

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K01380

研究課題名（和文）病因解明を目的としたイオン・エネルギー恒常性を有する視細胞モデルの構築

研究課題名（英文）Construction of Photoreceptor Cell for Understanding Retinal Diseases which can Evaluate Ion Concentration and Energy Homeostasis

研究代表者

天野 晃（Amano, Akira）

立命館大学・生命科学部・教授

研究者番号：60252491

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、網膜において光信号を神経活動に変換する細胞について数理モデルを構築し、特に視細胞については詳細なモデルを実現した。従来の網膜に関連する細胞のモデル化では、主に、どのようにして信号が処理されるかという点に重点をおいた研究がなされてきたが、本研究では、眼疾患、特に網膜色素変性症などの細胞自体の疾患の評価を行うことを目的として、細胞の生理学的な活動を詳細にモデル化し、細胞に供給されるエネルギーの不足に起因する疾患の解析を行うためのエネルギー消費を評価可能なモデルを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

網膜に関連する細胞モデルは、従来は、どのような仕組みで視覚が実現されているかという科学的な観点からの研究が主であったのに対し、本研究では、網膜に起因する眼疾患の病態、病因、遺伝的変異の解析を目的とする細胞モデルの構築を行った。この結果、網膜におけるエネルギー不足に起因する疾患の評価に必要な、網膜のエネルギー消費を計算できるモデルを構築することができた。このモデルを用いることで、暗時および光刺激時に網膜で消費されるエネルギーを計算することが可能になり、網膜の保護のために、どのような照明条件が適切かといった臨床に関わる問題を解析することができるようになった。

研究成果の概要（英文）：In this research, we have constructed mathematical models of the cells in retina, that converts light signal to the neuron activities. Most of the proposed models of cells in retina are aimed to analyze how the visual perception is realized, however in this research, we have focused on the construction of mathematical models aimed to analyze retinal diseases. Since some of the retinal diseases are related with the lack of energy supply in retinal cells, thus the models were constructed to evaluate energy consumption under various light conditions.

研究分野：生体機能シミュレーション

キーワード：生体モデリング・フィジオーム 加齢黄斑変性症 網膜細胞数理モデル 視細胞電気生理モデル

1. 研究開始当初の背景

視覚の維持は QOL に極めて重要であるが、社会の高齢化に伴い加齢黄斑変性などによる視覚障害が増加しており、視覚障害者は 164 万人、社会的損失は年間 8.8 兆円との試算もある (眼科医会)。

網膜色素変性や加齢黄斑変性などの病気は、未だ詳細な病因は不明であるが、近年、網膜におけるエネルギー消費と供給のアンバランスが、初期の病態にあることがわかり、視細胞のエネルギー消費を抑えることで病気の進行を食い止める治療や薬物の研究が進んでいる [Wong-Riley 2010, Berkowitz 2015, Barot 2011, Kubota 2015]。

近年、心筋細胞や膵臓 β 細胞等では、医学応用を目指して生命科学分野の研究成果を直接取り入れた電気生理学モデルが構築されつつある。このようなモデルを用いると、薬物による不整脈や、インスリン分泌の変化等が評価・解析可能であり、さらに、薬物作用を直接予測したり、逆に薬物の影響を計測結果から推測することが可能であることから、国際的にもフィジオーム研究として多額の予算が投入されつつある (NIH Mathmodel Program, EuroPhysiome Project)。一方、視覚に関連する生体機能モデルは、視覚の高次機能解明を目的としたものが多く、分子や遺伝子レベルで生じる病態等の解明に使用できるモデルはほとんど存在しない。そこで本研究では、社会的意義が大きいにも関わらず、これまで着手されてこなかった病態解明を目的とした視覚細胞の電気生理的モデル構築を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、細胞の光刺激、電気生理学的機能に焦点を絞り、光感受性チャネル電流、細胞内イオン濃度変化、濃度変化に伴うエネルギー代謝を再現できる視細胞、双極細胞モデルを構築する。具体的には、光感受性チャネル、Na/Ca-K 交換、カリウム、カルシウム等のチャネル、および Na/Ca、Na/K 交換等の膜電流要素をモデル化し、各要素によるイオン電流に対して、イオン恒常性が維持されるモデルを実現する。さらに、視物質リン酸化等の代謝系とトランスポーターにおける ATP 消費をモデル化し、解糖系とミトコンドリアによる ATP 産生とバランスが取れるモデルの実現を目指す。さらに、加齢黄斑変性症の治療ターゲットとなる可能性がある機能要素の探索と治療効果の予測を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、網膜を構成する細胞のモデル、および、網膜に関する電気生理学的な臨床検査に係る組織のモデルの構築を目指し、下記の項目について研究を行った。

- (1) 視細胞光電位変換機構モデルの構築
- (2) 各イオン電流に関して、細胞内外イオン濃度、膜電位を考慮したモデルを構築し、イオン恒常性が再現される視細胞、双極細胞のモデルを構築
- (3) 視細胞モデルに関して、トランスポーターやリン酸化、cGMP 産生等における ATP 消費を導入するとともに、ミトコンドリアと解糖系による酸素消費と ATP 産生を導入
- (4) エネルギー消費を低下させる治療ターゲット探索のためのエネルギー消費評価

4. 研究成果

(1) 光電位変換機構モデルのパラメータ唯一性の検証

網膜を構成する細胞の中で、直接的に光を受容して生体信号に変換しているのが視細胞であり、光信号を受容して cGMP 依存性チャネルの開閉を制御する機構が光電位変換機構である。我々は、杆体および錐体の光電位変換機構に関して、詳細なモデルを構築してきたが、モデルに含まれるパラメータには、酵素量、解離定数などの報告があるものもあるが、反応速度に関する報告があるものは極めて少ない。一方、様々な光強度における反応生成物に相当する視物質リン酸化量、トランスデュースン活性化量、PDE 活性化量の時間変化に関しては、元大阪大学教授河村らの詳細な報告がある。本研究では、これら報告されている酵素量、解離定数に整合する速度定数をランダムに変更し、反応生成物が報告されている視物質リン酸化量、トランスデュースン活性化量、PDE 活性化量などの時間変化と整合するパラメータの組み合わせを調べた。

はじめに、光刺激に対して生成される活性化視物質が、トランスデュースンを活性化すると共に、リン酸化酵素により 3 か所までリン酸化され、さらに、メタロドプシン III に熱変性すると並行して、リン酸化された視物質がアレスチンにより捕捉される反応のモデルに対して、河村らの実験結果が再現できないため、モデルでは、メタロドプシン III に熱変性が進む前に、トランスデュースン活性化能を失った中間状態を仮定した。

このモデルにおける酵素反応速度には、リン酸化反応の反応速度に関するものが6個、トランスデューシン活性化の反応速度に関するものが4個、自己不活性化およびアレスチンとの結合に関するものが4個含まれており、これらのパラメータを、手動的に決定した値に対し、ランダムに0.01倍から100倍まで変更して、視物質のリン酸化の時間変化および、光強度を変更した場合の一定時間後のリン酸化量が実験結果と整合するかを確認した。

報告されている実験結果の標準誤差は、光刺激後の時間が長くなると比較的大きくなっているにも関わらず、提案モデルでは、この誤差範囲に入るシミュレーション結果を示すパラメータの組み合わせは発見できなかった。しかしながら、報告されている実験データは、標準誤差範囲に限っても連続的な変化を示していない部分があり、恐らく実験データ数の制限による誤差が存在するものと考えられた。そこで、本研究では、手動的に決定したモデルパラメータを用いて生成したシミュレーション結果について、報告されている実験と同じ計測点に関して指定した誤差範囲に収まるシミュレーション結果を与えるパラメータの組み合わせがどの程度存在するかを調べることにより、モデルに含まれるパラメータの不定性を評価することとした。

その結果、モデルパラメータの標準値で生成されるシミュレーション結果から5%の誤差を許容した場合には、パラメータに許容される変動は1%程度しかないことが確認できた。モデルは、杆体と錐体に関するパラメータも設定されており、杆体と錐体の光強度に対する感度の違いと反応速度の違いについて、その相違の要因を、酵素反応から統計的に示すことができた。

(2) 視細胞 NCX モデル, NCKX モデル, NaK モデルとして熱力学的制約を満たすモデルを構築

視細胞におけるエネルギー消費を評価するためには、細胞膜を通過するイオンの移動を、可能な限り定量的にモデル化する必要がある。特に、ATPの消費は、Na⁺/K⁺ポンプとカルシウムポンプが主要な消費機構であるため、Na⁺, K⁺, Ca²⁺ およびこれらのイオンと共役して輸送される Cl⁻ について、濃度の恒常性を維持できるモデルを構築する必要がある。本研究では、イオン輸送機構として、イオンチャネルについては、光刺激に応答する I_{photo}, I_{Kv}, I_{K(Ca)}}, I_h, I_{Ca}, I_{Cl(Ca)}} を導入し、イオントランスポーターとして I_{NKCC1}, I_{KCC2}, I_{NaK}, I_{NCX}, I_{NCKX}, I_{PMCA} を導入した。

この際、特にトランスポーターについては、ATP消費の観点から、イオン濃度と膜電位に対する依存性について、熱力学的な整合性が取れたモデルが必要になるが、現在までにNaKポンプについてしかそのようなモデルの提案がなされていない。そこで、本研究では、NCXおよびNCKXについて、NaKポンプのモデルを参照することで、熱力学的な整合性が取れたモデルを構築した。

これらのモデルを導入した細胞モデルを構築し、光刺激に対する膜電位の変化が再現されるようにコンダクタンス等を調整することで、イオン濃度の恒常性が維持される細胞モデルを構築することができた。また、細胞膜を通過するイオンフラックスを定量的に評価することができるようになったことで、イオン輸送に関わるATP消費を計算することができるようになった。

(3) 視細胞におけるATP消費モデルを構築

上記、視細胞モデルを用いると、光刺激に反応してNa⁺とCa²⁺が流入するI_{photo}の量に対応して細胞膜を通過するイオンを計算することが可能になり、この中でATPを消費するトランスポーター電流であるI_{NaK}とI_{PMCA}について、それぞれ3個のNa⁺と2個のK⁺の交換にATPが1分子使われることと、1個のCa²⁺の輸送にATPが1分子使われることがわかっているので、膜輸送に関わるATP消費を計算することが可能になった。

次にATPを消費している機構が、光信号をI_{photo}電流の振幅に変換する光電位変換機構であり、この中では、視物質のリン酸化、消費されるcGMPの生成に使われるGTPの生成過程で消費されるATPの量を評価することとした。

これらの消費系の構築により、特にERGの評価で用いられる短い刺激時間の光信号に対する応答におけるATP消費量を見積もることができるようになった。ただし、この結果は、今後、細胞全体や網膜全体で消費されるATP量、あるいは酸素量の実験結果との比較を行い、網膜全体のエネルギー消費データとの整合性を確認していく必要がある。

(4) ERG生成モデルを構築

本研究で構築した視細胞内の光電位変換機構モデルおよび視細胞の電気生理学的モデルを用いることで、光刺激に対して、視細胞の細胞膜を流れるイオン電流を定量的に再現することが可能になった。モデルには、詳細な分子機構のモデルが含まれているため、反応に関わる遺伝子の変異と対応する酵素の反応速度の変化がわかれば、視細胞の活動がどのような影響を受けるかを評価することができる。あるいは、よく知られてい

る視物質の前駆物質であるビタミン A の不足により、杆体の光刺激に対する反応がどのように変化して夜盲症を発症するか、という因果関係を定量的に解析することもできる。

眼疾患の検査では、直接的に網膜の状態を画像として評価できる網膜断層検査が、形態的な病変の検査としては一般的であるが、遺伝的な要因による疾患等では機能的な検査である網膜電図(ERG)が用いられる。本研究で構築した詳細なモデルを用いることにより、ERGの波形のうち、視細胞由来とされるa波について、視細胞の電気生理学的機能に関連する遺伝子疾患によってどのような変化が生じるかを解析することができる。

そこで、本研究では、視細胞の細胞膜を流れる電流について、視細胞の外節、細胞体および軸索終末のどこに、どのイオンチャネル、トランスポーターがあるかを調べ、それぞれの位置に電流を配置することで、細胞外電流を計算するモデルを構築した。現在のところ、双極細胞に起因するとされるb波、RPEに起因するとされるc波などの再現性は低いですが、a波については、双極細胞等の他の細胞の活動を抑制した実験結果をよく再現するERG生成モデルを構築することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yuttamol Muangkram, Megumi Honda, Akira Amano, Yukiko Himeno, Akinori Noma	4. 巻 19
2. 論文標題 Exploring the role of fatigue-related metabolite activity during high-intensity exercise using a simplified whole-body mathematical model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Informatics in Medicine Unlocked	6. 最初と最後の頁 100355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imu.2020.100355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsumoto K, Ashihara T, Naito N, Shimamoto T, Amano A, Kurata Y, Kurachi Y.	4. 巻 17;10(1)
2. 論文標題 Specific decreasing of Na ⁺ channel expression on the lateral membrane of cardiomyocytes causes fatal arrhythmias in Brugada syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 19964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76681-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Umehara S, Tan X, Okamoto Y, Ono K, Noma A, Amano A, Himeno Y.	4. 巻 20(12)
2. 論文標題 Mechanisms Underlying Spontaneous Action Potential Generation Induced by Catecholamine in Pulmonary Vein Cardiomyocytes: A Simulation Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20122913	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yuttamol Muangkram, Akinori Noma, Akira Amano	4. 巻 68(5)
2. 論文標題 A new myofilament contraction model with ATP consumption for ventricular cell model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 541-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0560-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Y, Ikuta S, Yokota S, Mita J, Oikawa M, Matsushima H, Amano A, Shimonomura K, Seya Y, Koike C	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of critical flicker-fusion frequency measurement methods using a touchscreen-based visual temporal discrimination task in the behaving mouse.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2018.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 姫野友紀子、天野晃、野間昭典	4. 巻 80(2)
2. 論文標題 『心筋細胞フィジオーム理解のための電子教科書“e-Heart”』の生理学教育教材および研究資材としての活用に向けて 第3回 ヒト心室筋細胞 (HuVEC) モデルのCa ²⁺ 動態と 遅延後脱分極 (DAD) の発生	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生理学雑誌	6. 最初と最後の頁 26-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 姫野友紀子、天野晃、野間昭典	4. 巻 80(3)
2. 論文標題 『心筋細胞フィジオーム理解のための電子教科書“e-Heart”』の生理学教育教材および研究資材としての活用に向けて 第4回ヒト心室細胞(HuVEC)モデルのCa ²⁺ 誘発Ca ²⁺ 放出 (CICR)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生理学雑誌	6. 最初と最後の頁 58-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 姫野友紀子、天野晃、野間昭典	4. 巻 80(4)
2. 論文標題 『心筋細胞フィジオーム理解のための電子教科書“e-Heart”』の生理学教育教材および研究資材としての活用に向けて 第5回ヒト心室細胞(HuVEC)モデルの刺激頻度依存性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生理学雑誌	6. 最初と最後の頁 85-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 姫野友紀子, 天野 晃, 野間 昭典	4. 巻 80(1)
2. 論文標題 『心筋細胞フィジオーム理解のための電子教科書“e-Heart”』の生理学教育教材および研究資料としての活用に向けて 第2回 ヒト心室筋細胞 (HuVEC) モデルを用いた 早期後脱分極 (EAD) の再現	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生理学雑誌	6. 最初と最後の頁 3-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeda A, Himeno Y, Ikebuchi M, Noma A, Amano A	4. 巻 1
2. 論文標題 Regulation of the glucose supply from capillary to tissue examined by developing a capillary model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0538-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 姫野友紀子, 天野晃, 野間昭典	4. 巻 79(4)
2. 論文標題 『心筋細胞フィジオーム理解のための電子教科書“e-Heart”』の生理学教育教材および研究資料としての活用に向けて第1回 Visual Studio を用いた包括的ヒト心室筋細胞モデルの実行	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本生理学雑誌	6. 最初と最後の頁 64-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuttamol Muangkram, Akinori Noma, Akira Amano	4. 巻 1
2. 論文標題 A new myofilament contraction model with ATP consumption for ventricular cell model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0560-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計71件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 姫野友紀子、糀谷泰彦、豊田太、張芸馨、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 個々のiPS細胞由来心筋細胞の多様な電気活動を再現する数理モデルを導くパラメータ最適化手法
3. 学会等名 心電学関連春季大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸田昂大、實近明莉、天野晃
2. 発表標題 左心室の等容期における筋節長変化が循環動態に与える影響
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村遼太郎、横井雅子、國枝義敏、上原哲太郎、天野晃
2. 発表標題 生体機能シミュレーションプログラム自動生成システムにおける計算可能な漸化式添え字割り当てアルゴリズム
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木祐太郎、横井雅子、國枝義敏、上原哲太郎、天野晃
2. 発表標題 ヤコビ行列を用いた細胞モデル機能要素間相互関係の可視化
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本玲桂、清川祥太郎、姫野友紀子、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞モデルにおけるEADの発生、持続、伝搬メカニズム
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野晃、ベルネッガーニコラス、福田有里子
2. 発表標題 肺-活動筋統合モデルを用いた肺機能と運動時血中物質濃度の関係解析
3. 学会等名 公益社団法人 計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原亮介、小山滉貴、姫野友紀子、天野晃
2. 発表標題 心室筋細胞数理モデルにおける刺激周期, 刺激強度, Naチャンネル阻害率, 活動電位持続 時間に対する細胞内Na ⁺ 濃度決定メカニズム
3. 学会等名 第113回近畿生理学談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野間昭典、姫野友紀子、糺谷泰彦、豊田太、幸田茂也、天野晃
2. 発表標題 心筋細胞活動電位数理モデルを実験膜電位記録に合わせる自動パラメータ最適化
3. 学会等名 第113回近畿生理学談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西優奈、佐下橋杏実、佐藤里奈、小林千夏、姫野友紀子、天野晃
2. 発表標題 E-4031によるhERGチャネル阻害効果の数理モデル化
3. 学会等名 第113回近畿生理学談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuttamol Muangkram, Junpei Takita, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題 Goldman-Hodgkin-Katz式を用いたイオン輸送を考慮した視細胞外節・内節数理モデル
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原亮介、小山滉貴、姫野友紀子、天野晃
2. 発表標題 心室筋細胞数理モデルにおける刺激周期，刺激強度，Naチャネル阻害率，活動電位持続時間に対する細胞内イオン濃度決定メカニズム
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 國政佑斗, 田原太貴, 西塚大貴, 谷口淳一, 姫野友紀子, 天野晃
2. 発表標題 A mathematical model of solutes and water transport in proximal tubule
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姫野友紀子, 梶谷泰彦, 豊田太, 張芸馨, 幸田茂也, 野間昭典, 天野晃
2. 発表標題 Estimation of ionic channel conductance by applying parameter optimization to various action potential configurations of human iPS cell-derived cardiomyocytes
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐下橋杏美, 中西優奈, 佐藤里奈, 小林千夏, 姫野友紀子, 天野晃
2. 発表標題 Pharmacokinetics/Pharmacodynamics modeling of the effect of E-4031 on cardiac action potentials in guinea pig
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 張芸馨, 姫野友紀子, 豊田太, 野間昭典, 天野晃
2. 発表標題 発現系で同定したキネティクスに基づく3つのタイプの洞房結節ペースメーカー細胞カルシウムチャネル数理モデルの構築
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川上智久, 中西優奈, 姫野友紀子, 野間昭典, 天野晃
2. 発表標題 刺激頻度依存性を再現するIKrチャネル阻害数理モデルの開発
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸田昂大, 天野晃
2. 発表標題 等容性弛緩期における筋節長変化の有無が循環動態に与える影響
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木祐太郎, 天野晃, 國枝義敏
2. 発表標題 形式的に記述された細胞モデルのヤコビ行列を用いたパラメタ間の相互関係の解析
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島本貴生, 津元国親, 倉田康孝, 天野晃
2. 発表標題 ヒト心室組織内における早期後脱分極応答が心室性不整脈をトリガーする
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸田昂大, 加藤詩朗, 天野晃
2. 発表標題 クロスブリッジ結合解離速度が収縮末期圧容積曲線に与える影響
3. 学会等名 SCI '19
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤詩朗, 天野晃
2. 発表標題 心筋収縮モデルと血管モデルを用いた左心室圧容積関係の数理的特性解析
3. 学会等名 近畿地区生体医工学会分野ジョイント研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuttamol Muangkram, Akira Amano
2. 発表標題 A mathematical model and skeletal muscle fatigue.
3. 学会等名 LE2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤詩朗, 岸田昂大, 天野晃
2. 発表標題 等時刻左心室圧容積関係の線形性に関する解析
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木祐太郎, 國枝義敏, 天野晃
2. 発表標題 形式的に記述された細胞モデルに対するヤコビ行列生成システムと平衡点解析への応用
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西塚大貴、谷口淳一、野間昭典、天野晃、姫野友紀子
2. 発表標題 近位尿細管における再吸収数理モデルの構築
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田原太貴、野間昭典、天野晃、姫野友紀子、谷口淳一
2. 発表標題 尿細管上皮細胞モデル開発による物質輸送メカニズムの解析
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuttamol Muangkram, Akira Amano
2. 発表標題 Mathematical model of metabolic fatigue during intense exercise
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丹羽彩夏、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 単一心筋細胞モデルを使った心周期モデルの開発
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川敦博、野間昭典、天野晃、姫野友紀子
2. 発表標題 心筋収縮力の生理学的調節機転の数理モデル構築
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清川祥大朗、氏原美玲、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞モデルで再現した連続EAD発生とそのエネルギー代謝
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤詩朗、岸田昂大、天野晃
2. 発表標題 左心室における駆出期等時刻圧容積勾配の変化
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 姫野友紀子、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 生理学教育への“e-Heart”教材の活用～立命館大学における実践～
3. 学会等名 第112回近畿生理学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真帆, 奥村和生, 川上智久, 佐藤里奈, 姫野友紀子, 天野晃
2. 発表標題 類似活動電位波形を生成する心室筋細胞モデルイオンチャネルコンダクタンスの組み合わせ
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤詩朗, 岸田昂大, 實近明莉, 天野晃
2. 発表標題 駆出期左心室エラストランスの時間変化
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西塚大貴, 谷口淳一, 野間昭典, 天野晃, 姫野友紀子, 田原太貴
2. 発表標題 近位尿管における再吸収数理モデルの構築と定量的解析
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島本貴生, 津元国親, 倉田康孝, 天野晃
2. 発表標題 心筋細胞における早期後脱分極応答の協調的発生が致死性不整脈をトリガーする: シミュレーション研究
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶谷泰彦, 幸田茂也, 姫野友紀子, 牧山武, 山本雄大, ウリヤンハイ イミン, 吉永大介, 柏麻美, 天野晃, 野間昭典, 木村剛
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞のシミュレーションモデル開発によるペースメーカー機転の多重メカニズム解析
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 姫野友紀子, 岡本洋介, 梶谷恭彦, 尾野恭一, 野間昭典, 天野晃
2. 発表標題 コンピュータシミュレーションを用いた不整脈の病態解析
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirohiko Kohjitani, Shigeya Koda, Yukiko Himeno, Takeru Makiyama, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Takeshi Kimura, Akinori Noma, Akira Amano.
2. 発表標題 Cell-specific Mathematical Modeling of hiPSC-CMs and Its Potential for Prediction of Drug Testing.
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高延さゆり, 前川紗希, 姫野友紀子, 野間昭典, 天野晃
2. 発表標題 吸引電極法を用いて計測された実験データから本来の心臓の活動電位を推定する方法
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村久美子, 西岡昂彦, 加藤詩朗, 天野晃
2. 発表標題 心臓リング形状モデルを用いた心筋組織および心筋細胞残留応力とエネルギー代謝の関係解析
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤詩朗, 田村久美子, 天野晃
2. 発表標題 心室筋張力速度関係が左心室壁内応力分布に与える影響
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本真帆, 千種彩友美, 姫野友紀子, 天野晃
2. 発表標題 心筋活動電位波形を用いる薬物作用推定システムの精度向上
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多恵実, 光澤茂信, 天野晃
2. 発表標題 糖新生を考慮したトレーサー実験の再現を目指した全身代謝モデルの構築
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶谷 泰彦、幸田 茂也、姫野 友紀子、牧山 武、木村 剛、野間 昭典、天野 晃
2. 発表標題 ヒトiPS由来分化心筋の数理モデルを用いた細胞特異的な活動電位波形の再現とIKr 電流遮断シミュレーションによる反応性の検討
3. 学会等名 第38回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会・第33回心電情報処理ワークショップ・第28回体表微小電位研究会・第15回心電図伝送システム研究会合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirohiko Kohjitani , Shigeya Koda, Yukiko Himeno , Takeru Makiyama , Yimin Wuriyanghai , Yuta Yamamoto , Takeshi Kimura , Akinori Noma , Akira Amano.
2. 発表標題 Cell-specific Precise Computer Simulation of hiPSC-CMs Revealed Two Opposite APD Reaction in IKr Blocking Test.
3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirohiko Kohjitani, Shigeya Kouda, Yukiko Himeno, Takeru Makiyama, Fumika Yokoi, Sayako Hirose, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Minoru Horie, Takeshi Kimura, Akinori Noma, Akira Amano.
2. 発表標題 Significance of cell-specific precise computer simulation using new mathematical models of human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocyte in drug testing.
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2018 (ESC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丹羽彩夏、姫野友紀子、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞モデルと循環モデルの新たな連成計算法の実現
3. 学会等名 第111回近畿生理学談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清川祥大朗、山本菜月、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞列モデルにおける再分極伝播のシミュレーション
3. 学会等名 第111回近畿生理学談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幸田茂也、梶谷泰彦、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞から記録した活動電位の数理モデルパラメータ最適化
3. 学会等名 第111回近畿生理学談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiro Kato, Kumiko Tamura, Akira Amano
2. 発表標題 Effect of Myocyte Mechanical Properties on Transmural Distribution of Stress and Energy Consumption
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maho Yamamoto, Kazuki Okumura, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題 Drug Effect Estimation System that Uses Cardiac Action Potential Waveforms
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yixin Zhang, Yukiko Himeno, Futoshi Toyoda, Akira Amano, Akinori Noma
2. 発表標題 Evaluating the Role of Individual Types of Ca ²⁺ Channels in the Sinoatrial Node Pacemaker Cell Model
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiki Nishizuka, Junichi Taniguchi, Akinori Noma, Yukiko Himeno, Akira Amano
2. 発表標題 Quantitative analysis of epithelial transport in proximal tubule with mathematical model
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shotaro Kiyokawa, Natsuki Yamamoto, Akinori Noma, Akira Amano
2. 発表標題 Propagation of repolarization induced in a cell array of human ventricular cell models
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sayaka Niwa, Yukiko Himeno, Akinori Noma, Akira Amano
2. 発表標題 A Mathematical Model of Cardiac Cycle Driven by the Human Ventricular Cell Model
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西塚大貴、前田陽俊、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 経上皮細胞イオン輸送の数学的モデル構築
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多恵実、光澤茂信、天野晃
2. 発表標題 糖新生を考慮したトレーサー実験からの代謝関連物質出現・消失速度の計算
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清川祥大朗、ムアンクラン ユッタモル、氏原美玲、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ヒト心筋細胞モデルで再現した連続EAD発生時のATP感受性K ⁺ 電流活性化)
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高延さゆり、姫野友紀子、野間昭典、天野晃、前川紗希、渡辺理紗、山本真帆
2. 発表標題 拍動を続ける心臓から活動電位を記録する吸引電極法
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井神友紀、西山真吾、竹田有加里、天野晃
2. 発表標題 一次元網膜神経回路モデルを用いた暗順応網膜電図波計の再現
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村久美子、西岡昂彦、天野晃
2. 発表標題 心臓リング形状モデルを用いた組織細胞残留応力とエネルギー代謝の関係解析
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幸田茂也、梶谷泰彦、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞活動電位のイオン機序シミュレーション解析
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丹羽彩夏、ムアンカラン ユッタモル、清川祥大朗、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 細胞モデルとラプラス心臓モデルでのATP消費の比較
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 姫野友紀子、梅原象平、尾野恭一、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 ラット肺静脈心筋におけるノルアドレナリン誘発自動能の数値モデル構築
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清川祥大朗、野間昭典、天野 晃
2. 発表標題 ヒト心筋細胞モデルで再現したATP 感受性K 電流活性化による連続EAD発生の停止
3. 学会等名 第110回近畿生理学談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池淵昌幸、姫野友紀子、野間昭典、天野 晃
2. 発表標題 微小循環モデルを用いた慢性リンパ浮腫状態及び弾性着衣による治療効果の再現
3. 学会等名 第110回近畿生理学談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 姫野友紀子、梅原象平、尾野恭一、野間昭典、天野晃
2. 発表標題 肺静脈心筋細胞モデルの自動能発生メカニズムの解析
3. 学会等名 第110回近畿生理学談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野間昭典、姫野友紀子、天野 晃
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞モデルの心筋生理学教材への応用
3. 学会等名 第110回近畿生理学談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko Himeno, Shohei Umehara, Kyoichi Ono, Akinori Noma, Akira Amano
2. 発表標題 Noradrenaline-induced automaticity in pulmonary vein cardiomyocyte
3. 学会等名 Cardiac Physiome (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 天野晃
2. 発表標題 膜イオン輸送モデルを統合した心室筋細胞モデルと臓器モデルへの応用
3. 学会等名 蛋白研セミナー：膜イオン輸送の学際研究ー計算科学から医学までー
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 姫野友紀子、天野晃、野間昭典、松浦博、柳(石原)圭子、株式会社知能情報システム、Trevor Powell	4. 発行年 2019年
2. 出版社 丸善雄松堂株式会社	5. 総ページ数 123
3. 書名 心機能フィジオーム理解のための電子教科書 “e-Heart”	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------