm-Loewner evolution; SLE)と呼ばれる。本研究では、SLEの基盤となるレヴナー方程式

$$\frac{\partial g_t(z)}{\partial t} = \frac{2}{g_t(z) - \xi(t)} \quad (\xi(t) : \text{駆動関数})$$

を神経突起の形態形成に適用して、駆動関数を数値的に計算する。駆動関数からは、神経突起を左右に突き動かす駆動力を求めることができる。

マウス神経芽細胞腫(Neuro2A)を培養して得られた神経突起に対して駆動関数 $\xi(t)$ を計算し、そのゆらぎ特性を統計力学的な手法で解析した(図2)。 $\xi(t)$ の時間差 τ に対する差分 $\Delta\xi(\tau) = \xi(t + \tau) - \xi(t)$ の偏差の二乗平均平方根 $f(\tau) = \sqrt{\langle (\Delta\xi(\tau) - \langle \Delta\xi(\tau) \rangle)^2 \rangle} = \sqrt{\langle \Delta\xi(\tau)^2 \rangle - \langle \Delta\xi(\tau) \rangle^2}$ から $\log \tau - \log f(\tau)$ プロットを作成して、その傾き(スケーリング指数)によって神経突起の形態を定量的に表すことができた。

スケーリング指数が0.5に近いほど神経突起の伸長過程のランダム性が高いことを意味する。0.5と異なる場合は神経突起の伸長過程に何らかの相関性があることを意味し、その値から相関性の特徴を知ることができる。図2の結果ではスケーリング指数が1.0に近く、これは神経突起伸長過程がSLEとは異なり、確率論的ではなく、決定論的な特性(1/fゆらぎ)をもつことを示している。(J.Phys.Soc.Jpn 88 (2019) 063801.)

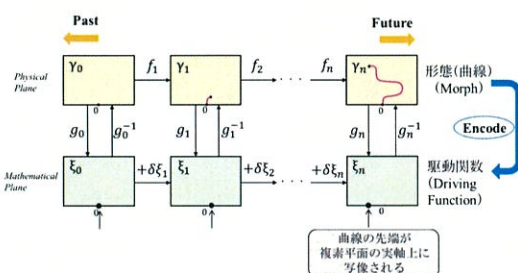


図1 レヴナー発展の概念図

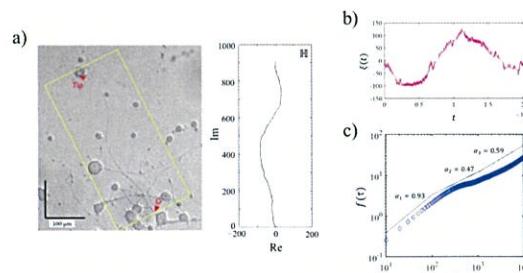


図2 a) Neuro2Aの神経突起の画像(左)とそのトレース(右)の例, b) 得られた駆動関数, c) $\log \tau - \log f(\tau)$ プロット.

結果・まとめ・応用分野・用途

このような解析を、ヒトiPS細胞(健常者由来、アルツハイマー型認知症(AD)患者由来)を培養し、神経細胞に分化させて得られた神経突起に対して試みた(図3)。その結果、AD患者由来の神経突起のスケーリング指数の方が健常者由来のものより0.5に近く、神経突起の伸長過程のランダム性が高いことが分かった。また、このような違いは、培養の初期段階(ADの原因とされるアミロイド β やタウの凝集体が発現する前)から見られた。(Chaos 31 (2021) 073140.)

したがって、個々人のiPS細胞から得られた神経突起の形態をスケーリング指数によって定量化し、その変性状態を解析することにより、**個々人における神経変性疾患のリスクやそれに対する薬理効果を迅速に評価できる可能性がある。**

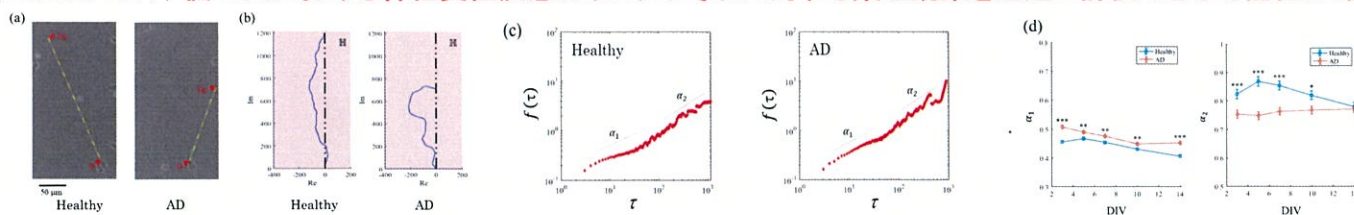


図3 a) iPS細胞から分化させた神経細胞の神経突起の画像と b) そのトレースの例(DIV5), c) $\log \tau - \log f(\tau)$ プロット, d) 培養日数(DIV)とスケーリング指数. Healthy: 健常者, AD: アルツハイマー型認知症患者.