

セロトニン仮説の修正数理モデルと安定性解析

○矢野史朗¹ 青沼仁志² 浅間一¹ (¹東京大学 ²北海道大学)

Stability analysis of revised mathematical model of serotonin hypothesis

* ¹S. Yano ²H. Aonuma, and ¹H. Asama (¹The University of Tokyo, ²Hokkaido University)

Abstract— In this study, we revise a mathematical model of serotonin hypothesis which we have proposed. We analyze the model's stability using a numerical analysis and show that the dynamics of serotonin system is bistable system.

Key Words: System Biology, Major depression, Serotonin hypothesis

1 序論

近年, 先進諸国でうつ病や統合失調症といった社会適応障害の対策が急務となっている. 日本においても2011年には, 厚生労働省社会保障審議会(医療部会)において, 2013年度以降の医療計画に記載すべき疾患として精神疾患を追加することが合意され, 癌・脳卒中・急性心筋梗塞・糖尿病に並ぶ5大疾病となった¹⁾. うつ病発症のメカニズム理解は治療方針や創薬方針に大きく寄与すると考えられるが, そのメカニズムはいまだ解明にいたっていない.

1950年代, 幾つかの実験的知見に基づき, うつ病の病因を脳内神経伝達物質モノアミン(セロトニンやノルエピネフリン)とその受容体の発現量異常とする考えが確立した. この異常状態の発現過程を現象論的に記述したものをモノアミン仮説あるいはセロトニン仮説と呼ぶ. 本研究で考えるセロトニン仮説は, 自己受容体, シナプス後部神経の受容体, 細胞内外のセロトニン, 及びそれらの相互作用から構成される²⁾. また以下では, これらの要素から構成されるシステムをセロトニン神経と呼ぶ.

セロトニン仮説は幾つかの実験的知見から構築されてきたが, そういった実験は多くの場合, セロトニン神経を構成する要素の一部について観察したものであったり, あるいは一部の要素間の相互作用についての観察であったりした. セロトニン仮説はこれらの断片的な知見に基づくため, セロトニン神経の全ての構成要素が相互作用する場合にどういったシステム特性が観察されるかは, 十分理解されているとは言えない.

本研究ではセロトニン仮説を力学系で表現し解析することにより, セロトニン仮説の説明能力を解析する. 以下では, この解析に先駆けて, これまで我々が行ってきたセロトニン神経の力学系モデルに関する紹介と考察を行い, これを修正した新しい力学系モデルを提出する. またこのモデルについて力学的安定性の分岐解析を行う. 最後に, この解析を通して理解された特性について臨床的知見と比較し考察する.

2 先行研究

2.1 セロトニン仮説

まずセロトニン仮説について簡単に述べる.

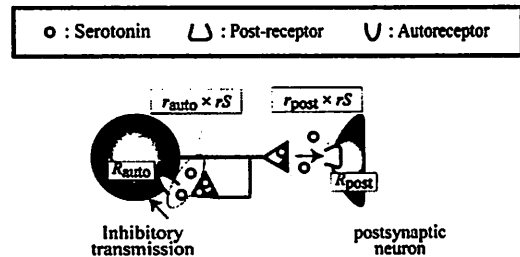


Fig. 1: Serotonin Hypothesis.

セロトニン神経は, 後部神経細胞受容体のみならず自己受容体と呼ばれる受容体をもつ(Fig. 1).

セロトニン神経は刺激を受けるとセロトニンを細胞外に放出し, セロトニンは受容体と結合した後, 細胞内に再取り込みされ, 次の放出にむけて刺激を待つ. 自己受容体を通じた刺激信号は細胞内から細胞外へのセロトニン放出量を抑制し, また細胞内のセロトニン産生量を減らすことが知られる.

受容体は, 受容体に結合しているセロトニンの量が増加すると発現量が減り, 結合しているセロトニンの量が減少すると発現量が増える. このようにして, 刺激を恒常的範囲に保つ調整を行っていると考えられている²⁾.

再取り込みの時定数は1~10 [min], セロトニンの分解の時定数は1~3 [hour], 受容体の発現量の調整は10~20 [hour]である.

2.2 数理モデル

これまでの我々の研究¹⁾では, セロトニン仮説の力学系による表現を以下のように行ってきた.

$$\frac{dr(t)}{dt} = \gamma_r (r_{ra} r_o (I_{\text{auto}}) - r(t)) \quad (1)$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma_s S(t) + S_s - \gamma_d I_{\text{auto}}(t) \quad (2)$$

$$\frac{dR_{\text{auto}}(t)}{dt} = \gamma_R \left\{ \frac{I_{\text{Hom}}}{K_{\text{R}_{\text{auto}}} r(t) S(t)} - R_{\text{auto}}(t) \right\} \quad (3)$$

$$\frac{dR_{\text{post}}(t)}{dt} = \gamma_R \left\{ \frac{I_{\text{Hom}}}{K_{\text{R}_{\text{post}}} r(t) S(t)} - R_{\text{post}}(t) \right\} \quad (4)$$

式①から順に, 細胞外放出割合 $r(t)$ のダイナミク

ス、細胞内外の総セロトニン量 $S(t)$ のダイナミクス、自己受容体 $R_{auto}(t)$ ・シナプス後部受容体 $R_{post}(t)$ のダイナミクスである。

そして以下は関数の定義であり、⑤から、自己受容体への刺激の強さ、シナプス後部受容体への刺激の強さ、セロトニンの細胞外放出割合である。 κ はリガンドと受容体の結合能を決定するパラメータである。

$$\begin{cases} I_{auto}(t) = \kappa r_{auto} r(t) S(t) R_{auto}(t) & \text{⑤} \\ I_{post}(t) = \kappa r_{post} r(t) S(t) R_{post}(t) & \text{⑥} \\ r_0(I_{auto}) = \lambda + \frac{1-\lambda}{1 + \exp(\zeta(I_{auto} - I_{r0}))} & \text{⑦} \\ r_{auto} + r_{post} = 1 & \text{⑧} \end{cases}$$

式③は、恒常性の性質を表現するよう、

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I_{post}(t) = I_{Iton}$$

となるように設計している。式④も同様である。

3 数理モデル構築と解析

3.1 数理モデル構築

先行研究の式③、④は、細胞外セロトニン量 $rS=0$ になった場合に、 $R_{auto} \rightarrow \text{inf}$, $R_{post} \rightarrow \text{inf}$ となる。受容体発現量は有限であるので、細胞外セロトニン量 $rS=0$ の時に受容体 $R_{auto}=R_{post}=1$ となるように③、④を修正して、

$$\frac{dr(t)}{dt} = \gamma_r (r_{r0} r_0(I_{auto}) - r(t)) \quad \text{⑨}$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma_S S(t) + S_s - \gamma_d I_{auto}(t) \quad \text{⑩}$$

$$\frac{dR_{auto}(t)}{dt} = \gamma_R \left\{ \tau + \frac{1-\tau}{1 + \exp(\eta(\kappa r_{auto} r(t) S(t) - A))} \right\} - R_{auto}(t) \quad \text{③'}$$

$$\frac{dR_{post}(t)}{dt} = \gamma_R \left\{ \tau + \frac{1-\tau}{1 + \exp(\eta(\kappa r_{post} r(t) S(t) - A))} \right\} - R_{post}(t) \quad \text{④'}$$

とした。

3.2 数理モデル解析

本解析ではシステムの力学的安定性を解析すべく、数値計算を行った。初期値、パラメータは Table 1 とした。計算 1 ステップは実世界での 1 秒にし、その上で結合能 κ を様々に調整し、その影響を調べた。

$\gamma_R=6.25E-5$	$A=0.5$
$\gamma_S=5E-4$	$r_{post}=0.5$
$\gamma_r=0.1$	$r_{auto}=0.5$
$\gamma_d=8E-4$	$\lambda=0.5$
$r_{RN}=0.2$ (if solitary)	$\zeta=20$
$r_{RN}=0.6$ (if crowd)	$I_{r0}=0.25$
$S_s=5E-4$	$S(0)=0.8$
$\tau=0.1$	$R(0)=0.1 \sim 1(0.1 \text{ 刻み})$
$\eta=5$	mode: crowd

Table 1: Initial Value and Parameters

4 解析結果

解析により、受容体とセロトニンの結合能 κ の調整によって、行動の修飾信号 I_{post} の力学的安定点が分岐し双安定系になることが明らかになった(Fig. 3)。受容体 $R_{auto}(t)$, $R_{post}(t)$ の初期値を 0.1 から 1 まで 0.1 刻みで設定して数値解析することで、約 0.5 以上の初期値の場合は、 I_{post} が大きい方の安定点に収束することが分かる。

κ が十分小さい場合(Fig. 2)と十分大きい場合(Fig. 4)は安定点が 1 つになる。

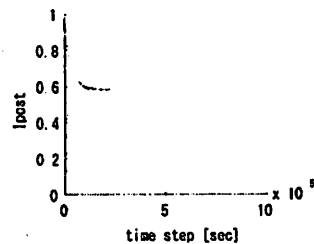


Fig. 2: Bifurcation of I_{post} (i)

後部受容体と細胞外セロトニンの積の強さ、どの初期条件からでも同一の安定点に収束する ($\kappa=4.00$)。この条件のとき、自己受容体・後部受容体両方とも双安定な構造は無く、1つの安定点に収束する。

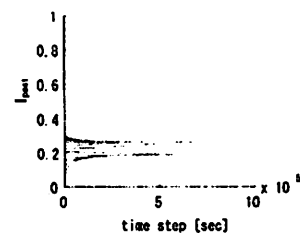


Fig. 3: Bifurcation of I_{post} (ii)

後部受容体と細胞外セロトニンの積の強さ。双安定な構造が発生する ($\kappa=4.80$)。受容体の初期量によって、収束する安定解が異なる。図は示していないが、この条件のとき、自己受容体・後部受容体両方とも分岐し双安定な構造が実現している。

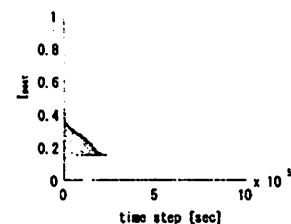


Fig. 4: Bifurcation of I_{post} (iii)

後部受容体と細胞外セロトニンの積の強さ。双安定な構造が消滅している ($\kappa=6.00$)。受容体の初期量に関わらず、収束する安定解が等しい。この条件のとき、自己受容体・後部受容体両方とも双安定な構造は無く、1つの安定点に収束する。

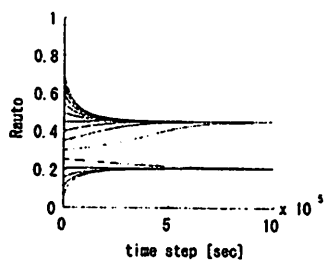


Fig. 5: Bifurcation of Rauto

I_{post} が分岐した条件 ($\kappa=4.80$) では、自己受容体の発現量も双安定となり、初期状態によって異なる安定点へ収束する。この傾向はシナプス後部受容体においても同様に観測された。

5 結論

本稿では、セロトニン仮説の数学的表現についてモデルの提出を行い、その力学的安定性の数値解析を行った。解析の結果、受容体結合能 κ をコントロールパラメータとして、安定点の分岐による双安定化を確認した。

結合能 κ が中程度の場合、自己受容体・シナプス後部受容体は、安定点としてそれらが多い状態と少ない状態を持つ。うつ病患者の死体解剖による研究では、うつ病患者のセロトニン自己受容体は健常者に比較して多いことが確認されており²⁾、この安定点のうち受容体量の大きい方がうつ状態に相当すると解釈できる。結合能 κ が大きい状態では受容体量の少ない状態が安定点として存在していることから、結合能 κ が大きいことで、受容体の発現量が抑制され、うつ状態と推定される安定点を回避できていることが分かる。

うつ状態からの寛解過程において、途中で治療を中断すると即座にうつ状態へと引き戻されるという臨床的知見¹⁾は、力学的な安定点が二つ存在しているという本結果から解釈すると、安定点から抜け出そうとしても、極大点である不安定点を越えなければ元の安定点に引き戻されるという現象と理解できる。

参考文献

- 1) “第 19 回社会保障審議会医療部会 (7/6) 資料” (2011)
- 2) Stahl SM. : Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. 3rd ed., 73/76, Cambridge University Press (2008)
- 3) S. Yano et al.: Forgetting curve of cricket, *Gryllus bimaculatus*, derived by using serotonin hypothesis, *Jour. Robotics and Autonomous systems*, accepted, (2011)
- 4) Arango V et al.: Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims., *Brain Res.*, **688**, 121/133 (1995)
- 5) Kupfer DJ. : Long-term treatment of depression, *J. Clin. Psychiatry* **52**, 28/34 (1991)