

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 8 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23700530

研究課題名(和文)細胞内液のミクロ流動を再現できる電気・化学・機械統合心筋細胞モデルの開発

研究課題名(英文)Development of electrical, chemical, and mechanical integration myocardial cell model to reproduce the micro flow of intracellular

研究代表者

平林 智子 (HIRABAYASHI, Satoko)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30566716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内液のミクロ流動は、細胞組織からの圧力やイオン分布・電位分布と相互に影響を及ぼしあう複雑な現象である。本研究ではこの現象を再現する数値解析手法として三相理論を検討した。この理論では、固体変位、流体速度、圧力、イオン電流、電位の全てを未知数として解くために、計算量が膨大になる。細胞収縮は動的問題ととらえることができることから、現実的に応用するには動的問題としていくつかの未知数を分離して解く工夫が適しているとの結論を得た。そうすれば連立方程式の未知数の削減だけでなく、一部の未知数を陽的に解くこと、一部の未知数のみ細かい時間刻みで計算することで大幅な計算量の削減ができる。

研究成果の概要(英文)：Micro flow of intracellular fluid, the cellular tissue and ion influence mutually to show a complex phenomenon.

In this study, we examined the triphasic theory as numerical analysis method to reproduce this phenomenon. In this theory, all of the solid displacement, fluid velocity, pressure, ion current, and ion potential are unknown of coupling analysis to make the amount of calculation huge. As cells contraction is a dynamic problem, solving the simultaneous equations by splitting method is suitable for practically applying. The method can reduce substantial amount of calculation in the following three ways: by reducing unknowns of simultaneous equations; by allowing some of the equations to be solved explicitly; and by allowing some of the equations to be calculated in fine time increments.

研究分野：有限要素法

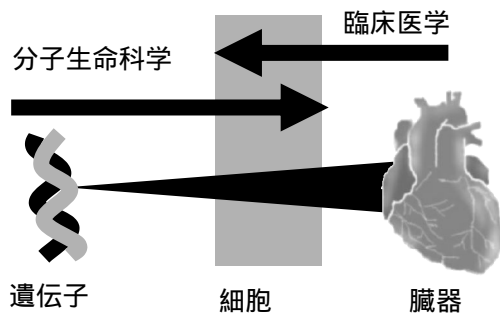
キーワード：三相理論

### 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省統計(平成 21 年)によると、日本人の死因のうち心疾患が占める割合は悪性新生物について二番目に大きい(15.8%)。このことは心臓の研究の重要性を示している。心臓に関する臨床医学的な研究は古くから盛んになされており、臓器レベルから始まって近年ではよりミクロなレベルまで理解がすすんできている。一方、近年では分子生命科学の目覚ましい発展により遺伝子レベルからの理解もすすんでおり、ポストゲノムの時代に入った現在では分子レベルの研究がすすんでいる。しかし、心臓で起こっている現象はミクロ事象からマクロ現象に至るマルチスケール現象であり、また電気的な興奮の伝導やイオン濃度の変化、筋肉の収縮、それに伴う液体の流動などが相互に影響を及ぼすマルチフィジックス現象でもある。このような現象を理解するには、個々に蓄積された知識を統合的に理解する必要がある。

生体機能の統合的理解を目指す学問領域はフィジオームとよばれ、その中心となるのが数値解析による生命現象の再構成である。心臓に関しても、近年の計算機性能・数値解析技術の飛躍的な向上によりかなり複雑な現象まで信頼のおける精度で再現されるようになってきている。

研究開始当初までの研究では、イオンの挙動から組織レベルの変形まで、また電気・化学



的現象から機械的現象までを統合する電気機械統合心筋数理モデルを開発した。これを用いた渦状興奮波(SW)の解析例を右図に

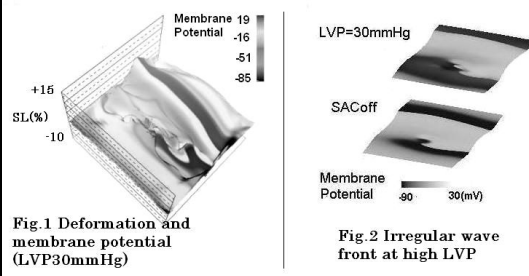


Fig.1 Deformation and membrane potential (LVP30mmHg)

Fig.2 Irregular wave front at high LVP

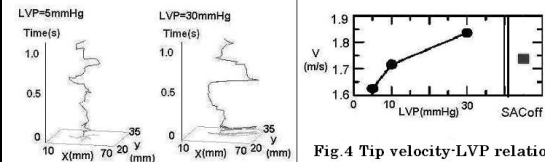


Fig.3 Trajectories of SW tip

Fig.4 Tip velocity-LVP relation

示す。SW は心筋の異常な電氣的興奮の伝導パターンであり、心停止に直接つながる。Fig.1 に電氣的興奮(色)と線維方向の主歪(高さ)の状態を示す。不均一な興奮状態を反映して、心筋自身からも不均一な収縮力が発生し、不均一な歪を生み出した。心内圧(LVP)が高い場合、歪分布が電氣的状態に影響を与えるため、Fig.2 に示すように SW の中心部に特に複雑な電位分布が観察された。その結果、Fig.3 に示すように SW の中心は広範囲に移動し、Fig.4 に示すように移動速度も速くなった。この結果は、電気・化学的な現象である急性心不全に伴う難治性不整脈の治療に機械的現象である心内圧の軽減が有効であることを示唆している。

上記の研究で得られた成果は医学的に有意義なものであり、同分野での数値解析の有用性を示している。解析における最小単位は細胞数個であり、分子生命科学で得られた知識は反映されていない。医学・分子生命科学によって蓄積された知識を統合するためには、両者の間に位置する細胞内部の現象での統合が不可欠である。

### 2. 研究の目的

心筋細胞は複雑な構造の細胞組織の隙間をイオン電解質溶液である細胞内液が満たすような構造をとっており、細胞内液のミクロ流動は細胞組織からの圧力やイオン分

布・電位分布などから影響を受け、また細胞内の物質を運搬することでこれらに影響を与える。従って細胞内液のミクロ流動は機械・電気・化学でおこる現象を結びつけるという点で、細胞内部での現象の中でも特に重要であると考えられる。しかしその解析方法は確立していない。そこで、機械・電気・化学の統合的な現象として細胞内液のミクロ流動を再現できる心筋細胞モデルの解析手法を確立し、そのプロトタイプを作成することを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

ミクロ流動における電気化学・力学連成問題を取り扱うための理論としては三相理論が提案されているのでこれを用いた。

三相理論はその複雑さゆえ取り扱いが難しく、また全てを連成して解くために計算量が膨大なことから応用例はまだ少ないが、過去に非線形有限要素法への定式化が行われ、椎間板や軟骨といった生体の解析が試みられてきた。また心筋細胞モデルへの適用の可能性については既に研究開始当初までに検討されており、極めて簡単な2次元モデル化やパラメータ設定の下でも三相理論を応用することにより心筋細胞の基本的特性を表せることが実証されている。

本研究ではこれを発展させることで今後の本格的な心筋細胞モデルの作成のために必要な課題を整理し、その解決法を提案した。

### 4. 研究成果

#### (1)課題の整理

本研究で明らかになった、三相理論の応用による信頼性の高い本格的な心筋細胞モデルの作成のために必要な課題を列挙する。

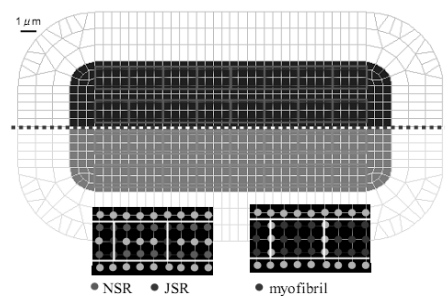
- 1) 核やミトコンドリアなどの器官を考慮し、細胞内組織構造を適切に表現する
- 2) 細胞膜を通過する水分、代謝、エンド

サイトーシスなどの細胞生理学的な要素を導入する

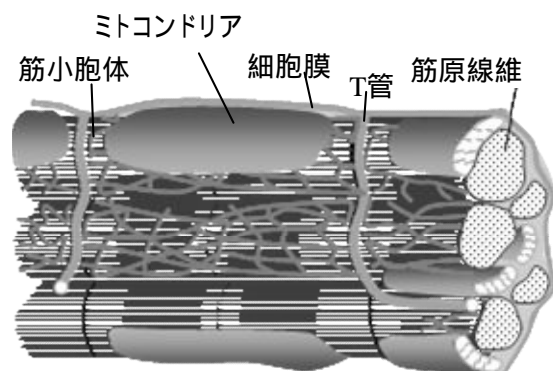
- 3) 実験データをもとに諸定数の値を定め、計算結果と実験結果を定量的に比較する

以上の課題のうち、2) 細胞生理学的な要素の導入、及び 3) 実験結果との比較に関しては現在実験データが乏しく、個人では取り組み難い。そこで、1) 細胞内組織構造の表現を当面の課題として取り組んでさらに分析を行った。以下に研究開始当初までに開発した二次元モデル(上)と、心筋細胞の一部を取り出した模式図(下)を示す。二次元モデルには以下の形態学的問題がある。

- 1) 実際の細胞に比べて非常に短いうえに二次元である
- 2) イオンの流入出や興奮、ひいてはそれに伴う収縮活動を司る重要な細胞内小器官(オルガネラ)の一つであるはずの細胞膜が細胞の表面だけに存在しており、T管として細胞内部にまで入り組んだ複雑な形状が再現されていない



研究開始当初までに開発した二次元モデル



心筋細胞の模式図

比較的大きな体積を占め、細胞内液の流動に影響を与えるはずの核やミトコンドリアなどの器官が完全に無視されている

- 3) 筋小胞体 (SR) がイオンの状態に関連する特性についてはモデル化して組み入れられているものの形状としては組み入れられていない

これらの問題の主な原因は、計算量が大きくなりすぎるために自由度が制限され、要素が粗くなってしまったうえに短い二次元モデルに制限されてしまったことである。つまり、課題の本質は計算量の削減であるという結論に至った。

## (2) 解決法の提案

心筋細胞の解析に際しては多くの種類のイオンを取り扱う必要がある。三相理論においては、各イオンの濃度を未知数とすればイオンの種類と同数の、イオン電流を未知数とすればその 3 倍の未知数が増えることとなり、このことが計算量を膨大にしていた。

そこで解決法を検討した結果、細胞収縮は動的問題ととらえることができることから、現実的に応用するには動的問題としていくつかの未知数を分離して解く工夫が適しているとの結論を得た。そうすれば連立方程式の未知数の削減だけでなく、一部の未知数を陽的に解くこと、一部の未知数のみ細かい時間刻みで計算することで大幅な計算量の削減ができる。