

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11853

研究課題名（和文）一過性現象の分岐解析手法の開発と心臓数理モデルへの応用

研究課題名（英文）Bifurcation analysis method for transient phenomena and its application to mathematical cardiac systems

研究代表者

北島 博之（Kitajima, Hiroyuki）

香川大学・創造工学部・教授

研究者番号：90314905

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、一時的に起こる不整脈（早期後脱分極：EAD）の発生メカニズムを数理的に解明するための手法を開発した。EADは心電図におけるQT延長や心室細動、更には心機能停止につながる非常に危険な不整脈である。新たに開発した手法により、一時的なEADの発生に係わるイオン電流やイオン濃度の種類が明らかとなり、イオンチャンネル閉鎖性能を制御する創薬につながり、結果として心臓突然死のリスクを減らすことができると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の数理モデルを用いた解析では、持続的に表れる現象のみが解析対象であった。本研究では、一時的に表れる現象を数理的に解析する手法を提案した。それを心臓数理モデルに適用し、一時的に発生する不整脈の解析に応用した。結果として、持続的に表れる前の、一時的に表れる不整脈が発生するメカニズムを数理的に解明した。それらのことにより、突然死に繋がる不整脈が起こる原因の一端が解明され、突然死のリスクを減らすことにつながる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed effective algorithms to investigate transient early afterdepolarizations (EADs) in mathematical cardiac systems. Using this algorithm, we obtained that the transient EADs were caused by increased L-type calcium current and increased intracellular sodium concentration. We also reproduced the deteriorating process of the heart such as normal states to ventricular fibrillation through delayed afterdepolarization (DAD), EAD, and tachycardia.

研究分野：数理工学

キーワード：心臓数理モデル 分岐 早期後脱分極

1. 研究開始当初の背景

日本では1日に約160人が心臓突然死を起こしている。心臓突然死の大半は心室細動によるものである。心室細動の前兆の一つとして、早期後脱分極(EAD)があり、一時的に観測される一過性と常時観測される持続性がある。一過性EADは、その後に起こる心室細動等の危篤状態に至る前兆として持続性EADよりも重要である。EADが起こる一因として、ナトリウム・カリウム・カルシウムなどのイオン電流の異常(細胞外のイオン濃度の変化やイオン電流の伝導度の異常等)が想定され、それらの異常はイオンチャネル病と呼ばれる。心臓の数値モデルを用いて、イオンチャネル病と一過性EADの関係を研究することは、一過性EADの発生する原因を解明し、突然死のリスクを減らす上で非常に重要である。しかし数値モデルでは一般に、心臓の細胞は非線形の微分方程式で記述されるために、細胞外のイオン濃度の変化やイオン電流の伝導度などの条件(パラメータ)をわずかに変化した場合に、正常だった心拍から危険な不整脈が突然に現れる分岐現象が発生する。分岐現象は動物実験においても確認されている。分岐現象の解析(分岐解析)は、正常脈の存在するパラメータ領域を特定したり、危険な脈の発生に寄与するパラメータを特定したりする上で非常に重要である。しかし現在の分岐解析手法では、一過性現象はそのときに捨てられて、持続性の現象しか扱うことができない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、一過性現象を分岐解析する手法を確立することである。そのために、(1)システム内の収束の遅い変数をパラメータ化することにより、一過性現象に対して分岐解析を行うことができる手法を開発、(2)その手法を心臓数値モデルに応用し一過性EADの発生要因を解明、を行う。図1に正常脈から心機能停止までの時間経過の一例を示す。心機能停止の指標として、従来取り扱われてきた持続性EADよりも早期に観測される一過性EADを解析対象とする。数値モデルで一過性EADの発生要因が解明できれば、新薬の開発に繋り早い段階での治療が可能となり、突然死のリスクを軽減することに繋がる。

3. 研究の方法

下記の2つに分けて研究を行う。

(1) 一過性現象に対して分岐解析を行うことができる手法を開発

数値モデルにおいて収束の遅い変数を探す(候補として細胞内ナトリウムイオン濃度があるが、その他の変数についても詳細に調査する)。その変数をパラメータ化して新たな微分方程式を作る。

(2) その手法を心臓数値モデルに応用し一過性EADの発生要因を解明

心臓数値モデルにおいて、持続性EADが発生するためのパラメータを探す(カルシウム・ナトリウム・カリウムイオンに関するイオン電流の伝導度・細胞外イオン濃度・平衡電位などのパラメータを変化させて持続性EADの発生の有無を調査する)パラメータ平面での分岐を調査し、持続性EADの発生領域を特定する。探索に非常に時間が掛かることが予測されるため最新マルチコアCPUを用いて効率的な全探索を行う。

4. 研究成果

1年目は、心臓数理モデルとしてウサギの心室筋細胞のモデルである Shannon モデルを用いて解析を行った。同モデルは、イオン電流の発生を2つの部位に分けて導出しているために非常に複雑なシステムとなっていた。手始めに、14種類の各イオン電流について、1つの部位に統合できなかつた、また不要な状態変数を一定値で置き換えられないか、の調査を行った。具体的には、統合または置き換えにより生じた簡略化モデルが元のシステムの分岐構造を保存できているか否かを調べた。結果として、元のシステムの分岐構造を保存したままで、4つの状態変数を減らすことに成功した。これにより微分方程式を解くスピードが約23%上昇した。次にその簡略化したシステムを用いて持続性EAD(EAD: 早期後脱分極)が発生するためのイオン電流を探した。探索には非常に時間が掛かるためにマルチコア(48コア)を持つCPUを用いて並列処理を行うことにより効率的な全探索を行った。結果としてL型カルシウムイオン電流を増加させた場合のみで持続性EADが発生することを明らかにした。更に、L型カルシウムイオン電流を強制的に増加させた場合に、「正常」「一過性EAD(時間とともにEADが消失)」「周期的にEADが発生(時間が経過してもEADは消失しない)」「持続性EAD」の遷移が起きることを見出した。

2年目は、システム内の収束の遅い変数として細胞内ナトリウムイオン濃度を選び、パラメータ化したシステムの分岐解析を行った。結果として、EADの起こる領域と起こらない領域が接線分岐集合により区切られ、パラメータ化しないシステムにおいて、細胞内ナトリウムイオン濃度の最大・最小値がその領域を超えることにより、EADが起こったり起こらなかったりする現象(上記の「周期的にEADが発生」)が起こる原因を明らかにした。更に、「一過性EAD」がパラメータ化しないシステムにおいて発生する原因として、細胞内ナトリウムイオン濃度の初期値がパラメータ化したシステムにおける接線分岐点よりも小さな値の時に発生することを明らかにした。通常では、L型カルシウムイオン電流の増加は、膜電位波形の変化を引き起こす。一度、膜電位が変化すると全てのイオン電流に影響を及ぼし、いずれのイオン電流がEADの発生に本質的に重要であるのかが分かりづらい。本研究では、「電流固定法」を提案し、ターゲットとなるイオン電流のみを変化させ、残りのイオン電流は正常な膜電位を発生させる値に固定をした。結果として、L型カルシウムイオン電流の一次的な変化の後、IK1チャンネル(Kir2.1)を流れるイオン電流がEADの発生に重要であることが分かった。

3年目は、Shannonモデルとヒトの心室筋細胞モデルであるO'Haraモデルを用いて解析を行った。Shannonモデルでは、EAD以外の不整脈の発生について調査した。正常脈、EAD、遅延後脱分極(DAD)、頻脈や心室細動が発生するパラメータ領域を丁寧に調べ、L型カルシウムイオン電流と細胞内ナトリウムイオン濃度の増減の組合せでそれらの不整脈が発生することを明らかにした。詳細な分岐解析を行うことにより、各状態が安定に存在するパラメータ領域を特定した。それらの情報を基に、細胞内ナトリウムイオン濃度を常微分方程式の変数としたシステムにおいては、時間変化と共にDADから頻脈を経て心室細動に至る現象や、正常とDADを繰り返す状態から持続的に正常に戻る現象などを再現することに成功した。

O'Haraモデルの解析では、収束の遅い変数として細胞内カリウムイオン濃度を選び、2年目と同様の解析を行った。Shannonモデルでは14種類だったイオン電流が15種類であるために、1年目に開発したマルチコアCPUを用いた並列処理分岐解析アルゴリズムを使用して効率的に、持続性EADの発生に寄与するイオン電流を探した。結果として遅延整流カリウムイオン電流の

減少が重要であることを明らかにした。細胞内カリウムイオン濃度をパラメータ化したシステムにおいても、細胞内ナトリウムイオン濃度をパラメータ化したシステムと同様に、分岐解析を行うことによって、元のシステムの一過性 EAD の発生するパラメータ領域を特定し、そのメカニズムを明らかにした。更に、parameter sensitivity analysis を状態変数の初期値設定問題に応用して、活動電位持続時間が非常に長くなる ultra-long EAD が発生する条件を示した。その発生メカニズムに関する詳細な解析は今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 H. Kitajima and T. Yazawa	4. 巻 31
2. 論文標題 Bifurcation analysis on generation of early afterdepolarization in a mathematical cardiac model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Bifurcation and Chaos	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/s0218127421501790	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 R. Fujiwara and H. Kitajima
2. 発表標題 Analysis of arrhythmias generation in a mathematical ventricular cell model
3. 学会等名 NOLTA'22（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Yamamoto and H. Kitajima
2. 発表標題 Transient early afterdepolarization in a mathematical cardiac model
3. 学会等名 NOLTA'22（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 K. Abe, H. Kitajima and T. Yazawa
2. 発表標題 Modification of a mathematical cardiac model to produce more realistic membrane potentials
3. 学会等名 NOLTA'22（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤大輔, 北島博之
2. 発表標題 細胞内カリウムイオン濃度がEADの発生に与える影響
3. 学会等名 電子情報通信学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤大輔, 北島博之
2. 発表標題 EADの発生に関わるパラメータの調査
3. 学会等名 電子情報通信学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原峻佑, 北島博之
2. 発表標題 心筋細胞モデルにおける EAD の発生に関する分岐解析
3. 学会等名 電子情報通信学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部健登, 北島博之, 矢澤徹
2. 発表標題 膜電位波形に着目した心臓数理モデルの修正
3. 学会等名 電子情報通信学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本悠貴, 北島博之
2. 発表標題 サーカディアンリズムに着目した心臓数理モデルの解析
3. 学会等名 電子情報通信学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Kitajima and T. Yazawa
2. 発表標題 Transition mechanism between transient and steady EADs in a mathematical cardiac model
3. 学会等名 International Conference Complex Medical and Engineering (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 D. Kondo and H. Kitajima
2. 発表標題 Simplification of a crustacean mathematical cardiac model and its bifurcation analysis
3. 学会等名 International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Fukutomi and H. Kitajima
2. 発表標題 Classification of chaos and noise using convolution neural network
3. 学会等名 International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Fujiwara and H. Kitajima
2. 発表標題 Bifurcation analysis for EAD generation in a mathematical ventricular cell model
3. 学会等名 International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関