概日リズムのモデル構築と解析

理学専攻・情報科学コース 1740663 **松尾早紀**

1　はじめに

多くの生物において、行動にリズムが見られる。その中で周期が約 24 時間のリズムを概日リズムといい、これは体内時計によって制御されている。飛行機に乗って長距離の移動をした時のように昼夜の時間帯が急激に変化すると、体内時計は新しい時間帯に数日から 1 週間ほどかけて同調するようになる。この時に体内のリズムが外の世界のリズムとうまく同調出来ないと、時差ぼけが生じる。体内時計の仕組みについて明らかになると、時差ボケの解消やシフトワークのスケジュール管理などに役立つため、これまで多くの研究がなされてきている。

昼夜リズムの環境下にいる時、もちろん生物は 24 時間の活動周期を示すが、ずっと真っ暗な部屋にいても多くの生物は 24 時間周期に近いリズムで生活する。つまり、生物は体内に固有の時計の機能を持っており、外の世界から時間の手がかりを与えられなくても、概日リズムを示すことが出来ることが分かる [1]。

脳にある視交叉上核 (SCN) をノックアウトしたマウスは体内時計の制御が出来なくなることが分かっており、SCN が生物の体内で時計の役割をしていることが分かる [2]。

概日リズムの特徴の一つに、光の刺激の影響を大きく受けることがある。実験で、最初は明るい状態 12 時間、暗い状態 12 時間のリズムで規則的に光を与えていたが、ある時刻で暗くするタイミングを 8 時間早めると、明暗のリズムが 8 時間早まるのに合わせて、マウスの活動リズムも 8 時間早まっている様子が見られる [3]。このように、生物の行動パターンは光刺激の影響を大きく受けて変化する。

ここでは、概日リズムに関して行った 2 つの数理的研究を紹介する。

１つ目の研究は、多重安定な位相モデルの構築と解析である。体内時計の役割をしている SCN では、少なくとも 2 つの異なる位相を持つクラスターに分かれており、いくつかの安定状態が存在すること、また光刺激によって状態間の転移が起こることが実験から示されている。複数の安定状態を持つ振動子集団において、外部からの刺激による転移現象を記述する一般的な理論を構築したいと考えた。そこで本研究では、その手始めとして、できる限り簡単な数理モデルを用いて転移現象の理解を試みた。複数の振動子を用いて、2 つのクラスターを形成する単純な位相モデルを構築し、解析を行った。

２つ目の研究は、生物の活動データをもとに、行動のオンセットとオフセットを定めるモデルの構築である。行動リズムの研究では生物の活動を計測したデータを用いるが、そのようなデータは大抵の場合に複雑な行動パターンを示し、明確に活動の開始時間 (今後オンセットという。) と終了時間 (今後オフセットという。) を決定するのは難しい。そのため、現時点では人間が生物の活動データを見て、適当だと思われるところを行動のオンセットとオフセットとして判断して定めている。しかし、そのようにすると決める人によって個人差が出てしまい、統一した結果にならないことが考えられる。そこで本研究では、複数の振動子によって記述される数理モデルを使用して、生物の行動リズムを記録した時系列データを元に、活動のオンセットとオフセットを同定する手法を提案する。

2　多重安定な位相モデル

この研究で用いるモデルは式 (1) である。

$$\dot{\phi}_i = \omega_i + \frac{K}{N}\sum_{j=1}^{N}\Gamma(\phi_i - \phi_j) + \epsilon Z(\phi_i)p(t) \qquad (1)$$

それぞれの関数は、$\Gamma(x) = -\sin(2x)$, $Z(\phi) = \cos(\phi)$, $p(t) = \delta(t - t_0)$ とする。N は振動子数を表し、ω_i は各振動子の固有振動数を表す。第 2 項で振動子間での相互作用の効果を入れており、K は相互作用強度を表す。Γ 関数は、最も単純な $N = 2$ の場合において、同相同期と逆相同期の 2 つの安定状態が存在するように設定している。第 3 項で刺激による影響を入れており、ϵ は刺激の強度を表す。$p(t)$ は刺激がどのようなものか表す関数で、今回はデルタ関数的に刺激が与えられるとした。時間 t が t_0 の時に刺激が与えられる。$Z(\phi)$ 関数は位相感受性を表す関数になっている。一般に振動子は、同じ刺激を与えられてもその位相がどのような値かによって反応が異なるため、その性質を考慮している。K=1.0 として、オイラー法でシミュレーションを行った。

$N = 2$ の時、このモデルは逆相同期と同相同期の 2 つの安定状態が存在する。刺激の強度 ϵ や、刺激を与えるタイミングでの ϕ_1(つまり $t = t_0$の時のϕ_1) を変えた時、状態がどのように変化するのかを調べた。

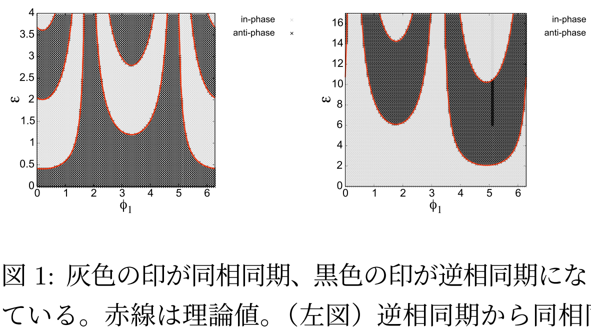

図 1: 灰色の印が同相同期、黒色の印が逆相同期になっている。赤線は理論値。（左図）逆相同期から同相同期への転移（右図）同相同期から逆相同期への転移

それぞれ横軸は刺激を与えた時刻の ϕ_1、縦軸が刺激強度 ϵ になっている。灰色の部分では同相同期、黒色の部分では逆相同期になっている。図 1 の左図は、元々は逆相同期になっている状態で刺激を与えており、灰色になっている部分で逆相同期から同相同期への転移が起きていることが分かる。図 1 の右図は、元々は同相同期になっている状態で刺激を与えており、黒くなっている部分で同相同期から逆相同期への転移が起きていることが分かる。

これらを見ると、逆相同期から同相同期への転移の方が ϵ が小さい値でも起こっており、弱い刺激でも起こりやすいことが分かる。また、どちらの転移においても、転移が起こりやすい ϕ_1 と転移が起こりにくい ϕ_1 の値があることが分かる。赤線で理論的に求めた値をプロットしており、理論値とシミュレーション結果が一致した。

$N = 3$ の時は、このモデルは振動子が 1:2 に分かれる 2 クラスターの状態と、全ての振動子が同相同期している 1 クラスターの状態の 2 つの安定状態が存在する。この 2 状態間での転移についても調べたところ、$N = 2$ の時と同じような結果が得られた。

3 オンセットとオフセットを定めるモデル

この研究で用いるモデルは式 (2),(3) である。

$$\frac{d\phi_1}{dt} = \omega_1 + \epsilon_1 \cos(\phi_1 + \alpha_1)p(t) \quad (2)$$

$$\frac{d\phi_2}{dt} = \omega_2 + \epsilon_2 \cos(\phi_2 + \alpha_2)(-p(t)) \quad (3)$$

ϕ_1 がオンセットの位相、ϕ_2 がオフセットの位相を表す。$\omega_{1,2}$ は振動数を表し、今回は概日リズムを考えているためどちらも $\frac{2\pi}{24}$ とする。関数 $p(t)$ には、活動データ（0 から 1）が入り、$\epsilon_{1,2}$ は活動データの影響力の強さを表す。$\alpha_{1,2}$ は位相応答パラメータであり、周期的な刺激に対してロックする位相を調整する。一般に振動子は、同じ刺激を受けてもその位相によって反応の大きさや符号が異なり、cos 関数の項はそのような応答特性を表している。

$\phi_1 = 0.0$ となる時、つまり ϕ_1 を 2π で割って余りが 0 になる時の時刻をオンセット、$\phi_2 = 0.0$ となる時刻をオフセットとして計算する。

まずは、活動データ $p(t)$ としてサンプルデータを用いてシミュレーションを行った。以下、全ての図において、青の点は $\phi_1 = 0.0$ となる点、赤の点は $\phi_2 = 0.0$ となる点である。サンプルデータでは、しっかりとオンセットとオフセットを捉えられている様子が見られる。

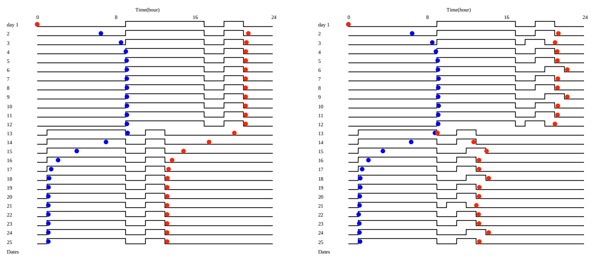

図 2: サンプルデータ（左図）$\epsilon_{1,2} = 0.2,\ \alpha_{1,2} = -0.2$（右図）$\epsilon_1 = 0.2,\ \epsilon_2 = 0.3,\ \alpha_1 = -0.2,\ \alpha_2 = -0.4$

次に、活動データ $p(t)$ として実データ (実際にマウスの活動量を計測したデータ) を用いてシミュレーションを行った。実データに対しても、多少のずれはあるものの、オンセットとオフセットが捉えられている様子が見れる。しかし、位相がシフトした後は、オフセットがうまく捉えられていない様子が見られることもある。

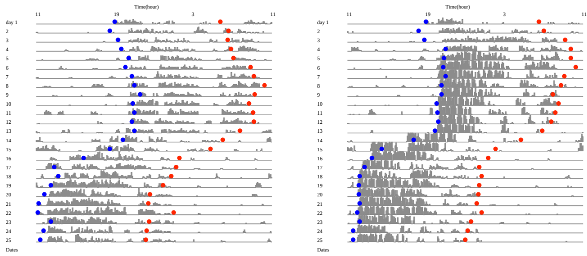

図 3: 実データ（左図）$\epsilon_{1,2} = 1.0,\ \alpha_{1,2} = -0.27$（右図）$\epsilon_{1,2} = 0.6,\ \alpha_{1,2} = 0.22$

4 まとめと今後の課題

振動子を用いた体内時計に関する 2 つの数理的研究を行った。

1 つ目の研究では、多重安定な位相モデルを構築し、解析を行った。刺激の強度 ϵ や、刺激を与えるタイミングでの ϕ_1 を変えると、ある安定状態から異なる安定状態への転移が起こることが分かった。本研究では単純な場合を考えるために $N = 3$ の場合までを考察したが、実際の体内時計システムはもっと複雑であるので、今後はさらに複数の振動子システムにおいて、どのような時に転移が起こるのかを調べたい。また、$N = 3$ の場合における転移についての考察を深めたい。

2 つ目の研究では、数理モデルを使用し、生物の行動リズムを記録した時系列データを元に、活動のオンセットとオフセットを求める手法を提案した。数値シミュレーションを行うと、複雑な実データに対しても、多少のずれはあるもののオンセットとオフセットが捉えられている様子が見られた。今後は、真値と本モデルで求められる結果との誤差が最小となるパラメーターセットを探したい。また、オフセットをより正確に捉えられるように、モデルを改良したい。

謝辞

京都大学大学院薬学研究科の岡村均教授、山口賀章博士に提供していただいた貴重なデータを元に本研究を進めることが出来ました。心より感謝申し上げます。

参考文献

[1] Siffre M. Six months alone in a cave. *National Geographic*, Vol. 147, No. 3, pp. 426–435, 1975.

[2] Nakamura Wataru, Yamazaki Shin, Nakamura Takahiro J, Shirakawa Tetsuo, Block Gene D, and Takumi Toru. In vivo monitoring of circadian timing in freely moving mice. *Current Biology*, Vol. 18, pp. 381–385, 2008.

[3] Yamanaka Yujiro, Hashimoto Satoko, Masubuchi Satoru, Natsubori Akiyo, Nishide Shin-ya, Honma Sato, and Ken ichi Honma. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 307, pp. R546 – R557, 2014.