

# モデルニューロンにおける $\text{Ca}^{2+}$ 振動

北嶋 龍雄 ○澤井 有紀 久保貴嗣 (山形大学)

## $\text{Ca}^{2+}$ oscillations in a model neuron

T. Kitagima, \*Y. Sawai, and T. Kubo (Yamagata University)

**Abstract :** Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  plays an important role in many cell functions. A number of cells respond to a hormonal stimulus with a periodic oscillation in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$ . Properties of oscillations depend on  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent activation of inositol 1,4,5-triphosphate receptors on the endoplasmic reticulum membrane. By using a computer simulation based on one simple neuron model with endoplasmic reticulum, we show  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent positive-feedback interaction in IP3 receptors that result in an intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  oscillation. A contribution of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent IP3 production process to an  $\text{Ca}^{2+}$  oscillation is also considered.

**key words :** IP3 receptor, phospholipase C, Ca oscillation, Endoplasmic Reticulum

### 1. まえがき

神経細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  振動現象は神経細胞で行われているさまざまな情報処理機能の基礎過程として重要な役割をもつと考えられている。とくに、細胞内小胞体膜上に存在する IP3 (inositol 1,4,5 trisphosphate, イノシトール三リン酸) 受容体を介して細胞質内の  $\text{Ca}^{2+}$  振動が生じることが明らかにされている。しかし、そのような  $\text{Ca}^{2+}$  振動が情報処理機能にどのような関わりをもっているかは明らかでなく、その特性を調べる事は学習・記憶といった脳の高度な情報処理機能を解明するための手がかりを得る意味でも重要な問題である。

先に、Tang や de Young らは、細胞内小胞体膜上に存在する IP3 受容体による Ca 振動特性を明らかにするために、IP3 一定のもとで  $\text{Ca}^{2+}$  振動現象を示すモデルを示した [1,2,3]。しかし、細胞質内の IP3 濃度は細胞外刺激入力および、細胞質内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度によっても変化することが知られている。

ここでは外部刺激入力による IP3 の産生及び  $\text{Ca}^{2+}$  依存性 IP3 産生機構を組みこんだニューロンモデルを構築し、それらの機構が細胞質内  $\text{Ca}^{2+}$  振

動特性とどのような関わりをもっているのかを計算機シミュレーションにより明らかにする。

### 2. IP3 受容体開口機序と細胞質内 $\text{Ca}^{2+}$ 振動

前シナプス部から放出された伝達物質が後シナプス膜上の代謝調節型受容体と結合して PLC (フォスホリパーゼ C) が活性化されるとき、PIP<sub>2</sub> (フォスファチジルイノシトール二リン酸) から IP3 が産生される。このとき、水溶性の IP3 は細胞質内を移動し、小胞体膜上の IP3 受容体と結合する。活性化された IP3 受容体を介して、小胞体内から細胞質内へ  $\text{Ca}^{2+}$  が放出される。Bezprozvanny らは IP3 受容体の開口確率は  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に依存しベル型となることを示した [図 1] [4]。すなわち、細胞質内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が上昇するにつれて IP3 受容体の開口確率が大きくなるが、さらに  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が上昇すると逆に開口確率は減少することを示している。このような IP3 受容体へのフィードバック抑制機構と後シナプス膜および小胞体膜上の双方に存在する  $\text{Ca}^{2+}$  排出ポンプにより細胞質内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は減少する。一方、PLC は、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度に依存して活性が上昇するために、再び IP3

の産生が促進され、IP3 受容体の開口確率が上昇する。このような機序によって、細胞質内の  $Ca^{2+}$  振動が生じると考えられる。以上のべた IP3 受容体の開口機序を図2に示す。

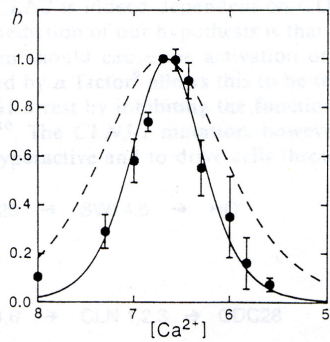


図1 IP3 受容体開口特性 (Bezprozvanny et al,1991)

### 3.モデル化

#### 3.1 ニューロンモデル

本研究で用いるニューロンモデルを図3に示す。後シナプス部膜上には前シナプス部から放出される神経伝達物質と結合するいくつかの受容体が存在する。例えばグルタミン酸の受容体としてはAMPA型、NMDA型、ACPD型受容体が知られている。AMPA型、NMDA型受容体は後シナプス膜電位の生成とその結果生じる膜電位依存性  $Ca^{2+}$  の流入に関わっている。一方、ACPD型受容体は代謝調節型受容体(mGluR)とよばれ、Gタンパク質を介したPLCの活性化によりIP3の産生に関わっている。本研究では前シナプス部からの伝達物質放出による外部刺激入力に対してIP3が産生されると考えるために、後シナプス膜上には代謝調節型受容体のみが存在するものとする。細胞内には小胞体(Endoplasmic Reticulum)が存在し、小胞体膜上にはIP3受容体が存在する。さらに、後シナプス部膜上には細胞質内の  $Ca^{2+}$  を細胞外に排出するためのCaポンプおよび小胞体内へ  $Ca^{2+}$  を取り込むCaポンプが存在するものとする。

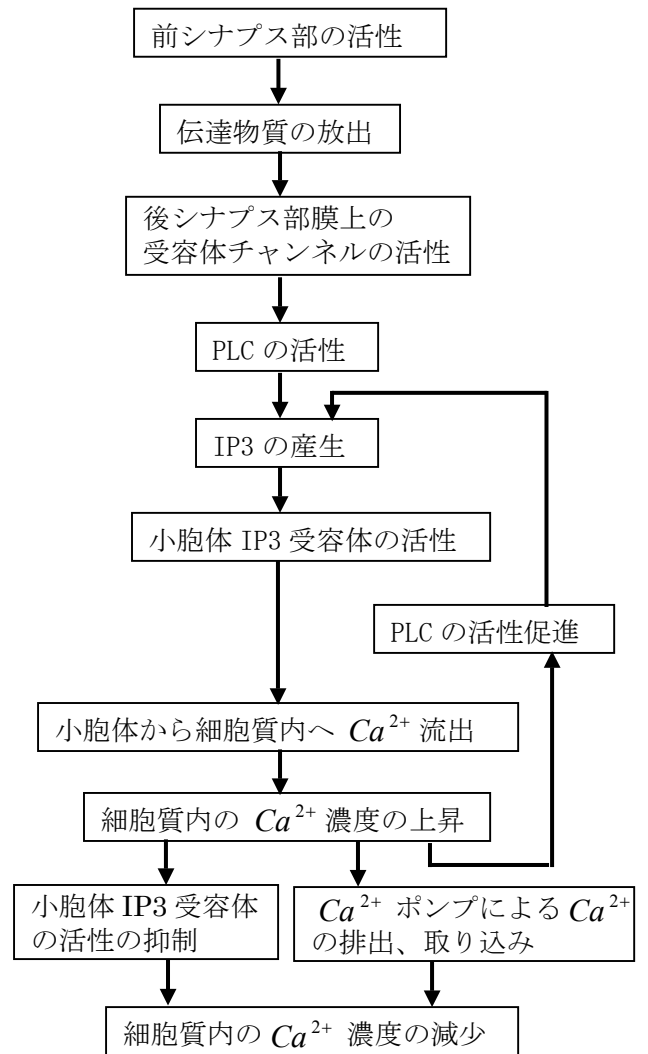


図2 IP3 受容体の開口機序

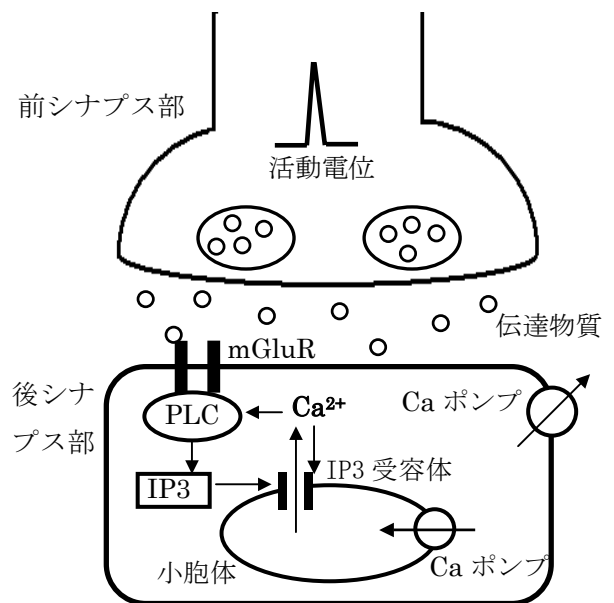


図3 ニューロンモデル

### 3.2 IP3の産出モデル

2節で述べたように、IP3はPLCの活性化により産出される。PLCは代謝調節型受容体に伝達物質が結合すると活性化される。またPLCは細胞質内のCa<sup>2+</sup>濃度に依存して活性化されるので、ここでは両者の和でPLCの活性をモデル化する。

$$[PLC] = u_1 * m(t) + u_2 * \frac{g_1 * C^2}{C^2 + g_2^2} \quad (1)$$

Cは細胞質内のCa<sup>2+</sup>濃度をあらわす。右辺第一項m(t)は代謝調節型受容体の活性、一方、第二項は細胞質内Ca<sup>2+</sup>濃度依存性を表す。u<sub>1</sub>、u<sub>2</sub>、g<sub>1</sub>、g<sub>2</sub>は定数である。

IP3の産生はPLC活性によってPIP2から産生されるが、ここでは簡単のために、(1)式で表されるPLC活性に比例してIP3が産生されるものとする。

$$[IP3] = k[PLC] \quad (2)$$

ここでkは比例定数である

### 3.3 IP3受容体活性機構のモデル

IP3受容体は四量体で構成されており、そのうち三個がCa<sup>2+</sup>放出機構に関与していると考えられている。すなわち、IP3受容体にはIP3結合部位、Ca<sup>2+</sup>活性結合部位、およびCa<sup>2+</sup>不活性結合部位が存在し、IP3受容体が開口するためには、IP3がIP3結合部位と結合し、Ca<sup>2+</sup>がCa<sup>2+</sup>活性結合部位と結合することが必要である。もしCa<sup>2+</sup>がCa<sup>2+</sup>不活性結合部位と結合する場合は、IP3受容体は逆に閉口する。以上の反応機構の模式図を図4に示す。

k<sub>1</sub>、k<sub>2</sub>、k<sub>3</sub>はそれぞれIP3受容体とIP3の結合速度定数、Ca<sup>2+</sup>の活性結合定数、Ca<sup>2+</sup>の不活性結合定数で、k<sub>-1</sub>、k<sub>-2</sub>、k<sub>-3</sub>はそれぞれIP3、Ca<sup>2+</sup>の解離速度定数を表す。

## 4. シミュレーション

IP3はPLCの活性化および細胞質内のCa<sup>2+</sup>濃

度の両者の和でPLCの活性が生じるものとしているが、Ca<sup>2+</sup>濃度依存性産生機構がない場合とある場合について、細胞質内Ca<sup>2+</sup>振動特性へ与える影響を調べる。シミュレーションで用いたパラメータを表1に示す。

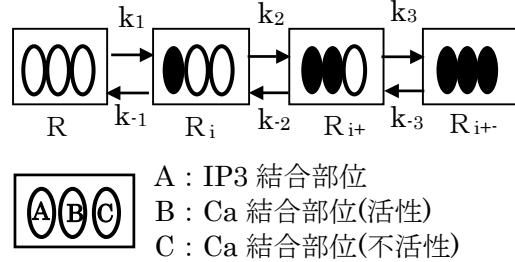


図4 IP3受容体の活性機構の模式図

### 4.1 Ca<sup>2+</sup>濃度依存性産生機構がない場合

IP3=0.5μM [一定]としたときにえられた細胞質内Ca<sup>2+</sup>振動を図5に示す。約0.04Hzの振動現象が見られる。さらに、IP3濃度を0μMから2.2μMまで変化させたときのCa<sup>2+</sup>振動周波数の変化を図6に示す。IP3=0.9μMで周波数は最大となるが、IP3濃度が1.2μMを超えるとCa<sup>2+</sup>振動現象は見られなくなる。これはIP3濃度を大きくするとIP3受容体の活性が飽和し、Ca<sup>2+</sup>ポンプによるCa<sup>2+</sup>の排出がバランスをとってCa<sup>2+</sup>濃度が一定になってしまうために生じると考えられる。

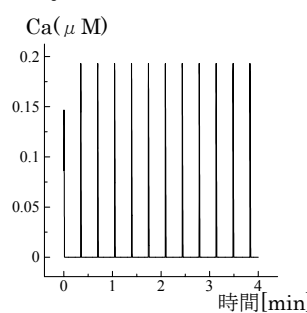


図5 Ca<sup>2+</sup>振動

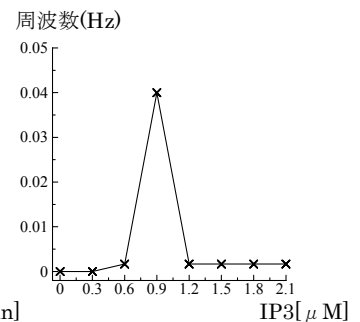


図6 周波数変化

### 4.2 Ca<sup>2+</sup>濃度依存性産生機構がある場合

IP3濃度が最大周波数を取る0.9μMに固定とし(1)式の係数u<sub>2</sub>=15としたときにえられた細胞質内Ca<sup>2+</sup>振動を図7に示す。約0.05Hzの振動現象が見られ、Ca<sup>2+</sup>濃度依存性産生機構がない場合

より大きい周波数となる。このとき、係数  $u_2$  の値を 10 から 17 まで変化させたときの  $Ca^{2+}$  振動周波数の変化を図 8 に示す。係数  $u_2$  の値が 13 以下の場合には IP 3 の産生への  $Ca^{2+}$  濃度の影響が見られないことがわかる。このことは、外部刺激入力の大きさと  $Ca^{2+}$  濃度依存性産生のバランスが細胞質内の  $Ca^{2+}$  振動現象に重要な役割を持つことを示唆している。

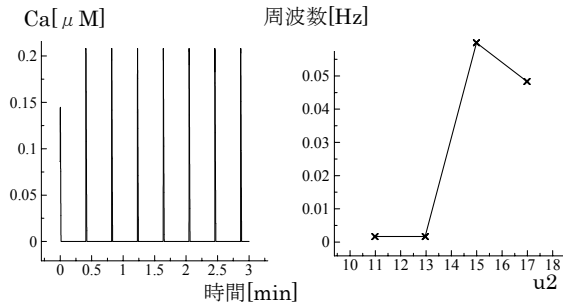


図 7  $Ca^{2+}$  振動

図 8 周波数変化

## 5. あとがき

IP 3 受容体を持つ小胞体を含むニューロンモデルを用いたシミュレーションにより、細胞質内の  $Ca^{2+}$  振動現象には外部刺激入力の大きさと  $Ca^{2+}$  濃度依存の IP 3 産生が相互に関係することを明らかにした。細胞質内へは後シナプス部膜内に存在する膜電位依存性  $Ca^{2+}$  チャンネルおよび NMDA 受容体チャンネルを通して  $Ca^{2+}$  が流入することから、これらを組み込んだモデルを用いて、前シナプス部の活性パターンと後シナプス部細胞質内  $Ca^{2+}$  振動現象を明らかにしていく必要がある。

## 6. 参考文献

- 1) Tang, Y. & Othmer, H.G. : Frequency encoding in excitable systems with applications to calcium oscillations, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, Vol.92, 7869-7873, 1995
- 2) Tang, Y. & Othmer, H.G. : A Model of Calcium Dynamics in Cardiac Myocytes Based on the Kinetics of Ryanodine-Sensitive Calcium Channels ,Biophysical Journal Vol.67 2223-2235 1994
- 3) De Young, G.W. & Keizer, J. : A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-

stimulated oscillations in  $Ca^{2+}$  concentration, Proc.Natl. Acad.Sci.USA, Vol.89, 9895-9899, 1992

- 4) Bezprozvanny, L., Watras, J. & Ehrlich, B.E. : Bell-shaped calcium-response curves of  $Ins(1,4,5)P_3$  and calcium-gated channels from endoplasmic reticulum of cerebellum, NATURE, Vol.351, 751-753, 1991

## Appendix

$$\frac{dR}{dt} = -k_1 * I * R + k_{-1} * R_i \quad (3)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = -(k_{-1} + k_2 * C) * R_i + k_1 * I * R + k_{-2} * R_{i+} \quad (4)$$

$$\frac{dR_{i+}}{dt} = -(k_{-2} + k_3 * C) * R_{i+} + k_2 * C * R_i + k_{-3} * R_{i+-} \quad (5)$$

$$\frac{dR_{i+-}}{dt} = k_3 * C * R_{i+} - k_{-3} * R_{i+-} \quad (6)$$

ただし  $C$  は細胞質内  $Ca^{2+}$  濃度を表しその濃度変化は以下のダイナミクスで表される。

$$\frac{dC}{dt} = Vr * g_1 * ([C]_e - C) + g_2 * (C_0 - C) - \frac{q_1 * C^2}{C^2 + q_2^2} + Vr * \left\{ ch * R_{i+-} * ([C]_e - C) - \frac{p_1 * C^2}{C^2 + p_2^2} \right\} \quad (7)$$

( $C_0$  は細胞外  $Ca^{2+}$  濃度、 $[C]_e$  小胞体内  $Ca^{2+}$  濃度)

$Vr$	0.185	$Vr$	0.185
$k_1$	120.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$	$k_1$	120.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$
$k$	150.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$	$k$	150.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$
$k_3$	0.18 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$	$k_3$	0.18 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$
$k_{-1}$	96.0 $s^{-1}$	$k_{-1}$	96.0 $s^{-1}$
$k_{-2}$	29.4 $s^{-1}$	$k_{-2}$	18.0 $s^{-1}$
$k_{-3}$	0.018 $s^{-1}$	$k_{-3}$	0.018 $s^{-1}$
$ch$	80.0 $s^{-1}$	$ch$	80.0 $s^{-1}$
$p_1$	54.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$	$p_1$	54.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$
$p_2$	0.012 $\mu M$	$p_2$	0.03 $\mu M$
$g_1$	0.025 $s^{-1}$	$g_1$	0.025 $s^{-1}$
$g_2$	0.4 $s^{-1}$	$g_2$	36.0 $s^{-1}$
$[C]_e$	1.56 $\mu M$	$[C]_e$	1.56 $\mu M$
$q_1$	50.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$	$q_1$	19.0 $\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$
$q_2$	0.02 $\mu M$	$q_2$	0.02 $\mu M$
$u_1$	1.0	$u_1$	1.0
$u_2$	0.0	$u_2$	19.0
$C_0$	1500 mM	$C_0$	1500 mM

表 1 シミュレーションで用いたパラメータ