

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500270

研究課題名(和文) 圧反射モデルを導入した循環動態モデル

研究課題名(英文) Hemodynamics model incorporating baroreflex model

研究代表者

天野 晃 (AMANO AKIRA)

立命館大学・生命科学部・教授

研究者番号：60252491

研究成果の概要(和文):

本研究では、心筋梗塞等の病気によって生じる心臓の収縮効率の低下がもたらす心不全において、治療等の効果を定量的に評価するための基礎モデルとして、循環動態シミュレーションモデルに自律神経からの収縮力増大刺激となる 刺激系を導入し、病態における心臓のエネルギー収支を評価した。心筋細胞のモデルとして多くの細胞内機能要素をモデル化した京都モデルを使用し、循環モデルの血圧から生成される自律神経信号を細胞に入力することで、起立性負荷等の血圧変動を高精度に再現することができた。

研究成果の概要(英文):

In this research, we developed a comprehensive hemodynamics model which can evaluate the energy metabolism under various conditions. The model is constructed by introducing the beta stimulation system which controls contractility of myocardium. The model can be used as a basic model for evaluating treatments for heart failure which is caused by the efficiency of mechanical pump function of heart by diseases such as myocardial infarction. The model was able to reproduce temporal change of blood pressure under various conditions such as head up tilt test.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：コンピュータシミュレーション、循環動態シミュレーション、生体シミュレーション、心筋細胞モデル、圧受容体反射、血圧維持

## 1. 研究開始当初の背景

本研究では、循環系の統一的な理解を深め、さらに創薬・臨床用ツールの応用に向けて分子実体に基づく精密心筋細胞モデル、実心臓

形状に基づいた左心室モデル、多コンパートメント循環モデルを詳細化し、これらを統合した循環動態シミュレーションモデルに血圧制御に関する神経調節機構の導入し、エネルギー

ギー効率の観点から循環動態の評価を行うことを目指す。

ライフサイエンス研究の進展に伴い、生体を構成する個々の部品の相互作用を解明するシステムズバイオロジーが注目されている。特に臨床と密接に関係する臓器のシステム解析は、国際生理学連合でPhysiome Projectとして推進されている。特に心臓に関しては、近年の関心の増大から、ユタ大のSachseらをはじめ、世界各地で分子実体に基づいた心臓のシミュレーション研究が始まっている。日本においても、東大の久田・杉浦らのグループが、特に粘弾性特性を含めた力学モデルにおいて先進的な研究を行っている。

我々のグループは、文部科学省リーディングプロジェクト細胞・生体機能シミュレーションプロジェクトの京都拠点に参加しており、特に基礎的な細胞モデルの構築と、臓器モデルとして細胞モデルと左心室モデルとの連成計算を用いた応用的な研究を進めている。同プロジェクトは実用化プロジェクトであるため、細胞モデルと組織モデルの統合に関する基礎的な部分に関しては、平成16～18年度に科学研究費補助金基盤研究(C)「生理学モデルに基づく心臓拍動シミュレーション」において、組織モデル、臓器モデルを精密化し、心臓の構造力学モデルと循環系モデルの連成計算基盤を実現した。具体的には以下の成果が得られている。

極めて精密なモルモット心筋細胞モデルが実現され、ヒト心筋細胞についても現在開発が進められている

心筋細胞の収縮機構に関して、最新の分子機構を導入したモデルを実現しており、循環動態の再現では収縮フェーズより重要になる弛緩フェーズを精密に再現可能になった

収縮モデルの並列弾性要素の非線形特性と張力速度関係の非線形性の関連を解析し、

精密な組織モデルを実現した

興奮伝播現象と組織収縮力の関係を評価し、組織収縮力を支配的に決定する要因は興奮到達時間であり、人工ペースメーカー治療の新たな治療指針実現の可能性を示した

複雑なシミュレーションモデルを形式的に記述し、知的編集支援が可能なモデル編集環境を実現し、さらに分散環境において効率よく計算を行うシステムを実現した

## 2. 研究の目的

本研究では、心不全治療等の評価を実現するための基礎モデルとして、循環動態シミュレーションモデルに刺激系を導入し、病態における心臓のエネルギー収支を評価することを目的とする。モルモット細胞モデルについては、刺激系モデルの構築が進んでいるが、ヒト細胞モデルに関しては、まだ実用的な段階のモデルは提案されていない。一方、刺激の入力となる神経制御については、マクロ制御モデルが提案されている。しかしながら、これらのモデル間のギャップはまだ大きく、そのまま接続しても血圧の制御が実現できる可能性は極めて低い。そこで、本研究では、ヒト心筋細胞に対する刺激系の導入を行い、更に、循環モデルにおいて提案されている血圧制御機構の心収縮性制御出力を刺激系への入力とする制御系を実現する。

## 3. 研究の方法

(1) 刺激系を含むモルモット細胞モデルと血管系モデルの統合

モルモット心筋細胞モデルであるKYOTOモデルには、刺激系のモデルが実装されつつある。本研究では、下記の9コンパートメント循環モデルをモルモットに調整したモデルを用い、半球状のラプラス心にモルモット細胞モデルを導入することで刺激量に対する心収縮性の変化を確認する。

(2) 循環モデルにおける神経制御モデルの評

価

本研究では、まず従来の循環モデルとして上記文献のモデルを実装し、血圧制御における心収縮性の制御量を確認し、上記の細胞モデルにおける 刺激量に整合する制御量が実現可能かどうかを確認する。

### (3) 神経制御機構を含む循環モデルにおける細胞モデルの制御系実現

前項で、既存の神経制御系を含む循環モデルから出力される心収縮性に関する制御量及び心拍数の制御に対し、細胞モデルの心収縮性を適切に制御する 刺激量を出力する簡易な変換関数が実現できると期待される。そこで、このモデルを実装し、血圧制御に関する文献で再現されている実験データである、姿勢制御、バルサルバ手技、下半身陰圧負荷実験等の再現実験を行い、報告されている実験データとの整合性を確認する。

### (4)細胞モデルと左心室モデルの統合

前記のHeldt らの循環モデルは、ヒトのモデルであるので、ヒト心筋細胞モデルを用いたラプラス心を導入した循環モデルは、文献モデルをほぼそのまま利用すれば実現可能と期待される。

## 4. 研究成果

### (1) ヒト乳児循環動態シミュレーションモデル

乳児の循環動態シミュレーションモデルとして、詳細な心筋細胞モデルであるKyotoモデルを利用した。このモデルは、生理学的な実験データに基づく精密な包括的心筋細胞モデルであり、膜興奮性と心筋細胞の収縮力を高精度に再現可能である。Kyoto model は、モルモットを中心とした小型哺乳類の実験データを基準とした心筋細胞モデルであり、基準となる安静時R-R 間隔は400msec である。これは生後6ヶ月体重約8kg のヒト乳児における安静時R-R 間隔の標準値である460msec に近い。地球上の生物は、一般に心拍数、血液

量、血圧、血管抵抗等を含む様々な生理定数が体重を用いた数式で近似できることが知られている。モルモット等の体重が小さい動物のR-R 間隔は200msec 前後であり、循環動態モデルの要素という観点から見た場合、Kyoto model はおよそ体重8Kg程度の哺乳類の心筋細胞モデルであると考えることが可能である。また、特にモルモットの心筋細胞は、活動電位等の性質がヒトに近いとされており、本研究ではヒト乳児の心筋細胞モデルとしてKyoto model を用いた。

### 左心室モデル

左心室モデルに物理モデルを用い、体循環系への影響が比較的小さい右心室モデルには集中定数化心臓モデルを用いた。左心室物理モデルとしては、ラプラス則に基づくモデルを用いる。

### 血管系モデル

本研究では、圧受容体反射モデルの評価を、起立負荷試験(Head Up Tilt: HUT 試験)により行う。HUT試験とは、検査専用ベッドを用いて仰臥した姿勢から傾斜角を変化させ、姿勢変化前後の循環動態の変動を計測する試験である。HUT 試験には、各器官の血流配分モデルが必要であるため、複数のコンパートメントから構成されるHeldt らのヒト成人血管系モデルをヒト幼児血管系モデルに変換したモデルを使用することとした。

### 制御モデル

本研究ではHeldt らの循環モデルに導入されている制御モデルに基づいて制御モデルを構築した。この制御モデルは、動脈圧反射系モデルと心肺反射系モデルから構成される。動脈圧反射系モデルは、平均動脈圧が目標値に近づくように、平均動脈圧を入力として、心拍数、末梢抵抗値、静脈の無負荷血液量、心収縮性をフィードバック制御する制御モデルである。

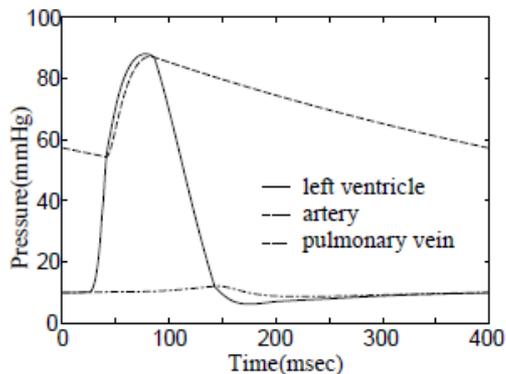
## モデルの統合

各モデルは、対応するパラメータを統合することで結合を行った。具体的には、細胞収縮力を左心室モデルの張力、細胞長を左心室モデルの体積に対応させ、制御モデルの心収縮性は、細胞モデルの刺激量に変換した。

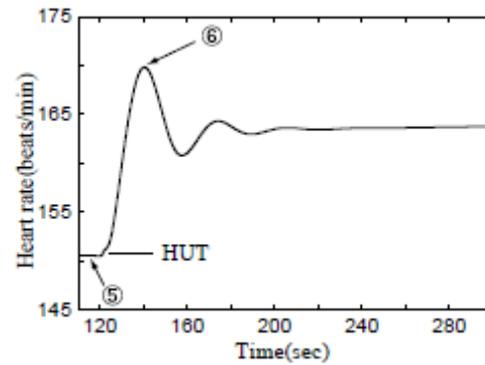
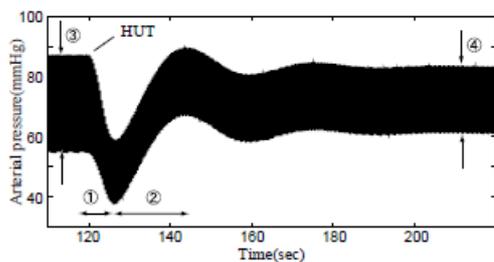
## 評価実験

仰臥位のヒト乳児を想定し、安静時における循環動

態シミュレーションを行った。左心室圧、大動脈圧および肺静脈圧波形のシミュレーション結果を図に示す。



左心室拡張期末圧、左心室収縮期末圧、心拍出量、最高・最低動脈圧及び中心静脈圧に関しては、生理学的な範囲にあることが確認された。次に、圧受容体反射の機能を確認するため HUT 試験のシミュレーションを行った。大動脈圧、心拍数の時間変化を、図に示す。



## まとめ

Kyoto model を導入した左心室モデルと、Heldt らの循環系モデルを組み合わせ、ヒト乳児循環動態シミュレーションモデルを実現した。シミュレーション実験の結果、循環に関する重要なパラメータは生理学実験値に近い結果が得られることを確認した。また、圧受容体反射機能を確認する HUT 試験の結果、経時的な心拍数変化や動脈圧変化に関して、圧受容体反射による制御が再現されていることが確認された。

(2) 低酸素状態再現のために解糖系を導入した心筋細胞モデルの構築

## 虚血反応再現心筋細胞モデル

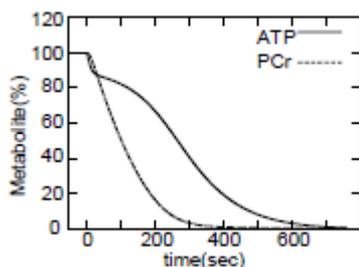
Kyoto model には、ATP 産生系と ATP 消費がモデル化されている。虚血時のエネルギー関連物質の挙動を確認するため、この研究では、KyotoModel を細胞モデルとして用いた。

Lambeth らによる解糖系モデルは、骨格筋のモデルであり、グリコーゲン (GLY) から乳酸 (LAC) までの既知の代謝経路が全てモデル化されており、このモデルと KyotoModel を統合した。これらのモデルの統合に当たっては、細胞質、ミトコンドリアにおける各物質が対応するように変数間の対応を決定した。

## 評価実験

解糖系統合モデルを用いて、Anoxia 動物実験のシミュレーションを行った。実験では、3つの状態を検討した。時刻 0 (sec) で酸素濃度を酸素供給がある状態 (0.146mM) から酸素供給

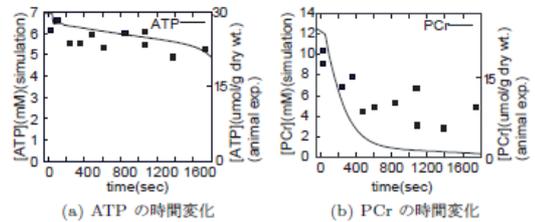
を停止(0mM) することにより、モデル上で Anoxia の状態を再現した。モデル1 は、解糖系の速度調節パラメタとHexokinase の速度調節パラメタを0 にすることにより、解糖系の働きを抑制した状態を再現する。モデル2 は、解糖系およびHexokinaseの速度をそれぞれ0.05 とすることで、解糖系が機能している状態を再現している。更に、グルコース濃度を0(mM) とすることで、グルコースの影響を排除した状態を再現した。モデル3 は、モデル2 と同様に、解糖系およびHexokinaseの速度を、それぞれ0.05 とする。グルコース濃度を11.1(mM) とすることで、動物実験におけるグルコースかん流がある状態を再現した。解糖系を抑制したモデルにおけるATP, PCr の時間変化を図に示す。PCr の減少に引き続いて、ATP 濃度が減少することが確認できる。酸素供給の停止は、電子伝達系のComplexIV に作用し、ミトコンドリア膜内外のプロトン濃度勾配を減少させる。その結果、ATP 合成の機能低下を生じる。しかし、Anoxia 開始直後は、細胞内のATP は高い濃度を維持しており、減少するまでに遅延時間が生じている。Anoxia 開始後、初期の段階においてATP濃度が維持されているのは、クレアチンキナーゼによりATP が供給されているためである。これらの時間変化は、動物実験結果の傾向に近



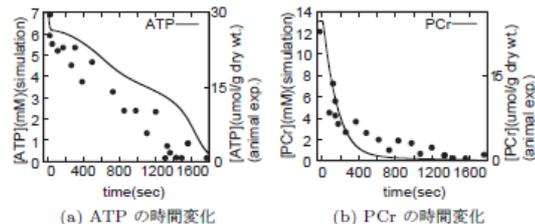
い。

解糖系を導入したモデルでグルコースの影響を排除したモデルのATP とPCr の時間変化を図に実線で示す。ATP は、Anoxia 開始直後に急激に減少し、引き続いて緩やかな減少に転

じ、枯渇直前に再び減少が激しくなATP の Anoxia 開始直後の減少、その後の緩やかな変化、枯渇直前における減少傾向の激化、およびPCr の時間変化は、動物実験結果と類似している。



解糖系を導入したモデルでグルコースの影響を考慮したモデルのATP とPCr の時間変化を図に実線で示す。グルコース存在下では、グルコースの影響を排除したモデルと比較して、動物実験と同様に、ATP が高い濃度に維持されていることが確認できる。



#### まとめ

本研究では、モルモットの心筋細胞モデルであるKyoto model にLambeth らの解糖系モデルとLueck らのHexokinase モデルを統合した解糖系統合心筋細胞モデルを構築した。低酸素に対する心筋細胞応答を確認するために、動物実験の実験条件に合わせてシミュレーションを行い、非ペーシング状態の細胞におけるAnoxia 実験の再現を行った。シミュレーションの結果、正常解糖系、解糖系抑制条件、グルコース抑制条件のいずれにおいても、動物実験に近い結果を得ることができ、本モデルの妥当性が確認された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計6件)

著者名: Yu Shimizu, Akira Amano, Tetsuya Matsuda、論文表題: Oblique 3D MRI Tags for the Estimation of True 3D Cardiac Motion Parameters、雑誌名: Int J Cardiovasc Imaging、査読:有、巻号:26(8)、発行年;2010、ページ:905-921

著者名: Himeno Y, Toyoda F, Satoh H, Amano A, Cha CY, Matsuura H, Noma A、論文表題: Minor contribution of cytosolic Ca<sup>2+</sup> transients to the pacemaker rhythm in guinea pig sinoatrial node cells、雑誌名: Am J Physiol Heart Circ Physiol、査読:有、巻号:300(1)、発行年;2010、ページ:H251-261

著者名: 天野晃, 富田幸子, 松岡達, 嶋吉隆夫, 陸健銀, 松田哲也、論文表題: 低酸素状態再現のために解糖系を導入した心筋細胞モデルの構築、雑誌名: 電子情報通信学会論文誌 D、査読:有、巻号: J93-D, 3、発行年;2010、ページ:398-408

著者名: Chae Young Cha, Yukiko Himeno, Takao Shimayoshi, Akira Amano, Akinori Noma、論文表題: A Novel Method to Quantify Contribution of Channels and Transporters to Membrane Potential Dynamics、雑誌名: Biophysical Journal、査読:有、巻:97、発行年:2009、ページ:3086-3094

著者名: Natalie S. Schneider, Akira Amano、論文表題: Simulation Analysis of Cardiac Muscle Isotonic Contractions at Different Pre- and Afterloads、雑誌名: The Open Physiology Journal、査読:有、巻:2、発行年:2009、ページ:18-37

著者名: 天野晃, 信秋裕, 嶋吉隆夫, 陸健銀, シムエンボ, 松田哲也、論文表題: 心筋細胞 刺激系モデルを導入したヒト乳児循

環動態シミュレーションシステムの構築、雑誌名: 電子情報通信学会論文誌、査読:有、巻: J91-D, 8、発行年:2008、ページ:2177-2187

〔学会発表〕(計9件)

発表者名: Takao Shimayoshi, Akira Amano, and Tetsuya Matsuda、発表表題: A method for semantic definition of experimental protocols、学会名等: 11th International Conference on Systems Biology、発表年月日:2010年10月11日、発表場所: エジンバラ(イギリス)

発表者名: Amano Akira, Kubota Yuuta, Shimayoshi Takao, Matsuda Tetsuya、発表表題: Evaluation of Cardiac Oxygen Consumption under Hypoxia with Tissue Model Integrating Microcirculation Model and Cell Model、学会名等: IEEE EMB Conference、発表年月日:2009年9月4日、発表場所: ミネアポリス(アメリカ)

発表者名: Shimayoshi Takao, Amano Akira, Matsuda Tetsuya、発表表題: A Method for Analysis of Simultaneous Equations in Cell Models、学会名等: IEEE EMB Conference、発表年月日:2009年9月4日、発表場所: ミネアポリス(アメリカ)

発表者名: Mitsuharu Mishima, Takao Shimayoshi, Akira Amano, Tetsuya Matsuda、発表表題: Analysis of the Underlying Mechanism of Frank-Starling Law of a Constructive Hemodynamics Model、学会名等: ASIA SIMULATION CONFERENCE、発表年月日:2009年10月7日、発表場所: 立命館大学(滋賀県)

発表者名: 三島充晴, 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也、発表表題: 構成的モデルを利用したフランク・スターリング則のメカニズム解析、学会名等: 生体医工学シンポジウム、発表年

月日：2009年9月18日、発表場所：千葉大学（千葉県）

発表者名：Takao Shimayoshi, Akira Amano, Satoshi Matsuoka, Tetsuya Matsuda、発表表題：CYBOW MODELLER: USER-INTUITIVE TOOLS FOR CELL MODELLING、学会名等：IUPS、発表年月日：2009年7月29日、発表場所：国際会議場（京都府）

発表者名：Akira Amano, Yuuta Kubota, Tetsuya Matsuda、発表表題：Evaluation of Cell and Tissue Hypoxic Reaction - Model Study -、学会名等：IUPS、発表年月日：2009年7月29日、発表場所：国際会議場（京都府）

発表者名：Yukiko Himeno, Chae Young Cha, Takao Shimayoshi, Akinori Noma, Nobuya Inagaki, Akira Amano、発表表題：COMPARING CONTRIBUTIONS OF EACH IONIC COMPONENT TO CARDIAC PACEMAKER POTENTIAL BETWEEN DIFFERENT MODELS USING THE LEAD POTENTIAL ANALYSIS、学会名等：IUPS、発表年月日：2009年7月29日、発表場所：国際会議場（京都府）

発表者名：天野 晃、発表表題：細胞モデルに基づく心臓モデルは何に使えるか、学会名等：第48回生体医工学会大会、発表年月日：2009年4月25日、発表場所：タワーホール船堀（東京都）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

天野晃 (AMANO AKIRA)

立命館大学・生命科学部・教授

研究者番号：60252491