

C. elegans の化学走性に関与する、ニューラルネットワークの 興奮性/抑制性シナプスの推定

A prediction of synaptic polarities of neural network regulating chemotaxis in *C. elegans*

祝田 尚之(PY)[†] 新貝 鈿蔵[†]
Naoyuki Iwaita(PY)[†] and Ryuzo Shingai[†]

[†]岩手大学 〒020-8551 岩手県盛岡市上田 4 丁目 3-5

E-mail t3707002@iwate-u.ac.jp

Abstract — We constructed, using the NEURON simulation software, a neural network model that regulate chemotaxis in *C.elegans*. Change in membrane potential of each neuron was observed when a chemical stimulus was given to a sensory neuron. Synaptic excitatory/inhibitory properties of several synapses were assigned to be consistent to those predicted in published articles of experimental data. Possible synaptic properties were predicted by the potential changes of command interneurons that determine forward/backward movement.

Keyword — *C.elegans*, chemotaxis, neural network, simulation

1. 序論

線虫 *C. elegans* は約 1000 個の体細胞からなり、そのうち 302 個が神経細胞である。神経ネットワークについてのシナプス結合データは、電子顕微鏡を用いた解剖学的研究により、すでに得られている (White et al 1986)。この単純な生物は、物理刺激に対する回避運動や、化学物質や温度と餌を関連付けた学習などを行っている。どの神経細胞がどのような行動と関係性があるかということが、レーザーを用いて細胞除去 (cell ablation) した線虫の行動実験や、ミュータントの研究により示唆されている。しかし、ネットワーク全体で、どのような情報統合が行なわれ行動が起こるかというメカニズムは多くの謎を持っており、実験により確認することが将来の研究に委ねられている。そこで、コンピュータで線虫の神経ネットワークモデルを構築し、シミュレーションを行うことで情報統合の様子を推測することにした。その前提として、ネットワーク全体の動態を見る上で鍵となるシナプス結合の抑制性/興奮性 (以下では興奮性/抑制性を「シナプス極性」と呼ぶ) を推測した。

最近の実験によって、興奮性/抑制性推測に役立つデータが公開されてきていることを受けて、特に、Tsalik and Hobert (2003), Wakabayashi et al. (2004), Gray et al. (2005) を取り入れたネットワークを用いシミュレーションを行った。

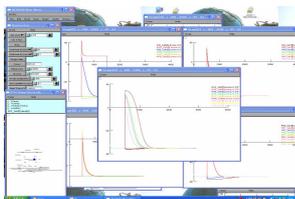


図 1 NEURON によるシミュレーション

2. 方法

公開コンピュータープログラム“NEURON” (<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>) を用いてシミュレーションを行った (図 1)。シナプス結合とギャップ結合を、慶応大学の *C. elegans* シナプス結合データベース (<http://www.bio.keio.ac.jp/ccep/>) で調査しネットワークモデルを作成した。各ニューロンの大きさは、wormbase (<http://www.wormbase.org/>) を元に、おおよその大きさを設定した。

左右対になっているものは簡単のために 1 つのニューロンとみなし、シナプス結合数は、左右それぞれの結合数の合計とした。ニューロンは non-Dale 型、すなわち、1 つのニューロンから出る複数のシナプスの興奮性/抑制性は同一である必要はないとした。

イオンチャネルとして、L 型 Ca チャネル、Ca 依存性 K チャネル、電位依存性 K チャネル、リークチャネル、内向き整流性 K チャネルを、モデルに組み込んだ。これらは、*C. elegans* に発現しているとされている。*C. elegans* の実験データに合わせるために、Goodman (1998) らの実験データを用い最小二乗法によりフィッティングさせることによってパラメータを決定した。

シナプス極性の設定は、HOC ファイルのシナプス結合が興奮性、抑制性どちらであるかを記述してある箇所を書き換えることで行った。

4000ms の間シミュレーションを行い、パルスは 1000ms たったときに注入する。目的のニューロンに 0.3 nA、1000ms のパルス刺激を外部刺激として与えた。

シナプス極性配置の異なる 1000 個のシミュレーションそれぞれの前進/後退を直接制御するニューロンの反応から、前進、後退の傾向を読み取った。一定の傾向にあるモデルを集め、それらのシナプス極性配置

の分布を見たとき、共通する極性の傾向があれば、その極性がモデルを前進もしくは後退傾向へ導く必要条件になりうると考えた。抽出されたファイルの数を n とする。シナプス結合が興奮性のとき 1、抑制性のとき 0 として、各シナプス結合について 0 と 1 の足し算によって合計値を出す。この値を N_p とする。次の式により各シナプス結合における興奮性/抑制性インデックス (E-I index) を導く。

$$E-I \text{ index} = (N_p - n/2) / n$$

$0.15 < E-I \text{ index}$, $E-I \text{ index} < -0.15$ をそれぞれ興奮性、抑制性と判断した。

3. 結果と考察

シミュレーションの結果から、ASE→AIY、ASE→ADF、ASE→AIA、ASE→AIB、ASE→AWC が抑制性というシナプス極性が推測された。

しかし、ASE→AIY、ASE→AIA について Wakabayashi ら (2004) は、興奮性の結合を持っていると予測している。

これを踏まえて ASEL→AIY 興奮性、ASEL→AIA 興奮性、ASEL→AIB 抑制性を Gray (2005) のモデルを基にした固定条件に加えシミュレーションを行った。その結果、9 割以上のモデルが後退傾向を示した。

一方、我々のシミュレーションによって予測された ASEL→AIY、ASEL→AIA、ASEL→AIB、ASEL→AWC、ASEL→AFD が全て抑制性であるという条件を、Gray (2005) のモデルを基にした固定条件に加えると、ほぼ全てのモデルが前進傾向を示す結果となった。

これらのことから、ASEL に入力が入り前進傾向が出るためには ASEL から AIY、AIA への出力が大きく関係するのではないかと考え以下の①-④の場合のシミュレーションを行った。

①ASEL→AIY 抑制性、ASEL→AIA 抑制性、ASEL→AIB 抑制性 : 5 割のモデルが前進傾向を示した。

②ASEL→AIY 抑制性、ASEL→AIA 抑制性、ASEL→AIB 興奮性 : これら 3 つの極性を全て興奮性にした時の結果と比べ、明らかに前進傾向が増加した。

③ASEL→AIY 抑制性、ASEL→AIA 興奮性、ASEL→AIB 抑制性 : ②の結果と同じくらいの前進傾向がみられた。

④ASEL→AIY 興奮性、ASEL→AIA 抑制性、ASEL→AIB 抑制性 : これら 3 つの極性を全て興奮性にした時と同様にほとんどのモデルが後退傾向を示した。

これらの結果から、ASEL から AIY・AIA・AIB へのシナプス極性が抑制性であるネットワークは、ASEL への刺激により前進行動を誘発しやすいことが示唆される。

では、ASEL から AIA、AIY 興奮性を含むネットワークは有得ないのだろうか。我々は、既出論文のデータや、それを基に行った我々のシミュレーション結果を検討し、 $0.15 < E-I \text{ index}$, $E-I \text{ index} < -0.15$ を、

それぞれ興奮性、抑制性と判断しシナプス極性としてモデルに組み込んだ。この基準では判断しきれないシナプス極性については、前進傾向を示した回路の平均的なシナプス極性を採用した。以上の流れで ASEL から AIA、AIY 興奮性を含め、ネットワーク中の全てのシナプス極性を配置した。このモデルでは、誘引物質を感知する ASEL ニューロンに刺激を与えると前進傾向を示し、忌避行動を起す ASH および AWB ニューロンに刺激を与えると後退傾向を示す。

さまざまな感覚ニューロン、さらには複数のニューロンに同時刺激を行い、それによる反応をシミュレーションしていく。また、感覚ニューロン及び介在ニューロンにノイズが入った場合、どのような行動が起こるかシミュレーションしていく。さらに我々は、これまで組み込んだニューロンについて左右区別した、新たなネットワークモデルを作成している。今回 ASER、ASEL の反応の違いについては、導くことができなかったが、これらの結果を応用しシミュレーションを行うことで、線虫の情報統合の様子が明らかになることを期待している。

文献

- [1] Chalasani SH et al (2007) "Dissecting a circuit for olfactory behaviour in *Caenorhabditis elegans*." Nature Vol 450 10.1038/06292
- [2] Chung SH, Clark DA, Gabel CV, Mazur E, Samuel AD (2006) "The role of the AFD neuron in *C. elegans* thermotaxis analyzed using femtosecond laser ablation." BMC Neurosci. 6;7:30.
- [3] Tsalik E, Hobert O (2003) "Functional Mapping of Neurons That Control Locomotory Behavior in *Caenorhabditis elegans*." Wiley Periodicals, Inc. J Neurobiol 56:178-197
- [4] Gray MJ, Hill JJ, Bargmann IC (2005) "A circuit for navigation in *Caenorhabditis elegans*." PNAS vol. 102 3184-3191
- [5] Goodman MB, Hall DH, Lockery SR (1998) "Active Currents Regulate Sensitivity and Dynamic Range in *C. elegans* Neurons." Neuron, Vol. 20, 763-772
- [6] Mori I, Ohshima Y (1995) "Neural regulation of thermotaxis in *Caenorhabditis elegans*." Nature 376:344-348.
- [7] Wakabayashi T, Kitagawa I, Shingai R, (2004) "Neurons regulating the duration of forward locomotion in *Caenorhabditis elegans*." Neuroscience Research 50 103-111
- [8] White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S (1986) "The structure of the nervous system of *Caenorhabditis elegans*." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 314:1-340.