

神経突起形態の 定量評価

～神経変性疾患の
治療・診断を目指して～

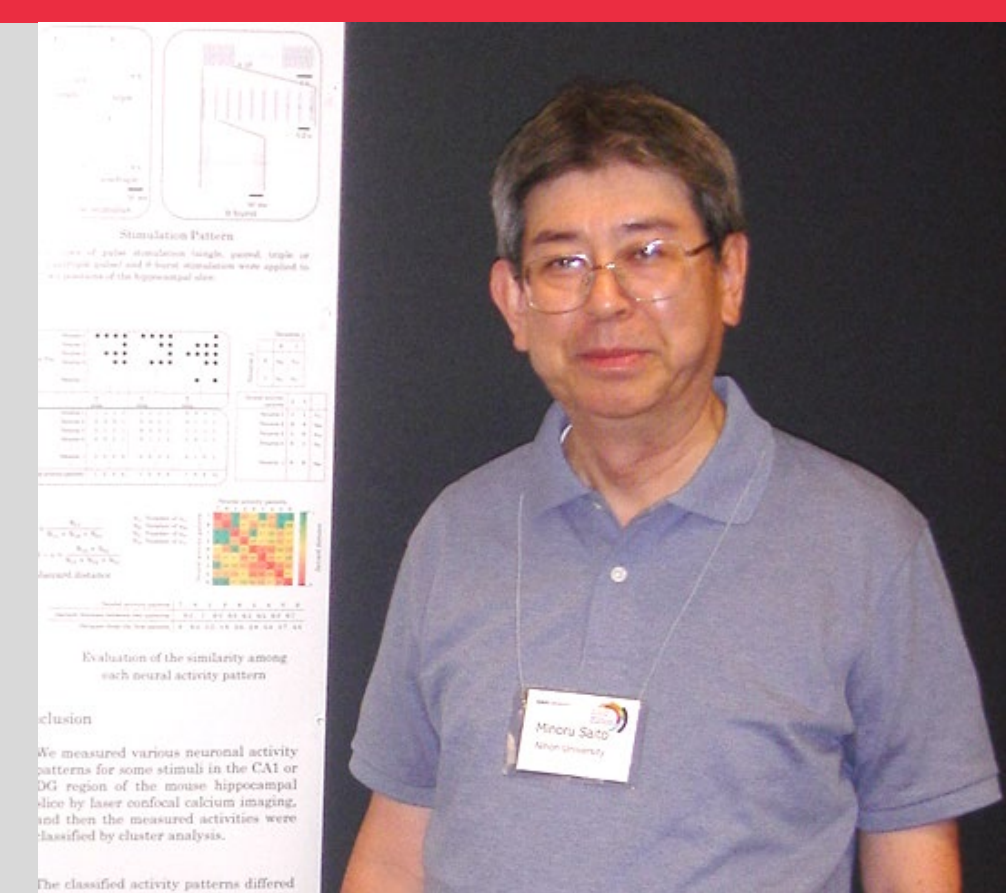
従来、神経突起の長さや分岐の数、あるいはスパインの形や数が、神経細胞の変性状態を評価するための指標とされてきた。

本技術では、神経突起の形態から数理物理学的手法を用いて得られた物理量を指標とし、簡便かつ迅速にその変性状態を評価することが可能。

日本大学

文理学部
生命科学科

教授
斎藤 稔



民間企業で生体機能を模倣したデバイスの開発を行っていました。その後は、脳神経系の情報処理機能の解明に向けた研究も行っております。数年前に数理物理学的手法を用いて神経突起形態を解析することを思い付き、現在、その医療分野への応用に注力しています。

ポイント

- 数理物理学の手法を応用し、迅速に定量評価
- 煩雑な蛍光染色不要
- ヒトiPS細胞を培養した神経細胞
(アルツハイマー患者由来と健常者由来)で定量比較済

こんな研究や開発ニーズに

- 神経突起の形態を客観的に評価したい
- 神経変性疾患のリスクを評価したい
- 神経変性疾患の治療薬の効果を評価したい

共同研究先を
募集中

本研究の医療分野における実用化を目指しています

染色不要！数理物理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

概要

本研究では、神経突起の形態を定量的に表す方法を確立し、それを用いて神経突起の変性状態を解析することを目的とする。我々が提案するのは、複素解析の分野で研究されているレヴナー発展を適用することである。このような試みは、我々の試みが初めてであり、他に例を見ないものである。

（特許7324502「神経突起の形態の定量値算出装置及びプログラム」）。

原理・方法

レヴナー発展は、複素上半平面上の曲線の発展を、駆動関数と呼ばれる実数の時間関数にエンコードすることを可能にする（図1）。この駆動関数に対して標準ブラウン運動を適用したものは、シュラム・レヴナー発展（Schramm-Loewner evolution; SLE）と呼ばれる。

本研究では、SLEの基盤となるレヴナー方程式

$$\frac{\partial g_t(z)}{\partial t} = \frac{2}{g_t(z) - \xi(t)} \quad (\xi(t): \text{駆動関数})$$

を神経突起の形態形成に適用して、駆動関数を数値的に計算する。駆動関数からは、神経突起を左右に突き動かす駆動力を求めることができる。

マウス神経芽細胞腫（Neuro2A）を培養して得られた神経突起に対して駆動関数 $\xi(t)$ を計算し、そのゆらぎ特性を統計力学的な手法で解析した（図2）。

$\xi(t)$ の時間差 τ に対する差分 $\Delta\xi(\tau) = \xi(t+\tau) - \xi(t)$ の偏差の二乗平均平方根

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

から $\log \tau - \log f(\tau)$ プロットを作成して、その傾き（スケーリング指数）によって神経突起の形態を定量的に表すことができた。

スケーリング指数が0.5に近いほど神経突起の伸長過程のランダム性が高いことを意味する。0.5と異なる場合は神経突起の伸長過程に何らかの相関性があることを意味し、その値から相関性の特徴を知ることができる。図2の結果ではスケーリング指数が1.0に近く、これは神経突起伸長過程がSLEとは異なり、確率論的ではなく、決定論的な特性（ $1/f$ ゆらぎ）をもつことを示している。（J. Phys. Soc. Jpn 88 (2019) 063801.）

結果

このような解析を、ヒトiPS細胞（健常者由来、アルツハイマー型認知症（AD）患者由来）を培養し、神経細胞に分化させて得られた神経突起に対して試みた（図3）。その結果、AD患者由来の神経突起のスケーリング指数の方が健常者由来のものより0.5に近く、神経突起の伸長過程のランダム性が高いことが分かった。また、このような違いは、培養の初期段階（ADの原因とされるアミロイド β やタウの凝集体が発現する前）から見られた。（Chaos 31 (2021) 073140.）

したがって、個々人のiPS細胞から得られた神経突起の形態をスケーリング指数によって定量化し、その変性状態を解析することにより、**個々人における神経変性疾患のリスクや薬理効果を迅速に評価できる可能性がある。**

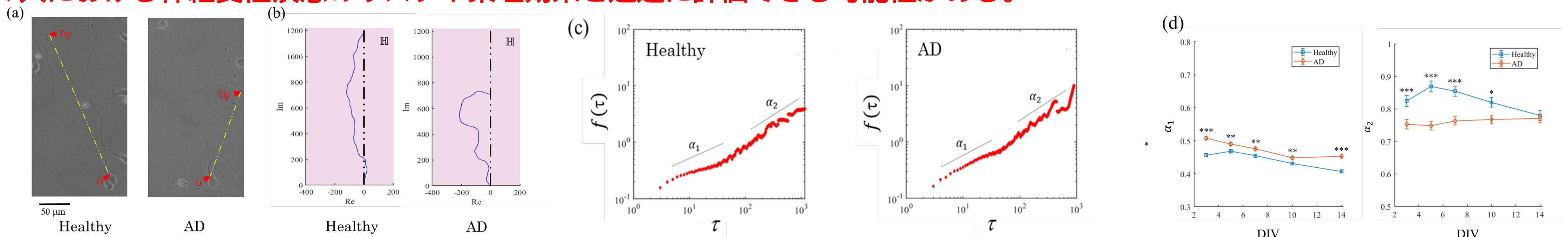


図3 a) iPS細胞から分化させた神経細胞の神経突起の画像と b) そのトレースの例（DIV5），c) $\log \tau - \log f(\tau)$ プロット，d) 培養日数（DIV）とスケーリング指数. Healthy：健常者，AD：アルツハイマー型認知症患者。

応用分野・用途・今後の展開

応用分野・用途：テーラーメイド医療，生体情報・計測・分析

今後の展開：認知症リスクの評価システムの開発・実用化

研究背景・目的

アルツハイマー型認知症，レビー小体型認知症やパーキンソン病のような神経変性疾患の発症メカニズムや治療法を明らかにするには、その病態を正しく知ることが重要である。そのためには、神経突起（樹状突起や軸索）の形態を定量的に表し、その状態を客観的に評価することが必要となる。

しかしながら、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。神経突起の形態をどのようにして定量的に表せばよいのか？そのような方法を確立することができれば、神経突起の状態を客観的に評価する重要な指標になり得る。また、このような指標を用いて神経突起の変性状態を解析することも可能となる。

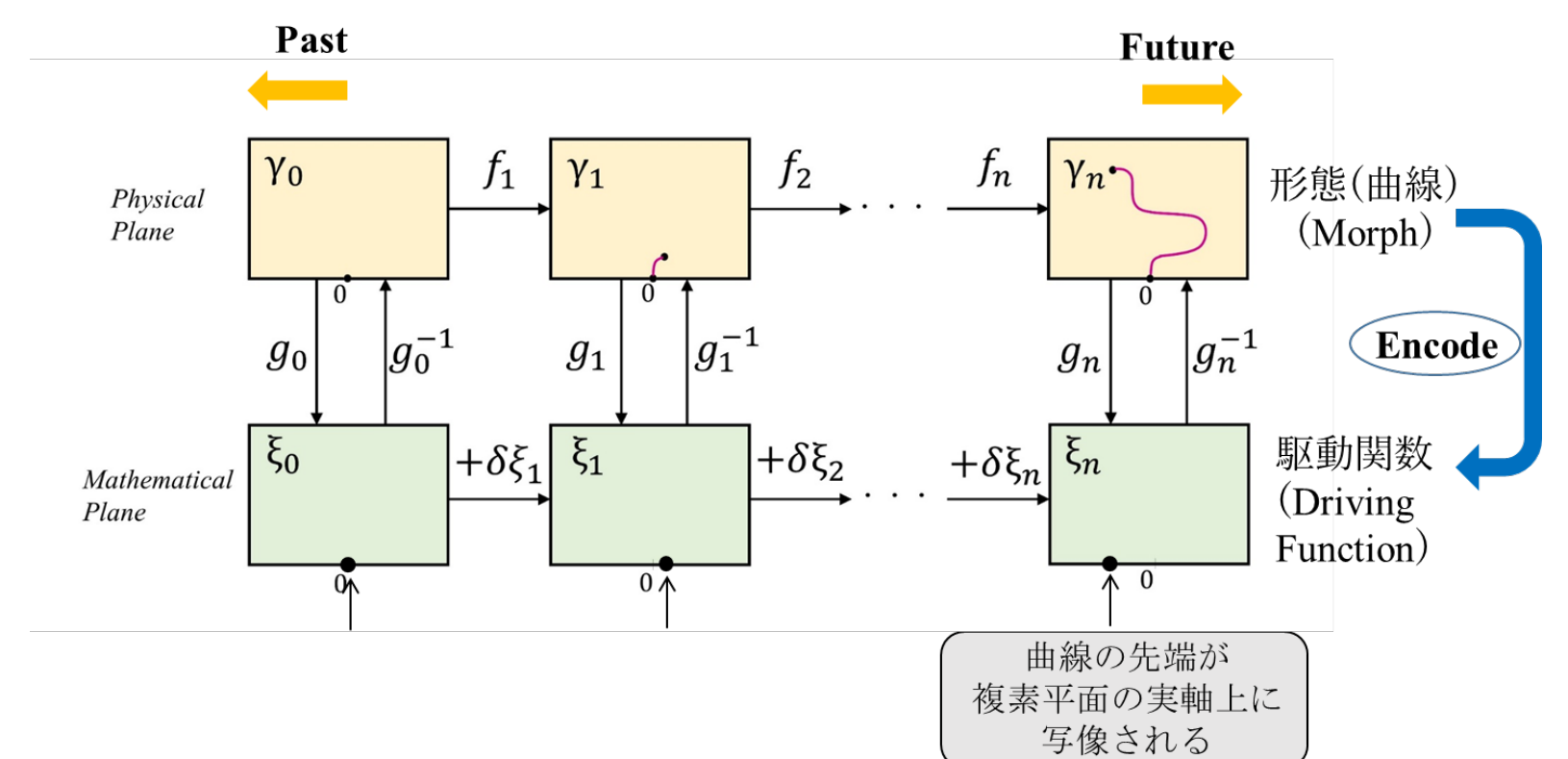


図1 レヴナー発展の概念図

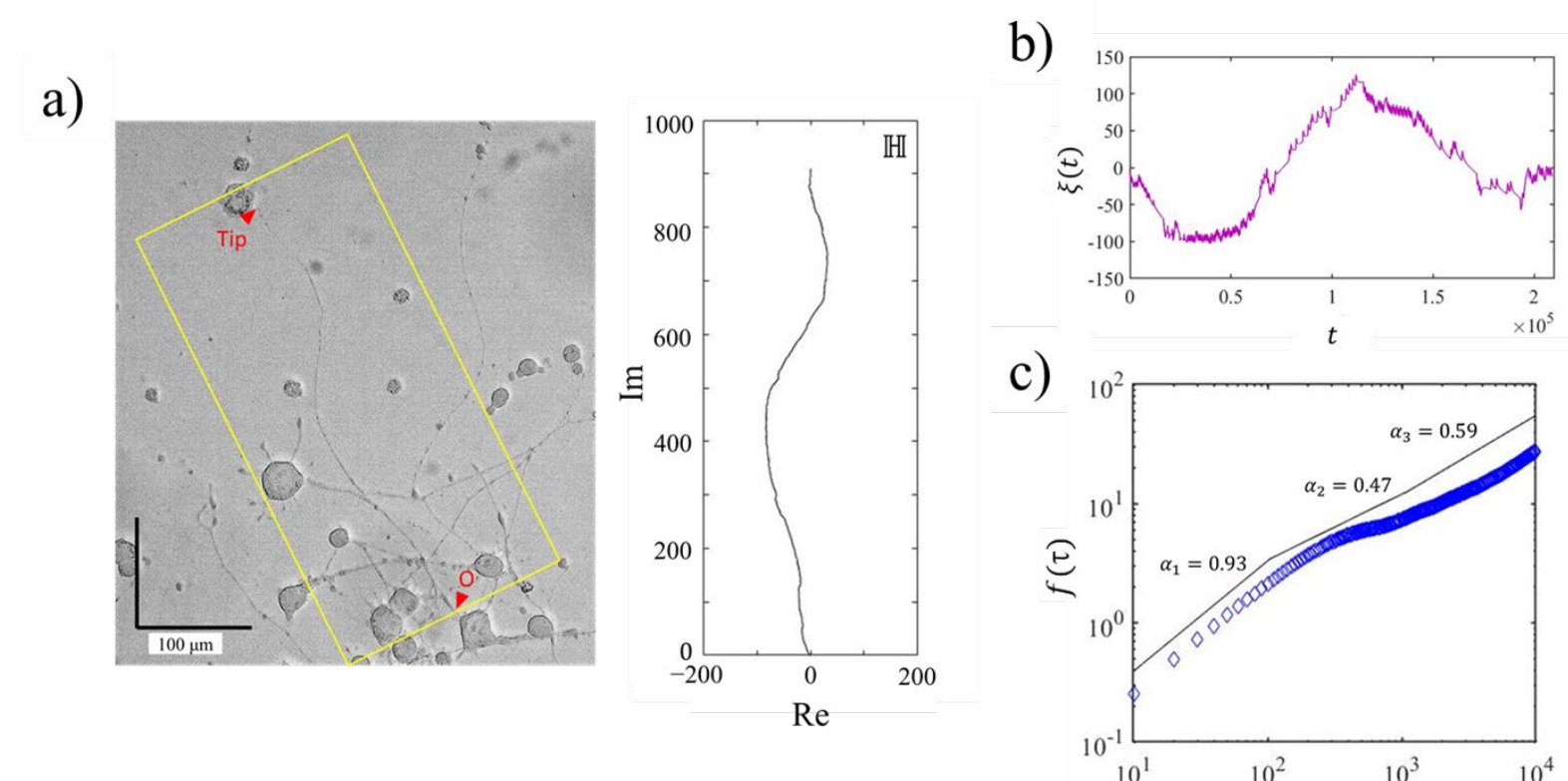


図2 a) Neuro2A の神経突起の画像（左）とそのトレース（右）の例，b) 得られた駆動関数，c) $\log \tau - \log f(\tau)$ プロット。