

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500274

研究課題名(和文)ヘテロ性を考慮した心臓洞房結節モデルの特異摂動・分岐解析と同期律動創発機構の解明

研究課題名(英文) Singular perturbation/bifurcation analysis of the cardiac sinoatrial node model in consideration of its heterogeneous structure and the study on the generation mechanism of synchronized oscillations

研究代表者

土居 伸二(Doi, Shinji)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50217600

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：心臓洞房結節(ペースメーカー)細胞の数値モデルを用いて、心臓リズム生成メカニズムを解析した。単一細胞モデルの特異摂動系としての特質に注目し、異常な(偽)カオス的リズムが数値計算精度不足により発生することを示した。さらに、洞房結節を構成する細胞の不均一性に着目し、中心細胞と周辺細胞など、性質の異なる細胞がギャップ結合を通して電氣的に結合した系の分岐解析を行った。その結果、性質の異なる細胞の結合系では、同質な細胞の結合系とは異なる同期リズムが発生することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Using a mathematical model of cardiac sinoatrial node cells, we study the generation mechanism of cardiac rhythm. It is shown that the characteristics as singularly perturbed system of the single cell model induce a strange (spurious) chaotic rhythm when numerical precisions are not enough. In consideration of the heterogeneous or inhomogeneous structure of sinoatrial node, we also analyzed the bifurcation structure of different types of sinoatrial cells electrically coupled through gap junctions. As a result, it is shown that the coupled system of heterogeneous cells shows different synchronized rhythms from those of homogeneous coupled system.

研究分野：非線形システム工学・生体システム工学

キーワード：心臓 ペースメーカー 洞房結節 同期振動 数値モデル 分岐解析 特異摂動

## 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。それらの制御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課題である。

ヤリイカ神経の Hodgkin-Huxley (以下 HH と省略) モデルは、提案から 50 年を経た現在でも、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、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、多様な細胞のモデルが多様な動物種に対して、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。

ヤリイカ神経の HH モデルでは、 $\text{Na}^+$  と  $\text{K}^+$  イオンをそれぞれ通す  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  電流(イオンチャネル)とその他の漏れ電流だけが考慮されており、HH モデルは 4 変数の非線形微分方程式となる。一方、代表的な心臓洞房結節(ペースメーカー)細胞モデルである Zhang モデル(Zhang et al., 2000)では、ヤリイカ HH モデルと比べて、11 種のイオンチャネルのみならずイオンポンプやイオン交換体も考慮しており、微分方程式の次元は 15 にもなる。

研究代表者は、これまで一貫して非線形力学系理論とその HH 型電気生理学モデル解析への応用に関して研究を行ってきた。特に、近年は、心臓の様々な細胞の HH 型モデルを用い、それらの分岐構造を網羅的に解明することで、動的システムとしての特質や薬物感受性・医学応用に関して様々な知見を得た。しかし、これまでの研究は主に単一細胞が対象であったため、そこから心臓という大規模な複合・複雑システムに対する知見を導き出すのは限界があった(しかし、細胞レベルの基礎研究に基づき個体レベルでの治験が行われている医学の現況を鑑みると、単一細胞レベルのシステム論的研究も重要ではある)。

## 2. 研究の目的

以上のような背景を踏まえ、本研究では、心臓全体のシステム論的解明を見据えつつ、心臓の律動(リズム)を支配する洞房結節にターゲットを絞ることで、複雑系である心臓のシステムとしての特質及び生物が電気信号を用いて行う制御と計算の特質を明らかにし、工学的・医学的応用へ貢献することを目指す。具体的には、以下を行う。

まず、(ヘテロ性を考慮した)比較的少数個のペースメーカー細胞から成る心臓洞房結

節のモデルを構築し、シミュレーションだけでなく結合系の分岐解析を行い(代表的分岐解析ソフトである AUTO を主に用いる)、心臓律動のパラメータ感受性・依存性を明らかにする。これらの解析を踏まえて、ヘテロ性(洞房結節内の細胞は互いに相当性質が異なる。例えば、振動周期は 2 倍以上異なる)の存在する意味は何か、それが洞房結節全体のリズムにどのような影響を及ぼすのかを明らかにする。

洞房結節結合系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解析を行う。

特異摂動系やその結合系においては、加速効果や減速効果など、個々の振動子の周期とは相当異なる同期振動が創発することがある。洞房結節の律動を、(特異摂動)振動子の結合系における特異な同期現象の創発という観点から解析することで、心臓におけるリズム調節の特質・ロバスト性・脆弱性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

生理学的に妥当な単一細胞モデルとして Hodgkin-Huxley(HH)型の洞房結節細胞モデルを用い、それらのギャップ結合(ある種の拡散結合)による結合系として洞房結節全体のモデル化を行う。この際、洞房結節細胞のヘテロ性(固有周期、活動電位波形、イオンチャネル密度、ギャップ結合の形態等々の異型性)を考慮する。細胞の結合系としての洞房結節の分岐解析や特異摂動解析を行うことで、心臓律動のパラメータ感受性(ひいては薬物感受性)、ロバスト性や脆弱性を明らかにする。これらの結果から、洞房結節細胞のヘテロ性が心臓洞房結節の同期リズム生成に及ぼす影響(例えば、中心細胞と周辺細胞では固有の振動周期が 2 倍以上異なるが、その理由は何か。それらが心臓のリズム調節において如何なる役割を果たしているか、逆に不整脈の要因になることはないのか等々)を明らかにする。より具体的には以下を行う。

これまで提案されている心臓洞房結節(ペースメーカー)細胞の代表的 HH 型モデルの中で、Yanagihara et al. (1980)のモデルは最も代表的なモデルであるが、近年の生理学実験結果を反映していないので、洞房結節のヘテロ性(周辺細胞と中心細胞の違い)が考慮されている Zhang et al. (2000)のモデルを主として用いる。心筋細胞は、ギャップ結合(電気シナプス)を介して結合しているため、それを拡散結合でモデル化することで、周辺細胞と中心細胞から成る洞房結節のヘテロ細胞集団モデルを構築する。このモデルに対して、結合強度だけでなく、イオンチャネルコンダクタンスなど、可能な限り多くのパラ

メータに関して、詳細な分岐解析を徹底的に行う。特に、洞房結節内に存在するヘテロ性（中心細胞・周辺細胞の間の諸特性の違い）が、結合系全体の同期リズムにどのような影響を及ぼすかを明らかにする。

さらに、特異摂動系の結合系に関して研究代表者らが以前に得た知見：加速効果（同期周期が固有周期より圧倒的に短くなること、河崎，土居，佐藤：拡散により結合されたBVP振動子群の振動周期，電子情報通信学会技術研究報告 MBE93-24 (1993) 121-128.）と減速効果（逆に，同期周期が圧倒的に長くなること，恒木，土居：神経振動子の全域結合系における遅い同期振動について，電子情報通信学会非線形問題研究会 2011 年 11 月）を考慮して解析を行う。どちらの現象も，振動子を結合することで固有周期とは桁違いの（長，短）周期を持つ同期振動が創発するという，極めて特異な興味深い現象であり，心臓洞房結節におけるリズム調節に対して重要な知見を与えると考えられる。

#### 4. 研究成果

本研究目的達成のため，初年度では，単一振動子モデルとして比較的単純な振動子モデルを用い，その結合系モデルを構築した。この結合系においては，各振動子の固有周期が異なっており，心筋洞房結節細胞群のヘテロ性を抽象化したものとなっている。この結合系では，単一振動子の固有周期とは相当異なる同期リズムが創発する。その原因を解明するため，種々の条件下でのシミュレーション及び平衡点の安定解析，さらに分岐解析を行い，リズム創発のダイナミクスを詳しく解析した。上記研究と並行して，単一振動子の特異摂動系としての性質がリズム形成に及ぼす影響を調べるため，特に Hopf 分岐近傍に生じるアヒル解の高精度シミュレーションと漸近解析を行った。

2 年目には，これらの研究を発展させ，特異摂動系に発生するアヒル解のシミュレーションに於いて，偽のカオス的リズム現象が生じるダイナミクスの詳細な解析を行い，不安定な枝ではなく，安定な枝における変数の精度不足が偽カオス解を発生するという予想外の結果を得た。さらに，雑音が振動子結合系の同期現象や同期リズムに及ぼす影響の解析も行った。これらの解析を踏まえて Hodgkin-Huxley 型の心筋細胞詳細モデルの解析を行った。ヒトの心室筋細胞モデルである縮約 ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov モデルを用いて，詳細な分岐解析を行った。その結果，（通常条件下では振動しない）心室筋が振動する（ペースメーカーとして振る舞う）ためのイオンチャネルコンダクタンスに関する条件を明らかにした。

最終年度においては，洞房結節における細胞のヘテロ（異種）性を考慮し，洞房結節中心細胞，周辺細胞およびそれらの中間型細胞のモデルを用い，種々の結合系モデルを構築

した。結合系モデルは高次元の微分方程式となるが，その詳細な分岐解析も行うことができた。その結果，異種細胞の結合系では，同種細胞同士の結合系とは相当異なる同期現象が生じることを明らかにした。これらの結果を踏まえて，洞房結節細胞の異種性が結合系の同期リズムに及ぼす影響に関する詳細な検討を行った。

#### 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 17 件)

- (1) S. Doi, T. Kodama, H. Oosaki: Importance of sufficient precision in stable dynamics for the numerical computation of canards in singularly perturbed systems, NOLTA (IEICE, Nonlinear Theory and Its Applications), 査読有, <http://www.nolta.ieice.org>, to be published.
- (2) 永井拓未, 土居伸二: 細胞の異種性を考慮した心臓ペースメーカー細胞結合系モデルの解析, 電子情報通信学会技術研究報告 (信学技報), 査読無, NLP2015, pp.31-36 (2015).
- (3) 小川芳樹, 土居伸二: 心室筋細胞モデルにおいてイオン電流の変化によって発生するペースメーカー活動の定量的評価, 信学技報, 査読無, NLP2015, pp.37-42 (2015).
- (4) 小川芳樹, 土居伸二: 過分極活性化電流を導入した心室筋細胞モデルの分岐解析による生物学的ペースメーカー作成法の検討, 信学技報, 査読無, NLP2014, pp.71-76 (2015).
- (5) Y. Ogawa, S. Doi: An approach to the biological pacemaker engineering based on the bifurcation analysis of a human ventricular cell model, Proc. of NOLTA 2014 (2014 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, September 14-18, 2014, Luzern, Switzerland), 査読有, pp.427-430 (2014).
- (6) 小川芳樹, 土居伸二: ヒト心室筋細胞モデルの分岐解析によるペースメーカー活動の発現法に関する研究, 信学技報, 査読無, MBE2014, pp.51-55 (2014).
- (7) T.Kodama, S. Doi: Influence of a secondarily slow time scale on canards and Hopf bifurcations in a singularly perturbed system, Proc. NCSP'14 (2014 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing), Honolulu, Hawaii, USA, February 28 - March 3, 2014, 査読有, pp.197-200 (2014).

- (8) R. Tsuneki, S. Doi, J. Inoue: Generation of slow phase-locked oscillation and variability of the interspike intervals in globally coupled neuronal oscillators, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 査読有, Vol.11, No.1, pp.125-138, DOI: 10.3934/mbe.2014.11.125 (2014).
- (9) 児玉貴大, 土居伸二: 特異摂動系におけるアヒル解の収束・発散ダイナミクスと数値計算精度の関係, *信学技報*, 査読無, NLP2013, pp.53-58 (2013).
- (10) T. Kodama, S. Doi: Numerical Analysis of the Canard Solution in a Singularly Perturbed System Using the High Precision Computation Library, *Proc. ITC-CSCC 2012 (International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications, July 15 - 18, 2012, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan)*, 査読有, B-T3-02 (2012).
- (11) R. Tsuneki, S. Doi: A Study on the Rhythm Modulation Mechanism in Globally Coupled Neuronal Oscillators, *Proc. ITC-CSCC 2012*, 査読有, B-T2-01 (2012).
- (12) Z. Pan, S. Doi: Global Bifurcations Structure and Variability of Pacemaker Rhythm in a Detailed Model of Cardiac Sinoatrial Node Cells, *Electronics and Communications in Japan*, 査読有, Vol. 95, No. 11, pp.28-39, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ecj.11427/abstract> (2012).
- (13) 恒木亮太郎, 土居伸二: 神経振動子の大域結合系におけるリズム調節に関する一考察, 第 55 回 自動制御連合講演会論文集, 査読無, pp.1198-1203 (2012).
- (14) 児玉貴大, 土居伸二: 特異摂動系におけるアヒル解の数値計算について, *信学技報*, 査読無, NLP2012, pp.45-50 (2012).
- (15) 恒木亮太郎, 土居伸二: 神経振動子の大域結合系における遅い同期振動について (II), *信学技報*, 査読無, NLP2012, pp.35-39 (2012).
- (16) 児玉貴大, 土居伸二: 特異摂動系におけるアヒル解の数値的考察, *信学技報*, 査読無, NLP2012, pp.41-46 (2012).
- (17) 恒木亮太郎, 土居伸二: 神経振動子の大域結合系における遅い同期振動について, *信学技報*, 査読無, NLP2011, pp.135-140 (2011).

〔学会発表〕(計 5 件)

- (1) Y. Ogawa, S. Doi: Bifurcation analysis of a human ventricular cell model for biological pacemaker engineering, *The*

Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, July 28 - August 1, 2014 (JSMB/SMB 2014 Osaka).

- (2) T.Kodama, S. Doi: Canards, torus bifurcations and slow spiking near a Hopf bifurcation in singularly perturbed systems, *Proc. The 3rd International Symposium on Innovative Mathematical Modeling (ISIMM2013; Tokyo, 12-15 November 2013)* p95.
- (3) R. Tsuneki, S. Doi, J. Inoue: Very Slow Synchronization and Variability of Interspike Intervals in a Globally Coupled Neuronal Oscillators, *The Tenth International Neural Coding Workshop, Prague, Czech Republic, 2-7, September, 2012, Book of Abstracts*, pp.137-8 (2012).
- (4) R. Tsuneki, S. Doi: Very slow synchronization and oscillation death in a population of globally coupled neuronal oscillators, *非線形理論とその応用に関する京都ワークショップ (NOLTA Workshop)*, p.7 (2011).
- (5) 恒木亮太郎, 土居伸二: 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講演論文集*, p.63 (2011).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

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

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：