

【中級】シナプス可塑性のモデル

概要: 神経細胞間はシナプスを介して信号のやり取りが行われる。シナプス可塑性は、一過性の刺激によりシナプスでの信号伝達効率が変化し、刺激がなくなった後も変化が持続する現象で、特に長時間伝達効率が変化する現象を長期増強(LTP)や長期抑制(LTD)と呼び、記憶の素過程であると考えられている (図 1)。

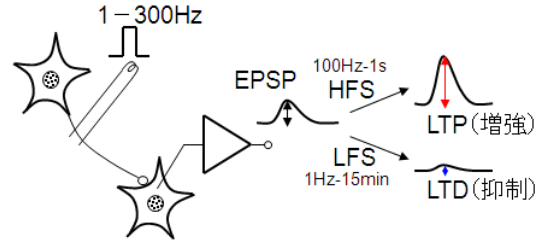


図 1 シナプス可塑性の現象

シナプス可塑性の重要な因子は AMPA 型受容体

(AMPA)、NMDA 型受容体 (NMDAR)、Ca²⁺、リン酸化酵素 CaMKII、脱リン酸化酵素カルシニューリン (CaN) であり、以下のメカニズムがシナプス可塑性の背後にあると考えられている。

伝達物質の放出 → AMPAR 活性化によるシナプス後細胞の脱分極 → NMDAR 活性化 → Ca²⁺ 流入

→ CaMKII/CaN 活性化 → AMPAR/NMDAR 修飾

(最後は AMPAR/NMDAR の修飾であり、Ca²⁺流入の原因タンパクに戻り、ループを形成。)

ポンチ絵と A-Cell モデル: ポンチ絵及び対応する A-Cell モデルを図 2 に示す。ポンチ絵は

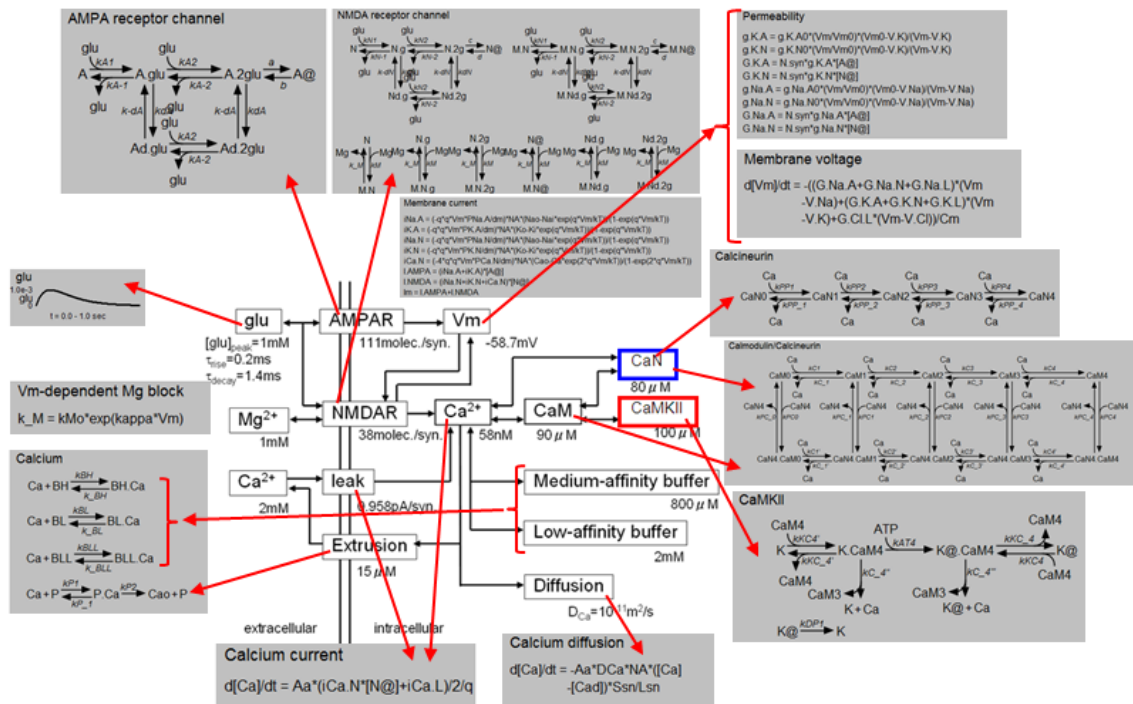


図 2 シナプス可塑性メカニズムのブロック図と対応する A-Cell モデル

ブロック図で、各ブロック内反応はかなり複雑である (A-Cell モデルは [こちら](#))。モデルの詳細な解説は本文書の目的ではないので避ける。ここでは全体を把握できるポンチ絵をまず描き、各部に対応した A-Cell モデルをつくることで全体が完成できることを理解していただきたい。各部にはいくつかのタンパク質の反応が記載されているが、基礎で述べた反

応の組み合わせである。各タンパク質がどのような状態をとるかは、初級「膜型細胞外マトリクス分解酵素 (MT1-MMP) による細胞外マトリクス (ECM) の分解」の Fig.3 に示すような状態遷移図を作ることが大きな助けとなる。

文献 : Ichikawa, K., et al., Neurocomputing, 2007, 2055.

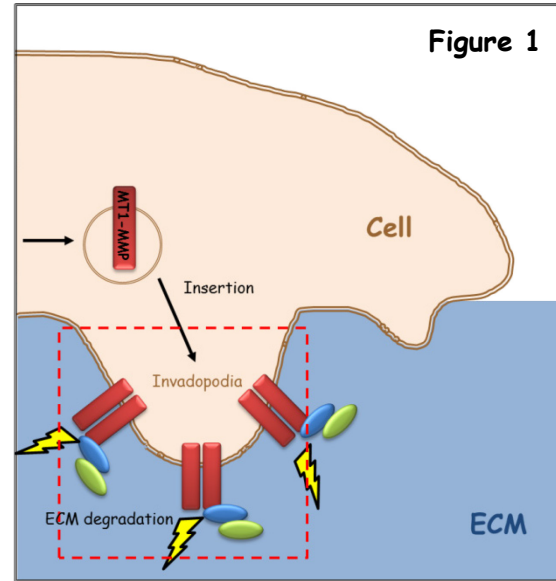
Ichikawa, K., Neuroinformatics, 2005, 49.

Ichikawa, K., Neurocomputing, 2004, 709.

【中級】 MT1-MMP による ECM 分解の時空間モデル

概要: 「【初級】膜型 ECM 分解酵素による ECM 分解」で示したように MT1-MMP(M14)は細胞内から細胞膜へ運ばれる。細胞膜上で MT1-MMP は TIMP-2(T2), MMP-2(M2)と複合体の形成を行ったり、ECM を分解する。ECM の分解が活発な部位を Invadopodia と呼び、ここでは Invadopodia における ECM 分解の 3D モデルを作成する (Fig.1)。

ポンチ絵と A-Cell モデル: 反応のポンチ絵は「【初級】膜型細胞外マトリクス分解酵素 (MT1-MMP) による細胞外マトリクス (ECM) の分解」を参照していただきたい。ここでは、3D モデル構築のポイントを以下にまとめる (A-Cell モデルは [こちら](#))。



- 3D モデルの形: Fig.1 の Invadopodia に注目した赤い破線部分を真上から見た図が Fig.2 で、実際の A-Cell による形態モデルが Fig.3 である。ここでは Invadopodia 部位(Fig.3 赤い部分)とそれ以外の細胞膜部位に分ける。
- モデルの割り付け: MT1-MMP による ECM の分解が Invadopodia でのみ起こるように、Fig.3 の赤コンパートメントにのみ MT1-MMP 関連の反応式(Fig.4)を割り付ける。TIMP-2 と MMP-2 は空間を拡散して反応の進行と ECM の分解を生じるので、形態全体に割り付ける (Fig.5)。

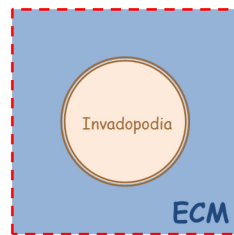


Figure 2

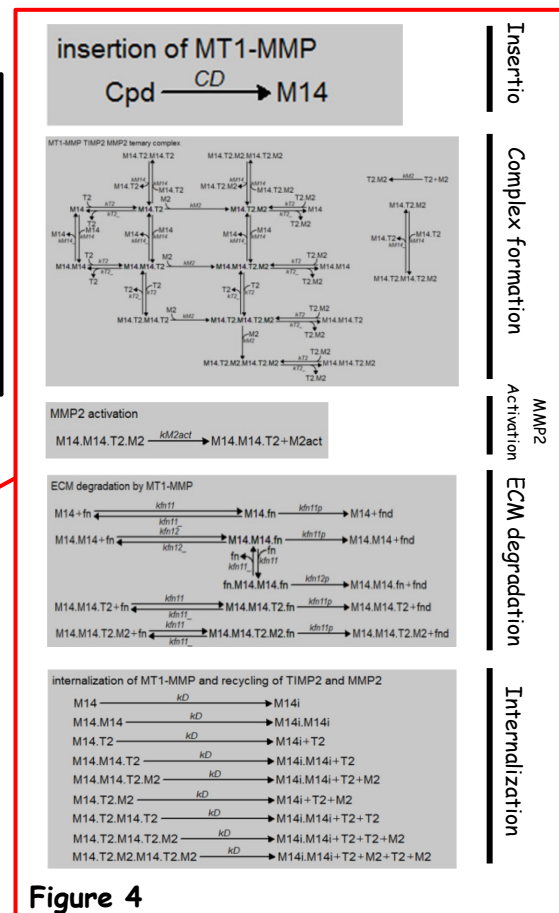
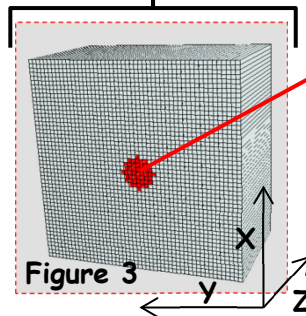
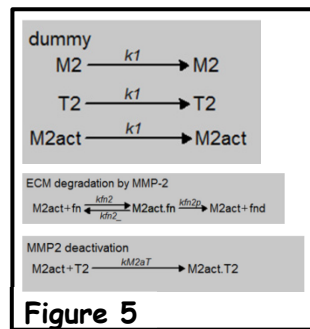


Figure 4

文献: Hoshino D., et al., PLoS

Comput Biol., Vol.8(2012), e1002479