

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500216

研究課題名（和文） 特異摂動系の分岐理論に基づく心筋細胞興奮ダイナミクスと
パラメータ感受性の徹底解明研究課題名（英文） A study on the excitable dynamics and parameter sensitivities of
heart muscle cells based on the bifurcation theory in singularly perturbed systems

研究代表者

土居 伸二 (DOI SHINJI)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：50217600

研究成果の概要（和文）：心臓洞房結節におけるペースメーカー細胞の Hodgkin-Huxley 型モデルを用い、様々なパラメータに対するペースメーカーリズムの感受性を徹底的に調べた。その結果、ペースメーカー周期に強い影響を及ぼすイオンチャンネルとほとんど影響を及ぼさないイオンチャンネルの違いなど、イオンチャンネル（電流）のペースメーカーリズムへの関わりを明らかにした。これらの結果から、遺伝的または環境の影響により引き起こされたイオンチャンネル異常がペースメーカーのリズム異常や洞性不整脈を導く仕組みに関する有用な知見を得た。

研究成果の概要（英文）：Using the Hodgkin-Huxley-type models of pacemaker cells in the sinoatrial node of the heart, the sensitivities of pacemaker rhythm on various parameters have been analyzed in detail. As a result, the effects of ion channel currents on the pacemaker rhythm, such as the difference between ion channels with respect to their strength of influence on pacemaker rhythm, have been clarified. Based on these results, various useful knowledge on the mechanism that the abnormalities of ion channels which are induced by genetic and/or environmental reasons, lead sinus arrhythmia is obtained.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：生体システム工学・非線形システム工学

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：心臓、ペースメーカー細胞、同期リズム、不整脈、イオンチャンネル、感受性

1. 研究開始当初の背景

細胞膜に生じる電氣的興奮現象（活動電位）は、脳・神経系や筋・骨格系のみならず、心臓の拍動制御、膵臓β細胞のインスリン分泌を介した血糖値制御など、生命活動において極めて重要な役割を担っている。それらの仕組みを明らかにすることは、多くの重篤な疾病の予防・治療に繋がるだけでなく、電気

信号を用いて行う生命特有の計算・制御方式の解明にも発展する重要な学術的問題である。

ノーベル賞を受賞した微分方程式として知られるヤライカ神経の Hodgkin-Huxley (HH) モデルは、マクロな生命現象を定量的に再現・予測することのできる、（提案から 50 年を経た現在でも）生物学における最も

優れたモデルの一つである。パッチクランプ法などの実験技術の発展と共に、ヤリイカ神経だけでなく、中枢の神経細胞、インスリン分泌細胞、心臓などの筋細胞等々、多くの種類の細胞モデルが多くの動物種に対して、ヤリイカ HH モデルと同様の考え方にに基づき提案されており、それらは総称して HH 型モデルと呼ばれる。代表的な心臓心室筋モデルである Luo-Rudy dynamic モデルは、数多くのイオンチャネルだけでなくイオンポンプやイオン交換体など、細胞内の様々な要素が考慮されており、微分方程式の次元は 20 を超える。

HH 型モデルのパラメータは、電気生理学実験により求められたものであるが、その値には大きな誤差やバラツキ（個体依存・環境依存）がある。しかも、パラメータの数は莫大である。したがって、パラメータのバラツキを考慮したシステム論的研究・システム全体の特性を明らかにする研究が必要である。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では以下の諸点を遂行する：

- (1) HH 型モデルの分岐構造を徹底的に調べることで、心臓の心室筋細胞だけでなく、洞房結節のペースメーカー細胞、心房筋細胞、プルキンエ繊維細胞など、心臓の多様な細胞のパラメータ感受性・依存性を明らかにする。ここでは、代表的分岐解析ソフトウェアである AUTO (Doedel et al., Technical Report, Concordia University, 1997) を使用する。
- (2) イオンチャネルコンダクタンスだけでなく、あらゆるパラメータ依存性を徹底的に解明する。
- (3) 一般に HH 型モデルは高次元であるので、AUTO などの分岐解析ソフトウェアをそのまま使用できない可能性がある。この場合には、モデルの縮約や特異摂動論に基づくモデル全体の (slow と fast システムへの) サブシステム化など、非線形力学系理論の知見を駆使して分岐解析を行う。
- (4) 現在のヒト心臓細胞モデルは発展途上であり、心臓細胞モデルには多くの動物種のものが存在する。本研究では、多様な心筋細胞に対する数多くの心筋細胞モデルを用い、ヒトも含めて、心筋細胞電気的興奮の非線形システムとしての諸特性が総体として解明する。

3. 研究の方法

代表的分岐解析ソフトウェアである AUTO

を使用し、洞房結節のペースメーカー細胞、心房筋細胞、心室筋細胞、プルキンエ繊維細胞に関する HH 型モデルの大域的分岐構造を網羅的・包括的に解析することで、これら心筋細胞のパラメータ感受性（ひいては薬物感受性）、ロバスト性や心臓興奮ダイナミクスの特質及び電気信号を用いて心臓の拍動制御を行う制御や計算の仕組みを明らかにする。

- (1) 可能な限り多くの HH 型心筋細胞モデルについて詳細な分岐解析を徹底的に行う。特に、洞房結節のペースメーカー細胞、心房筋細胞、心室筋細胞、プルキンエ繊維細胞など、多くの心筋細胞種の HH 型モデルを用いて、心筋細胞の電気的興奮の性質及びパラメータ感受性の心臓部位間での類似点・差異を明らかにする。このとき、全ての動物種について、心臓全ての部位の HH 型モデルが得られているわけではないので、動物種間の違いにも注意を払い分岐解析を行う。
- (2) また、これらの HH 型モデルには、イオンチャネルを通したイオンの流出入（速い現象）のみを考慮したものと、イオンポンプやイオン交換体を通した遅いイオンの流れと細胞内外のイオン濃度変化（これも遅い現象）も考慮したものがある。これらのイオンの流れは時間スケールの相当異なる現象であり、速い流れと遅い流れの両者を考慮したモデルは、数学的には特異摂動系となる（実際には、イオンチャネルの中にもやや遅いものと速いものがあり、さらに複雑なマルチスケールの特異摂動系である）。これら特異摂動系の分岐解析には様々な困難が予想されるので、まず、イオンポンプやイオン交換体を通したイオンの流れと細胞内外のイオン濃度変化などの遅い現象を考慮していない HH 型の心筋細胞モデルを主として用いる。
- (3) 次に、遅い現象（イオンポンプやイオン交換体を通した遅いイオンの流れと細胞内外のイオン濃度変化など）を考慮した HH 型モデルの分岐解析を遂行する。前述したように、これらはマルチスケールの特異摂動系であるので単純な分岐解析が行えない可能性がある。その場合、遅い変数を新たなパラメータと考え、「遅い変数をフリーズした」系の分岐解析を行った後、フリーズした変数をゆっくり変化させる変数に戻し、もとの特異摂動系の分岐図を完成させる等々の工夫を行う。

以上の結果を踏まえて、分岐解析結果を総合し、すべての心筋細胞種のパラメータ感受性（ひいては薬物感受性）やロバスト性及び非線形興奮ダイナミクスの特質を洗い出す。

心拍制御という目的に特化した、電気信号を用いて心筋細胞が行う制御や計算の仕組みを明らかにする。

4. 研究成果

- (1) 洞房結節は自発的に活動電位を発生する心臓ペースメーカーであり、最も重要な心筋である。代表的な洞房結節細胞モデルであるが比較的単純である Yanagihara-Noma-Irisawa (YNI) モデル (Yanagihara et al., 1980) と詳細な Zhang モデル (Zhang et al., 2000) の解析を行った。解析結果がモデルに依存する可能性があるため、モデル間の結果の比較検討を行った。特に、2つのモデルに対して、イオンチャネルのコンダクタンス変化に対する振動周期の変動性を詳細に比較した。その結果、モデル間で対応するイオンチャネルについては、その薬物感受性の強さが一致していることを確認できた。以上の結果から、(洞性)不整脈の予測診断・治療に有益な薬物感受性などの知見を得ることができた。
- (2) また、これらの HH 型モデルは、時間スケールの相当異なる、速いイオンの流れと遅い流れの両者を考慮しており、数学的には特異摂動系となる。これら特異摂動系の分岐解析には様々な困難が存在するので、まず、イオンポンプやイオン交換体を通じたイオンの流れと細胞内外のイオン濃度変化などの遅い現象を一時的に無視する(定数として扱う)ことで、詳細な分岐解析を可能にした。
- (3) 洞房結節細胞の Zhang モデルを用いて、洞房結節の中心細胞と周辺細胞それぞれについて、詳細な分岐解析を行った。洞房結節細胞の電氣的興奮の性質及びパラメータ感受性の部位(中心細胞と周辺細胞)間での類似点・差異を明らかにした。特に、ペースメーカー周期の変動性に注目して解析を行った。
- (4) 洞房結節全体の解析を行うための準備として、心臓洞房結節の細胞間結合態様を調べるための文献調査を行った上で、まず、単純な YNI モデルを用いて、単一細胞の解析だけでなく細胞の結合系の解析も行った。次に、Zhang らの詳細モデルを用いて、中心細胞と周辺細胞の結合系に対する分岐解析を行い、細胞間の(電気シナプス)結合により、ペースメーカー周期の変動性やその感受性がどのように変化するかを明らかにした。
- (5) 特異摂動系の観点から心筋細胞の大規模結合システムの特質を明らかにするため、比較的単純な振動子モデル(BVP, FHN モデル)を用い、単一振動子や結合系に

おける(同期)振動リズムの調節メカニズムを解析した。

以上の分岐解析結果を総合し、ペースメーカー細胞の様々なパラメータに対する感受性(ひいては薬物感受性)やロバスト性及び非線形興奮ダイナミクスの特質を洗い出した。心拍制御という目的に特化した、電気信号を用いて心筋細胞が行う制御や計算の仕組みについても議論を行った。

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 10 件)

- (1) Zhenxing Pan, Rei Yamaguchi, Shinji Doi: Bifurcation analysis and effects of changing ionic conductances on pacemaker rhythm in a sinoatrial node cell model, Biosystems, Vol.106, pp. 9-18, DOI:10.1016/j.biosystems.2011.06.001, 査読有 (2011).
- (2) 潘振興, 土居伸二: 心臓洞房結節細胞詳細モデルの大域的な分岐構造とペースメーカー周期の変動性, 電気学会論文誌 C, 131 巻, pp.2138-2147, DOI: 10.1541/ieejieiss.131.2138, 査読有 (2011).
- (3) 恒木亮太郎, 土居伸二: 神経振動子の大量結合系における遅い同期振動について, 電子情報通信学会技術研究報告 NLP2011, pp.135-140, DOI: 該当なし, 査読無 (2011).
- (4) Shinji Doi: Multiple time-scale neurodynamics: singular perturbation, canard and chaos, Proc. 2011 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications NOLTA2011, Kobe, Japan, September 4-7, 2011, pp.76-79, DOI: 該当なし, 査読有 (2011).
- (5) Shinji Doi, Junko Inoue: Chaos and Variability of Inter-Spike Intervals in Neuronal Models with Slow-Fast Dynamics, In: (Visarath In, Patrick Longhini, Antonio Palacios Eds.), AIP Conf. Proc. 1339, pp.210-221, DOI: <http://dx.doi.org/10.1063/1.3574858>, 査読有 (2011).
- (6) Zhenxing Pan, Shinji Doi: Variability of Pacemaker Rhythm in a Detailed Model of Cardiac Sinoatrial Node Cells, Proc. of IEEE Region 10 Conference - TENCON 2010, pp.390-395, DOI: 該当

- なし, 査読有 (2010).
- (7) 潘振興, 土居伸二: Hodgkin-Huxley 方程式の大域的分岐構造とパラメータ依存度, 電気学会論文誌C (電子・情報・システム部門誌) 131 巻, pp.514-520, DOI: 該当なし, 査読有 (2011).
 - (8) Zhenxing Pan, Rei Yamaguchi, Shinji Doi: Analysis of Bifurcations and Variabilities of Rhythm in a Cardiac Pacemaker Cell Model, Proc. 2009 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications NOLTA'09, pp.360-363, DOI: 該当なし, 査読有 (2009).
 - (9) 潘振興, 土居伸二: 心臓洞房結節細胞のペースメーカー活動について, 電子情報通信学会技術研究報告 NLP2009, pp.71-76, DOI: 該当なし, 査読無 (2009).
 - (10) 山口麗, 潘振興, 妹尾真人, 土居伸二: 心筋細胞モデルの大域的分岐構造とパラメータ感受性について, 京都大学数理解析研究所講究録 1663, pp.182-187, DOI: 該当なし, 査読無 (2009).

[学会発表] (計 3 件)

- (1) 恒木亮太郎: 大域結合した神経振動子集団におけるスパイク間隔の変動, 電子情報通信学会 2011 年ソサイエティ大会, 2011/9/14, 北海道大学.
- (2) 潘振興: 心臓ペースメーカ部位における周辺・中心細胞の周期変動性の違いについて, 第 20 回日本数理生物学会大会, 2010 年 9 月 14 日, 北海道大学.
- (3) 潘振興: 心臓ペースメーカ細胞モデルの大域的分岐構造と振動周期の変動性, 機械学会第 22 回バイオエンジニアリング講演会, 2010 年 1 月 10 日, 岡山理科大学.

[図書] (計 1 件)

- (1) Shinji Doi, Junko Inoue, Zhenxing Pan, Kunichika Tsumoto: Computational Electrophysiology: Dynamical Systems and Bifurcations, Springer (2010) 計 153 ページ.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土居 伸二 (DOI SHINJI)
京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 50217600

(2) 研究分担者

該当なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者
該当なし ()

研究者番号: