

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 22 日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500524

研究課題名(和文) 交互脈の発生に関する数理モデルおよび動物モデルを用いた抑制方法の開発

研究課題名(英文) A study of practical suppression method of alternans using both mathematical and animal models.

研究代表者

矢澤 徹 (Yazawa, Toru)

首都大学東京・理工学研究科・助教

研究者番号：30106603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：交互脈は死の予兆と言われる不整脈の1つで虚血性心疾患などで有名である。この不都合な脈が北島数理モデルで出せるか、条件を探った。イオンの血中濃度、組織液濃度、そして細胞内濃度のバランスが直接の因子と想定しシミュレーション実験をした。数理モデルには、私の研究したエビ心臓電位波形が使われており、2周期が出せる。各イオンを標準値から増減させる実験結果は意外であった。筋収縮にとって肝心要のイオンであるカルシウムより大量にある塩(しお)特にカリウム $K^+$ の濃さの変化だけで交互脈が発生することを突き止めた。 $K^+$ という塩分でも交互脈が発生しうることを突き止めた。抑制は $K$ からである。

研究成果の概要(英文)：Alternans is called as harbinger of death rhythm, being well observable in a patient of ischemic heart disease. Mathematical model used my crab-heart data as a parameter of synaptic potentials. Then, the model could induce alternans, when extracellular potassium ( $K^+$ ) concentration was increased. I concluded that ionic concentration of  $K^+$  in the tissue fluid is a key factor to suppress generation of alternans.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生態材料学

キーワード：交互脈 Alternans

### 1. 研究開始当初の背景

交互脈とはツービートの脈で、脈の強さが強弱強弱を繰り返す場合であったり、脈の間隔が長短長短を繰り返すような不整脈である。交互脈が発生したらそれは死期が迫っていることを暗示しているとされ、それゆえに死の予兆として恐れられている脈である。1872年にドイツの医師トラウベ Traube がはじめてこの交互脈を記載したとされているのだが、その後100年以上も全く注目されなかった。やがて科学が進歩して、オランダのアイントホーフェンの心電計が発明され、さらに電磁気学の進歩のおかげで心電計が電気式になった。一方技術だけでなく心臓病の医学的研究も進み、この数十年で虚血性心疾患に伴い交互脈 (Alternans とする) が出るという事実が認知されるようになった。具体例として TW-Alternans (心電図の T 波、T-Wave、に見られる波の高さの大小大小・・・を繰り返す脈) などとして医師・研究者が精力的に交互脈に注目するようになった。トラウベは患者の心臓で交互脈を観察したのだったが、私は下等動物でも2周期つまり交互脈が出ることを1979年頃、研究を職業にしようとした頃から気づいていた。特に「摘出」心臓という、その心臓は早晩止まる (=死ぬ) ことが明らかな心臓で、私は交互脈を頻りに観察していた。やがてパソコン (PC) という道具を個人で使える時代が到来し、心臓の電気現象の記録やデジタル化されたデータの複雑な計算が個人研究者にもできる時代となった。研究の個人のレベルまで PC が一般化した。便利な道具が普及した。そこで、エビカニや昆虫が死にゆく際にその心臓はどうなるか、一体死とは何か生とは何か、死は交互脈を出すか、心筋に発生する電位やその結果としての脈拍のピーク間隔を精密に調べることができるようになった。わたしは無脊椎動物心臓でも交互脈を記録し、交互脈がおそらくありとあらゆる生物心臓に普遍的な現象であることにはじめて気づいた。

### 2. 研究の目的

心臓が拍動を停止した時をもって我々は死を宣言し死を受け入れる習慣がある。死に伴って交互脈が出るというトラウベの発見は真実である。それならば、死に行く際になぜ交互脈が出るかが分かれば、それを防止できる、あるいは発生を遅らせることが出来る、と考えられる。だが、まだ交互脈発生のメカニズムはよくわかっていない。あらゆる動物からの心電図記録という生理学的技術をしっかり身に着けた筆者が、動物モデル実験と数理モデル実験を実施する。動物モデルをつかった生理実験ではいろいろなイオン濃度を多様に変化させて実験を繰り返すことは時間的にも技術的にもじつは困難な課題である。そこで、数理モデルで血中イオン濃度を変える実験を行い、生理学的知見と対応させて考える試みが本研究の主たる流れであ

る。本研究では、動物モデルと数理モデルという二つのモデル実験を組み合わせることで研究して交互脈を抑制する方法を調べることを目的とした。

### 3. 研究の方法

数理モデルで使われる刺激波形は、矩形波という人工的な形である。筆者は生理学実験ができるので実際の記録も蓄積されている。そこで人工の矩形波刺激ではなく、実際に生体で記録されるカニの心臓電位データを活用する。実記録に基づく電位変化を数理モデルの式のパラメータに使う。これを刺激波形に使い数理モデル実験をし、動物モデル実験での交互脈と、数理モデルでの交互脈を対比させた。

### 4. 研究成果

心臓にはペースメーカーと呼ばれる歩調取りがある。心臓をポンプとして働かせている主心筋が、歩調取りにより興奮的に刺激されるとき心臓は拍動し血液を拍出できる。歩調取りが心筋に命令する際に実際に記録される波形は図1の電位波形である。この電位波形が心筋を一斉に興奮させポンプとしての機能を発現させる。

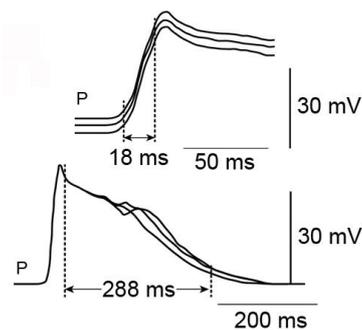


図1. Lobster *Homarus americanus* 摘出心臓において筆者が記録した一心拍の心筋細胞内電位である。カナダカルガリー大学 Professor J.L. Wilkens のラボで1995年に記録し1999年に *JComp Physiol* に発表したものを改変した。

心筋から記録される電位 (P) の立ち上がり過程および減衰過程を計測し、モデルの式の中でパラメータとして使用した。これにより、従来研究では矩形波で代用して研究された心筋刺激のモデル研究が新展開した。現実の現象に近づいた。ナトリウム Na, カリウム K, カルシウム Ca などの主たる血液組成イオンのうち、どのイオン電流がどの量で流れるとどんな波形をした心筋活動電位が起きるかモデル実験ができた。イオンの濃度やイオンチャンネルの透過性を様々に変化させてシミュレーションを繰り返した。交互脈の発生条件について研究した。どんな状況で交互脈は起きるのか、イオンの濃度、イオン透過性等々の情報が定量的にモデル実験から明らかになった。その結果は予想外に単純明快であった。図2に示した。

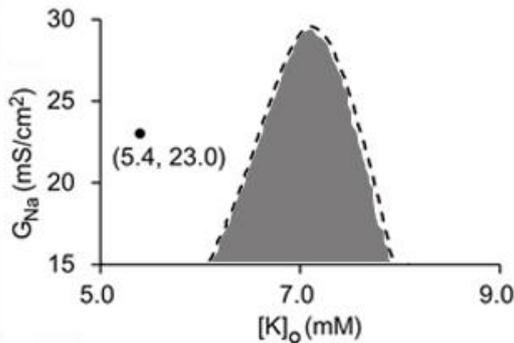
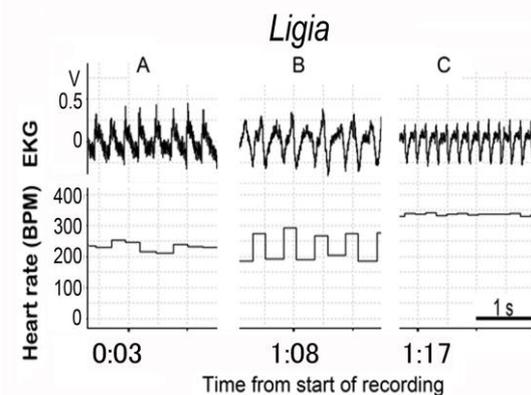
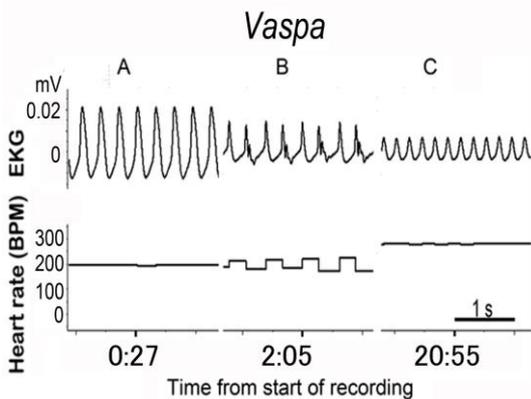


図 2. 香川大学工学部信頼性情報システム工学科北島博之先生との共同研究の結果で、シミュレーションは北島が実施、イオン濃度は矢澤のデータ。両者の共同執筆 Proceedings 論文で発表した。灰色範囲で 2 周期解を得る。

図中の黒丸はナトリウムとカリウムの正常パラメーター値である。ナトリウム導電率が 23 ミリジーメンズでカリウム細胞外液濃度が 5.4 ミリモルの正常血液条件では交互脈は起きない。ところが、この状態から Na (縦軸、 $G_{Na}$ ) は 23 ミリジーメンズのまま変えずに K (横軸) を増やしてゆくと、灰色の範囲で交互脈が発生し、さらに K を増やし過剰になると再び正常リズムになる。

この発見に対応する生体の交互脈が記録された。下の図に示す記録はすべて矢澤が実施した。(図の説明は本文)



Vaspia の図は昆虫オオスズメバチの心電図を

記録したものである。はじめ、記録開始 27 分後では正常なリズムの心電図が記録された。2 時間後 2 周期になった。交互脈である。波形の高さが縮小したことがわかる。これは心筋細胞が出す活動電位の高さが小さくなったことを示している。これは心筋細胞が脱分極したことを意味する。その原因はノーベル賞学者のホジキンとハックスレーの仕事で分かるように細胞外の K が増え、細胞内の K が減少しておきる脱分極状態である。20 時間後、脱分極はさらに進み、波形の高さは一層減少した。この時途中で見えていた交互脈は消失している。そして、規則的であるが著しく高頻度のリズムになっている。このあとこの生物は死をむかえた。

同じことが下の図甲殻類 Ligia の図でも観察された。オニヤンマでもザリガニでもイセエビでも Lobster でも同じであった。人間ではどうだろうか。同じである。人でも、末期状態では心拍が高頻度になり、心拍数が 200 を超えることが知られている。いわゆる悪疫質状態である。末期の最後の最後である。こうなると医師は死を直観するのである。

結果のはじめのほうで述べたように、「K による交互脈発生」を突き止めたのは数理モデルシミュレーションである。死に臨んで細胞が脱分極し心拍数が著しく増加するのを観察したのは生理学である。生理学の知識は K による脱分極を主因に突き止めた。こうしてシミュレーションの結果が、実際の生体现象と一致することが合理的であることが証明された。

交互脈を抑制し、死を遅らせることが出来るとしたら、細胞内に多く細胞外に少ない K イオンがいろいろな事情で細胞が不健康になって K が細胞外に漏れい流出することを防ぎ、血液が高カリウム状態にならないように処置することが重要であるという結論が得られた。

カリウムイオンが第一義的に重要な要素であることが明らかになったが、他のイオンも無視しているわけではない。今後の課題は、心筋収縮の要となるイオンであるカルシウムの動態についても検討することである。またカリウムイオンの動き振る舞いと、他のイオン、つまり Na や Ca の流れ (イオンチャンネル通過という意味の流れ) とのバランスの問題について検討する余地が残されている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① **Yazawa, T., and Kitajima, H. (2014)**  
 Alternans-Arrhythmia: A Simulation Study  
 Based on Invertebrate Heart Neurobiology.  
**Proceedings IMCIC2014: pp. 184-189.**

- ② **Yazawa, T.**, and Kitajima, H., and Shimizu, A. (2013) A Simulation Study of Alternans-Arrhythmia Based on Physiology of Invertebrate Heart. **Proceedings of The World Congress on Engineering and Computer Science 2013**, pp. 604-609
- ③ **Yazawa, T.**, Hutapea, A. M., Otomura, Y., Sagawa, K., Yamada, Y., Suzuki, T., and Katsuyama, T. (2013) Measurement of Stress Using DFA Heartbeat Analysis. **Proceedings of The World Congress on Engineering and Computer Science 2013**, pp. 596-603
- ④ **Yazawa, T.**, Hutapea, A., and Shimoda, Y. (2012) Athlete heartbeats engaged in ergometer exercise: A detrended fluctuation analysis checking the heart rhythm condition. **Engineering Letters**, Vol. 20, Issue 1, pp. 10-15. Online, 27 Feb. Print, Mar.
- ⑤ Hutapea, A. M., and **Yazawa, T.** (2012) Cardiac rhythm reflects mental condition as in chronic job stress: A detrended fluctuation analysis. **Proceedings, Fall 2012 IIS Conference, 1: pp. 201-206.**
- ⑥ **Yazawa, T.**, and Katsuyama, T. (2012) Time Series Analysis of Heartbeat-Interval at the Subjects Ranging from Crustacean Animal to Human. **Proceedings, IIS-IMETI2012, pp. 94-99.**
- ⑦ **Yazawa, T.**, Shimoda, Y., Shimizu, S., and Katsuyama, T. (2012) Neurodynamical control of the heart of freely moving animals including humans. **Proceedings, ASME 2012 論文番号 IMECE2012-85872 pp. 1-10.**
- ⑧ **Yazawa, T.**, and Shimoda, Y. (2012) DFA Applied to the Neural-Regulation of the Heart. **Proceedings, WCECS-ICCB 14, 2: pp. 715-720.**
- ⑨ Kitajima, H., and **Yazawa, T.** (2011) Analysis of a cardiac mathematical model for suppressing alternans. **IEICE Technical Report, NLP2010-123 (2010-12), pp. 61-64.** (邦文要旨付き、邦文題名：交互脈抑制のための心臓数理モデルの解析，電子情報通信学会)
- ⑩ **Yazawa, T.**, Hutapea, A., Katsuyama, T., and Shimoda, Y. (2011) Detrended fluctuation analysis of arrhythmia: Scaling exponent as an index of heart wellness. **Proceedings ASME2011 論文番号 IMECE2011-62184, 10 ページ.**
- ⑪ **Yazawa, T.**, Hutapea, A., and Shimoda, Y. (2011) Quantification of athlete's heartbeats engaged in ergometer exercise: A detrended fluctuation analysis study checking the heart condition. **Proceedings WCECS2011, Vol. 2, pp. 585-590.**

ほか2件

[学会発表] (計 11 件)

- ① **Yazawa, T.**, and Kitajima, H. (2014) Alternans-Arrhythmia: A Simulation Study Based on Invertebrate Heart Neurobiology. The International Multi-Conference On Complexity And Cybernetics. (March 4-7, Orlando, FL, USA)
- ② **Yazawa, T.**, Kitajima, H., and Shimizu, A. (2013) A Simulation Study of Alternans-Arrhythmia Based on Physiology of Invertebrate Heart. **Proceedings of The World Congress on Engineering and Computer Science 2013.** (October 23-25, UC Berkeley, CA, USA)
- ③ **Yazawa, T.** (2013) Measurements of stress by heartbeat analysis: an empirical work of DFA both in animal models and humans. 23<sup>rd</sup> Annual Conference Society for Chaos Theory in Psychology & Life Sciences. (25-27 July, Portland State University, Portland, Oregon, USA)
- ④ **Yazawa, T.** (2012) Neurodynamical control of the heart of freely moving animals including humans. International Mechanical Engineering Congress & Exposition ASME 2012. (9-15 November, Houston, Texas, USA)
- ⑤ **Yazawa, T.** (2012) DFA Applied to the Neural-Regulation of the Heart. WCECS2012.(24-26 October, UC Berkely, CA, USA)
- ⑥ **Yazawa, T.** (2011) Detrended Fluctuation Analysis of Heartbeats While Engaging in Ergometer Exercise: Checking the Heart Condition by Numerical Quantification Method. The 5th International Symposium on Bio- and Medical Informatics and Cybernetics (BMIC 2011), (Orlando, FL, USA, 20 July)
- ⑦ **Yazawa, T.** (2011) Quantification of Athlete's Heartbeats Engaged in Ergometer Exercise: A Detrended Fluctuation Analysis Study Checking the Heart Condition. International Conference on Computational Biology 2011. (San Francisco, CA, USA, 21 October)
- ⑧ **Yazawa, T.** (2011) Scaling Exponent During Arrhythmia: Detrended Fluctuation Analysis is a Beneficial Biomedical Computation Tool. International Mechanical Engineering Congress & Exposition ASME 2011. (Denver, Colorado, USA, 16 November)

ほか3件

[図書] (計 5 件)

- ① **Yazawa, T.**, and Shimoda, Y. (in press 2014) Detrended Fluctuation Analysis: An Experiment about the Neural-Regulation of the Herat and Motor Vibration. IAENG Transactions on Engineering Technologies,

- Lecture Notes in Electrical Engineering, 247,  
Chapter 47. DOI:  
10.1007/978-94-007-6818-5\_47, Springer  
Science+Business Media Dordrecht 2013
- ② **Yazawa, T., Shimoda, Y., and Hutapea, A. M. (2013)** Quantification of Athlete's Heart Condition: A Detrended Fluctuation Analysis. **In:** IAENG Transactions on Engineering Technologies, Lecture Notes in Electrical Engineering, Volume 170, Book Chapter 25, pp 309-322. DOI: 10.1007/978-94-007-4786-9\_25, Springer Science +Business Media Dordrecht.
- ③ **Yazawa, T., Shimoda, Y., and Katsuyama, T. (2011)** DFA, a biomedical checking tool for the heart control system. **In:** Machine Learning and Systems Engineering. Chapter 42, pp 547-556.
- ④ **Yazawa, T., and Shimoda, Y. (2011)** Low Scaling Exponent during Arrhythmia: Detrended Fluctuation Analysis is a Beneficial Biomedical Computation Tool. **In:** Biomedical Engineering, Trends, Research and Technologies, Malgorzata Anna Komorowska and Sylwia Olsztynska-Janus (Eds.), ISBN: 978-953-307-514-3, InTech, Chap 20, pp. 469-488.
- ⑤ **Yazawa, T., Shimoda, Y., and Hutapea, A. (2011)** EVALUATION OF SLEEP BY DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS OF THE HEARTBEAT. **In:** IAENG Transactions on Engineering Technologies. S-L. Ao (Ed.), ISBN 978-0-7354-0933-0, American Institute of Physics, AIP Book, Vol. 6, pp. 199-210.

[その他]

ホームページ等

<http://www.tokyo-sangaku.jp/labo/%E7%9F%A2%E6%BE%A4-%E5%BE%B9/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢澤 徹 (Yazawa Toru) 首都大学  
東京・理工学研究科・助教

研究者番号 : 30106603