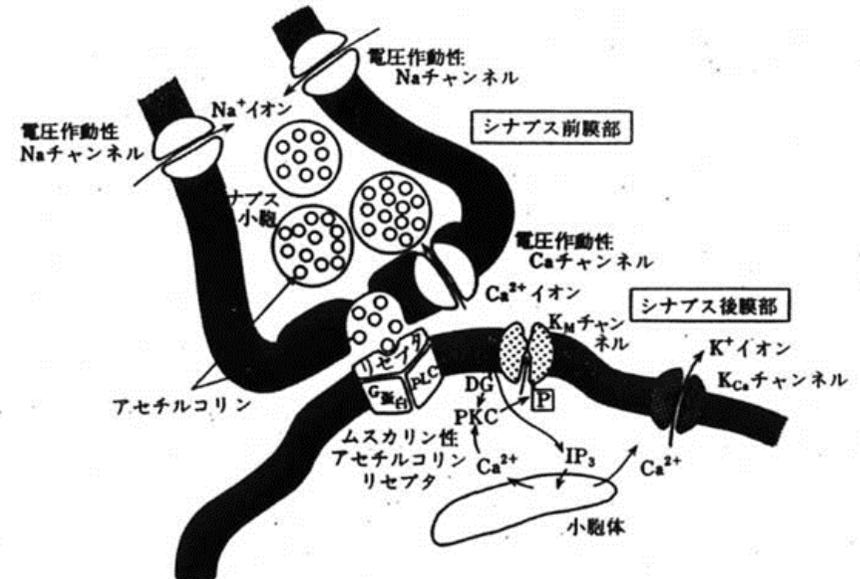
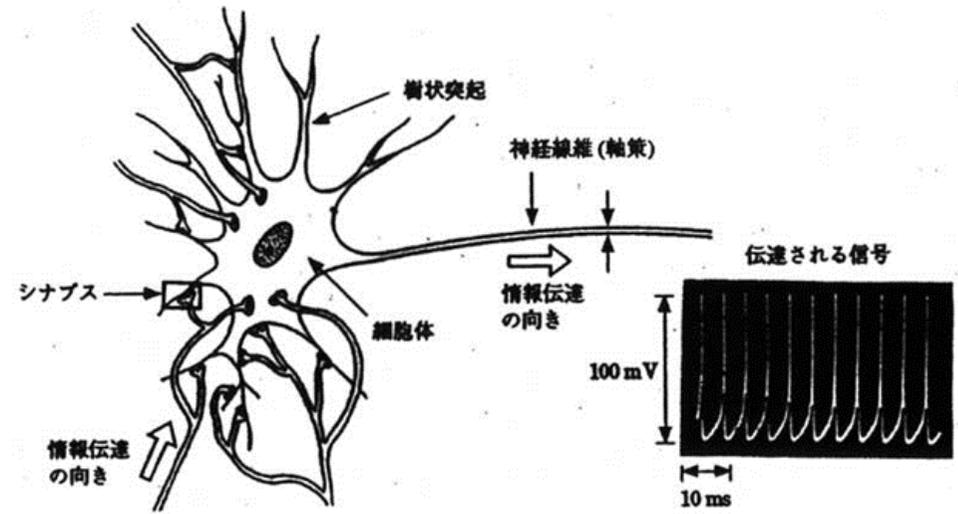
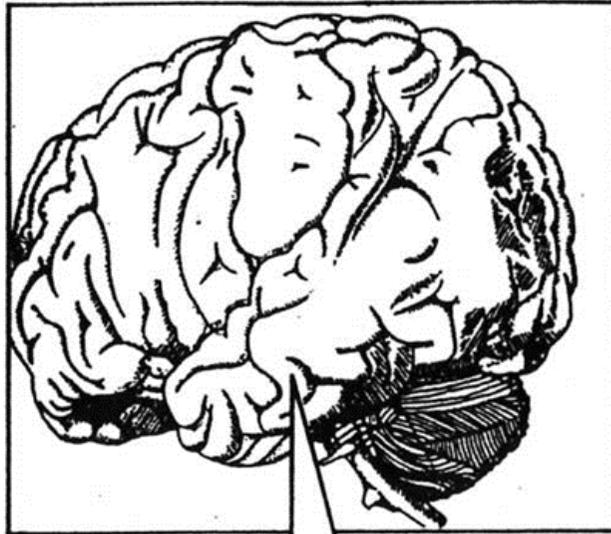


数理解物学に基づいた 神経突起変性の評価方法の提案

日本大学 文理学部 生命科学科
教授 斎藤 稔

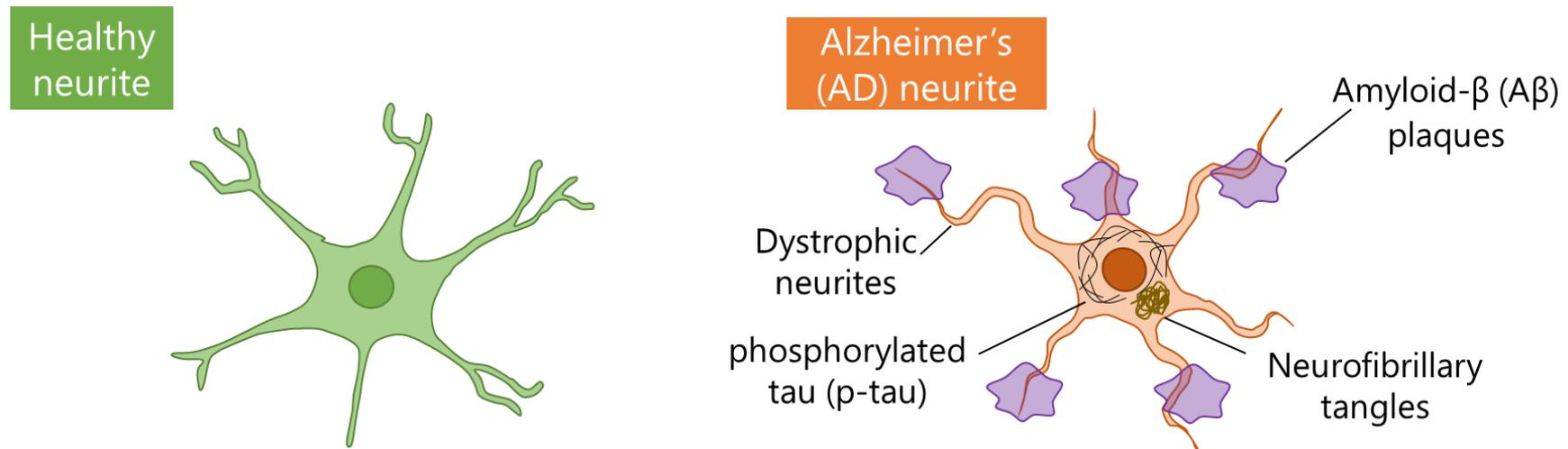
2021年12月21日



研究の背景

脳にはその複雑さゆえ、未だ発症メカニズムや有効な治療法が明らかにされていない疾病がある。

例えば、アルツハイマー型認知症ではアミロイド β やタウの線維化凝集体が神経細胞の変性を引き起こすと考えられているが、そのメカニズムは明らかでない部分が多い。



研究の背景

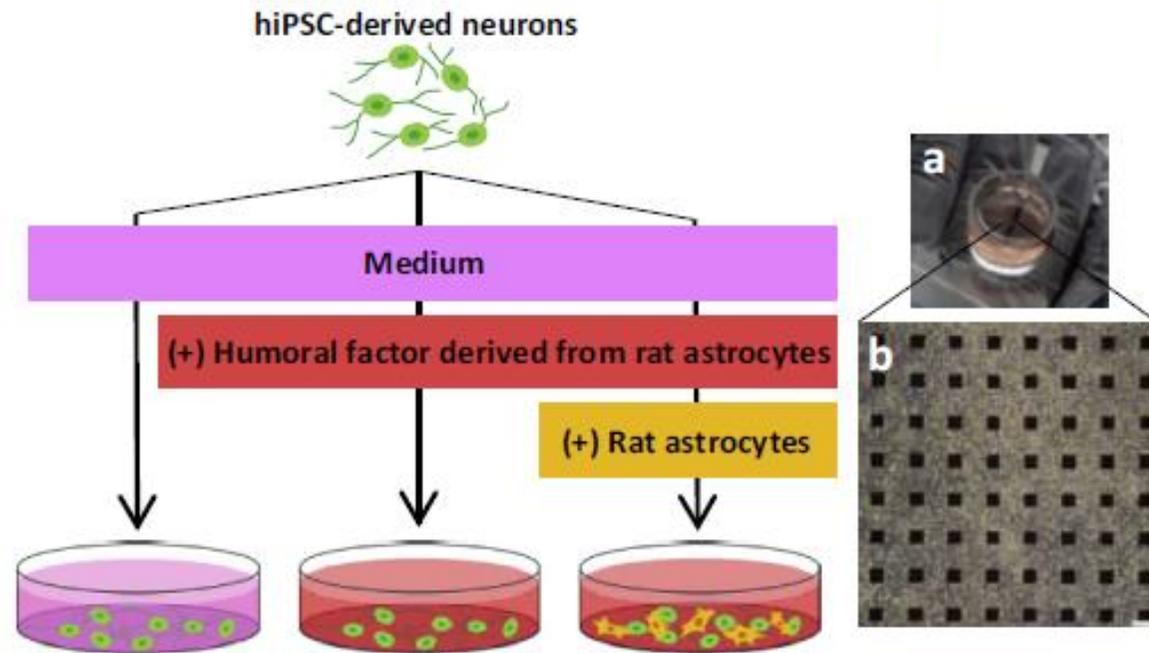
脳における疾病の原因や状態は個々人によって千差万別であり、同じ疾病であっても同じ治療法が適用できるとは限らない



脳疾病の個々人の原因や状態を把握し、個々人に対する治療法やその効果を明らかにするテーラーメイド医療に向けた基盤技術の確立が望まれている



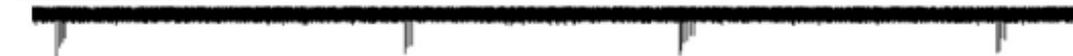
ヒトiPS細胞は、再生医療だけではなく、このようなテーラーメイド医療においても有用である



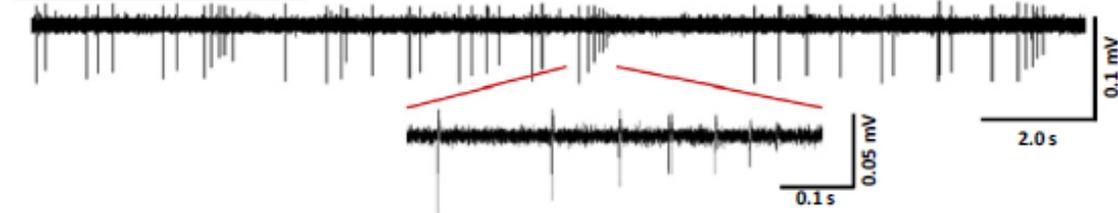
Tonic firings



Burst firings

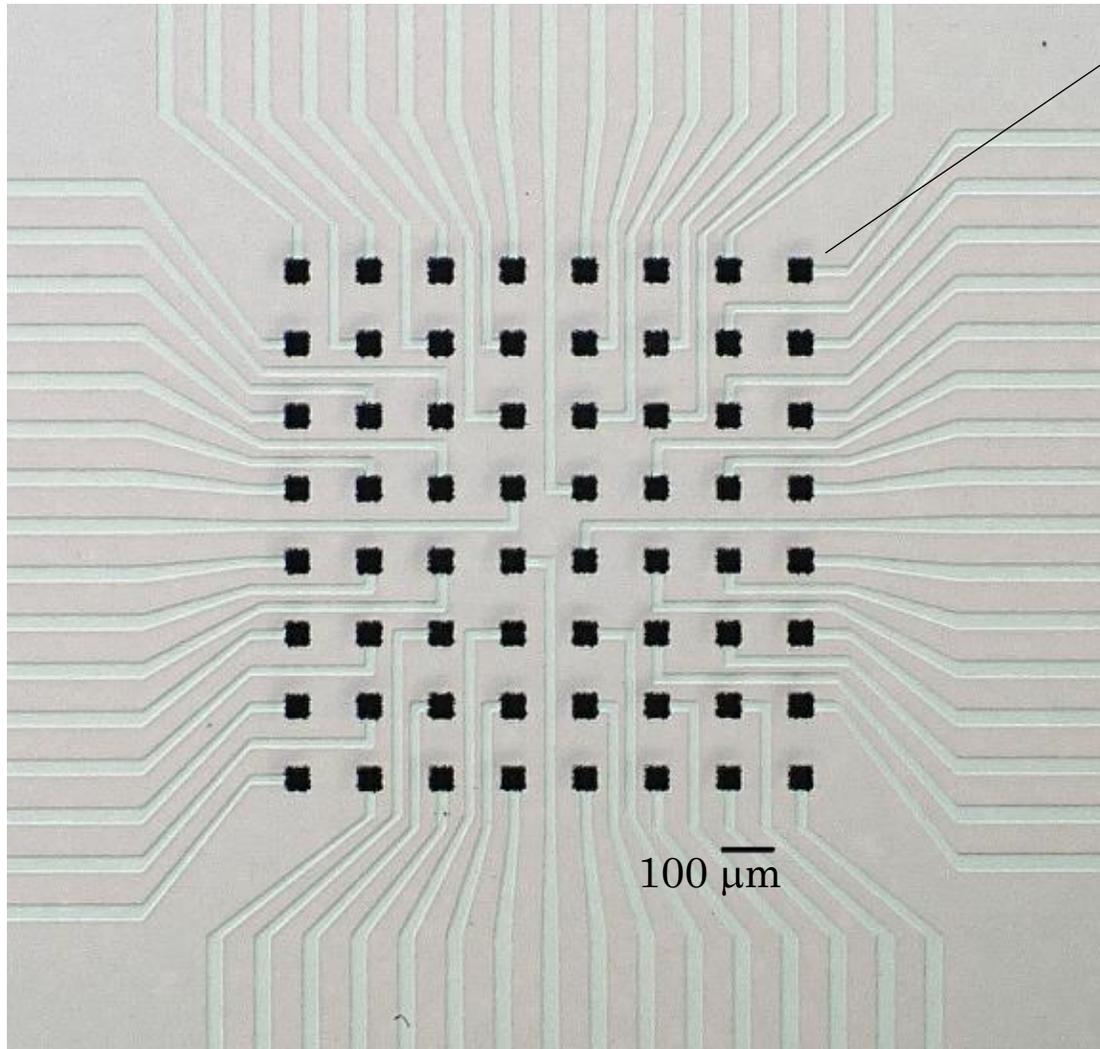


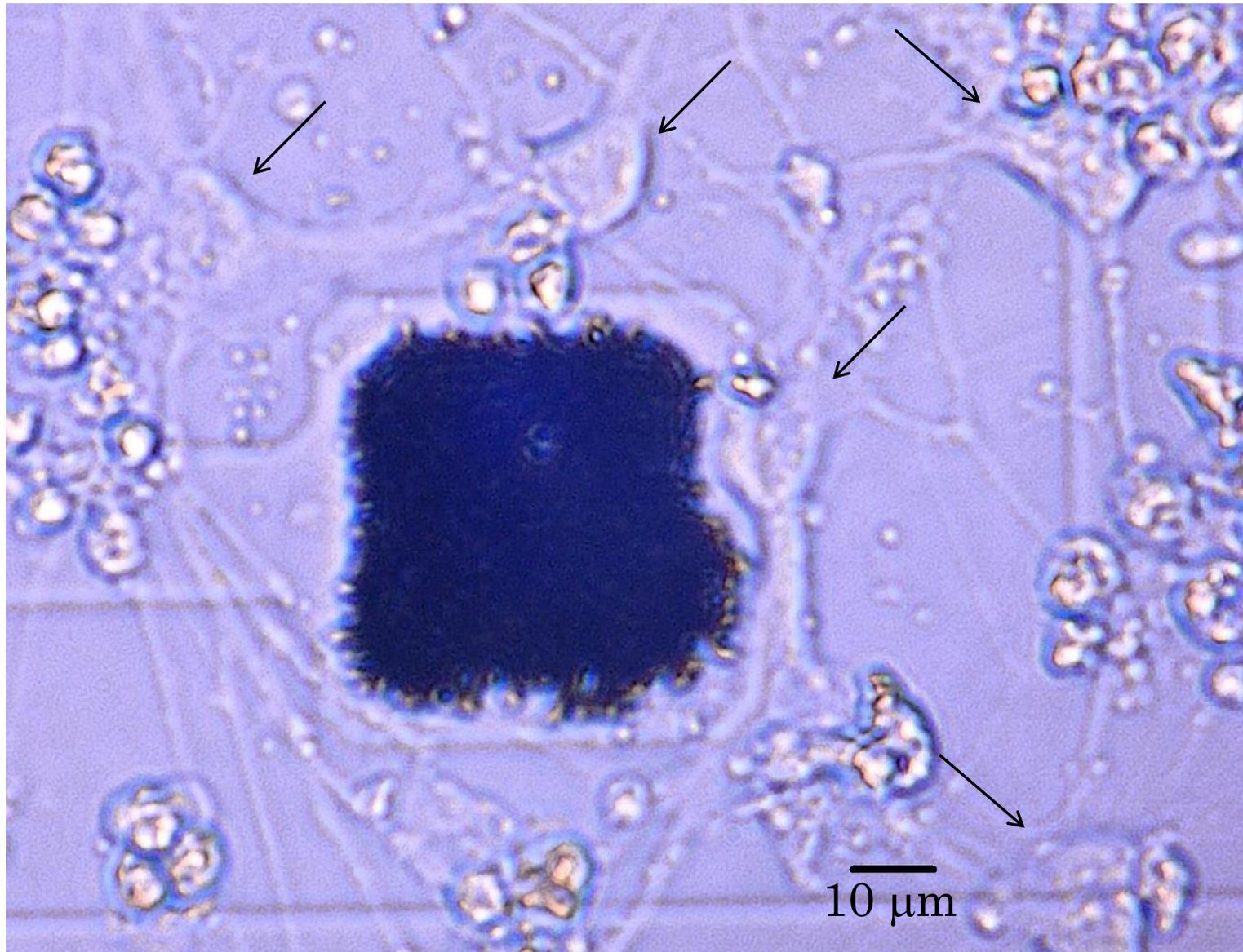
Tonic & Burst firings

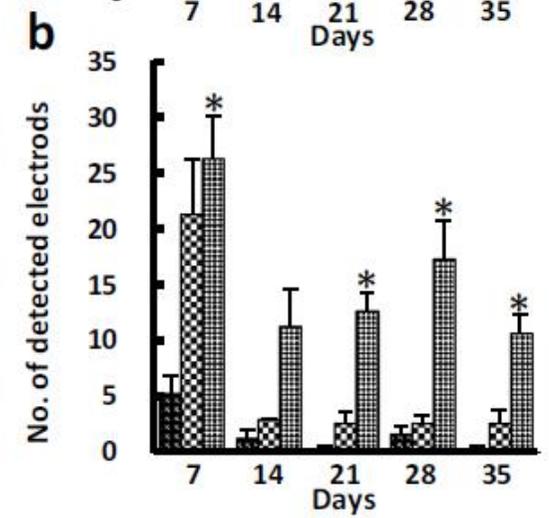
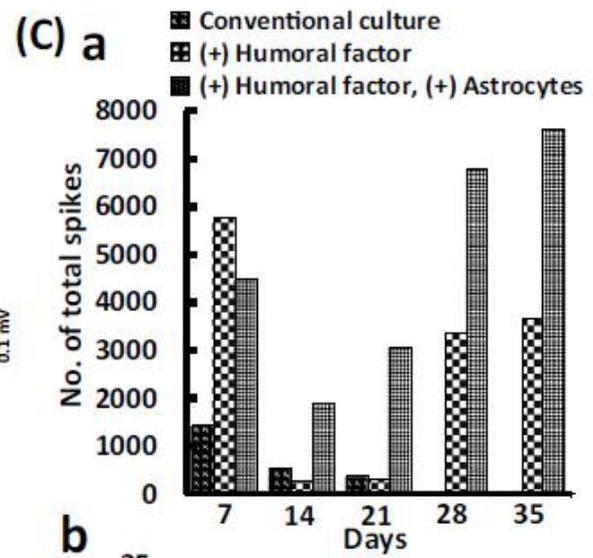
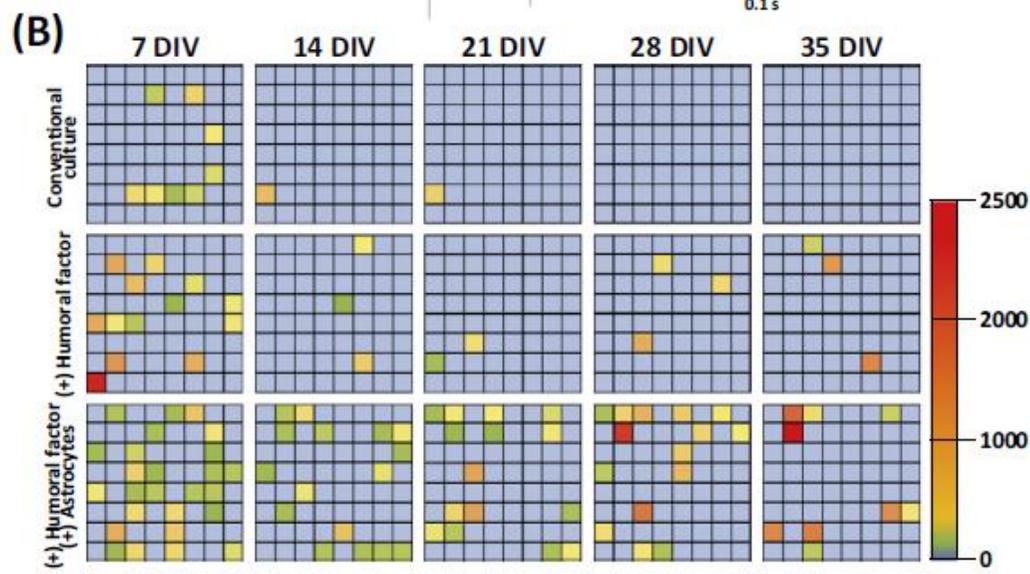
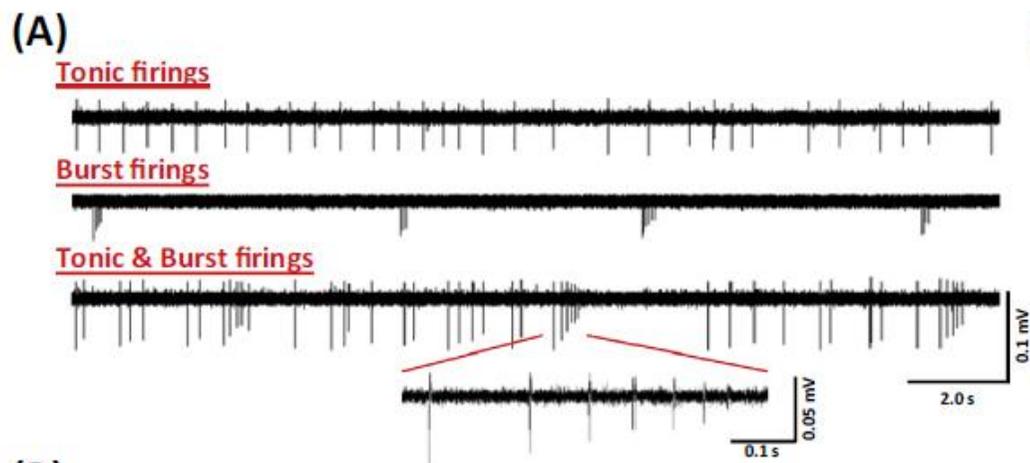


A. Odaira et al., *Biochem.Biophys.Res.Commun.*443 (2014) 1176.

白金黒電極







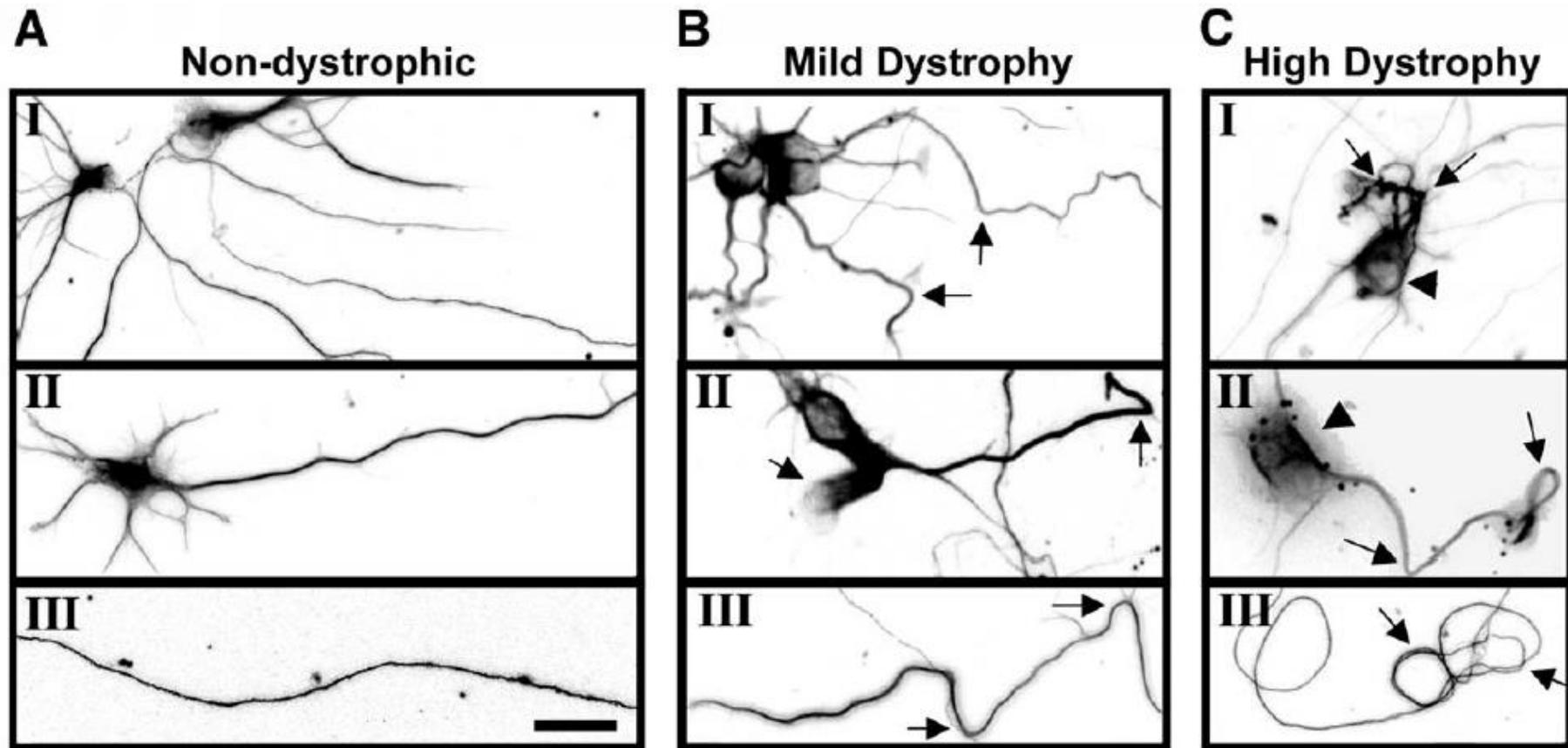
A. Odaira et al., Biochem.Biophys.Res.Commun.443 (2014) 1176.

従来技術とその問題点

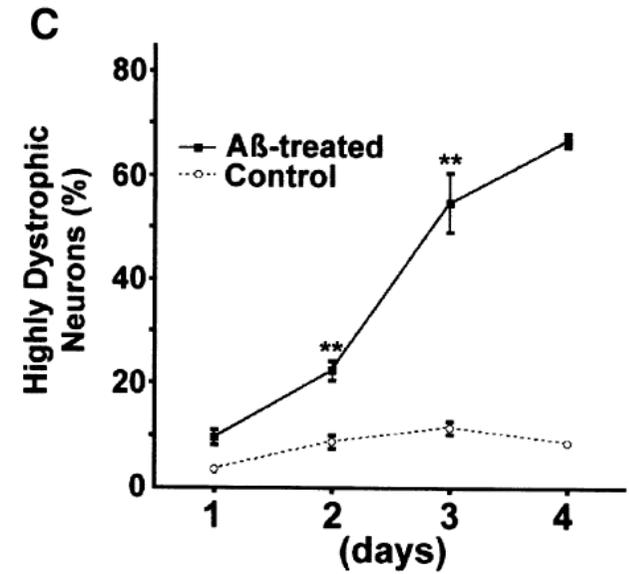
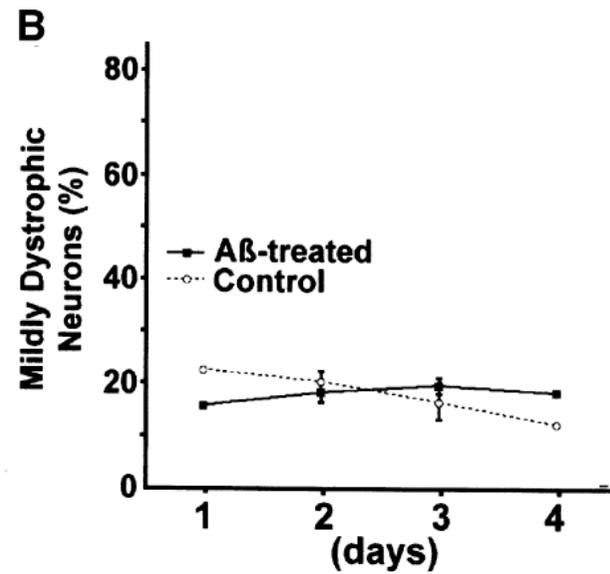
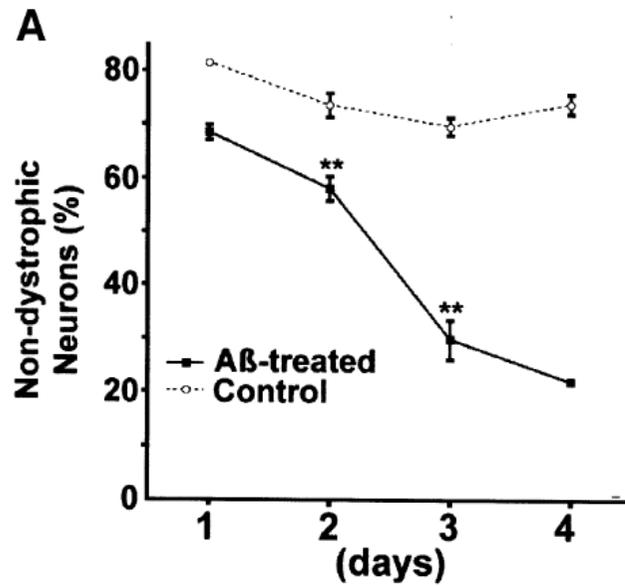
脳疾病のテーラーメイド医療において、

ヒトiPS細胞から分化させた神経細胞あるいは神経ネットワークの活動状態を利用

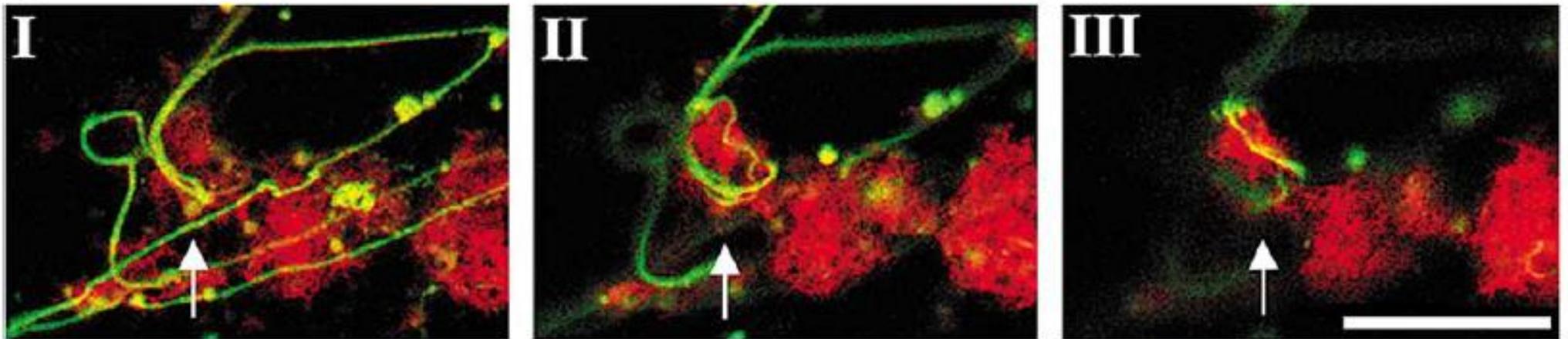
 神経ネットワークを成熟させるのに時間を要する



E. A. Grace et al., Neuroscience 114 (2002) 265.



E. A. Grace et al., Neuroscience 114 (2002) 265.



E. A. Grace et al., Neuroscience 114 (2002) 265.

従来技術とその問題点

脳疾病のテーラーメイド医療において、

ヒトiPS細胞から分化させた神経細胞の神経ネットワークの活動状態を利用する

➡ 神経ネットワークを成熟させるのに時間を要する

神経突起の形態からその変性状態を評価する

➡ これまでの評価方法は定性的なものであり、
定量的な評価方法はなかった

本研究の目的

数理解析を用いて神経突起形態を定量化し、
その変性状態を評価できないか

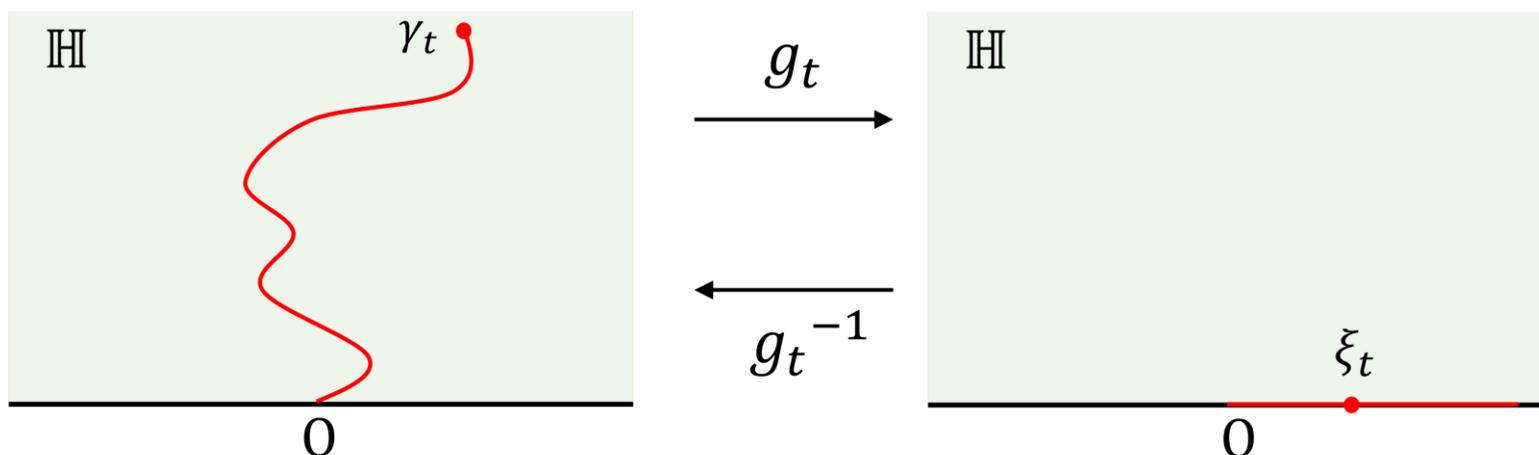
➡ 神経変性疾患（アルツハイマー型認知症，レビー小体型認知症，パーキンソン病など）のリスクの評価や薬理効果の評価に応用できないか

- ☞ 柴崎雄介，斎藤稔，特開2021-65152.
- ☞ Y. Shibasaki, M. Saito, J. Phys. Soc. Jpn. 89 (2020) 054801.
- ☞ Y. Shibasaki et al., Chaos 31 (2021) 073140.

Loewner 方程式

$$\frac{\partial g_t(z)}{\partial t} = \frac{2}{g_t(z) - \xi_t}, \quad g_0(z) = z.$$

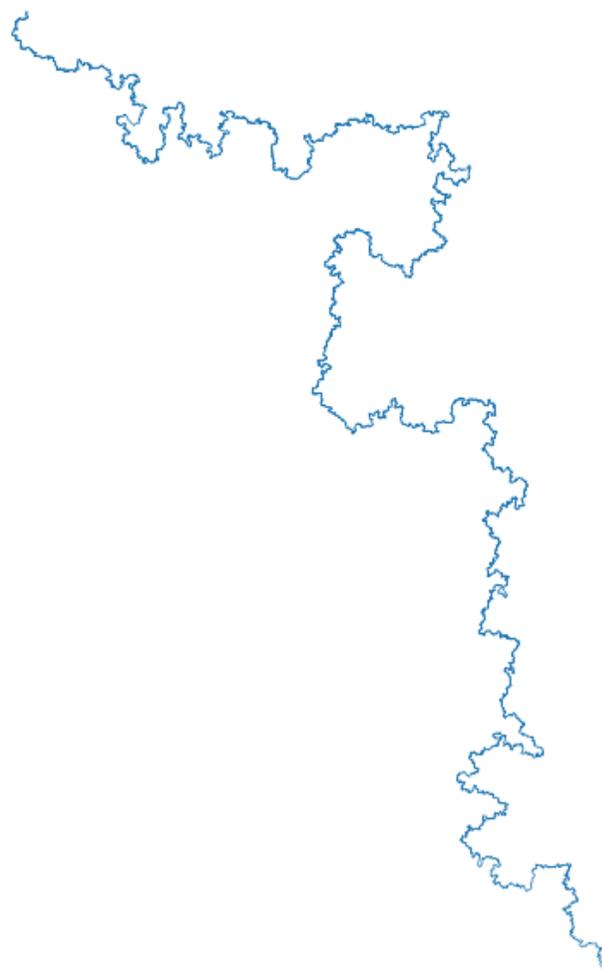
- $\mathbb{H} \setminus \gamma [0, t]$ から \mathbb{H} への等角写像 g_t を与える
- 曲線 $\gamma [0, t]$ 上の先端 γ_t は実軸上の ξ_t に写像される
- ξ_t は実数の時間関数で、駆動関数と呼ばれる



駆動関数 ξ_t がブラウン運動であるとき、

i.e., $\xi_t = \sqrt{\kappa} B_t$ (B_t : 標準ブラウン運動, $\kappa = 2D$ (D : 拡散係数))

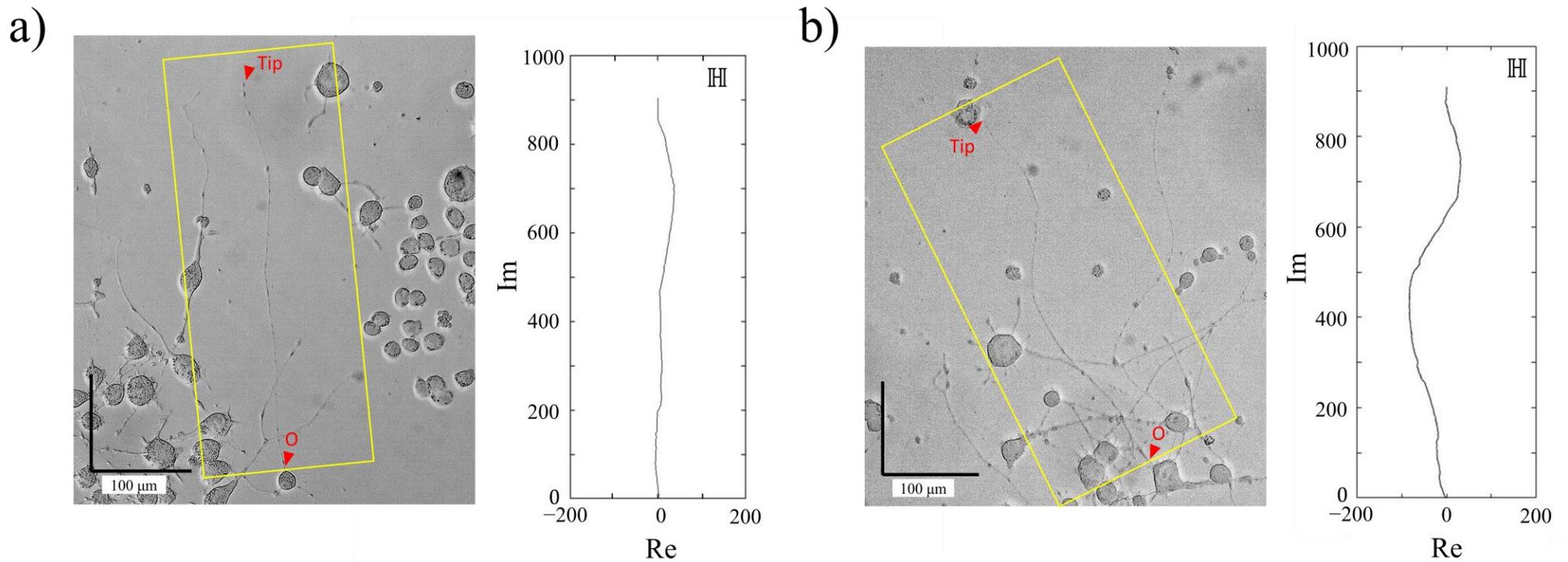
曲線の発展は Stochastic Loewner Evolution (SLE) と呼ばれる。



SLE ($\kappa = 2.0$)

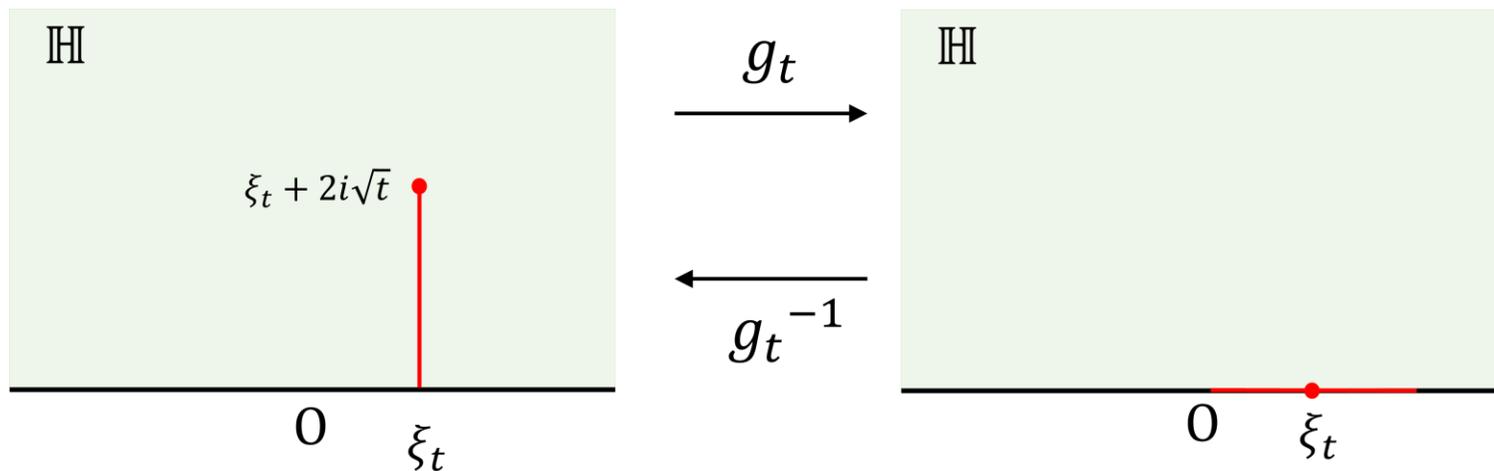
Neurite (Neuroblastoma cell; Neuro2A)

DIV 8

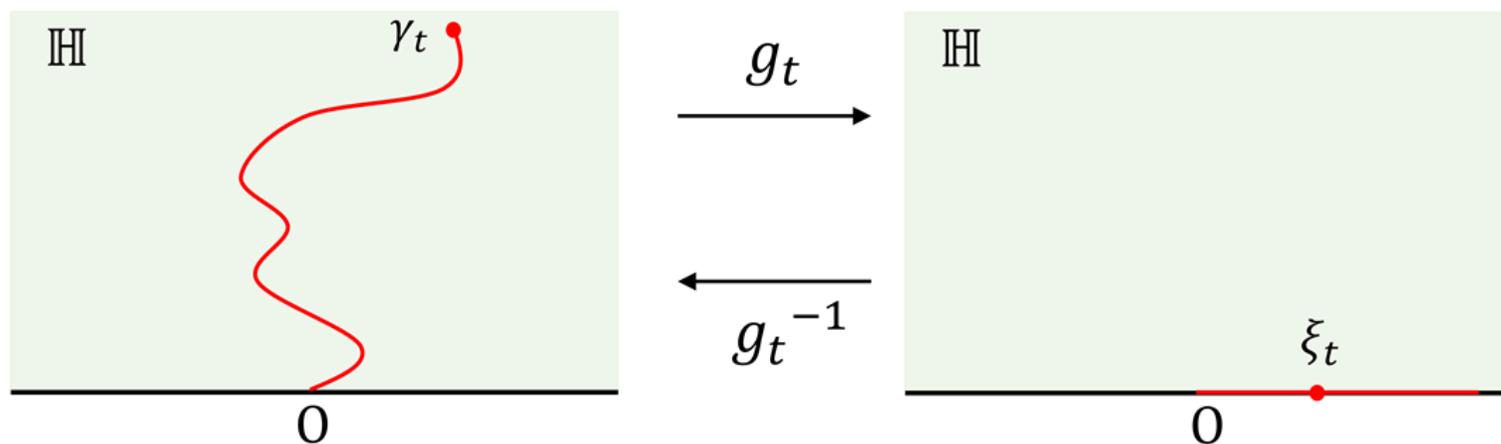


Y. Shibasaki, M. Saito., J. Phys. Soc. Jpn. 89 (2020) 054801.

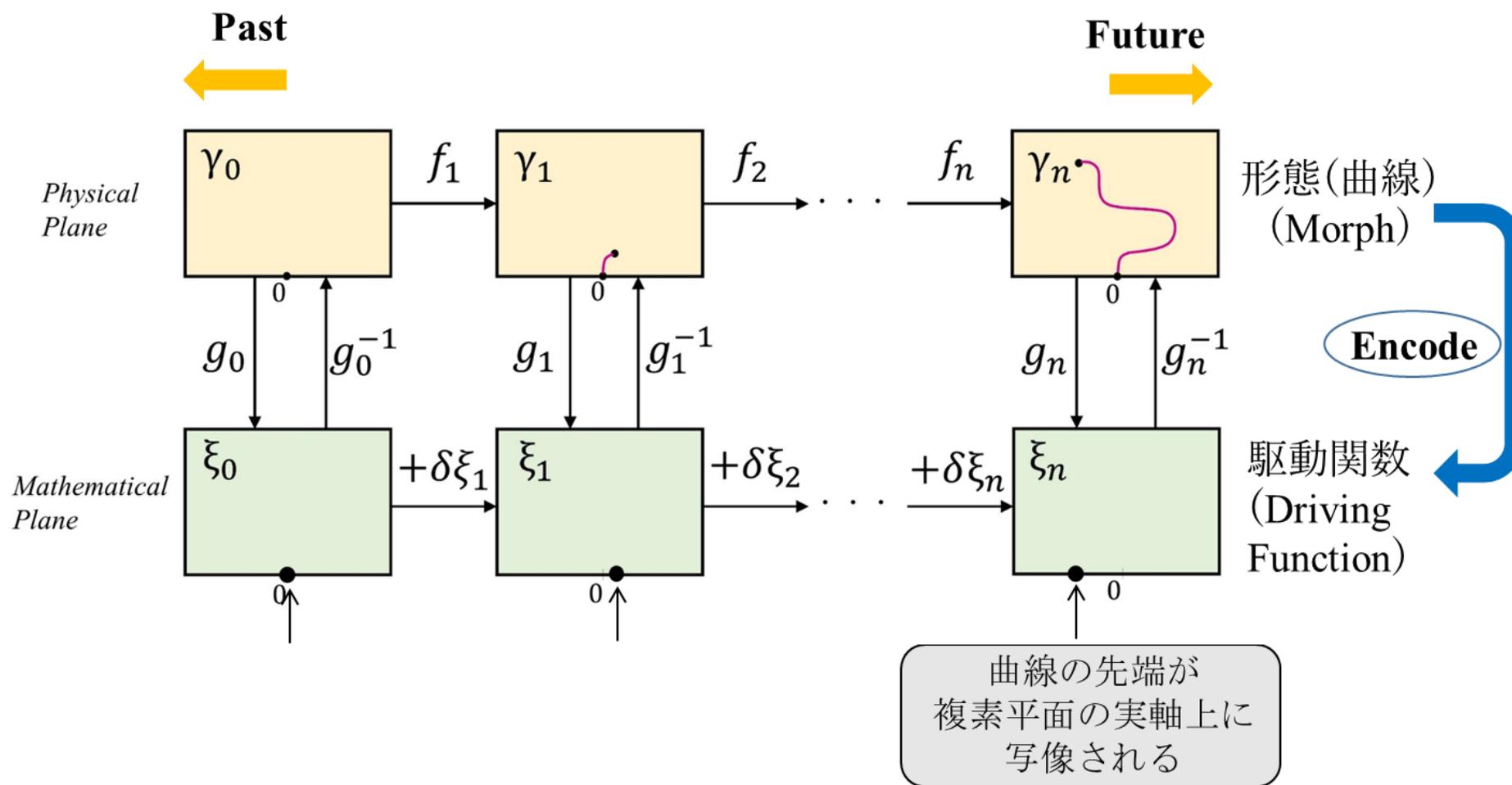
Vertical slit アルゴリズム

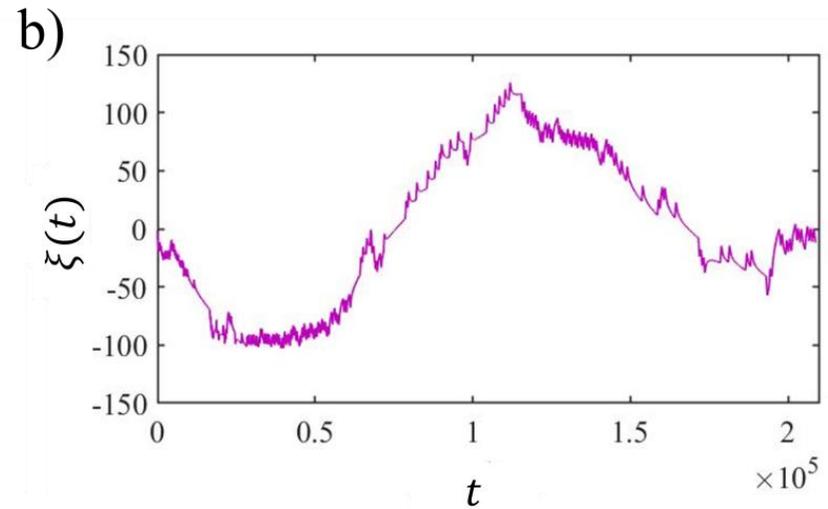
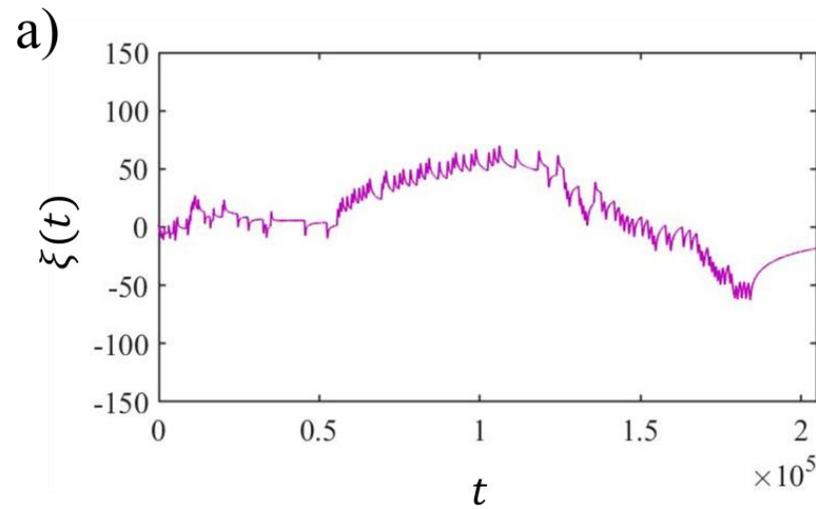
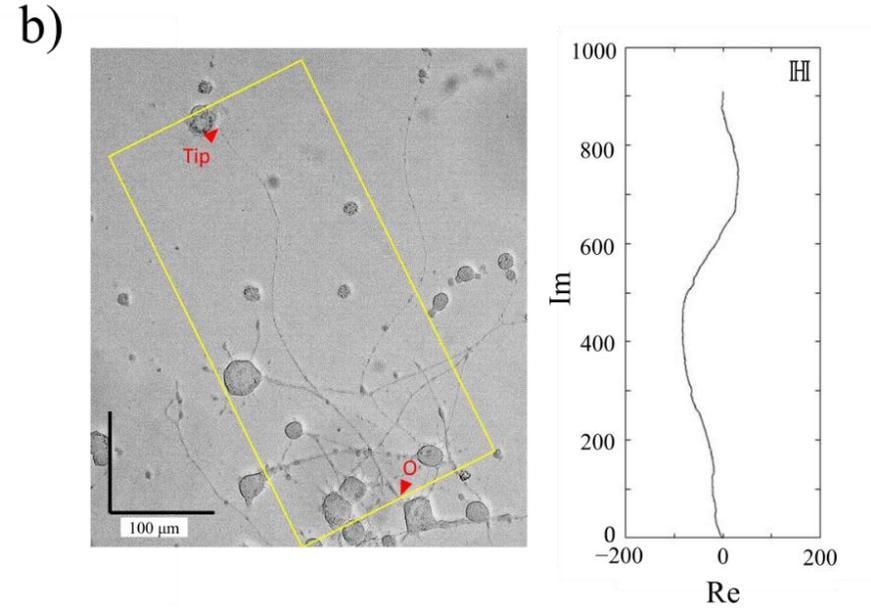
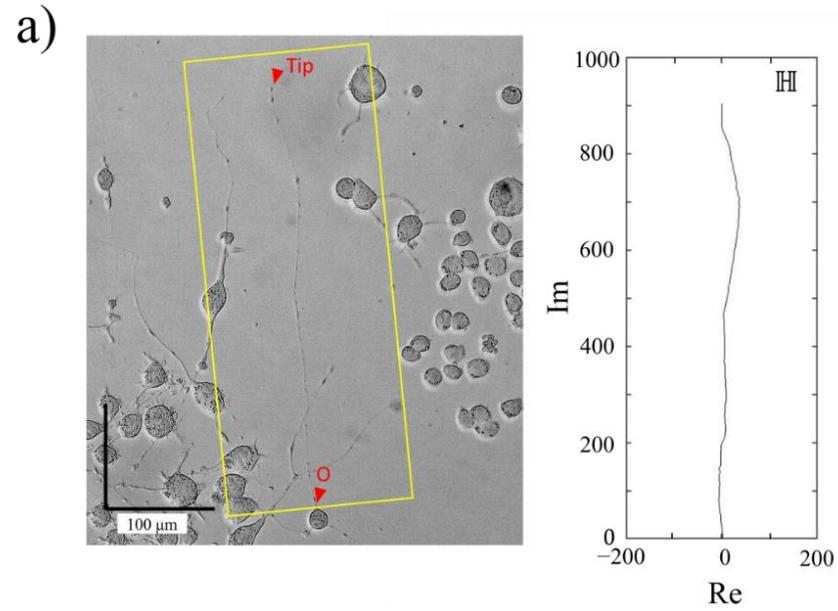


Vertical slit 写像 : $g_t(z) = \xi_t + \sqrt{(z - \xi_t)^2 + 4t}$



Loewner Evolution

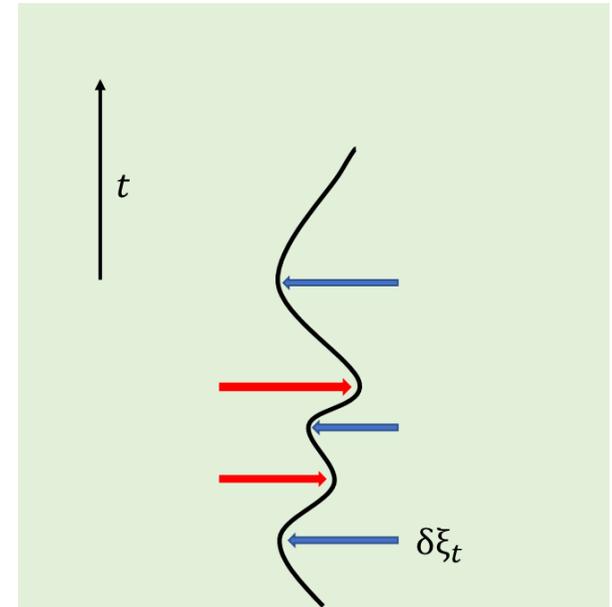




Y. Shibasaki, M. Saito., J. Phys. Soc. Jpn. 89 (2020) 054801.

ξ_t : 駆動関数 (Driving function)

$\delta\xi_t$: 駆動力 (Driving force)



ξ_t : 駆動関数 (Driving function)

$$f(\tau) = \sqrt{\langle (\Delta\xi(\tau) - \langle \Delta\xi(\tau) \rangle)^2 \rangle} = \sqrt{\langle \Delta\xi(\tau)^2 \rangle - \langle \Delta\xi(\tau) \rangle^2}$$

$$\Delta\xi(\tau) = \xi(t + \tau) - \xi(t)$$

$$f(\tau) \sim \tau^\alpha \quad \alpha: \text{スケールリング指数}$$

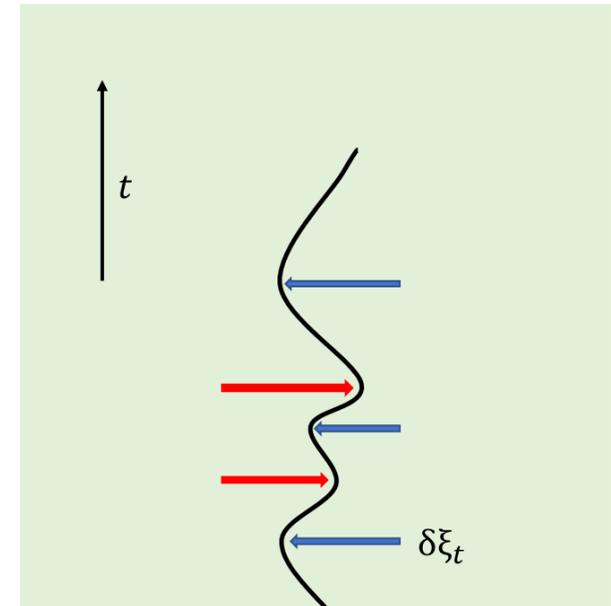
$\delta\xi_t$: 駆動力 (Driving force)

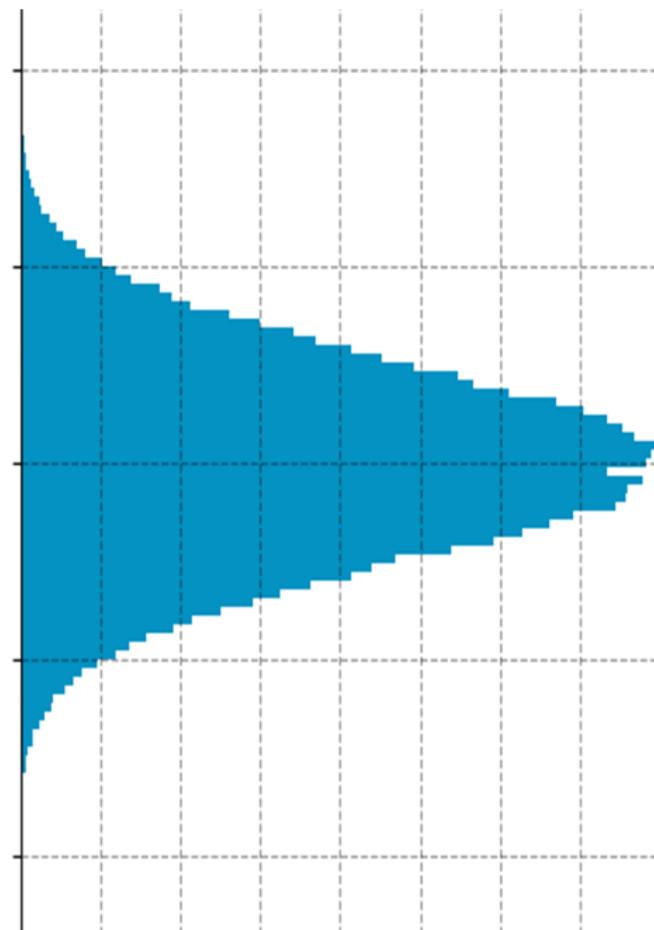
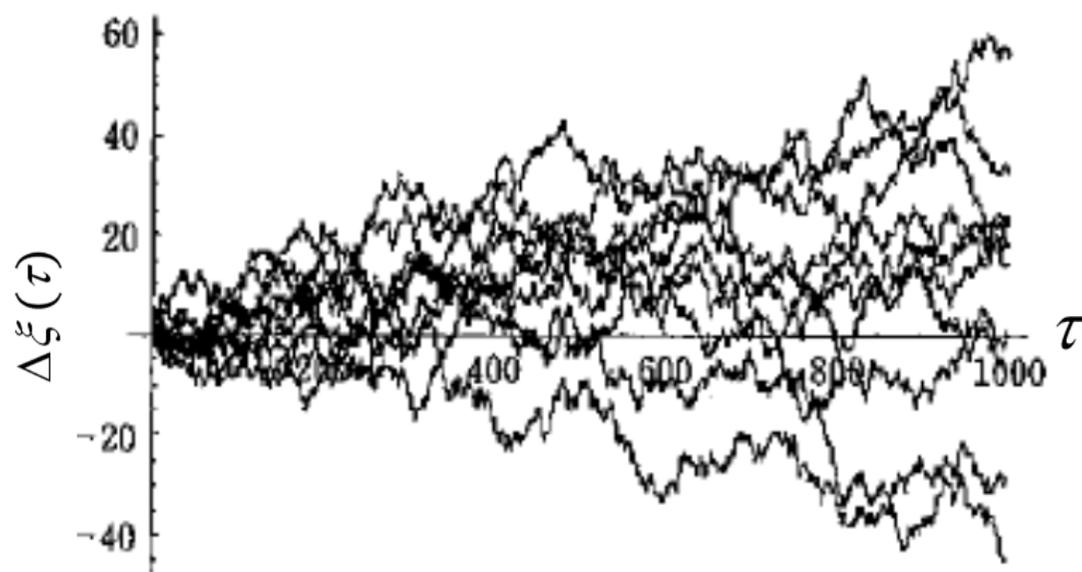
$\alpha = 1/2$: $\delta\xi_t$ は Uncorrelated

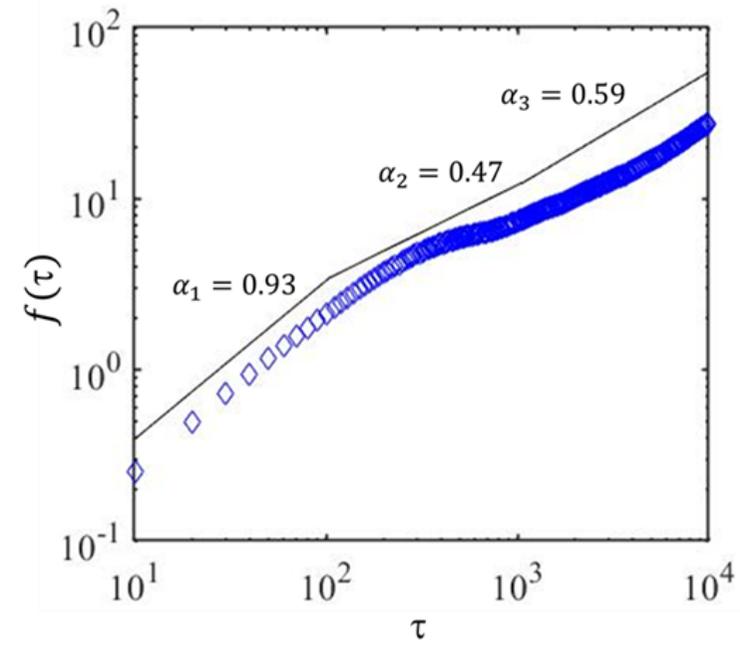
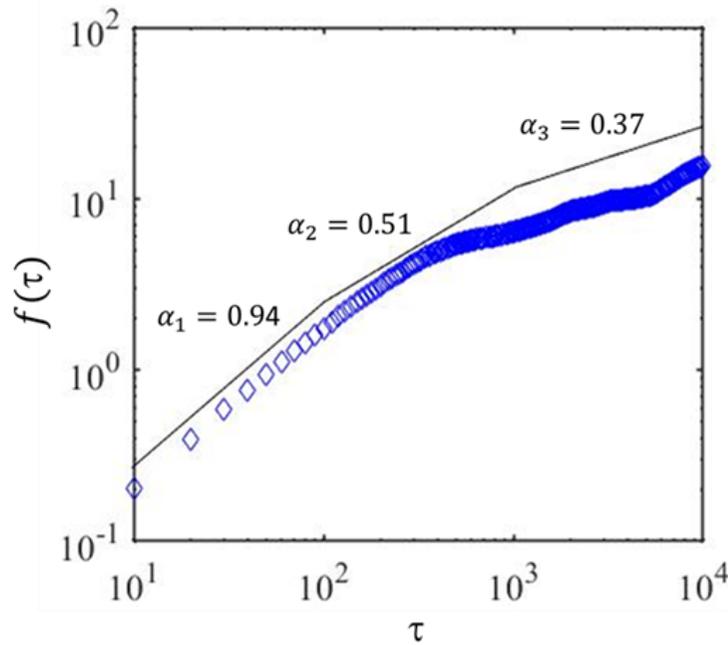
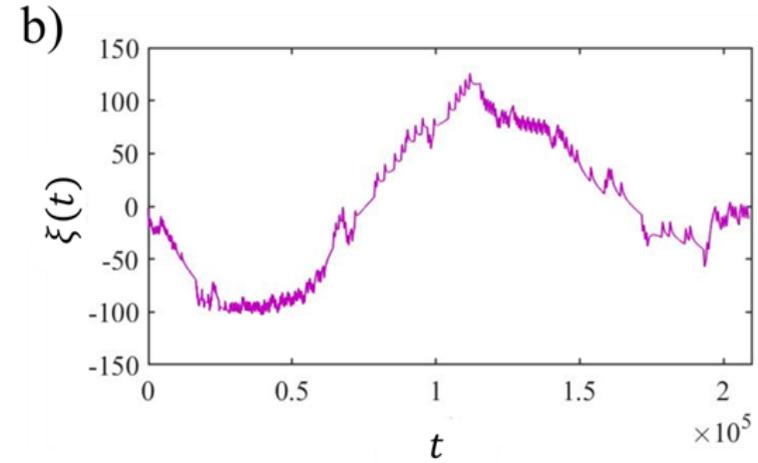
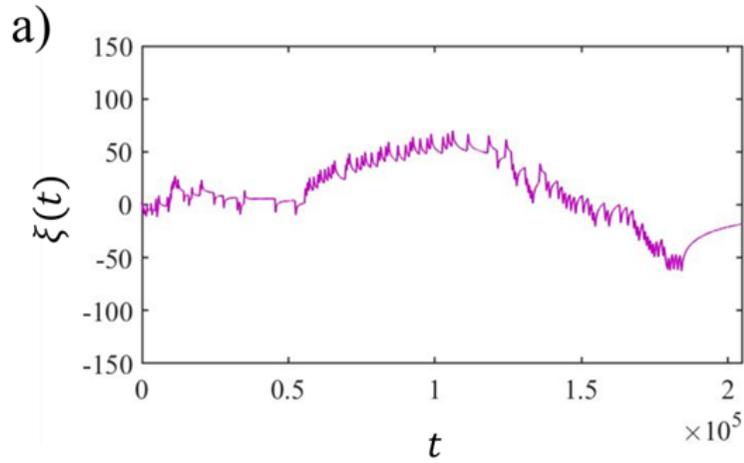
$\alpha > 1/2$: $\delta\xi_t$ は Correlated

$\alpha < 1/2$: $\delta\xi_t$ は Anti-correlated

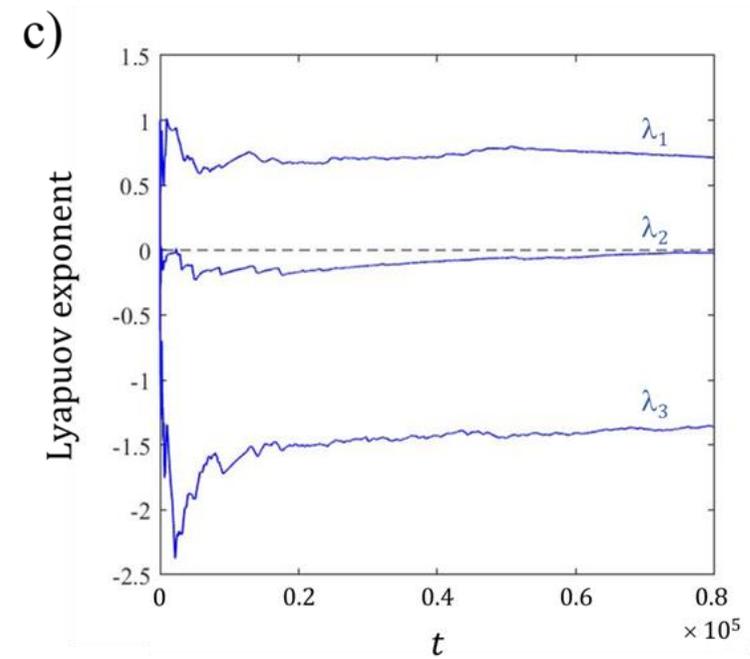
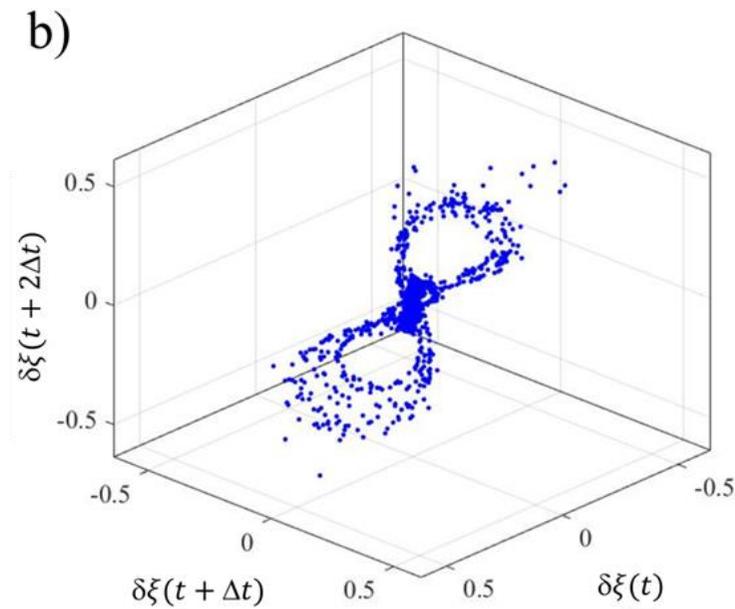
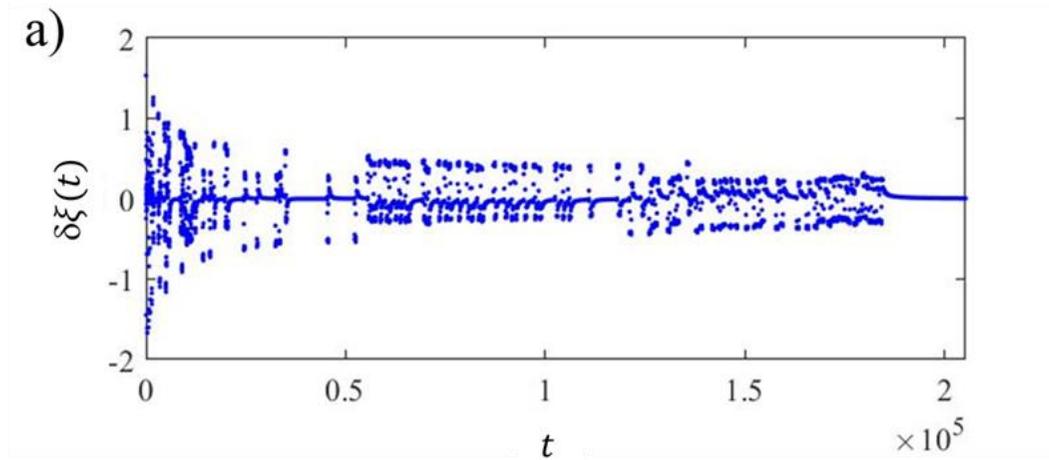
$\alpha = 1.0$: $\delta\xi_t$ は $1/f$ noise



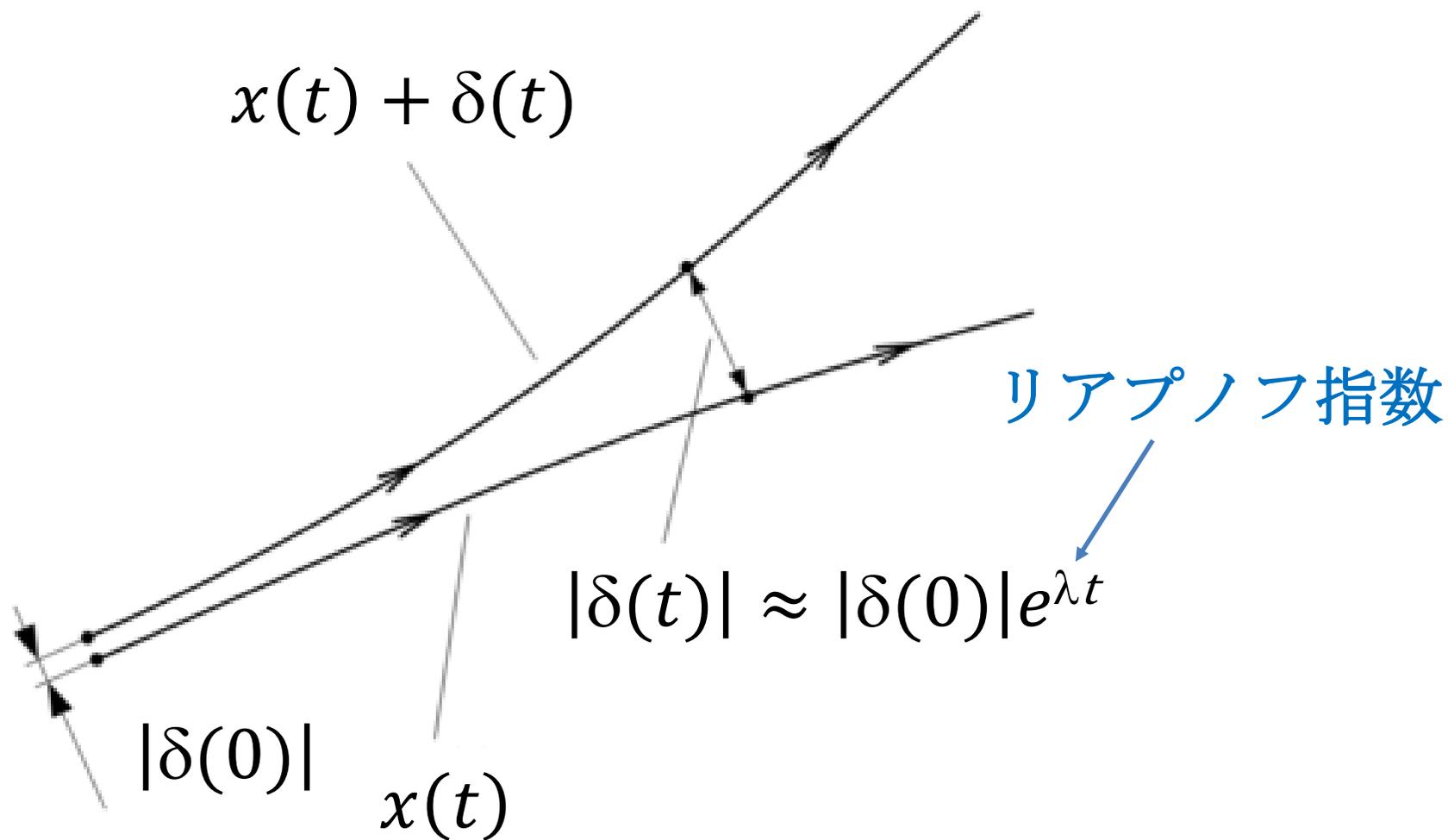




Y. Shibasaki, M. Saito., J. Phys. Soc. Jpn. 89 (2020) 054801.



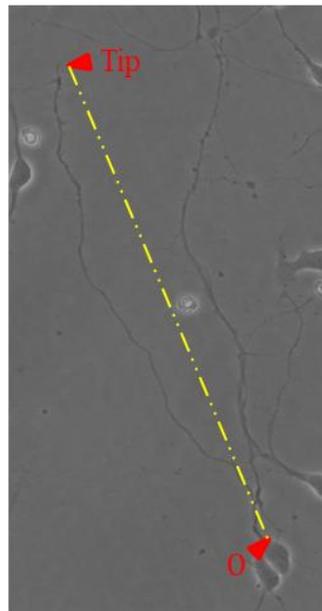
Y. Shibasaki, M. Saito., J. Phys. Soc. Jpn. 89 (2020) 054801.



Neurite (human iPSC-derived neuron)

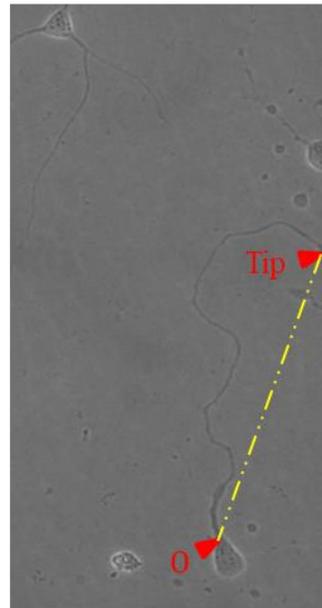
DIV 5

(a)



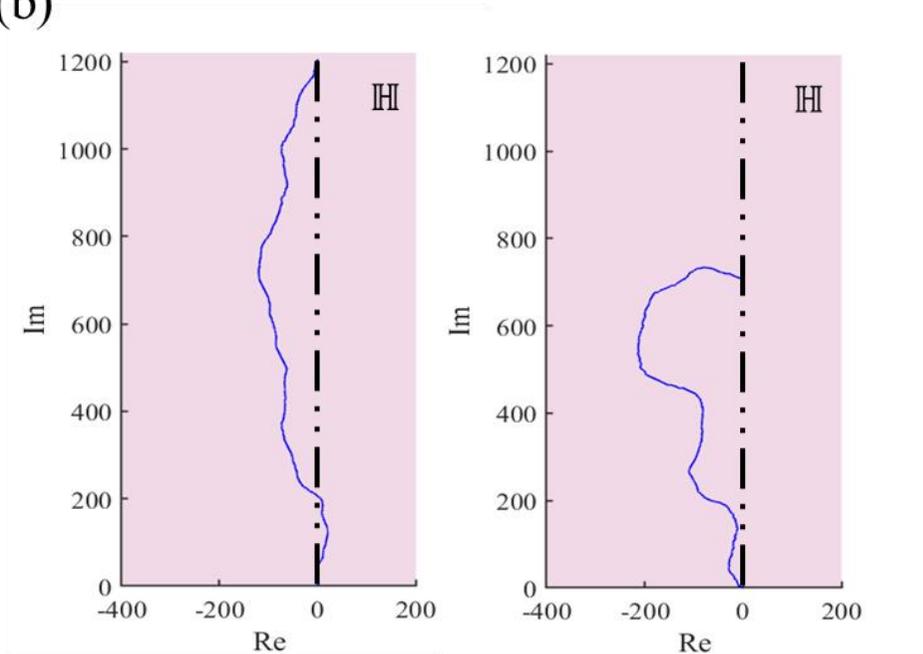
50 μm

Healthy



AD

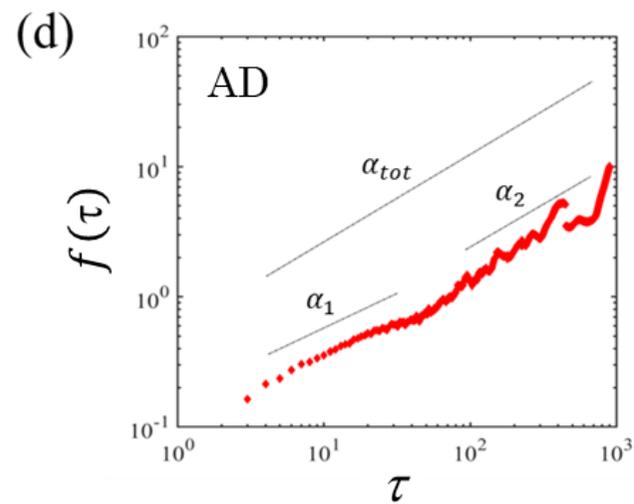
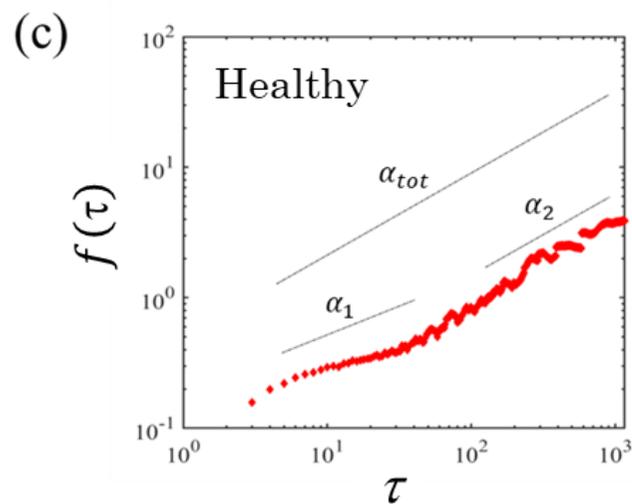
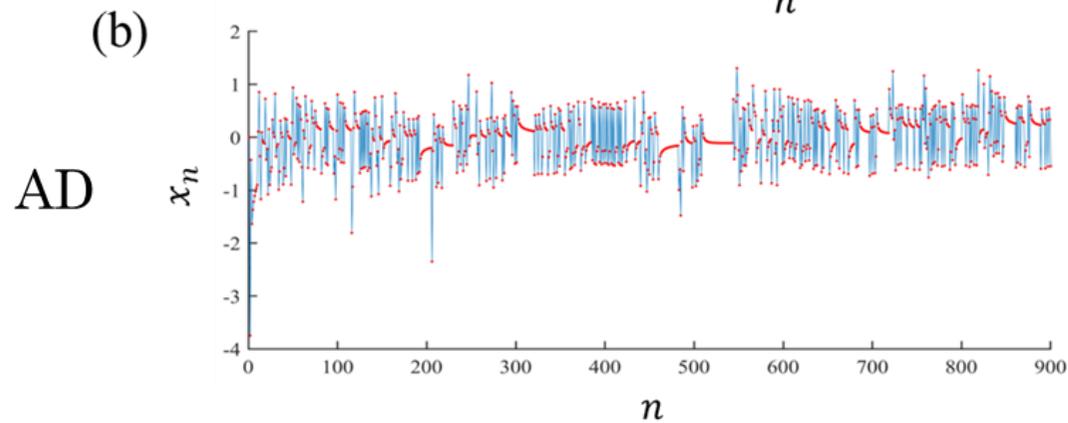
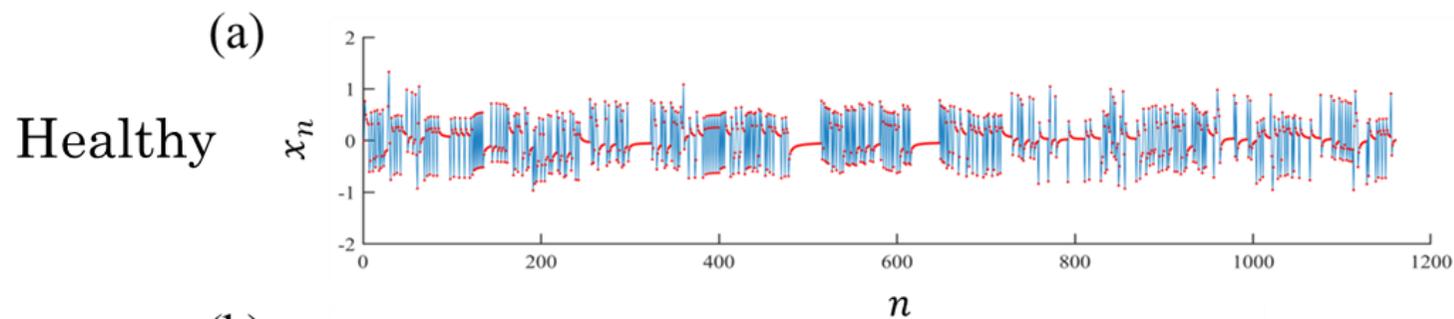
(b)



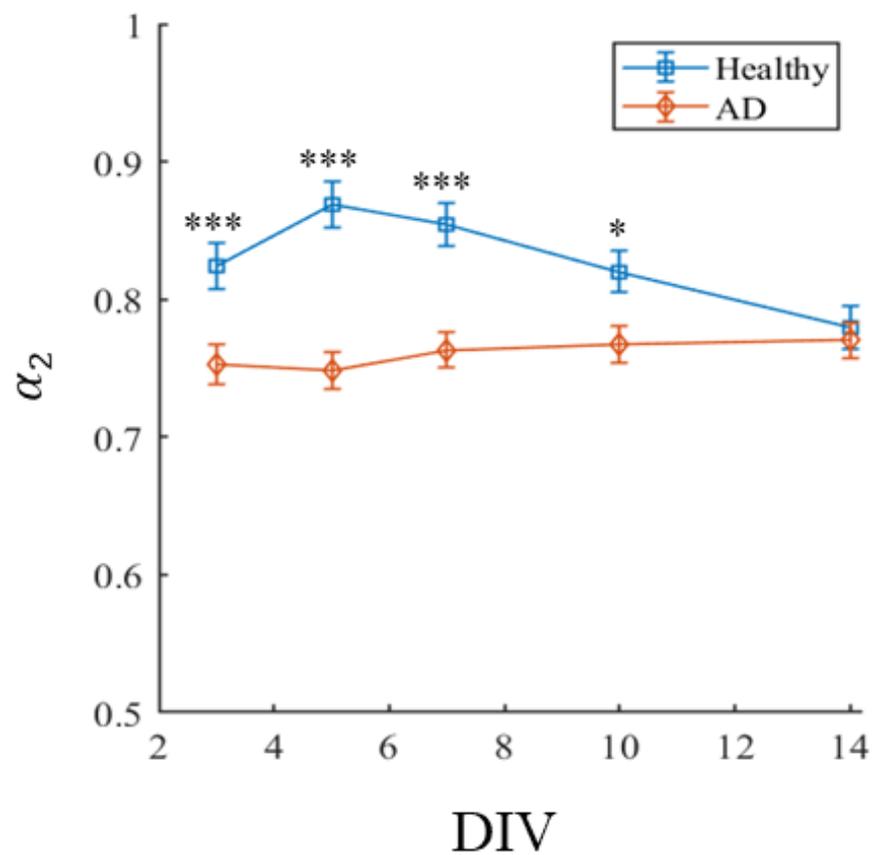
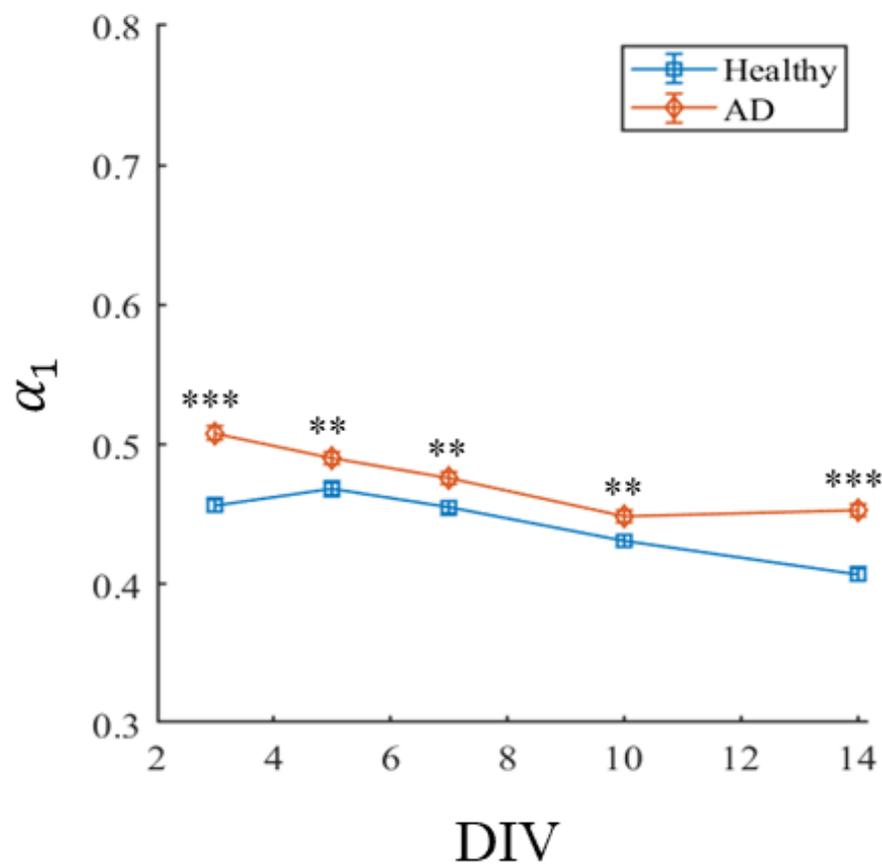
Healthy

AD

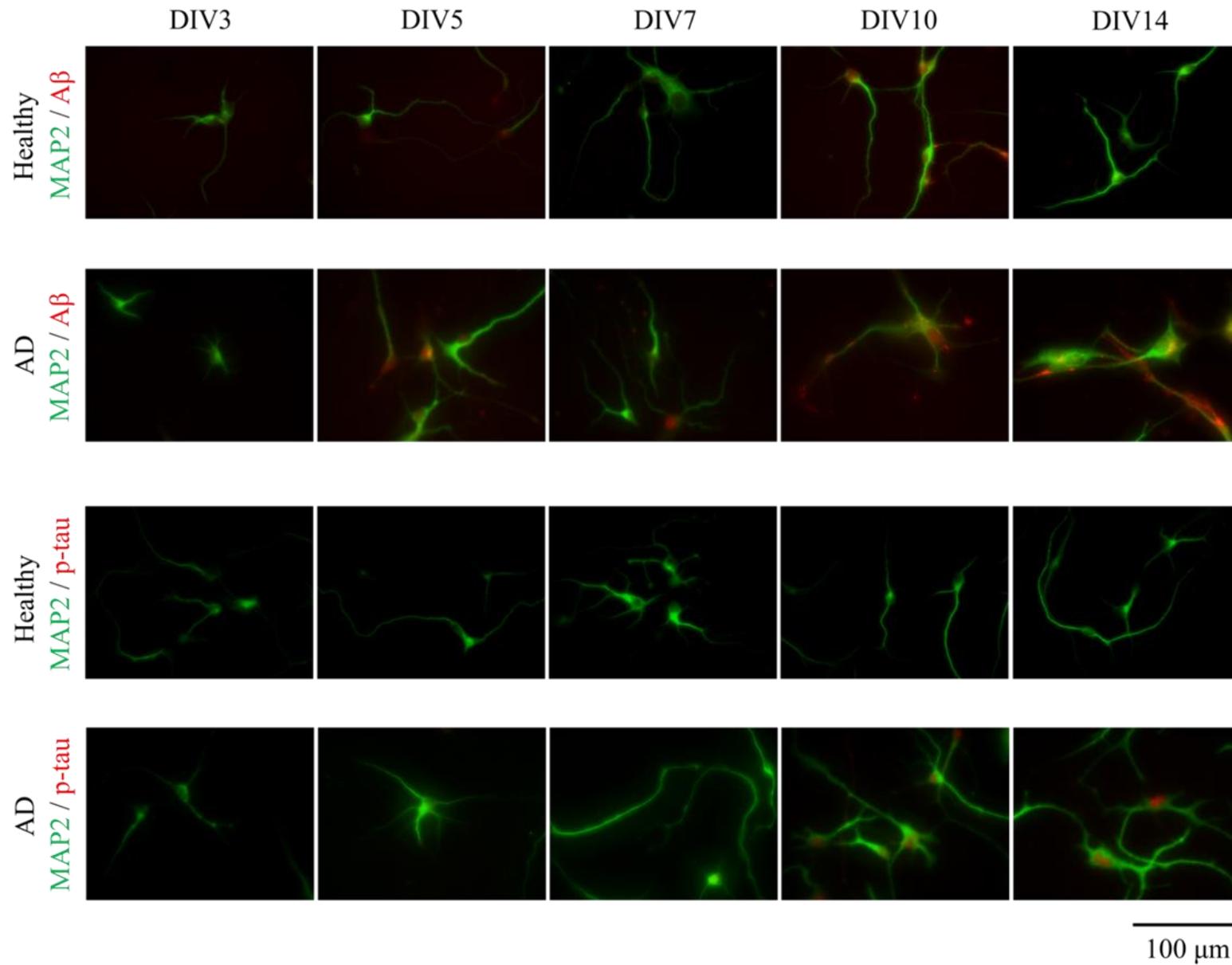
Y. Shibasaki et al., Chaos 31 (2021) 073140.



Y. Shibasaki et al., Chaos 31 (2021) 073140.



Y. Shibasaki et al., Chaos 31 (2021) 073140.



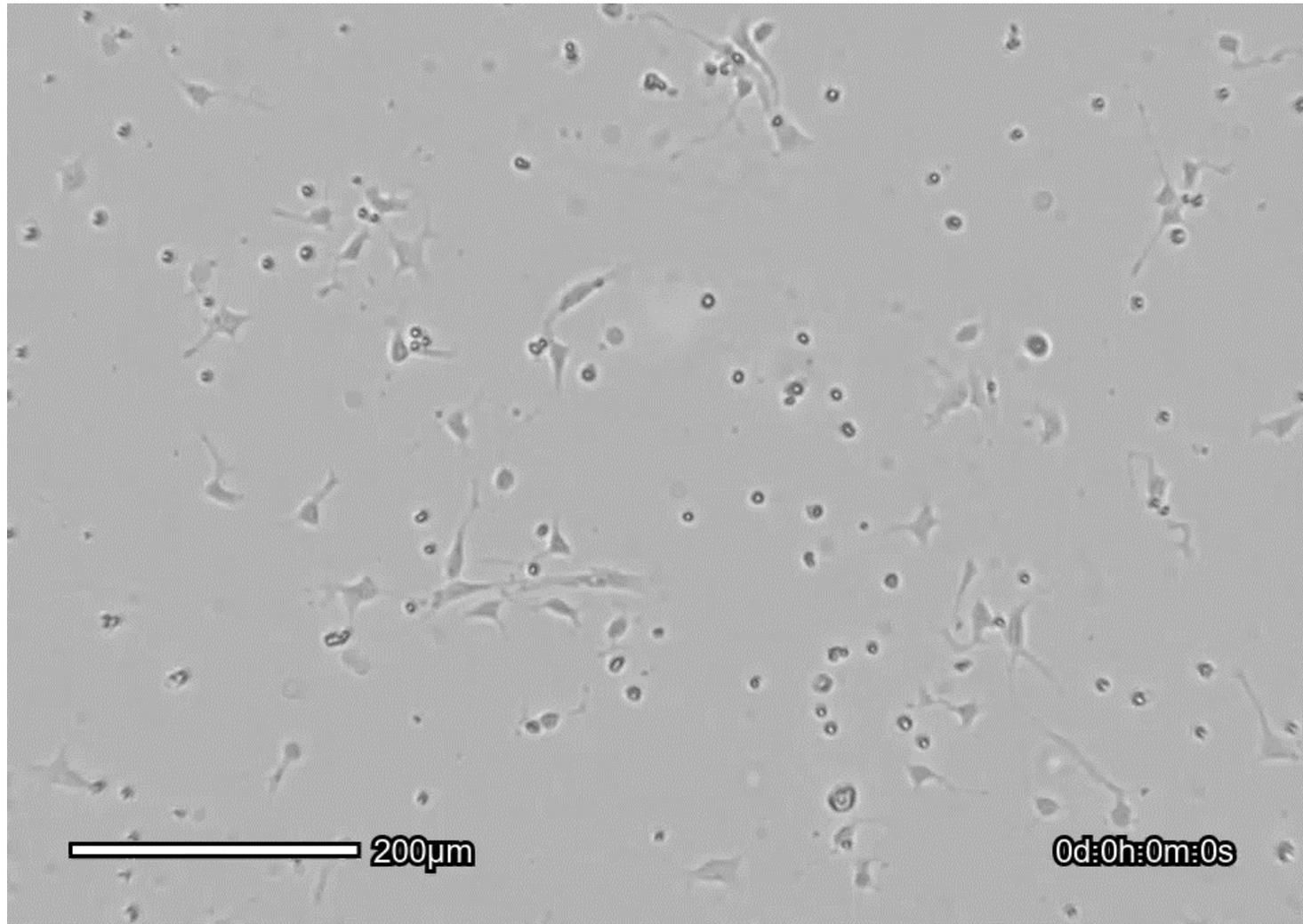
Y. Shibasaki et al., Chaos 31 (2021) 073140.

新技術の特徴・想定される用途

- ゆらぎ解析から求まるスケーリング指数などの物理量により神経突起形態を定量化でき、その変性状態を評価できる
- 変性した神経突起では、培養の初期段階（アミロイド β やタウの凝集体が現れる前）から、得られた物理量に違いが見られる

 神経変性疾患（アルツハイマー型認知症，レビー小体型認知症，パーキンソン病など）のリスクや薬理効果を迅速に評価できる可能性がある

 神経変性メカニズムに関する新たな知見が得られる可能性もある



今後の目標・企業への期待

タイムラプスによる神経突起の伸長過程の動画から、リアルタイムに突起形態を定量化し、その変性状態を評価することを試みる

➡ 画像処理による神経突起を自動検出が必要？

➡ 実用化に向けてどのようなことが必要か？

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 神経突起の形態の定量値算出装置及びプログラム
- 出願番号 : 特願2019-192970
- 公開番号 : 特開2021-65152
- 出願人 : 日本大学
- 発明者 : 斎藤 稔、柴崎 雄介

お問い合わせ先

日本大学産官学連携知財センター

TEL 03-5275-8139

FAX 03-5275-8328

e-mail nubic@nihon-u.ac.jp



ご清聴ありがとうございました