

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21700325

研究課題名(和文) 交互脈の発生に関する数理モデルの構築とその解析による抑制方法の開発

研究課題名(英文) Analysis of a cardiac mathematical model for suppressing alternans

研究代表者

北島 博之 (KITAJIMA HIROYUKI)

香川大学・工学部・准教授

研究者番号：90314905

研究成果の概要(和文):本研究では,生物実験結果を基に交互脈の発生に関する心臓の数理ネットワークモデルの一部を構築した.各種細胞のモデルは既存のものを使用し,グルタミン酸による興奮性シナプスの時定数(立上がり時間と立下り時間)を実験結果の電流波形より計測し,常微分方程式を用いた数理モデルを作った.そのモデルを解析した結果として,時間非依存カリウム電流の平衡電位が特に交互脈の発生に最も関与することがわかった.

研究成果の概要(英文):Electrical alternans is alternating amplitude from beat to beat in the action potential for the cardiac cell. It has been associated with ventricular arrhythmias in many clinical studies. In this study, we construct a simple network model of the heart system. Using this model, we clarify that two parameters (the conductance of the sodium ion and free concentration of the potassium ion in the extracellular compartment) play key roles of generating alternans. This result indicates that if the muscle cell has some problems such as channelopathies, then there is great risk of occurring alternans.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：システム工学

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：力学系, 分岐, システムバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

交互脈(alternans)とは,心電図波形が一定でありながら,強く大きい脈拍と弱く小さい脈拍を交互に繰り返す状態で,1872年にTraubeによって初めて報告された.これは不整脈の一種である心室細動の危険因子の一つであり,心不全死あるいは突然死(ブルガ

タ症候群)を引き起こす前兆として認識されている.この交互脈の発生原因を調べることは,突然死のリスクを軽減させることに繋がり非常に重要である.しかし,発見から100年以上に渡り臨床研究者や生理学者が成因解明に取り組んでいるが,まだ全貌が明らかになっていない.その理由は実験的アプロー

チが主でモデルを用いた理論的な取り組みが皆無であったためと思われる。全体を理解するためには、ダイナミカル・システムとしての数理モデルを用いた解析が絶対不可欠であるが、国内外において現在までに数理モデルは提案されていない。

2. 研究の目的

本研究は、交互脈の発生メカニズムを数学的に解明し、交互脈に起因する複雑な心臓停止のメカニズムをシステムとして理解することを目指す。更に、交互脈を抑制するための手法を開発し治療における指針を与えることを目指す。そこで、次の2点に焦点を絞り研究を行う。

(1) 交互脈発生に関わる神経回路網の数理モデルの構築

(2) 数理モデルを用いた分岐解析による交互脈の抑制手法の開発

3. 研究の方法

上記に示した2つの目的に対する手法を述べる。

(1) 数理モデルの構築

ネットワークの構造が生理実験により分かっているため、それに基づき数理モデルを構築する。

(2) 分岐解析と抑制手法の開発

完成した数理モデルに対して、我々の開発したアルゴリズムを用いて数値分岐解析を行う。具体的には、交互脈はダイナミカル・システムの観点から見れば2周期解に分類されるので、この解が発生するメカニズム及びパラメータ領域を調査する。それにより、パラメータ空間（例えば、ドーパミンをブロックする薬の量と電気インパルス刺激の大きさとその周波数などの空間）における交互脈発生領域を正確に把握でき、不安定な解の挙動も追跡可能である。従って、交互脈の発生原因を特定することが可能となり、交互脈の存在するパラメータ領域に入りそうになったときに、抑制するためにはどのような薬を投与すればよいかとか、どのような電気刺激を与えればよいかといったことが具体的にわかる。以上のことより、心臓停止を引き起こ

す交互脈の発生を抑えることが可能となり、突然死のリスクを軽減するための知見を得ることが可能になると考える。

4. 研究成果

(1) 各種細胞のモデルは既存のものを使用し、ペースメーカー細胞から心室筋細胞への結合系を考えた。グルタミン酸による興奮性シナプスの時定数（立上がり時間と立下り時間）を実験結果の電流波形より計測し、常微分方程式を用いた数理モデル中でパラメータとして値を与えた。

(2) 作成したモデルに対して数値分岐解析を行った。交互脈は分岐の観点から見ると解の周期が倍になる周期倍分岐に対応している。そこで、構築した数理モデルに対して分岐解析アルゴリズムを適用して周期倍分岐が起こるパラメータ値を探索した。パラメータとしては、ナトリウムイオン・コンダクタンス、カルシウムイオン・コンダクタンス、細胞外カリウムイオン・ナトリウムイオン・塩化物イオン・カルシウムイオン濃度を变化させた。これらの中で細胞外カリウムイオン濃度を变化させた場合に交互脈の発生が見られた。細胞外カリウムイオン濃度が変化すると、時間依存カリウムイオン電流のコンダクタンスと平衡電位、時間非依存カリウムイオン電流のコンダクタンスと平衡電位に影響を与える。これらの中で時間非依存カリウム電流の平衡電位 (E_{K1}) が特に交互脈の発生に関与することを明らかにした。図1に結果を示す。

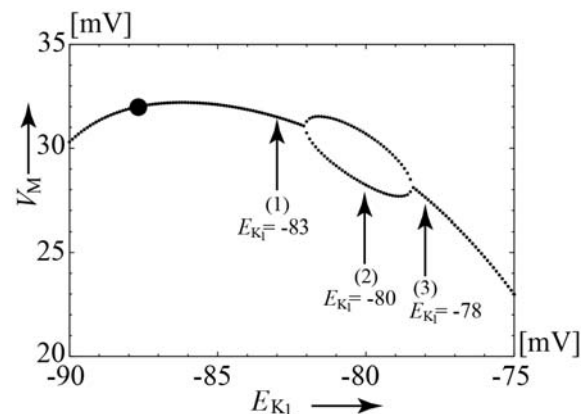


図1: E_{K1} の変化による膜電位の最大値。

図1において、横軸は E_{K1} の値、縦軸は心室筋細胞の膜電位の極大値を示す。 E_{K1} の正常値を黒丸で示す。矢印をつけた各 E_{K1} の値における膜電位の時間波形を図2に示す。図1の(1)の点では振幅の揃った規則正しい膜電位波形が観測される(図2の青い波形)。図1の(3)の点でも、最大値は小さくなるが規則正しい波形となる(図2の赤い波形)。この間の図1の(2)の点では、大きい振幅と小さい振幅を繰り返す交互脈となる(黒い波形)。黒い波形は、 $t=0$ から400の間では青い波形とほぼ等しく、 $t=400$ から800の間では赤い波形とほぼ等しくなる。これらのことより、図1において $E_{K1}=-82$ から $E_{K1}=-78.5$ ぐらいの区間で交互脈が発生していることがわかる。

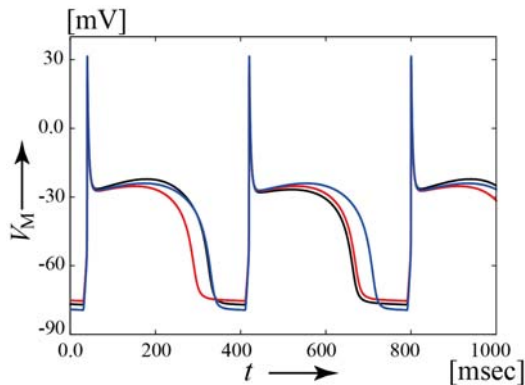


図2： $E_{K1}=-83$ (青)， $E_{K1}=-83$ (黒)， $E_{K1}=-83$ (赤)における膜電位の波形。

E_{K1} の値を正常値から更に上げた場合の膜電位の波形を図3に示す。図3(a)では、膜電位の最大値が0付近まで小さくなっていることがわかる。更に平衡電位を大きくすると(図3(b))、膜電位は閾値(-20[mV])に届かず発火しなくなる。このことは、心室筋が収縮せずに心臓が止まってしまうことを意味する。周波数に着目すると、ペースメーカー細胞の時間非依存カリウム電流の平衡電位を上げることで、周波数が高くなることがわかる。

これらは、動物実験により観測された事実：

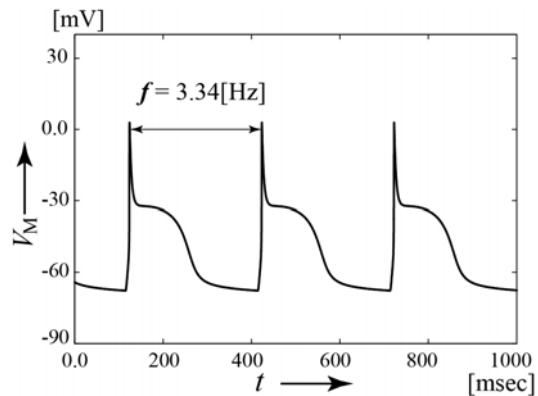
- ① 交互脈が発生する
- ② 細胞の発火周波数が徐々に上がって

き、心筋細胞の膜電位が閾値まで到達しなくなる

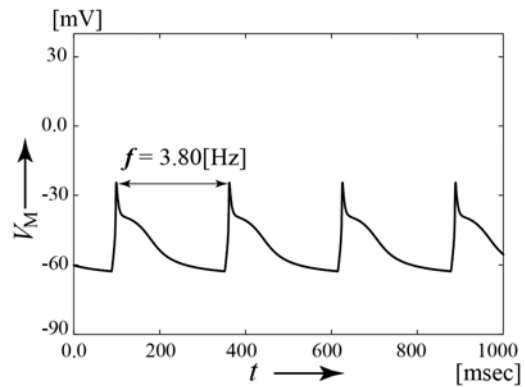
③ 心臓が動かなくなる

をモデル方程式で再現できたことを意味する。複雑な心停止のプロセスを、モデル方程式の時間非依存カリウム電流の平衡電位値を変化させることで再現できた。

これらの結果により、交互脈の発生メカニズムを明らかにし、交互脈を抑制するためには細胞外カリウム濃度が重要なファクターであることを解明した。



(a) $E_{K1}=-70$.



(b) $E_{K1}=-65$.

図3： E_{K1} を変化させた場合の膜電位波形。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- ① 井岡恵理，北島博之，松谷康之，Synchronization in Neurons Driven by Synaptic Currents with Multiple Frequencies，電気学会論文誌，査読有，

- 131-C, 2011, 521-527.
- ② 堀川洋, 北島博之, Noise-sustained propagation of unstable pulses due to exponential interaction between pulse fronts in bistable systems with flows, Physical Review E, 査読有, 81, 2010, 041101.
 - ③ 堀川洋, 北島博之, Properties of the transmission of pulse sequences in a bistable chain of unidirectionally coupled neurons, Neurocomputing, 査読有, 73, 2010, 3169-3178.
 - ④ 堀川洋, 北島博之, Effects of noise and variations on the duration of transient oscillations in unidirectionally coupled bistable ring networks, Physical Review E, 査読有, 80, 2009, 021934.
 - ⑤ 北島博之, 堀川洋, Mechanism of long transient oscillations in cyclic coupled systems, Chaos, Solitons & Fractals, 査読有, 42, 2009, 1854-1859.
 - ⑥ 北島博之, J. Kurths, Bifurcation in neuronal networks with hub structure, Physica A, 査読有, 388, 2009, 4499-4508.

[学会発表] (計 10 件)

- ① 北島博之, パターン形成を利用したセンサネットワークの自律分散制御, 電子情報通信学会, 2011年1月20日, 広島.
- ② 北島博之, GPUを用いた抑制結合ネットワークの解析, 電子情報通信学会, 2010年12月13日, 米子.
- ③ 北島博之, Exponential Transient Oscillations and Their Stabilization in a Bistable Ring of Unidirectionally Coupled Maps, IEEE, 2010年5月28日, ドレスデン・ドイツ.
- ④ 北島博之, Electric Alternans in a Mathematical Model of Ventricular Muscle, American Institute of Mathematical Science, 2010年5月28日, ドレスデン・ドイツ.
- ⑤ 北島博之, Sudden death and natural death: DFA and Poincare map of heartbeat, American Institute of Mathematical Science, 2010年5月27日, ドレスデン・ドイツ.
- ⑥ 北島博之, Synchronization in coupled systems with hub structure, 信号処理学会, 2010年3月3日, ワイキキ・アメリカ.
- ⑦ 北島博之, Control of cluster synchronization in coupled systems

- with hub structure, IEEE, 2009年12月12日, 徳島.
- ⑧ 北島博之, ハブ型結合系におけるクラスター同期, 電子情報通信学会, 2009年11月11日, 屋久島.
- ⑨ 北島博之, Bifurcation in Coupled Fast-Spiking Neurons Model, 電子情報通信学会, 2009年10月20日, 札幌.
- ⑩ 北島博之, Synchronization in synaptically coupled neurons with small-world structure, IEEE, 2009年6月22日, ラッパーズビル・スイス.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北島 博之 (KITAJIMA HIROYUKI)
 香川大学・工学部・准教授
 研究者番号: 90314905