

# セロトニン仮説の数理表現と分岐パラメータ同定

矢野 史朗 (東京大学), 青沼 仁志 (北海道大学), 浅間 一 (東京大学)

## Bifurcation analysis in a mathematical model of serotonin hypothesis

Shiro Yano (The University of Tokyo), Hitoshi Aonuma (Hokkaido University), and Hajime ASAMA (The University of Tokyo)

**Abstract**— In this presentation, we take bifurcation analysis in a mathematical model of serotonin hypothesis, which explains pathogeny of major depression. We clarify bifurcation parameter which causes imperfect supercritical pitch-fork bifurcation analytically.

### 1. 緒言

近年先進諸国において、精神疾患罹患患者数が増加の一途をたどっており、政策・生活指針・創薬などの設計提案のために病因理解が急務となっている。

精神疾患の一つであるうつ病の分子生物学的な病因を説明する理論にセロトニン仮説がある。脳幹にある(内側/背側)縫線核セロトニン神経は脳全体に投射することで情動状態を調整していると考えられており、セロトニン仮説はうつ病の病因をこのセロトニン神経の失調と考える理論である [3]。

近年、このセロトニン神経の特性を理解するために、数理モデルを用いたアプローチが幾つか行われている [1, 2, 5]。

Yano らはこれまでセロトニン神経の数理モデルを構築し、この解析から得た特性に関して薬理実験により検証を行うことで、これを支持する結果を得てきた [5]。妥当なモデルは、システムの理解や制御の性能を高めるために必要である。モデルの妥当性を更に検証するためには、より多様な観点でモデルを解析し、生物学的に検証可能な実験系を設計していくことが必要である。

さて、上記の解析は、揺動に対する緩和過程の特徴についての解析、及び、ある薬剤の投薬によってその緩和過程の特徴が受ける影響についての解析であった [5, 7]。これとは別の観点からの解析として、これまで Yano らは数値計算によるモデルの安定性解析を行い、不完全型の超臨界 Pitch-Fork 分岐が発生することを示唆している [9]。

本稿では、この不完全超臨界 Pitch-Fork 分岐を発生する分岐パラメータを解析的に導出することを試みる。

### 2. モデル概要

本研究で用いるセロトニン神経の形態は、Stahl らによりまとめられた描像 [6] に依拠する (Fig.1)。

モデルでは細胞内外のセロトニン量を合算して  $S$  とし、細胞外放出率を  $r$  とする。細胞外に放出されたセロトニン量  $rS$  は、自己受容体への投射  $r_{\text{auto}}rS$  と後部神経受容体への投射  $r_{\text{post}}rS$  に割り振られる。自己受容体  $R_{\text{auto}}$  が受けとる刺激  $I_{\text{auto}}(\propto r_{\text{auto}}rS R_{\text{auto}})$  はセロトニン保有量  $S$  を減少させ、また細胞外放出率  $r$  も減少させることが知られている。また、セロトニンと受容体の結合能を  $\kappa$  とする。

以上をまとめると、式 (1) のようになる。

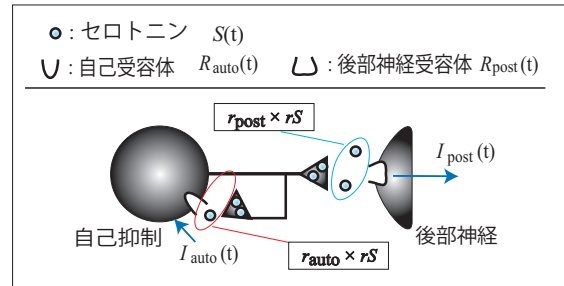


Fig.1 セロトニン神経の形態の描像。図上部に、本文中で説明した幾つかの主要な変数について記した。

$$\begin{cases} I_{\text{auto}}(t) = \kappa r_{\text{auto}} r(t) S(t) R_{\text{auto}}(t) \\ I_{\text{post}}(t) = \kappa r_{\text{post}} r(t) S(t) R_{\text{post}}(t) \\ r_{\text{auto}} + r_{\text{post}} = 1 \\ r_0(I_{\text{auto}}) = \lambda + \frac{1-\lambda}{1+\exp(\zeta(I_{\text{auto}} - I_0))} \end{cases} \quad (1)$$

ここで  $\zeta > 0$  とし、 $r_0$  は  $I_{\text{auto}}$  について単調減少する関数である。

さて、 $I_{\text{auto}}$  や  $I_{\text{post}}$  のような受容体の受けとる刺激が大きい(小さい)場合、刺激が一定になるよう、細胞膜上の受容体発現量を downregulation(upregulation) により調整する [3]。すなわち、 $R_{\text{auto}}$  が

$$\lim_{t \rightarrow \infty} R_{\text{auto}}(t) \rightarrow \frac{H}{\kappa r_{\text{auto}} r(\infty) S(\infty)} \quad (2)$$

と収束するようなダイナミクスに従えば

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I_{\text{auto}} \rightarrow H \quad (3)$$

となるので適切である。しかし、ここで

$$\frac{dR_{\text{auto}}}{dt} \propto \frac{H}{\kappa r_{\text{auto}} r(t) S(t)} - R_{\text{auto}}(t) \quad (4)$$

とすると、 $r_{\text{auto}} \rightarrow 0$ ,  $S \rightarrow 0$  の極限で  $R_{\text{auto}}$  が発散する。これを上に有界関数でおさえ、Yano らは変数のダイナミクスを式 (5) のように表現している [5]。

$$\begin{cases} \frac{dr}{dt} = \gamma_r(r_{r/n}r_0(I_{auto}) - r) \\ \frac{dS}{dt} = \gamma_S(S_+ - \gamma_d I_{auto} - S) \\ \frac{dR_{auto}}{dt} = \gamma_R \left( \frac{1}{1 + \exp(-\eta(\frac{H}{\kappa_{r_{auto}}r(t)S(t)} - \xi))} - R_{auto} \right) \\ \frac{dR_{post}}{dt} = \gamma_R \left( \frac{1}{1 + \exp(-\eta(\frac{H}{\kappa_{r_{post}}r(t)S(t)} - \xi))} - R_{post} \right) \end{cases} \quad (5)$$

$r_{r/n}$  は、細胞外への放出を促す外部入力の有無である。Fig. 5 から分かるように、適切な  $\eta, \xi$  を選ぶことで、式 (5) の下から 2 式は式 (4) と似たような挙動を示す。

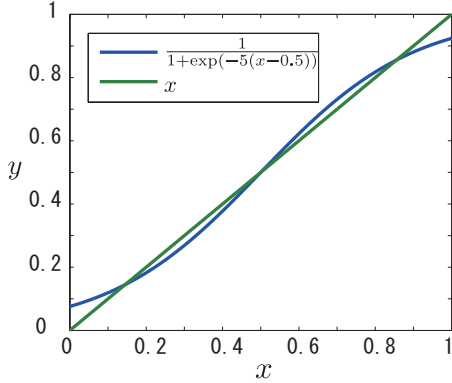


Fig.2  $y = x$  に似た有界関数として  $y = \frac{1}{1 + \exp(\eta(x-\xi))}$  を選ぶ。

また、以上の影響により、式 (3) は、微小な関数  $\epsilon_1, \epsilon_2$  を用いて

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I_{auto} \rightarrow H + \epsilon_1(R_{auto}(\infty)) \quad (6)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I_{post} \rightarrow H + \epsilon_2(R_{post}(\infty)) \quad (7)$$

と補正される。

### 3. 解析

式 (5) の

$$\frac{1}{\gamma_R} \frac{dR_{auto}}{dt} = \frac{1}{1 + \exp(-\eta(\frac{H}{\kappa_{r_{auto}}r(t)S(t)} - \xi))} - R_{auto}$$

に着目する。 $R_{auto}$  の安定点は、

$$R_{auto}(\infty) = \frac{1}{1 + \exp(-\eta(\frac{H}{\kappa_{r_{auto}}r(\infty)S(\infty)} - \xi))} \quad (8)$$

である。見易さのため  $I_{auto}(\infty)$  を  $I_\infty$  と表記し、 $R_{auto}(\infty)$  を  $R_\infty$  と表記すると、式 (8) の右辺は

$$R_\infty = \frac{1}{1 + \exp(-\eta(\frac{HR_\infty}{I_\infty} - \xi))} \quad (9)$$

に帰着する。解析の簡単のために  $\frac{HR_\infty}{I_\infty} - \xi = X$  と変数変換し、さらに式 (6) を加味することで

$$(1 - \frac{\epsilon_1}{H})(X + \xi) = \frac{1}{1 + \exp(-\eta X)} \quad (10)$$

という self consistent な方程式が導かれる。

この式を  $(\xi, \eta) = (0.5, 4 - 4\epsilon_1/H)$  近傍で考える。すると  $X = 0$  において、 $Y = 1/(1 + \exp(-(4 - 4\epsilon_1/H)X))$  と  $Y = (1 - \epsilon_1/H)(X + 0.5)$  が接することから、 $\eta = (4 - 4\epsilon_1/H)$  で完全型の超臨界 Pitch-Fork 分岐が発生することが分かる (分岐点近傍では  $R_\infty$  が中心多様体上に在り、 $\epsilon_1(R_\infty)$  を定数として扱えることに注意する。) 式 (10) の左辺を展開すると

$$X + \frac{(H - \epsilon_1)\xi}{H} - \epsilon_1 \frac{(S_+ - \gamma_d I_\infty)^{-1}}{\kappa_{r_{auto}}(r_{r/n}r_0(I_\infty))} \quad (11)$$

であり、分岐点近傍で  $\epsilon_1(R_\infty)$  が定数として扱えることから第 2 項以降は定数項として扱うことができる。これらは Fig. 3 において、 $Y = X + b$  の  $b$  を決める切片として働く。

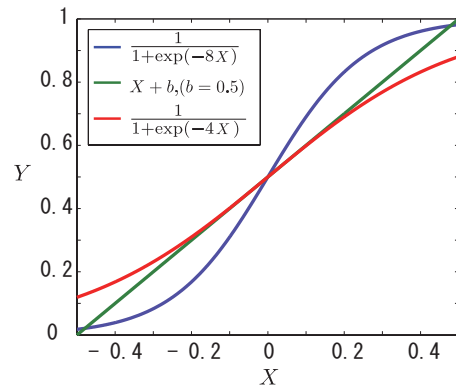


Fig.3 式 (10) における、分岐点  $(\xi, \eta) = (0.5, 4 - 4\epsilon_1/H)$  近傍の様子。

Fig.3 から、 $\eta$  が閾値を越えると、平衡点が分岐することが分かる。この分岐は完全型超臨界 Pitch-Fork 分岐である。また、 $\eta$  が閾値を越えた状態で、式 (11) の切片 (第 2 項以降) を構成するパラメータを操作することで、不完全超臨界 Pitch-Fork 分岐を発生させることができる (Fig. 4:  $\kappa$  についての例)。

以上から、 $\eta$  あるいは切片項を構成するパラメータが分岐パラメータであることが示された。

### 4. 結言

本研究はうつ病に関する最も古い仮説の一つであるセロトニン仮説について、これまで開発されてきた数理モデルを用い、その分岐パラメータの解析を行った。

本解析により、本モデルが不完全型超臨界 Pitch-Fork 分岐を引き起こす主な分岐パラメータを明らかにした。また、このことを数値計算により確かめた。式 (11) は分岐点近傍で Taylor 展開を用いて解析でき<sup>[4]</sup>、より正確なパラメータを導出したい場合はそのような手法が考えられる。

本解析結果の生物学的検証方法としては、細胞膜上の自己受容体発現量あるいは後部神経受容体発現量を観測量とし、分岐パラメータを調整するような薬剤を用いた薬理実験が考えられる。例えば  $\kappa$  はリガンド受容体の結合能に相当し、これを薬理投与によってあ

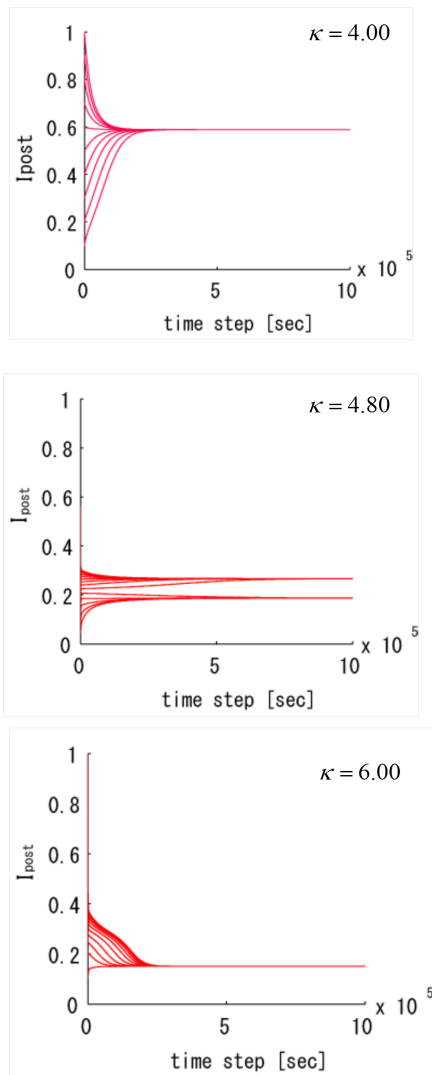


Fig.4  $\eta$  が閾値以上の場合に、 $\kappa$  を徐々に大きくした場合。

る範囲で動かすことで、受容体発現量の分布が“単峰性 双峰性 単峰性”のような特徴をもって観測されることが予想される。

生物学実験の多くでは、研究対象の生物システムがどのような挙動をとり得るかについて網羅的に実験することが難しく、システムバイオロジーや数理生物学のような数学を用いたアプローチが行われるようになっている。今回明らかにした分岐現象はシステムの構成要素の相互作用強度の調整を考慮して初めて分かるものであり、こういった現象を明確に把握できる点はモデルを用いた研究の利点である。

うつ病は複数の因子によって発生しており、生物学的因子以外にも社会的因子や心理的因子など様々なものの理解が必要であると考えられている<sup>[8]</sup>。社会的・心理的因子に関する理論的な研究は困難を極めることが予想されるが、今後、本研究のような分子生物学的な因子以外についても理論的・実証的な研究が行われることが期待される。

## 謝辞

This work was partially supported by Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas “Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction between Body, Brain and Environment” from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

This work was partially supported by Grant-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science too.

## 参考文献

- [1] J. Best, H.F. Nijhout, and M. Reed. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7(1):34, 2010.
- [2] JA Best, HF Nijhout, and MC Reed. Models of dopaminergic and serotonergic signaling. *Pharmacopsychiatry*, 43(S 01):S61–S66, 2010.
- [3] Chad E. Beyer and Stephen M. Stahl, editors. *Next Generation Antidepressants: Moving Beyond Monoamines to Discover Novel Treatment Strategies for Mood Disorders*. Cambridge University Press, 1 edition, 6 2010.
- [4] Michael Plischke and Birger Bergersen. *Equilibrium Statistical Physics (3rd Edition)*. World Scientific Publishing Company, 3 edition, 4 2006.
- [5] Hitoshi Aonuma Hajime Asama Shiro Yano, Takayuki Watanabe. Mathematical and experimental study of serotonergic modulation of avoiding behavior in cricket, *gryllus bimaculatus*. In *日本神経回路学会第 21 回全国大会講演論文集 Proc. of JNNS 2011*, 2011.
- [6] S.M. Stahl. *Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology*. Cambridge Univ Pr, 2008.
- [7] Shiro Yano, Yusuke Ikemoto, Hitoshi Aonuma, and Hajime Asama. Forgetting curve of cricket, *gryllus bimaculatus*, derived by using serotonin hypothesis. *Robotics and Autonomous Systems*, In Press, Corrected Proof:–, 2011.
- [8] 中前 貴. 精神医学における生物・心理・社会モデルの今後の展望について. *精神神経学雑誌 = Psychiatria et neurologia Japonica*, 112(2):171–174, 2010-02-25.
- [9] 矢野史朗, 青沼仁志, 淺間一. セロトニン仮説の修正数理モデルと安定性解析. In *第 17 回創発システム・シンポジウム*, pages 131–133. SICE, 2011.