

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26400441

研究課題名(和文) 筋肉の自励振動：心筋拍動のメカニズムに関する新しい視点

研究課題名(英文) Auto-oscillation of striated muscle: a new insight into the mechanism of beating of heart muscle

研究代表者

佐藤 勝彦 (Sato, Katsuhiko)

北海道大学・電子科学研究所・准教授

研究者番号：90513622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：通常、筋肉は筋肉内のカルシウム濃度に依って収縮と弛緩の2状態をとるが、その中間のカルシウム濃度に設定すると、収縮と弛緩を自発的に繰り返す自励振動を示す。この現象は横紋筋(骨格筋、心筋)であれば種によらず一般に起こる現象であり、心筋の拍動のメカニズムとも関係すると考えられている。近年我々は筋肉内のアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの収縮時の距離の変化に注目し(格子間隔仮説)、この自励振動を説明することに成功した。本研究ではこのモデルを筋原繊維のバンドルやシートのレベルまで拡張し、格子間隔仮説の妥当性を検証した。また現象に対応する位相方程式を網羅的に調べ、新しい振動パターンを発見した。

研究成果の概要(英文)：At an intermediate activation level, striated muscle shows auto-oscillation (spontaneous oscillatory contraction). This phenomenon is worth investigating, because this phenomenon is considered to be closely related to beating of heart muscle and have a common mechanism with it. In the previous works, we have focused on change in distance between actin and myosin filaments during contraction and succeeded in reproducing this auto-oscillation at both sarcomere and myofibril levels. In this work, we extended these models to the tissue level by connecting the myofibril models on their lateral sides. With this we not only reproduced oscillation patterns appearing in the bundle of myofibrils and but also predicted oscillation patterns that have not been observed yet. Besides, by investigating a phase model that describes the dynamics of oscillation in myofibril, we found a new oscillation patterns in which the oscillation of phase differences is locally unstable but globally attractive.

研究分野：ソフトマター物理学、生物物理学

キーワード：筋肉 自励振動 結合振動子 心筋 格子間隔仮説

## 1. 研究開始当初の背景

通常、筋肉は筋肉内のカルシウム濃度に依存して収縮と弛緩の2状態をとる(カルシウム濃度が高ければ収縮し、低ければ弛緩する)。その中間の値にカルシウム濃度を設定すると、筋肉は収縮と弛緩を自動的に繰り返し、ある自励振動を示すことが知られている(spontaneous oscillatory contraction)。この振動はカルシウム濃度以外の何かが収縮弛緩の状態遷移に関与していることを意味する。筋肉の自励振動は横紋筋(心筋、骨格筋)であれば動物の種によらず一般的に起こることから、その起源は横紋筋に内在する一般的な性質によるものであることが示唆されている。この現象は40年ほど前に発見されているが、そのメカニズムは未だ明らかにされていない。

近年、我々は筋肉の収縮時のアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの距離(格子間隔)の変化に注目し、筋肉の自励振動を筋肉の最小単位であるサルコメアで再現することに成功した(格子間隔仮説)。そのモデルを筋原線維のレベルまで拡張し、実験で現れるいろいろな筋原線維上のパターンを数値的に再現することに成功した。しかしながらその格子間隔仮説はまだ仮説の段階であり、多くの検証を必要としている。

## 2. 研究の目的

(1) 我々の提案した「格子間隔仮説」は筋肉の構造や特徴を考慮したもっともらしいものであるが、いろいろな角度からの検証を必要とする。本研究では理論的な検証を行う。先行研究で提案された筋原線維モデルをシート状やバンドル状のものに拡張して、より筋肉の構造に近づけ、その時に現れる振動パターンを実験の実験のパターンと比較することによって格子間隔仮説の妥当性を検証する。

(2) 先行研究で提案された筋原線維モデルは、振動子が連結されたものとみると、新しいタイプの結合振動子のシステムになっていることがわかっている(局所的には attractive で、大域的には repulsive な相互作用をする振動子(「局所大域結合振動子」))。局所大域結合振動子は数理的な面からもそれほど調べられていない。局所大域結合振動子を位相方程式を用いて網羅的に調べる。

## 3. 研究の方法

(1) 筋原線維モデルを拡張して筋原線維がバンドルになっているものやシート状になっている状態を数理モデルで表す。そのモデルで現れる振動パターンを実験のそれと比較することによって、格子間隔仮説が妥当で

あるかを検証する。また、実験では観測されていない新しいパターンを発見する。

(2) 局所大域結合振動子を表す位相方程式のあるクラスに限定して、その範囲内でそのモデルで現れる振動子パターンを全検索する。このモデルでは局所的には attractive であり、大域的には repulsive な拮抗する相互作用があるために、いろいろな振動パターンが出ることを期待される。また局所大域結合は力を起因として振動しているシステムに現れる典型的な相互作用であり、この全検索によって得られた振動パターンは力をベースにして振動しているシステムを理解するうえで大きく役に立つことが期待される。

## 4. 研究成果

(1) 筋原線維モデルを並列化し、筋原線維の側面で弾性的に結合させ、実際の筋肉の構造により近づけるために筋原線維のバンドル化やシート化を行った(以下「バンドル化モデル」と呼ぶことにする)。そのモデルの数値シミュレーションを行い、そこに現れる振動パターンを調べた。実際の実験では束になった筋原線維の上を自励振動の波(トラベリングウェーブ)が伝わるが、そのトラベリングウェーブの位相は隣り合う筋原線維の間でずれており、斜めの位相差で走ることがわかっている。我々が構築したバンドル化モデルでも同様に隣り合う筋原線維間で位相差のあるトラベリングウェーブが定常状態で存在することが明らかとなった。このことより、実験で観測される斜めに位相がずれたトラベリングウェーブは筋原線維間の弾性的結合から生まれているものであることが指摘され、またさらに我々が提案した「格子間隔仮説」の妥当性も間接的ではあるが、示されたことになる。バンドル化モデルは実験ではまだ観測されていない振動パターンとその実験条件も予言しており、これらが実験で検証されれば、より高い精度で筋肉の自励振動のメカニズムの本質が明らかとなることになる。さらなる研究が期待される。

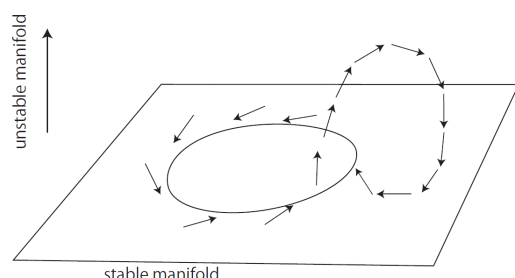
(2) 我々のモデルは実際の筋肉の構造を考慮して作られているために、筋肉内のカルシウム濃度の変化も取り込むことができる。この性質を用いて筋肉の自励振動と心筋の拍動との関係を調べた。

実際の心筋ではカルシウム濃度が変化し、拍動の速度がコントロールされているが、そのカルシウム濃度は収縮と弛緩の中間にほぼ設定されており、その中間の値を変動することによって実際の拍動は実現している。この拍動に、筋肉の自励振動がどのように関与するのかを、数理モデルでのカルシウム濃度の量に相当するパラメーターを時間的に変化させ、実際の心筋の拍動と比較することによって調べた。この研究は現在(2017年

3月)もなお進行中であるが、現時点の結果では、拍動はSPOCの仕組みを用いて実現されている部分が大いにあるという見解に至っている。具体的には、拍動が遅い時は平均のカルシウム濃度を低い状態に保っておき、カルシウム濃度の変化によって収縮と弛緩(拍動)を実現するが、速い拍動の時には平均のカルシウム濃度の値を上げることによって、心筋がSPOC状態の時に示す収縮弛緩の周期が現れ(SPOCの周期は通常の拍動の周期より短い)その性質を用いて安定に速い速度の拍動を実現しているというシナリオが得られている。この見解はSPOCを表現しうるモデルを用いて、さらに筋繊維内のカルシウム濃度を変化させることによってはじめて得られた見解であり、またこのシナリオが実験的に検証されたのなら、SPOCが心筋の拍動のメカニズムの一端を担っているということがほぼ確実となり、教科書を書き換えるほどの大きな見解となる。

(3)「研究の目的」の(2)でも述べたように、我々の提案した筋原線維モデルでの振動状態は局所大域結合振動子とみることができる。この局所大域結合の相互作用は筋肉の振動だけではなく、分子モーターなどによるアクティブな収縮力によっておこる振動であれば一般的に現れる相互作用であり、生物現象で現れるアクティブな力による自励振動を解釈する上できわめて重要なテーマである。これまでの先行研究では局所的な結合をしている振動子や大域的な結合をしている振動子はよく調べられているが、大域結合振動子は系統的には調べられていなかった。そこで本研究では筋原線維モデルを縮約して得られる位相方程式を一般化し、その局所大域結合振動子の位相のダイナミクスを表す位相方程式を系統的に調べた。

その位相方程式は相互作用項に含まれるパラメーターの値を変化させると、ありとあらゆる分岐現象を示し、分岐現象の教科書に現れる分岐現象のほとんどを示すほどであった。この方程式は数多くの振動パターンを示す。その中でも特に特徴的なものは位相差が振動する振動パターンであり、その中でも特徴的なものは局所的には不安定であるが、大域的には安定(attractive)である位相差の振動である。この振動解は我々が知る限り初めての発見であり、アクティブ力によって振動が起こるシステムの一つの特徴的な解であると考えられるため、今後多くの研究がなされることが期待される。



局所的に不安定で大域的に安定な振動解の位相空間での軌道の模式図

(4) アクチン・ミオシンが持つ収縮力は筋肉の器官で最も典型的に現れるが、その収縮力はすべての真核細胞が持つ基本的な能力であり、特に多細胞生物の形態形成で重要な役割を果たしていることが知られている。筋肉の自励振動の研究で培ったアクチン・ミオシンの収縮力の役割を上皮細胞の配置換えの現象に適用し、上皮細胞の集団運動の仕組みを考案した。またその仮説をハエの性器の回転運動の系で実験的に検証した。この研究は多細胞生物の形態形成のメカニズムの本質の一つにつながる研究であり、筋肉の自励振動で培ったアクチン・ミオシンの収縮力の見解が大きく活かされた研究となっている。

#### 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5件)

(1) Koutaro Nakagome, Katsuhiko Sato, Seine A. Shintani, Shin'ichi Ishiwata, Model simulation of the SPOC wave in a bundle of striated myofibrils, *Biophysics and Physicobiology* Vol. 13 (2016) p. 217-226. 査読あり  
DOI:10.2142/biophysico.13.0\_217

(2) Sato, K., Hiraiwa, T., Maekawa, E., Isomura, A., Shibata, T. and Kuranaga, E., Left-right asymmetric cell intercalation drives directional collective cell movement in epithelial morphogenesis, *Nat Commun.* 6, 10074 (2015). 査読あり  
DOI: 10.1038/ncomms10074

(3) Katsuhiko Sato and Shin-ichiro Shima, Various oscillation patterns in phase models with locally attractive and globally repulsive couplings, *Phys. Rev. E* 92, 042922 (2015). 査読あり  
DOI: 10.1103/PhysRevE.92.042922

(4) Sato, K., Hiraiwa, T. and Shibata, T., Cell Chirality Induces Collective Cell Migration in Epithelial Sheets, *Phys Rev Lett.* 115, 188102 (2015). 査読あり  
DOI: 10.1103/PhysRevLett.115.188102

(5) 石渡信一, 佐藤勝彦 : 「心筋収縮系にみる自励振動現象 SPOC」, 日本物理学会誌 第70巻7号「交流」査読あり

[学会発表](計6件)

(1) 佐藤勝彦, 平岩徹也, 柴田達夫, 「上皮細胞の集団運動」, 日本応用数理学会 2015

年度年会 (annual2015)、金沢大学角間キャンパス (石川県・金沢市) 2015 年 9 月 11 日

( 2 ) K. Sato, "Why does shear banding behave like first-order phase transitions? Derivation of a potential from a mechanical constitutive model," International Conference CoMFoS15, Kyushu University, Nishijin Plaza (Fukuoka-ken, Fukuoka-shi), 2015-11-17.

( 3 ) 佐藤勝彦、「上皮細胞の集団運動」基生研研究会「物理学は生物現象の謎を解けるか」、基礎生物学研究所 (NIBB) (愛知県・岡崎市) 2016 年 1 月 5 日

( 4 ) 佐藤勝彦、島伸一郎、「局所大域結合振動子に現れる振動パターン」、日本物理学会 第 71 回年次大会(2016 年)、東北学院大学 (泉キャンパス) (宮城県・仙台市) 2016 年 3 月 19 日

( 5 ) 佐藤勝彦、「上皮細胞の集団運動」、第 35 回エアロ・アクアバイオメカニズム学会、北海道大学 函館キャンパス (北海道・函館市) 2016 年 9 月 20 日

( 6 ) Katsuhiko Sato, "Left-right asymmetric cell intercalation drives directional collective cell movement in epithelial morphogenesis", Current and Future Perspectives in Active Matter, The University of Tokyo (Tokyo, Bunkyo-ku), 2016-10-29.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤勝彦 (SATO, Katsuhiko)  
北海道大学・電子科学研究所・准教授  
研究者番号：90513622

### (2) 連携研究者

蔵本由紀 (KURAMOTO, Yoshiki)  
京都大学・理学部・名誉教授  
研究者番号：40037247

石渡信一 (ISHIWATA, Shin'ichi)  
早稲田大学・理工学術院・名誉教授  
研究者番号：10130866

### (3) 研究協力者

島伸一郎 (SHIMA, Shin-ichiro)  
兵庫県立大学大学院・シミュレーション学研究科

中込攻太郎 (NAKAGOME, Koutaro)  
早稲田大学大学院・先進理工学研究科