

特集 ■ 人・社会のモデル化の最前線

医学・生理学的心臓モデル



天野 晃

Amano Akira

立命館大学

1. はじめに

海の中で発生したと考えられている細胞は、細胞の外側の環境が海水に近い状態を維持しなければ生存できない。この環境維持機構の中で最も重要なものが血液の循環機構であり、血液循環を駆動する臓器が心臓である。動いている心臓が停止すると、個体は即座に死に至るため、古くから、生理学、医学の分野では心臓に関する研究が盛んに行われてきた。

生命科学の発展の歴史は、生体に関する観測精度の発展の歴史でもある。顕微鏡等の観測装置を持たない時代には、目視で確認できる対象である全身に関する運動、血液の循環、臓器や骨格等の形状が研究され、初期の医学へとつながっていった。その後、顕微鏡の発明により組織や細胞の形状や動きが観測できるようになり、細胞の機能に関する知見が大幅に増えた。現在では、観測技術の発達により、詳細な分子や遺伝子に関する知見が大量に蓄積されるようになり、生体を構成しているタンパク質とそのタンパク質に対応する遺伝子に関する網羅的な探索やそれらの機能の同定、タンパク質間のインタラクションの解明などが生命科学の中心的課題になっている。

このような計測情報の中で、細胞の電気的な活動を扱う電気生理学のデータは、計測情報が定量的であることや、定量モデルを使った解析を使わない限り明確な説明ができない現象が多いなどの理由から、比較的早い時期から数式で記述された定量モデルの構築が模索されてきた。特に電気的な活動性が顕著な神経細胞と心筋細胞に関する研究がもっとも進んでいる。

従来、生命科学分野では、前述のように、現象を詳細に計測し、その現象を理解する、還元論的な方向に研究が進んできたが、問題を分解しても全体の仕組みはわからないという反省から、近年、逆向きに既知の知見を統合することで、生命現象をシステムとして理解しようと

する研究が、特に学会などの提言として提唱されることが増えている [1]。日本でも、学会の基礎医学分科会等において、生命をシステムとして理解する重要性が強く指摘されており、提言に沿った研究プロジェクトも進められている [2][3]。

このような観点から、細胞の定量モデルを用いて、組織や臓器の挙動をシミュレートする研究が徐々に増えつつあり、特に心臓に関しては、心筋細胞の電気生理学モデルに関する生理学的な現象の解析や、細胞モデルに基づいて臓器全体の挙動をシミュレートする研究が進んでいる。

心臓は、心房、心室などの構造、心臓に酸素と栄養を供給する冠状動脈、右心房付近に存在し周期的な電気パルスを発生するペースメーカー細胞から構成される洞房結節、心筋細胞に収縮開始刺激を伝える刺激伝導系などで構成される。また、心房と心室の心筋細胞は、発生する活動電位波形がやや異なり、さらに、心室内壁部と外壁部の心室筋細胞の性質もやや異なることが知られている。

心臓全体の電気的活動は、古くから心電図として計測されており、特に医学では、簡便に計測できる方法として幅広く検査や診断に用いられている。心電図からは、遺伝的あるいは薬等の副作用として不整脈が起りやすい状態であることなどが診断可能であるが、あくまで統計的に、心電図波形と病気との相関がわかっているだけであり、相関を詳細に説明できる原理的な仕組みはまだ詳細には明らかにされていない。

一方心臓全体の運動は、超音波画像診断法や、磁気的な標識を用いて組織の運動を画像化する MRI tagging 手法 [4] などの手法を用いて計測可能であり、左心室は心軸を回転中心とする回転運動を起こしていることが知られている。心尖部における回転方向と心臓の上部に相当する心基部における回転方向は逆であり、全体として雑巾を絞るような運動になっていることが確認

されている。心臓のシミュレーションにおいては、上記のような細胞の活動、心臓全体の電氣的活動、さらに三次元的な運動を再現することが課題となっている。

2. 心臓の電気現象のモデル化

細胞の電氣的活動を定量的に再現する研究は、1952年のHodgkin と Huxley の研究 [5] によって始まった。このモデルは神経細胞のモデルであり、当時の計測技術で計測が可能であったイカの神経軸索における興奮性を再現したモデルである。Hodgkin と Huxley は、この研究によって1962年にノーベル賞を受賞している。心臓を構成する細胞は、神経の次にモデル化が研究された細胞であり、1962年にNobleらにより発表された、心臓の中の電氣的興奮を伝える繊維であるプルキンエ線維を構成する細胞のモデル [6] に始まり、Rudy らによる細胞膜上の主要なイオンチャネルをモデル化したモデル [7] により、現代的なモデルが構築されるようになった。その後、細胞内のカルシウム貯蔵器官である筋小胞体のモデル化 [8] や、細胞内エネルギー物質であるATPの産生を行うミトコンドリアや、ATPのバッファとして機能するクレアチン等の細胞内エネルギー産生消費のモデル化 [9][10] が進められ (図1)、現在までに20種類以上のモデルが提案されている。さらに、当初はモルモットやマウス等の哺乳類の動物実験結果を用いた小型哺乳類のモデルが中心であったが、近年はヒトの実験データを用いたヒトモデル [11] へと発展してきている。また、細胞の種類も心室筋細胞に留まらず、ペースメーカー細胞 [12]、心房細胞 [13] などに発展している。

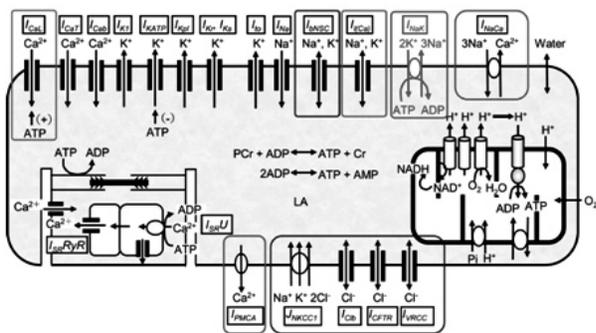


図1 詳細な心筋細胞モデルの構成要素 [10]
(Takeuchi 2006 [10] Fig.1 から引用)
* 口絵にカラー版掲載

このようなモデルを構築する第一義的な意味は、様々な動物実験結果をより正確に再現できるモデルを作ること、実際の細胞の仕組みを知りたいという、科学的な原理の解明を目指すものである。一方で、精度が

ある程度向上したモデルを利用して、アプリケーションに応用するという面も期待されるようになってきている。

3. 心臓の力学的現象のモデル化

心臓はペースメーカー細胞で生じる電氣的な刺激をトリガとして、心臓全体に電氣的興奮が広がるが、心臓の最終的な機能は全身に血液を拍出するポンプ機能であり、そのためには、電氣的な現象が機械的な現象につながる機構の解明が重要である。心筋では、電氣的興奮により細胞内にカルシウム濃度の急上昇が生じることが知られており、カルシウム濃度が上昇すると、細胞内にあるアクチンとミオシンと呼ばれる繊維が収縮力を発生しながらスライドすることで、細胞に収縮力と短縮が生じることがわかっている。このような機構のモデルとして、Negroni らが提案したモデル [14] が有名であり、比較的簡易なモデルでありながら基本的な性質をよく再現することから、細胞の電氣的なモデルに導入され、電氣的現象と機械的現象の両方を再現するモデルがいくつか提案されている [9]。

一方、心臓の機械・力学的な構造に着目すると、心筋細胞は、心壁内の部位によりその繊維方向が異なることが知られており [15]、これを細胞配列と呼ぶ。心筋組織はシート状の構造を持つことが知られており、シートとシートの間は結合組織により緩く結合されている。このため、心筋組織の電氣伝導特性と力学的特性は異方性を有し、更に強い非線形特性を持つことが知られている。

詳細な細胞モデルに基づいた生物学的な解析に用いることができる心臓の拍動モデルの研究は、オークランド大の Hunter らの研究が始まりであると考えられ、現在でももっとも進んだモデルのひとつである [16]。このモデルでは、心臓の形状、細胞の繊維方向、力学的特性、電氣的現象など多くのモデルが統合されているが、モデルの規模が非常に大きく、計算コストが大きいことが特徴でもある。また、国内では、東京大学の久田らにより、心筋組織の非常に詳細な力学的特性を導入した心臓拍動シミュレーションモデルが研究されている [17] (図2)。いずれのモデルについても、計算規模は非常に大きく、しかしながら、心臓の運動を忠実に再現するまでには至っていないのが現状である。特に計算コストの問題は重要であり、心臓モデルを用いて生物学的な解析、特に様々な外乱に対する反応を網羅的に解析するような手法を取ろうとすると、パラメータの組み合わせ爆発を起こす上に、個々のパラメータセットに対する計算コストも極端に大きいという点が問題になっている。

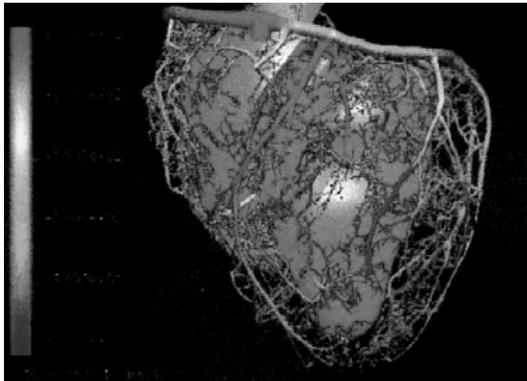


図 2 詳細な左心室拍動モデルの例 [16]
(Smith 2006 [16] Fig.6 より引用)
*口絵にカラー版掲載

心臓のシミュレーションでは、心臓の運動を再現するという視点以外に、循環系のポンプとしての機能を評価するという生理学的な視点も重要であり、1回の拍動で血液の駆出に使われるエネルギーと、心臓が消費するエネルギーのバランス等の解析が可能なモデルも有益である。本グループでは、左心室短軸断面を想定したリング状のモデルを使用し、大動脈以降の全身血管の負荷や、心臓に電氣的興奮が伝わる速度等によって、左心室のポンプ機能やエネルギー効率がどのように変化するかを評価している [18]。

4. 心臓モデルの応用

4.1 心筋細胞電気生理学モデルを用いた薬物作用の推定

Davies らは、ヒトに関して、薬物誘発性致死性不整脈で問題となる遅延整流性カリウムチャンネル (IKr チャンネル) に関して、薬物による催不整脈性の評価が可能な修正を追加した詳細な心筋細胞モデルとしてよく用いられている Hund と Rudy らのモデル [19] を用いて、53 種類の薬物に対して、モデルがどの程度動物実験に近い現象を再現するかを評価している [20]。Hund らのモデルには 18 種類のイオン輸送系が含まれるが、この実験では、培養細胞を用いた安価な計測方法として、IKr のみを対象とした実験で影響を計測している。さらに、心筋細胞に対して薬物を作用させ、細胞膜活動電位の時間変化がどのように変化するかを計測している。イオンチャンネルに与える影響の計測結果を用いて、細胞モデルに同様の影響を与えた場合について、どの程度細胞膜電位の時間変化が再現できるかを評価し、この評価法で、どの程度薬物誘発性不整脈の発生危険度を評価できるかを解析している。この論文における解析結果では、薬物は IKr にのみ作用を与えるとして、催不整脈性の解析を行っているが、心筋細胞は多数のイオン輸送系の相互作用で機能しているので、IKr の

薬物作用を用いただけでは、必ずしも不整脈性の評価に十分ではないという結果が得られている。しかしながら、50% 程度の薬物に関しては、比較的再現性が高かったとしている。

同様に、創薬や医療応用に細胞モデルを利用しようという動きは徐々に増えており、世界的にも、NIH のプロジェクト、EU の Virtual Physiological Human プロジェクト、ドイツの Virtual Liver Project 等、ここ数年で世界的に多くの大規模プロジェクトが立ち上がっている。我々のグループでは、薬物作用が未知の化合物に対して、心臓から得られる活動電位波形が、薬物によりどのように変化するかを見ることで、複数のイオンチャンネルに対する薬物作用を推定するシステムを開発している [21]。このシステムでは、5つのイオンチャンネルを対象に、各チャンネルの阻害率を変化させた場合に生成される細胞膜電位変化を、細胞モデルから計算し、動物実験から得られた細胞膜電位変化をもっとも良く再現する阻害率の組み合わせを、薬物によるイオンチャンネルの阻害率として推定している。この問題は、パラメータ空間からの最適解の探索問題であるので、パラメータ空間の解析を行うことが可能であり、イオンチャンネルの阻害パターンによっては、阻害率が正しく推定できないパラメータ空間があること等を明らかにすることができる。この結果は、異なる薬理作用を持つ薬物であっても、よく似た副作用を示す可能生があることを示唆している。

4.2 不整脈現象の解析

不整脈には色々な種類が存在するが、その中でも致死性の不整脈である心室細動の発生、持続メカニズムは医学的にも非常に重要性が高い。不整脈は、心室あるいは心房において、正常でない電氣的興奮が突然発生する仕組みと、発生した不整な興奮が止まることなく心臓全体に広がり続ける機構の2つが同時に生じた場合に致死性を持つ。生理学的には、両者ともまだはっきりとした原因は明らかにされていないが、前者に関しては、単一の細胞レベルで、電氣的興奮が発生したあと興奮が収まる前や後にさらに自発的な興奮が発生する EAD, DAD と呼ばれる現象が知られており、これが不整脈のトリガのひとつであると考えられている。このような現象に関しても、細胞モデルを用いた再現が試みられており、病態解明へのアプローチのひとつとなっている。

後者に関しては、心室における興奮が一種の巡回現象を生じ、安定した興奮波が巡回し続けることで致死性の不整脈が起こることが動物実験等でも観測されるようになってきている。このような問題に対しては、大規模な

数値計算による解析が有効であり、簡易心室筋細胞モデルを用いた心臓全体の興奮シミュレーションから、非常に詳細な細胞モデルを用いた興奮まで、多くの研究が行われている [22]。また、これらの研究は、体外式除細動器 (AED) や、埋め込み型除細動器の電圧波形の最適化等へも応用されている。

5. おわりに

生命科学の中でも、特に医学との関係が深い心臓に関しては、古くから様々な工学的アプローチが行われてきた。現在は、大きな計算パワーを用いた解析が重要になってきており、多くの解析的成果が期待されるようになってきている。しかしながら、この分野は、分野特有の用語や概念が多く、他分野との学際的な研究が進みにくい分野でもある。今後は、学際分野の研究者が育ち、計算機を駆使できる循環器研究者が育つことを期待している。

参考文献

- [1] Peter Hunter, Peter Robbins, Denis Noble: The IUPS human physiome project, *Eur J Physiol*, 445, pp.1-9 (2002)
- [2] 総合科学技術会議, 「日本の展望—学術からの提言 2010 基礎医学分野の展望」(2010)
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-h-2-5.pdf>
- [3] 文部科学省リーディングプロジェクト「細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト」
http://togodb.biosciencedbc.jp/togodb/show/lsdb_project/42
- [4] L. Axel, L Dougherty: MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization, *Radiology*, Vol 171, pp.841-845 (1989)
- [5] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J Physiol*. 1952 August 28; 117 (4), pp.500-544
- [6] Noble D.: A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potential, *J Physiol.*, 160, pp.317-352 (1962)
- [7] Luo CH, Rudy Y.: A model of the ventricular cardiac action potential, depolarization, repolarization and their interaction, *Circ. Res.*, 68, pp.1501-1526 (1991)
- [8] Clancy CE, Rudy Y.: Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia, *Nature* 400, pp.566-569 (1999)
- [9] Matsuoka S, Sarai N, Jo H, Noma A.: Simulation of ATP metabolism in cardiac excitation-contraction coupling, *Prog Biophys Mol Biol.*, Jun-Jul, 85 (2-3), pp.279-99 (2004)
- [10] Takeuchi A, Tatsumi S, Sarai N, Terashima K, Matsuoka S, Noma A.: Ionic mechanisms of cardiac cell swelling induced by blocking Na⁺/K⁺ pump as revealed by experiments and simulation., *J Gen Physiol*. 2006 Nov;128 (5), pp.495-507
- [11] Ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ, Panfilov AV.: A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol*, 286, pp. H1573-H1589, (2004)
- [12] Himeno Y, Toyoda F, Satoh H, Amano A, Cha CY, Matsuura H, Noma A.: Minor contribution of cytosolic Ca²⁺ transients to the pacemaker rhythm in guinea pig sinoatrial node cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, Jan;300 (1), pp.H251-261 (2011)
- [13] Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S.: Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model, *Am J Physiol.*, 275, pp.H301-H321 (1998)
- [14] Negroni JA, Lascano EC.: A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics., *J Mol Cell Cardiol.* May;28 (5), pp.915-929 (1996)
- [15] J. M. HUYGHE, T. ARTS, D. H. VAN CAMPEN, R. S. RENEMAN: Porous medium finite element model of the beating left ventricle, *Am. J. Phys.*, pp.H1256-H1267 (1992)
- [16] N. Smith, P. J. Mulquiney, M. P. Nash, C. P. Bradley, D. Nickerson, P. J. Hunter: Mathematical modelling of the heart: Cell to organ, *Chaos Solitons Fractals*, 12 (2002)
- [17] H. Watanabe, T. Hisada, S. Sugiura, J. Okada, H. Fukunari: Computer Simulation of Blood Flow, Left Ventricular Wall and Their Interrelationship by Fluid-Structure Interaction Finite Element Method, *JSME International Journal, Series C*, Vol. 45, No.4, pp.1003-1012 (2002)
- [18] 高田康弘, 天野晃, 宋仁煥, 陸建銀, 嶋吉隆夫, 石川覚志, 小寺秀俊, 松田哲也: 興奮伝達時間の左心室壁運動に与える影響 --- リング形状左心室モデルによるシミュレーション研究 ---, *生体医工学*, Vol. 46, No. 1, pp.85-92 (2008)
- [19] Hund TJ, Rudy Y.: Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model., *Circulation*. 2004 Nov 16;110 (20), pp.3168-3174 (Epub 2004 Oct 25)
- [20] Mirams GR, Davies MR, Cui Y, Kohl P, Noble D., Application of cardiac electrophysiology simulations to pro-arrhythmic safety testing., *Br J Pharmacol*. 2012 Nov;167 (5), pp.932-945
- [21] Jianyin Lu, Keichi Asakura, Akira Amano, Tetsuya Matsuda.: Fast Drug Action Solving from Cardiac Action Potential by Model Fitting in A Sampled Parameter Space, *Proc. IEEE EMB Conference*, pp.131-134 (2007)
- [22] Natalia Trayanova.: Whole-Heart Modeling : Applications to Cardiac Electrophysiology and Electromechanics, *Circ Res*. 2011;108, pp.113-128

【略歴】

天野 晃 (AMANO Akira)

立命館大学 生命科学部 教授

1993年3月京都大学大学院工学研究科情報工学専攻博士課程修了。同年京都大学工学部助手。1995年広島市立大学助教授。2002年京都大学大学院情報学研究科助教授, 2009年立命館大学生命科学部教授, 現在に到る。生体シミュレーションの研究に従事。IEEE BME, 電子情報通信学会, 生体医工学会会員。