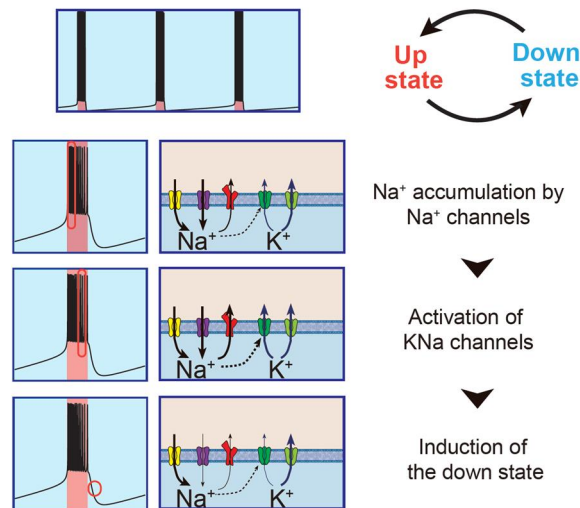


ナトリウムイオンからひも解く睡眠時の神経活動メカニズム ——電位依存性ナトリウムチャネルの睡眠における役割——

発表のポイント

- ◆睡眠時の大脳皮質神経で観察される神経発火パターンをナトリウムイオンの動態に着目した数理モデルから再現。
- ◆電位依存性ナトリウムチャネルが重要であることを提唱。
- ◆睡眠とその異常のしくみの解明に繋がることが期待される。

Mathematical model of neuronal up-down oscillation with Na⁺ dynamics



ナトリウムイオンによる睡眠時神経発火パターンの誘導

概要

東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野の上田泰己教授（理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム チームリーダー兼任、久留米大学 特別招聘教授兼任）、佐藤智英学部学生らの研究グループは、ホジキン・ハクスレーモデル（注1）をベースにした数理モデルを用いて、睡眠時に観察される神経発火パターン（注2）を制御する分子メカニズムをナトリウムイオンに着目して調べ、ナトリウムイオンチャネルが重要である可能性を提案しました。これまでに研究グループは、睡眠時の神経発火パターンについてカルシウムイオンに着目した数理モデル研究をおこなってきました（関連情報）。今回、神経細胞の興奮性制御に重要なナトリウムイオンに着目し、数理モデル解析から電位依存性ナトリウムチャネル（注3）から細胞内に流入したナトリウムイオンが、ナトリウム依存的カリウムチャネル（注4）を活性化する機構が睡眠時の神経発火パターンを生み出していることを示しました。本研究の成果は睡眠覚醒の制御機構の解明、そして睡眠障害および睡眠障害を合併するさまざまな精神疾患・神経変性疾患の機序の解明に繋がることが期待されます。

発表内容

睡眠時間の大半を占めるノンレム睡眠時には、大脳皮質の錐体細胞において特徴的な発火パターンが観察されます。この発火パターンは、細胞膜電位が脱分極し発火を繰り返す状態（アップ状態）と過分極し発火しない状態（ダウン状態）を繰り返す特徴があります。ここではこの発火を「アップ・ダウン振動（注5）」と呼びます。

アップ・ダウン振動を引き起こす分子メカニズムには不明な点が多く、本研究室ではこれまで、平均場近似(注6)の考え方を参考に、神経細胞集団の平均的な振る舞いを記述する数理モデルを用いてアップ・ダウン振動の分子メカニズムを調べてきました。その結果、カルシウムイオン依存性カリウムチャンネル(注7)が重要な役割を果たすことが示唆されてきました。一方、ナトリウム依存性カリウムチャンネルの役割は、この数理モデルでは十分に検討されていませんでした。そこで本研究では、細胞内外のナトリウムイオンの動態に着目してナトリウムイオン依存的なメカニズムがアップ・ダウン振動を誘導する可能性について数理モデルを用いて調べました。

<研究の内容>

本研究グループはまず、先行研究で構築されたアップ・ダウン振動を再現する数理モデルを改変し、ナトリウムイオンに着目した数理モデルを構築しました(図1)。数理モデルに含まれるパラメータセットをランダムに生成し、アップ・ダウン振動を再現するパラメータセットを約1000個集めました。これらのパラメータセットを用いた場合の、数理モデルの解の振る舞いを観察するとアップ状態の際細胞内ナトリウムイオン濃度が徐々に上昇し、ダウン状態には徐々に減少しました(図1)。次に電位依存性ナトリウムイオンチャンネルによるナトリウムイオンの蓄積がアップ・ダウン振動に必要なかを調べたところ、細胞内へのナトリウムイオン流入が減少する変化を数理モデルに与えるとアップ・ダウン振動から、覚醒時に見られる持続的な発火に変化することを発見しました(図2)。このことから、電位依存性ナトリウムチャンネルから細胞内に流入したナトリウムイオンが、ナトリウム依存性カリウムチャンネルを活性化することがアップ・ダウン振動に重要な役割を果たすことが示唆されました(図3)。また、連立微分方程式として記述される本研究の数理モデルの振る舞いを安定性解析と呼ばれる数理的手法を用いて解析すると、細胞内ナトリウムイオン濃度上昇がダウン状態を安定的に維持するために重要であることが支持されました(図4)。

次に、アップ・ダウン振動の神経発火パターンがどのような分子により形作られるかを調べたところ、ダウン状態の長さやアップ状態での発火頻度は電位依存性ナトリウムチャンネルの性質、特にこのチャンネルが活性化する電位依存性が重要であることがわかりました(図4)。さらに電位依存性ナトリウムチャンネルの性質を規定するパラメータを変化させて、アップ・ダウン振動と覚醒時のような持続的な神経発火パターンを切り替えると、これらの状態での神経発火頻度はアップ状態での神経発火頻度のほうが高い傾向があり、これは実際に動物実験から観察されている知見と一致しました(図4)。このことは、ナトリウムイオンを介したアップ・ダウン振動の誘導メカニズム(図5)が、実際に動物で生じている睡眠状態の発火パターンと覚醒状態の発火パターンの切り替えにも重要であることと矛盾しません。

<今後の展開>

本研究の成果は、睡眠時の神経活動に重要な役割を果たすタンパク質を示唆することで、睡眠障害および睡眠障害を合併するさまざまな精神疾患・神経変性疾患で生じている分子的な変

化を予想したり、生じた異常を解消するための方策を考えるうえで重要な知見となると期待されます。

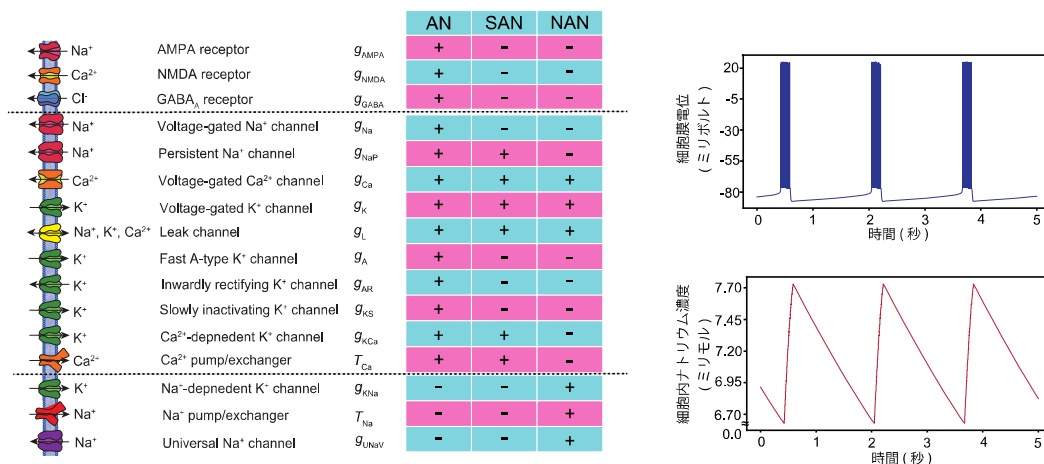


図1：ナトリウムイオン動態に着目した数理モデルの構築

先行研究でカルシウムイオン依存的過分極機構に着目した averaged-neuron (AN) モデルと、その縮小モデルである simplified AN (SAN) モデル、そして本研究で SAN モデルを改変してできたナトリウムイオン動態に着目した Na⁺-centered AN (NAN) モデル (左)。NAN モデルはアップダウン振動を示し、細胞内ナトリウムイオン濃度はアップ状態では徐々に増加、ダウン状態では徐々に減少する (右)。

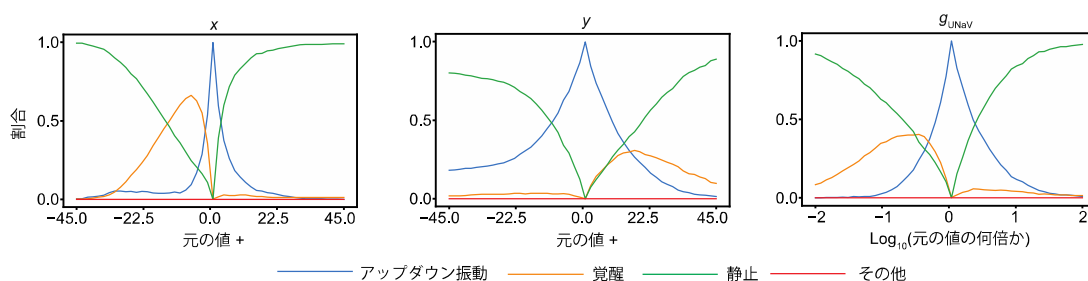


図2：電位依存性ナトリウムチャンネルによるナトリウムイオン流入を弱めるとアップダウン振動から覚醒に移行する

電位依存性ナトリウムチャンネルのコンダクタンス (g_{UNaV}) 低下、活性化パラメータの電位依存性を決めるパラメータ (x) の値の低下、不活性化パラメータの電位依存性を決めるパラメータ (y) の値の上昇は全て電位依存性ナトリウムチャンネルによるナトリウムイオン流入を弱める方向に働き、どれも神経発火パターンをアップダウン振動から覚醒へ変化させる作用を持つ。

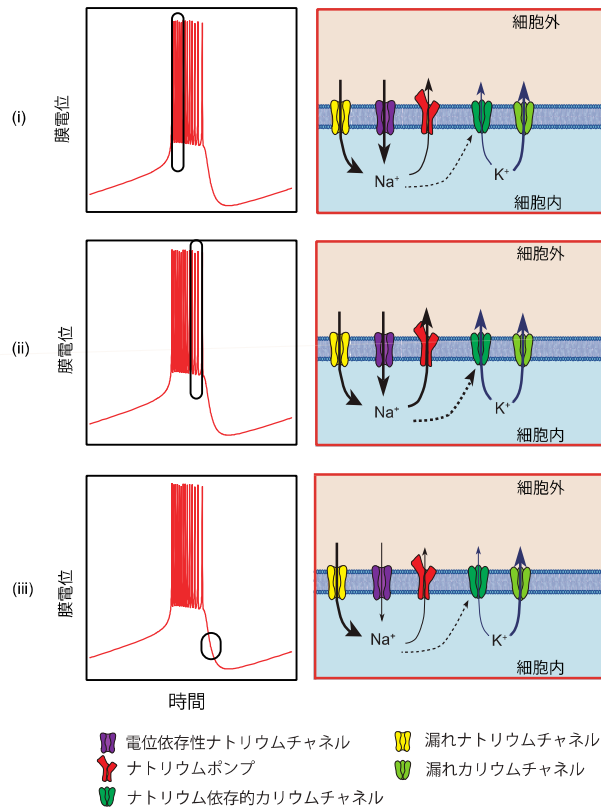


図 3 : ナトリウムイオン依存的な過分極機構とアップ・ダウン振動

アップ状態の際、電位依存性ナトリウムチャネルの作用により細胞内ナトリウム濃度が上昇し、それにより活性化されるナトリウム依存性カリウムチャネルが過分極電流を形成し、ダウン状態を誘導するというナトリウム依存的な過分極機構がアップ・ダウン振動を説明する。

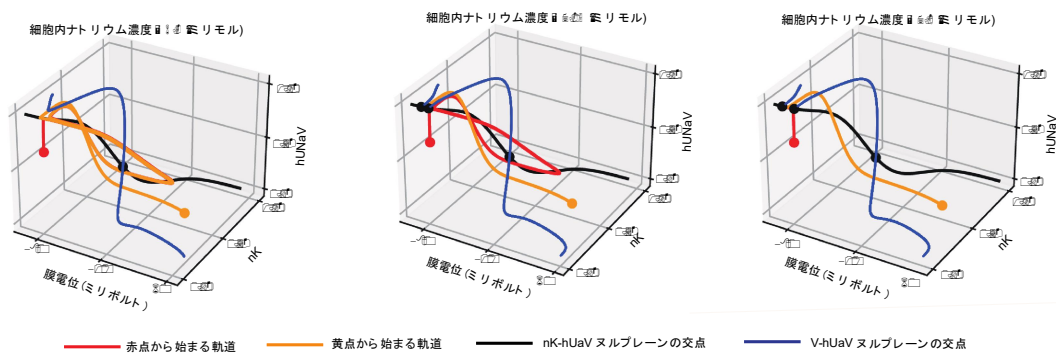


図 4 : 安定性解析により明らかになった細胞内ナトリウムイオン濃度の役割

連立微分方程式として記述される本研究の数値モデルでヌルプレーン(注8)及び、解の軌道を観察すると、アップ状態における細胞内ナトリウムイオン濃度上昇がヌルプレーンの交点である不動点の個数を増やし、元々持続的な神経発火パターンに対応する振動状態を形成する軌道が、ダウン状態に対応する一つの不動点に収束することがわかった。

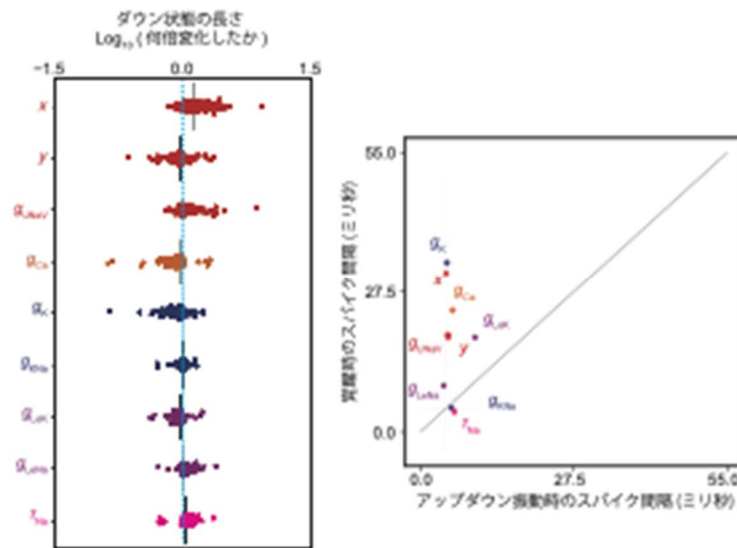


図 5：電位依存性ナトリウムチャンネルがアップダウン振動の形を決める

アップダウン振動を再現するパラメータセットを用いて、ある特定のパラメータの値を少しだけ大きくすると、 x の場合 x を少し大きくすることはダウン状態の長さを延長する効果を持つ（左）。また、パラメータセットにおいて、 x や y 、 g_{NaV} を少し変化させてアップダウン振動と覚醒の遷移を誘導した場合、神経発火頻度はアップダウン振動のアップ状態の時の方が覚醒時の神経発火パターンのもより多くなる傾向にある（右）。

○関連情報：

「プレスリリース①なぜ私たちは眠るか—眠りの素は細胞内カルシウム?—」（2016/3/18）
https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20160318.pdf

「プレスリリース②リークカリウムチャンネルの睡眠時間制御への関与を発見」（2018/9/18）
https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20180918.pdf

発表者・研究者等情報

東京大学 大学院医学系研究科・医学部

上田 泰己 教授

兼：理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー

兼：久留米大学 特別招聘教授

大出 晃士 講師

佐藤 智英 学部学生

大阪大学 大学院医学系研究科

木下 福章 博士課程大学院生

論文情報

雑誌名 : iScience

題名 : A design principle for neuronal firing with up-down oscillation through Na^+ dynamics

著者名 : Tomohide R. Sato, Koji L. Ode, Fukuaki L. Kinoshita, Hiroki R. Ueda*

DOI : 10.1016/j.isci.2025.111904

URL : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.111904>

研究助成

本研究は、ERATO 上田生体時間プロジェクト（課題番号：JPMJER2001）、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（課題番号：JP21dm0207049）、革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業（課題番号：JP21am040101）、AMED-CREST（課題番号：JP21gm0610006）、ヒューマンフロンティアサイエンスプログラム（課題番号：RGP0019/2018）、光・量子飛躍フラッグシッププログラム（課題番号：JPMXS0120330644）、および科研費「基盤研究 S（課題番号：18H05270）」、「学術変革領域 A（課題番号：24H02305）」、「基盤研究 C（課題番号：23K05738）」の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）ホジキン・ハクスレーモデル

神経細胞の細胞膜をコンデンサ、細胞膜上に存在するイオンチャネルなどを動的な抵抗素子とみなした電気回路モデルであり、神経発火パターンを数値計算によってコンピューターシミュレーションするために広く用いられる。

（注 2）神経発火パターン

神経細胞には膜電位（膜の内側と外側に生じる電位差）と呼ばれる電氣的な状態を変化させる仕組みがあり、膜電位が急激に変化し電気信号を生成する過程を発火と呼ぶ。神経発火パターンとは、この電気信号のパターンのことを指す。

（注 3）電位依存性ナトリウムチャネル

細胞外から細胞内へナトリウムイオンを通過させるイオンチャネルであり、チャネルの開閉は膜電位によって制御される。

（注 4）ナトリウム依存的カリウムチャネル

細胞内ナトリウムイオン存在下でカリウムイオンを選択的に通過させるイオンチャネル。

（注 5）アップ・ダウン振動

ノンレム睡眠中に大脳皮質の神経細胞の一種である錐体細胞でみられる神経活動がアップ状態とダウン状態を繰り返す神経発火パターンであり、ここではアップ・ダウン振動と呼んでいる。

（注 6）平均場近似

多数の要素が相互作用しているような集団を解析するために用いられる数学的な近似手法。

(注7) カルシウム依存性カリウムチャネル

細胞内カルシウムイオン存在下でカリウムイオンを選択的に通過させるイオンチャネル。細胞内カルシウムイオン濃度の上昇がカルシウム依存性カリウムチャネルを活性化し、外向きカリウム電流が増加することで過分極およびダウン状態が惹起される可能性が、これまでの本研究グループの研究から示されている。

(注8) ヌルプレーン

微分方程式のある変数の時間微分の値が0となる点の集合がその変数のヌルプレーンである。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科

教授 上田 泰己 (うえだ ひろき)

Tel : 03-5841-3415 E-mail : uedah-ky@umin. ac. jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m. u-tokyo. ac. jp