

セロトニン仮説の数学的表現と分岐解析

○矢野史朗¹ 渡邊崇之² 佐倉緑² 青沼仁志² 淺間一¹

東京大学¹, 北海道大学²

A mathematical modeling and bifurcation analysis of serotonin hypothesis

*S. Yano¹, T. Watanabe², M. Sakura², H. Aonuma², and H. Asama¹
The University of Tokyo¹, Hokkaido University²

Abstract— Recent studies indicate that decreased amount of the neuro-modulator serotonin (5-HT) in the brain makes human depressive disorder. We have developed a mathematical model of the serotonergic system based on 5-HT hypothesis. In this paper, we take the equilibrium point analysis for this mathematical model. We show that the equilibrium point of the receptors bifurcates with high serotonergic signaling.

Key Words: Serotonin hypothesis, Mathematical model, Neuro-modulation, Bifurcation analysis

1 はじめに

鬱病はひとつの社会適応障害であり、脳機能の障害である。特に、脳内神経伝達物質のひとつセロトニン(5-HT)の神経伝達における機能障害と考えられ、いわゆる5-HT仮説が提唱されている[1]。現在行われている鬱に対する薬理的な治療法は、主にこの仮説に基づいて確立されてきた。鬱病治療薬として使われている抗鬱剤の副作用として攻撃性の亢進が問題視されている。そして、2009年に、厚生労働省により、鬱病寛解期における攻撃性亢進と特定の鬱病治療薬との因果関係を否定できないとして、処方への慎重性について注意喚起が行われた[2]。

これまでの研究から、5-HT神経系の形態的特性と部分的な動的特性については5-HT仮説として集積されてきているが(Fig. 1)[3]、一方で神経系全体の動的特性の理解は進んでいない。そこで本研究では、5-HT仮説に基づき神経系の力学的モデルを構築し、その安定性の解析を通じてシステム全体の特性を導出する。また、本解析から明らかになった特性に基づき、処方についての考察を加える。

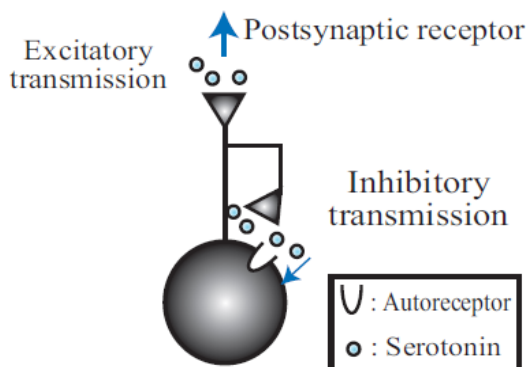


Fig. 1: 5-HT neuron.

2 5-HT システムの数理モデル構築と解析

2.1 5-HT 仮説

本仮説では5-HT神経から放出された5-HTの作用として、自己受容体(autoreceptor)を介して5-HT神経自身に及ぼす生理作用と、シナプス後細胞に5-HTが及ぼす生理作用を考慮している。すなわち、5-HTは放出された後、自己受容体とシナプス後細胞の受容体のそれぞれに結合し、生理作用を発現する。自己受容体が刺激されると、5-HTの放出が抑制されるとともに5-HTの総保有量も減少する。鬱病状態ではこの自己受容体の量が増加しており、5-HTの放出量、総量共に通常より減少することで5-HTシステムの機能が減退すると考えられている。

脳内における5-HTは、5-HT神経下流の攻撃的行動の経路などを修飾していると考えられる。その為、5-HT神経は、過剰な刺激の持続により攻撃的行動が過剰に解発し続けてしまう状況、あるいは持続的に過少な刺激が入力されて攻撃的行動を解発できないような状況を避けるため、受容体量を調整し、刺激をホメオスタシティックに制御していると考えられる[4]。

2.2 数理モデル構築

5-HT神経系には3スケールの時定数が存在する。

- (i) 5-HTの放出と回収 (~1 minute).
- (ii) 減少した5-HTの回復・代謝 (~1 hour).
- (iii) 受容体の増減 (~10 hour).

細胞内外をあわせた5-HT総量を $S(t)$ とし、その細胞外割合を $r(t)$ とする。 $r(t)$ のダイナミクスを(1)式で表す。

$$\frac{dr(t)}{dt} = \gamma_r (r_{r/in} r_0 - r(t)) \quad (1)$$

γ_r は5-HT放出・再取り込みの時定数を反映する定数

である。\$r_0\$ は最大放出割合で、自己受容体を介した刺激 \$I_{\text{auto}}\$ に関する単調減少関数である。

$$r_0 = \tau + \frac{1 - \tau}{1 + \exp(\lambda(I_{\text{auto}} - I_0))} \quad (2)$$

ここで \$I_0\$, \$\tau\$, \$\lambda\$ は関数の減少を特徴付けるコントロールパラメータである。(1)式における \$r_{\text{in}}\$ は放出中か静止中かを表すパラメータであり、

$$r_{\text{in}} = \begin{cases} r_{\text{release}} & (\text{if release}) \\ r_{\text{not-release}} & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (3)$$

とする。次に細胞内外の 5-HT 量を合わせた変数 \$S(t)\$ のダイナミクスとして (4) 式を構築した。

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma_S S(t) + S_{\text{plus}} - \gamma_d I_{\text{auto}}(t) \quad (4)$$

ここで \$S_{\text{plus}}\$ は単位時間あたり 5-HT 生成量を表す定数、\$\gamma_S\$ は減少した 5-HT の回復の時定数を表す定数、\$\gamma_d\$ は自己受容体の刺激 \$I_{\text{auto}}\$ による 5-HT の減少効果を表す定数である。これらの定義を用いると、\$S(t)r(t)\$ により細胞外に放出された 5-HT 量を表現できる。

自己受容体およびシナプス後部細胞の受容体を介した刺激は、先に述べたように、ホメオスタシティックに制御される性質を持つので (5) 式

$$\frac{dI_X(t)}{dt} = -\gamma_I (I_{\text{HOM}} - I_X(t)) \quad (5)$$

(where \$X = \text{auto}\$ or \$\text{post}\$)

と表現した。\$\gamma_I\$ は受容体増減の時定数を反映する定数であり \$I_{\text{HOM}}\$ はホメオスタシティックに収束する定数である。またここで \$I_{\text{auto}}\$ および \$I_{\text{post}}\$ は (6) 式

$$I_X(t) = (r_X r(t) S(t) + D_X) R_X(t) \quad (6)$$

とする。\$r_X\$ は \$r_{\text{auto}} = 1 - r_{\text{post}}\$ の関係によって決定される定数であり、細胞外に放出された 5-HT のうち、後部細胞の受容体に到達する量と自己受容体に到達する量を配分する。\$D_X\$ は自身のニューロン以外から放出された 5-HT 結合性の化学物質に関して効果と量を加味した量で \$-1 < D_X < 1\$ であり (例えば各受容体特異的に結合する agonist/antagonist), \$R_{\text{auto}}(t)\$ と \$R_{\text{post}}(t)\$ は自己受容体、後部受容体の量である。即ち (6) 式内の \$(r_X r(t) S(t) + D_X)\$ は \$R_X\$ に結合するリガンドの実効量となる。

以上の変数は全て [0 1] で規格化して定義した。

2.3 隸属原理の適用と解析

\$S(t)\$, \$r(t)\$ のダイナミクスの間には、隸属原理による近似の適用に十分な時定数差が存在するので、以上の式は (2) 式 (7) 式の 2 つの制約条件と、(8) 式で表される 2 つの微分方程式に縮約される。

$$\begin{cases} I_X = \left(D_X + \frac{(\frac{S_{\text{plus}}}{\gamma_S} - \gamma_d D_X) \rho r_0 r_X}{1 + \frac{\gamma_d}{\gamma_S} \rho r_0 r_{\text{auto}} R_{\text{auto}}} \right) R_X & (7) \\ \frac{dI_X(t)}{dt} = -\gamma_I (I_{\text{HOM}} - I_X(t)) & (8) \end{cases}$$

この (7) 式を (2) 式に代入することで、\$r_0(t)\$ に関する自己無撞着方程式が導出される。これを数値解析的に

$$r_0 = r_0(R_{\text{auto}}, R_X, D_X) \quad (9)$$

の形に解き、(8) 式を加味することで平衡点の解析が可能となる。即ち、

$$0 = I_X(R_{\text{auto}}, R_X, D_X) - I_{\text{HOM}} \quad (10)$$

を満たす \$(R_{\text{auto}}, R_X, D_X)\$ が平衡点となる。

本解析では自己受容体アゴニスト投薬下、すなわち

$$\begin{cases} D_{\text{auto}} > 0 \\ D_{\text{post}} = 0 \end{cases} \quad (11)$$

の条件を扱う。手順としては、まず \$r_0\$ を自己無撞着方程式を解くことで求め、その後 (6) 式を利用して \$I_{\text{post}}\$ を求める。さらに (10) 式を条件として、平衡点について解析する。

3 解析結果

以下の Fig. 2 ~ Fig. 5 に結果を示す。図内では、

$$\begin{cases} a = \frac{\gamma_d}{\gamma_S} \rho r_{\text{auto}} \\ d = \frac{S_{\text{plus}}}{\gamma_d} \end{cases} \quad \text{と表記する。}$$

解析では \$\lambda\$ の操作、\$D_{\text{auto}}\$ の操作が \$I_{\text{post}}\$ に与える影響を見た。図中に現れる緑線は (8) 式に現れる \$I_{\text{HOM}}\$ であり、黒丸が安定点、白丸が不安定点である。

まず、Fig. 2 と Fig. 3 の比較から、\$\lambda\$ を大きくすることで分岐現象が発生していることがわかる。即ち、Fig. 3 では新しい安定点が生成されている。次に、Fig. 3 と Fig. 4 の比較から、\$D_{\text{auto}}\$ を小さくすることで安定点が消滅していることが分かる。最後に、Fig. 3 と Fig. 5 の比較から、\$\tau\$ を大きくすることで、やはり安定点が消滅していることが分かる。

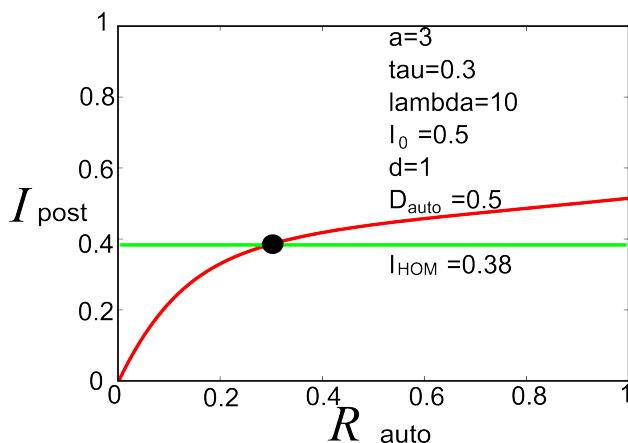


Fig. 2: I_{post} v.s. R_{auto} 1.

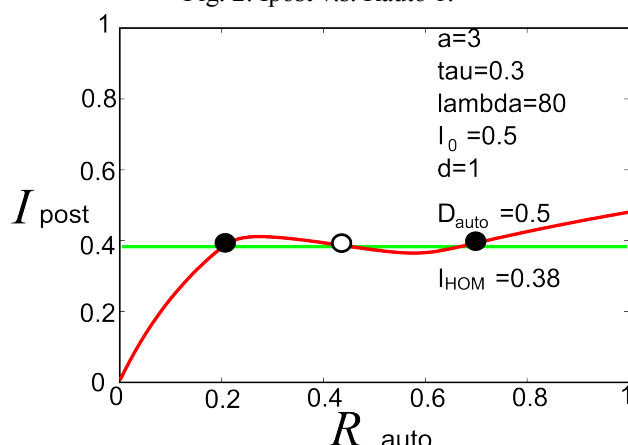


Fig. 3: I_{post} v.s. R_{auto} 2.

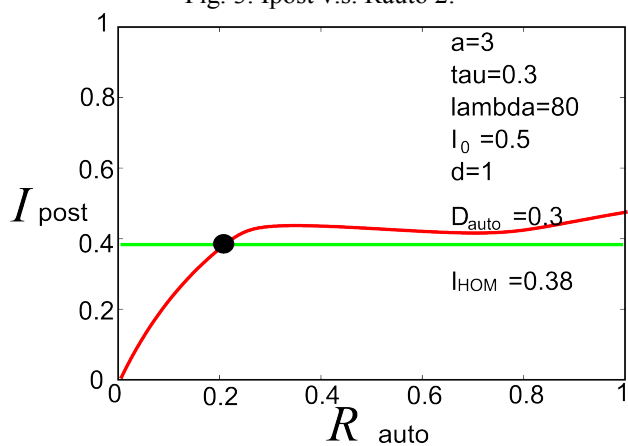


Fig. 4: I_{post} v.s. R_{auto} 3.

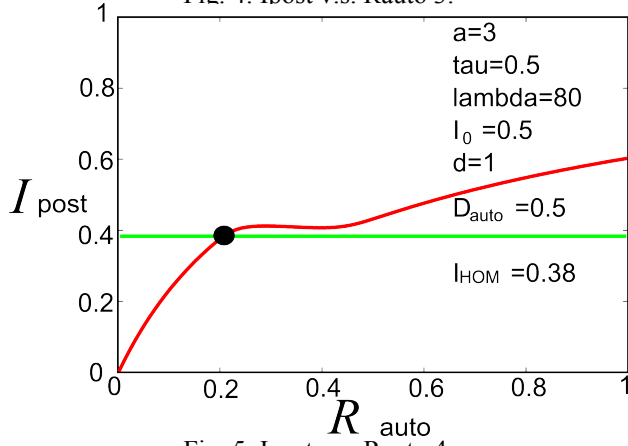


Fig. 5: I_{post} v.s. R_{auto} 4.

4 結論, 考察

今回の解析から D_x , λ , τ の増減により 5-HT 神経系の安定点の数に変化が生ずることが示された。これらのパラメータは、生物学的なパラメータに相当するため、適切な投薬によって、定性的にはあるが、状態を制御することが可能であると考えられるこのことから以下のような治療戦略が立てられる。

過去の研究で、ヒトで臨床的に得られた知見として、ヒトが健常状態と鬱状態の2状態を力学的な意味で双安定的に持つことが指摘されている [5]。5-HT 仮説に基づいて鬱病を説明しようとする研究者によって、5-HT 仮説が力学的に解析された例はなく、またこの鬱病における双安定的な特性が理論的に説明されたことはなかった。本研究で示された受容体の安定点増減が鬱病における双安定性と直接的関係を持つか否かの判断は今後の研究を要するが、もし一対一対応すると考えると、鬱病の治療方法として Fig. 2 ~ Fig. 5 に示されるような不安定点・安定点の消去という戦略が提案できる。自己受容体アゴニスト D_{auto} により治療する方法は兼ねてより知られてきたが、 λ , τ を調節する薬により、安定点を消去できることが示されている。また I_{post} は攻撃性の修飾の程度に相当するため、単に安定点を消去するのではなく、Fig. 4 のように、なるべく I_{post} が増加しないような処方が望まれる。今後、 D_x , λ , τ について、処方時に攻撃性を過剰に亢進しない変数ないし組み合わせを検討していくことが求められる。

本研究では I_{auto} の安定性については解析を行っておらず、この安定性の解析を含めた上で、5-HT システム全体としての制御可能性について検討することが待たれる。

参考文献

- 1) 有田秀穂：脳内物質のシステム神経生理学—精神精気のニューロサイエンス, 1/40, 中外医学社 (2006).
- 2) 厚生労働省： Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information, 3/9, 厚生労働省 (2009).
- 3) S. F. de Boer and J. M. Koolhaas : *European Journal of Pharmacology.*, 259/273, Elsevier, (2005).
- 4) S. M. Stahl : *J. Affect. Disord.* 51, 215/235, Elsevier (1998).
- 5) Kupfer DJ. : *Journal of Clinical Psychiatry*, 28/34, Physicians Postgraduate Press, Inc.(1991).