

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350508

研究課題名(和文)危険脈の発生リスクの軽減：数理モデルおよび動物モデルを用いた実的手法の開発

研究課題名(英文) A study of practical suppression method of hazardous heartbeat generations using both numerical 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・客員研究員

研究者番号：30106603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：動物モデルと数理モデルにより細胞外カリウムイオン濃度の増加で危険脈が発生することを突き止めた。カリウムイオンの細胞外濃度([K]_o、x軸)とナトリウムイオンの膜透過性(GNa、y軸)との間に顕著な関係性：上に凸の二次関数の関係がある事を見出した。関数で表現できるとは、極めてシンプルな戸惑うほど美しい結果である。KとNaのコントロールにより危険脈の抑制ができる可能性が発見された。

研究成果の概要(英文)：We used both animal models and numerical models. An increase of extracellular potassium ions ([K]_o) was a key cause for the generation of alternans heartbeat. We found an extremely beautiful relationship between [K]_o and the permeability of sodium channels (GNa): a parabolic relationship between normal heartbeat area and abnormal heartbeat area in a parameter plane. In medicine, control of K ions and Na ions must suppress ill state of the heart, i. e., alternans state.

研究分野：動物生理学

キーワード：不整脈

1. 研究開始当初の背景

心臓は時計のように規則正しいリズムで拍動すると、一般には考えられていると言ってよい。しかし実際の心拍速度は外界からの刺激や内部環境や心理状態に反応して早くなったり遅くなったり移り変わる。時々刻々と速さが変わり一瞬たりとも安定した状態にとどまることはない。言い換えれば喜怒哀楽を映し出して常に変動している。

心臓の拍動と拍動との間の時間すなわち心拍の時間間隔を時系列でグラフにすると移り変わる様子が手に取るようにわかる。時間経過とともに拍上下に変動する。しかも、この上下動に加えて、毎回の拍動間隔が微妙にゆらぐ。たとえば平均値一秒間隔で打つ心臓であっても 1.1 秒であったり 0.9 秒であったりする。これが本研究で取り扱う心拍変動であり心拍ゆらぎである。変動はダイナミックである。

ところが、決して一点にどどまることはないとは言うものの、心拍データには、まだ十分に理解されていない新しい種類の情報、つまり拍動のしかたが正常か異常かという情報が隠れている。ある時間長で心拍間隔時系列を信号として見た場合、心電図から得た心拍現象を、総体としてみた場合その変動やゆらぎ方には正常な範囲にどどまっているのか、それとも異常な範囲へ逸脱しているのか、これが分かるのである。

その判定方法を私は開発した。これは定量的であり、例えば体温が 37°C なら正常で 40°C ならば異常と言えるように、基準値を持って判断できるような簡単明瞭な方法である。ただし体温計は異常を教えてくれるが異常の発生の原因は教えてくれない。心臓において私の方法も異常の原因を数値から読み解くことはまだ課題である。しかしこれまで異常か正常かを定量的に判定する手法さえ開発されてこなかったが、私はそれを発明した。これを利用して研究を進める。とにかく心臓は異常か正常か分かるように拍動しているのである。

このような興味深いふるまいをする心拍をよく見つめ「もし心拍に二拍子があらわれたら死の危険がある」ことを喝破した医師が居た。その興味深い脈の発見は文書に残された。1872 年ドイツの医師 Traube が記載した Alternans という脈である。交互脈とも言う言わば危険な信号と言える脈である。

以来百有余年、なぜこの Alternans が出るのかまだ解明されておらず今日でもそのメカニズムはミステリーである。しかしこの危険なサインは生命の危機を予告しているとも言えるのだから危険脈の成因を科学的に、生体医工学あるいは動物生理学的に解明し、可能ならばその危険な脈の発生を抑制できたら人類の健康維持に貢献すると考えた。

2. 研究の目的

どのような状況で危険脈が発生するのか

という問題について、数理モデルを使い、血液中のイオン濃度やイオンチャンネルのイオン透過性のパラメーターを変化させ、危険な領域を明らかにし、一方で、実際の生体細胞、生体心臓における観察、心拍信号の記録を行い、これと数値理論とを比較し、数理モデルと動物モデルの両方を用いた研究により、危険脈の発生の理由を知り、将来の応用すなわち危険脈の抑制法の開発につなげようとするのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

数理モデルはすでに存在する。研究協力者であり長く共同研究をしている工学者、香川大学工学部北島博之教授の支援で、彼が作った数理モデル、を使用する。この数理モデルには、実は、刺激と心筋反応の過程を表現する部分で、本研究申請者が記録した甲殻類心臓の電位記録波形から得た数値要素が用いられており、理論ではなく現実に即した「リアルな」電位波形から得たパラメーターを式に導入している。その結果として北島モデルはかつてない結果を生み出す、生体現象にマッチしていると言う意味で大変役にたつ有効な式に生まれ変わったのである。

この北島の式による数理モデル実験と、無脊椎動物心臓で長年研究してきた申請者の生理実験すなわち動物モデル実験とを比較検討し、議論を進めてゆく。

研究分野が学際的であり、分野が入り組んで全体を把握しづらいので、研究結果にたいする評価を確実なものにして正確なフィードバック評価を得るために、聴衆の前で講演発表しじかに反応を得る手法として国際会議発表と国際会議論文発表の形式をとる。

4. 研究成果

心臓を持つ動物は環形動物ミミズ類から始まり、貝やタコの軟体動物、昆虫やエビカニの節足動物という無脊椎動物から魚、カエル、ワニ、鳥、そしてヒトを含む哺乳類まで多様であるが、しくみはみな共通でポンプという心臓を脳という心臓調節装置がコントロールしている。遺伝子研究が進みポンプとコントローラを作るしくみという視点でみな共通であることが分かってきた。そこで人の心臓がターゲットではあるが実験をヒトで実施する困難さを回避し無脊椎動物を使って異常な脈の発生を記録した。

本研究の特徴である無脊椎動物心臓の生理学をもってヒト心臓の生理学を語る根拠を図 1 で説明する。図中、エビ (C) に関する研究結果は著者自らの著作 (1997 年発表) を引用して図を載せてある。ヒドラ (A) は管のかたちをした腸管をポンプ運動させポンプ心臓機構の原型と言われ遺伝子もヒト (D) と類似である。ハエ (B) は管の形状をした心臓を持ちエビ (C) はシャコ (同じく C) の管状の心臓が折れ曲がりループして心室を形成した。哺乳類 (D) の心臓も、は

じめは管状の血管形成から発生し、折れ曲がって心室を形成する。ヒトは下等動物と共通のしくみをもつ進化の不思議が見て取れる。

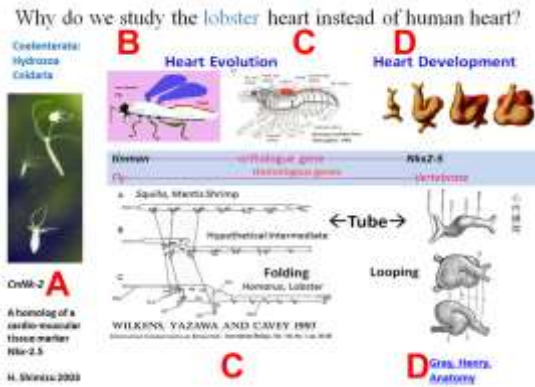


図1:心臓進化に見られる遺伝子共通性

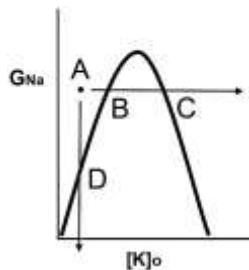


図2:心筋細胞の数理モデル(北島モデル)を使用してくりかえし演算した数値シミュレーションの結果。モデルの式のパラメータを徐々に変化させる。縦軸は細胞膜ナトリウムイオンチャンネルのイオン透過性。横軸はカリウムイオンの血中濃度。Aは正常値の位置。Aから右に向かう矢印は、GNaを正常値にしてK濃度だけを変化させて解(収束値、安定した値を得たら計算を止める)を計算し、プロットする。Aに始まりしばらくは規則正しいリズムが出力されるが、K濃度がB点まで増加した途端にAlternansが発生する。そしてC点を超えるとAlternansは消える。つまりBC間が危険脈発生ゾーンと判明。GNaの値を徐々に上昇・低下させ固定し、同様のシミュレーション研究を行うと、最終的に上に凸のパラボラ曲線が得られる。この曲線の内側の領域が危険脈 Alternans 発生領域と判明。ナトリウムとカリウムの関係がシンプルな放物線のような関数で記述されることが分かる。

甲殻類心臓とヒト心臓の類似性に括目し実験を基礎的な生理学薬理学実験を甲殻類心臓で行った。

さて、心拍の異常さはどういうしくみで発生し、現実には起きる機能不全という不都合状態になるのか? その発生原因を数理モデルによるシミュレーション研究で議論し突き止め、動物実験と組み合わせ、結果が現実的か非現実的かを思考した。数理モデルを

導入することで従来医学生理学だけでは困難であったと結論が、本研究から得ることとなった。

本研究による特筆すべき成果は、細胞外液、すなわち組織液(あるいは間充織液や血液)のイオンの動きを決めるパラメータを変えると特定の条件で危険脈が発生することを突き止めたことである(図2参照)。

心臓の筋肉を周期的に収縮させ心臓をポンプ足らしめている筋収縮メカニズムの要となるイオンはNaとK、そしてCaであろうと現代生物学教育を受けた者は容易に推定するであろう。

結論を先ず言うと、上にあげた候補イオンの中でもKの血中濃度とNaチャンネルの透過性(Naイオン電流の流れやすさ)の変異・異常が原因でAlternansという危険脈が発生していた。

心筋の数理モデルの式、北島モデル、を構成するパラメータの種類には二桁の数があり、どれをどう変化させるとAlternansが発生するかをひとつずつ変化させて調べつくしたシミュレーション研究から明らかになった結果のなかで最大の発見がこの図に示めされている。

このシミュレーション研究に到達する前に著者はしばしば実験中にAlternansが出ることもある事に気づいていたが原因は不明であった。一つだけ想像できたことは生理食塩水を実験に用いずに海水を使用した場合にAlternansが発生しやすいと疑っていた。しかし膨大な実験になるため、生理食塩水のイオン濃度を幾種類にも改変したセットで、多種類の改変組成の液での実験などできなかった。

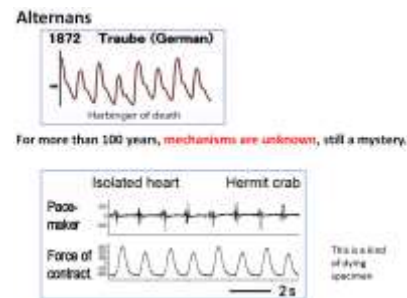


図3: Alternans という危険脈の記録。上、1872年にトラウベが記載したヒトの危険脈(二段脈、交互脈)である。下、申請者が1970年代に無脊椎動物心臓から記録した交互脈。動物はヤドカリ(Dardanus crassimanus)。どちらも大小大小の繰り返しが分かる。これが出るとサンプル標本、被験者は早晩死ぬのである。

体液中(血液に相当する。摘出組織を用いた実験ではリングルまたは生理食塩水と呼ばれる液体)の何かの物質濃度の変化(正常値からの逸脱)が2周期を誘発することに気づいていたが本研究でシミュレーションが回答を出した。

研究者として勤務を開始してまもなく気づいたこの異変 Alternans の発生は、長らくミステリーであった。しかし、それは記録に残されており、以下のようになる(図3参照)。本研究でも生体から同じ結果が記録された(省略する)。K増加による細胞膜電位の脱分極であろうと生理学的に推定できた。死が千佳づくくとエビもカニも昆虫もこの死の予兆の脈をだすことを本研究で記録した。医学的に言われる高カリウム血症である。この推定がシミュレーション研究で証明された。

5. 主な発表論文等

(
雑誌論文 (計 15 件)

1. T. Yazawa, **2017**, “Invisible Emotion, Anxiety and Fear: Quantifying the Mind Using EKG with mDFA.” **Proceedings of the 8th International Multi-Conference on Complexity, Informatics and Cybernetics (IMCIC 2017, March, Orlando, FL, USA)**, pp. 201-205. 査読あり
2. Kitajima, H., Ioka, E., and Yazawa, T., **2016**, “Generation mechanism of alternans in Luo-Rudy model,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 26, No. 5 (2016) 1650075 (9 pages) (doi: 10.1142/S0218127416500759) 査読あり
3. T. Yazawa, **2016**, “Quantification of stress: a case study using modified detrended fluctuation analysis (mDFA) of the heartbeat.” **Proceedings of The 20th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics: WMSCI 2016**, July, Orlando, FL, USA, pp. 121-125. 査読あり
4. Toru Yazawa and Hiroyuki Kitajima, **2016**, Alternans generation in the crustacean heart model: a simulation-electrophysiology study. **Proceedings of International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, NOLTA2016**, Yugawara, Japan, November 27th-30th, pp. 322-325. 査読あり
5. Hiroyuki Kitajima and Toru Yazawa, **2016**, Discordant Alternans and Codimension-three Bifurcations in Coupled Luo-Rudy Models. **Proceedings of International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, NOLTA2016**, Yugawara, Japan, November 27th-30th, pp. 330-333. 査読あり
6. Kazuto OGOSHI, Hiroyuki KITAJIMA and Toru YAZAWA, **2016**, Detecting Bifurcations from Time Series Data. **Proceedings of International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, NOLTA2016**, Yugawara, Japan, November 27th-30th, pp. 3-6. 査読あり
7. Ai Takahashi, Hiroyuki Kitajima and Toru Yazawa, **2016**, Bifurcation Analysis for Early Afterdepolarization in Shannon Model. **Proceedings of International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, NOLTA2016**, Yugawara, Japan, November 27th-30th, pp. 7-10. 査読あり
8. Akatsuki Abe, Hiroyuki Kitajima and Toru Yazawa, **2016**, Alternans in a Crustacean Cardiac Model. **Proceedings of International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, NOLTA2016**, Yugawara, Japan, November 27th-30th, pp. 326-329. 査読あり
9. T. Yazawa, **2016**, Monitoring heart health and structural health: mDFA quantification. **Proceedings of IMCIC 2016**. Vol. 1. pp. 1-5. 査読あり
10. T. Yazawa, M. Wakabayashi, **2015**, Quantifying stress using modified DFA (mDFA): A practical heartbeat-interval time series analysis. **Proceedings of the World Congress on Engineering and Computer Science 2015**. Vol. 1. pp. 529-535. 査読あり
11. T. Yazawa, **2015**. Everyday life quantification using mDFA: Heart health monitoring and structural health monitoring. **Proceedings of ASME 2015 International Design Engineering Technical Conferences & Computers and Information in Engineering Conference, IDETC/CIE 2015**. Vol. 1. pp.1-6. 査読あり
12. T. Yazawa, **2015**. Quantifying stress using mDFA: Heartbeats exhibit stress/fear/anxiety in animal model and humans. **J. of Systemics, Cybernetics, and Informatics**. Vol. 13, No. 4. pp. 82-84. 査読あり
13. T. Yazawa, **2015**. Quantifying stress using mDFA of heartbeats. **IMCIC 2015**. Vol. 1. pp178-180. 査読あり
14. T. Teramoto, T. Yazawa, H. Kitajima. **2015**, Alternans in a mathematical crustacean cardiac model. **NCSP' 15**. Vol. 1. pp.611-614. 査読あり
15. Yazawa, T., and Kitajima, H. **2014**. Alternans-Arrhythmia: A Simulation Study Based on Invertebrate Heart Neurobiology. **Proceedings IMCIC2014**: pp. 184-189. 査読あり

[学会発表] (計 件)

学会発表

1. T. Yazawa, 2017, Invisible Emotion,

- Anxiety and Fear: Quantifying the Mind Using EKG with mDFA. The 8th International Multi-Conference on Complexity, Informatics and Cybernetics (IMCIC 2017), 21-24 March, Orlando, Florida, USA.
2. Toru Yazawa and Hiroyuki Kitajima, 2016, Alternans generation in the crustacean heart model: a simulation-electrophysiology study. International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, NOLTA2016, 27-30 November Yugawara, Japan,
 3. T. Yazawa, 2016, Quantifying stress through crustacean EKG: A modified detrended fluctuation analysis (mDFA) of the nerve-heart dynamics. Neuroscience 2016, Society for Neuroscience, 12-16 November, San Diego, CA, USA.
 4. T. Yazawa, 2016, Quantifying Stress Using mDFA : An Empirical Study for a Practical Method of Heartbeat Analysis. Society for Chaos Theory in Psychology & Life Sciences (SCTPLS) 26th Annual International Conference. 29-31 July, 2016, University of Utah, Salt Lake City UT, USA 2016 July 29 SCTPLS ヌタ非線形心理生命
 5. T. Yazawa, 2016, Quantification of stress: a case study using modified detrended fluctuation analysis (mDFA) of the heartbeat. The 20th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics: WMSCI 2016. 8-11 July, 2016, Orlando, Florida, USA
 6. Yazawa, T. (2016) Monitoring Heart Health and Structural Health: mDFA Quantification. The 7th International Multi-Conference on Complexity, Informatics and Cybernetics: IMCIC 2016, ICT Applications in Health Care and Bio-Medical ICT (IMCIC), WEDNESDAY, MARCH 09, 2016 4:00 PM - 6:30 PM, Orlando, Florida, USA.
 7. Yazawa, T. and Wakabayashi, M. (2015) Quantifying Stress Using Modified DFA (mDFA): A Practical Heartbeat-Interval Time Series Analysis. WCECS Oct21-23 UC バークレー、サンフランシスコ、USA.
 8. Yazawa, T. (2015) Quantification Of Stress/Anxiety/Fear: Modified Detrended Fluctuation Analysis Of Heartbeats, From Crustacean Model Animals To Humans. Society for neuroscience, Monday Oct 19, 2015 1:00 PM - 5:00 PM, シカゴ, USA.
 9. 矢澤徹. (2015) ストレスや緊張を数値判定する心拍ゆらぎ解析法の開発 W-21 イノベーションジャパン 8月27, 28日 2015、東京ビックサイト、東京.
 10. Yazawa, T. (2015) Everyday Life Quantification Using mDFA: Heart Health Monitoring and Structural Health Monitoring. American Society of Mechanical Engineers, IDETC, Aug2-5, ボストン, USA.
 11. Yazawa, T. (2015) Quantifying Stress Using mDFA: Heartbeats Exhibit Stress/Fear/Anxiety in Animal Model and Humans WMSCIC2015, Bio- and Medical Informatics and Cybernetics I (BMIC / WMSCI) Co-Chair: Renata Abrantes Baracho (Brazil); Toru Yazawa (Japan) MONDAY, JULY 13, 2015 10:00 AM - 12:20 PM, Orlando, Florida, USA.
 12. Yazawa, T. (2015) Quantifying Stress Using mDFA of Heartbeats. IMCIC-2015, March 13, Orlando, FL, USA.
 13. Yazawa, T. (2014) A stress-quantification gadget: Detrended fluctuation analysis of heartbeats, from crustacean animal models to humans. 北米神経科学会 Session : Neural Control of Cardiovascular Function I Abstract Control Number: 3131. November 15-19, Washington DC, USA.
 14. Yazawa, T. and Kitajima, H. (2014) 招待講演 Neurobiology of alternans arrhythmia: A simulation study of the heart of animal models. “NWP-1, July 17-23, Nizhny Novgorod, ロシア.
 15. Yazawa, T. (2014) 招待講演 Quantification of stress by detrended fluctuation analysis of heartbeats, both in the lobsters and humans. NWP-1, July 17-23, Nizhny Novgorod, ロシア.
 16. Yazawa, T. (2014) A stress-quantification gadget: mDFA of heartbeats, from crustacean animal models to humans. 24th Annual Conference of the Society for Chaos Theory in Psychology and Life Sciences, July 31 through August 2, Milwaukee, Wisconsin, USA.
 17. Yazawa, T. and Kitajima, H. (2014) Alternans-Arrhythmia: A Simulation Study Based on Invertebrate Heart Neurobiology. The 5th International Multi-Conference on Complexity, Informatics and Cybernetics, IMCIC, March 4-7, Orlando, FL, USA.
 18. 矢澤 徹 (2014) 招待講演 心臓はここを映し出す窓 2 DVx Inc. Mar24 東京

〔図書〕(計 3件)

- ① T. Yazawa, 2015, Modified Detrended Fluctuation Analysis (mDFA), ASME 総ページ数 98. アメリカメカニカルエンジニア学会出版 USA ISBN 978-0-7918-6038-0
- ② 矢澤徹, 2015, ゆらぎ解析のための改変 DFA 法、総ページ数 108、メルクマール社、東京 ISBN 978-4-8397-0164-2
- ③ T. Yazawa, Advances in Bioengineering, Ed. PA Serra, 第 13 章 Quantifying Stress in Crabs and Humans using Modified DFA. 2015, 総ページ数 23. (共著) 359-382 ページ. ISBN 978-953-51-2141-1

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2件)

- ① 名称 信号解析システム、方法およびプログラム
発明者 矢澤徹、
権利者 首大、シンフォ、三機、
特許、2015-023088
出願日 2015年2月9日 国内
- ② 名称 生体信号解析システム、方法およびプログラム
発明者 矢澤徹、
権利者 首大、シンフォ、DVX、
特許、2015-046706
出願日 2015年3月10日 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

矢澤 徹 (Toru Yazawa) 首都大学東京・理工・生命科学・客員研究員

研究者番号 : 30106603