

論文の内容の要旨

論文題目 Mathematical modeling for synchronization of cardiac muscle cells
(心筋細胞の拍動同期現象に関する数理モデル)

氏 名 林 達也

本論文の目的は、心筋細胞の拍動同期に関する数理モデルの構成と、数理モデルを用いて数値実験を行うことである。

心臓の拍動リズムは、自律拍動をする心筋細胞で構成される洞房結節（ペースメーカー領域）から発せられる拍動が心臓全体に伝わることによって生み出される。一定の周期で同期拍動している心筋細胞の集団をひとつひとつの細胞にバラバラにすると、それぞれは勝手な周期で拍動し、周期の揺らぎも不安定である。これらの孤立した心筋細胞が集まり、互いに接触することで同期し、全体として一定の周期で拍動するようになる。心筋細胞の集団において各細胞の拍動が同期する場合、従来は、拍動周期の最も早い細胞がペースメーカー細胞となって他の細胞を引き込むと考えられていた(五島仮説 [1])。しかし、最近の実験によって、たとえ拍動周期が遅い側であっても拍動周期の揺らぎが最も小さい安定な細胞がペースメーカー細胞として働く、という五島仮説とは異なる観測結果が得られた [2]。現在まで、心筋細胞のモデルとしては Kyoto モデルなどイオンチャネル等を精密に調べて組み入れることで膜電位変化を予測する生理学的なモデル [3-5]や蔵本モデルのような結合振動子モデルが主流である [6,7]。

従来の連成振動の心筋細胞のモデルにはなかった、「発火」と「不応期」という同期現象で最も重要な生理学モデルの心筋細胞の特性を取り入れた数理モデルの構成を行う。発火とは、細胞内外のイオンの濃度変化によって生じる電位差の急激な変化のことで、発火が起こることで細胞は拍動する。発火後は不応期という外部からの刺激に応答しない期間がある。また、細胞が発火すると、隣接細胞が不応期にいないければ、隣接細胞の発火を誘発する。まず、本論文の第2章で、最も単純な一定の拍動周期をもつ2細胞について、五島仮説に対応する数理モデルとして、不応期を取り入れた積分発火モデルを構成し、分析する。積分発火モデル [8]は神経細胞の発火モデルとして知られているが、一般に積分発火モデルには不応期は考えられていないので、モデルに不応期を考慮した点が従来にはない新しい点である。結果として、不応期が細胞ごとに異ならない正常な細胞に対しては、必ず早い拍動周期を持つ細胞にもう一方の細胞が引き込まれて同期することが分かり、この場

合、五島仮説は成立する。一方、不応期にバラツキがあるような異常がある細胞については、同期・同調に関する様々な相が生じ、必ずしも五島仮説が成り立たないことを示した。また、実験で見られた「拍動周期は遅いが、より安定した拍動周期の細胞への同期化」は再現できなかった。そこで、第3章では、第2章で議論したモデルを拡張したモデルを構成することで、実験結果にあるより安定な細胞に不安定な細胞が同期する現象を再現するような数理モデルの構成を試みる。第2章では実現できなかった異なる拍動周期の心筋2細胞の同期化による拍動周期の安定化を再現するために、統計力学の基本定理の一つである揺動散逸定理 [9]をもとに、第2章で議論したモデルに確率過程と細胞間相互作用を取り入れた確率微分方程式型の2細胞モデルを構成した。モデルの本質的なことは確率過程と細胞間相互作用が揺動散逸定理で結ばれていることである。このモデルで数値計算を行ったところ、実験的にも例外であった一例を除いて実験結果と数値計算結果がよく合い、拍動周期の遅い細胞に同期化する現象を再現できた。したがって、安定な細胞に同期する現象の理論的根拠が揺動散逸定理であることを示すことができた。第3章での実験と理論の比較結果から、このモデルは *in silico* 実験に耐えうるモデルであると考えられ、第4章では、この2細胞モデルを多細胞モデルへと応用し、心筋細胞の集団効果を調べるための数値実験を行う。2細胞モデルの相互作用を適切に組むことで多細胞モデルへと拡張することができる。まず、細胞数とその配置を変えた場合のシステム全体の揺らぎの変化を調べる。今回は、3種類の配置—放射状型、格子型、直線型—に対して、心筋細胞を1個から20個まで順番に増やしていった場合にシステム全体の揺らぎがどのように変化するかを調べる。結果は、配置にはほとんど関係なく、細胞数が6, 7個と比較的少ない段階でシステム全体の揺らぎが中心極限定理から外れ、通常の独立同分布に従うようなアンサンブルとは異なることがわかった。さらに、より大きな細胞ネットワークとして、格子型の場合に、細胞数を1000個程度まで増やした場合の系の揺らぎについても調べた。結果は、細胞数が増えるにつれて、揺らぎの上がり方が鈍くなることがわかった。次に、基準となる標準的なリズムをもつ単細胞または細胞集団に、4種類、(i)(基準となる細胞よりも)早くて安定、(ii)早くて不安定、(iii)遅くて安定、(iv)遅くて不安定、の細胞を接続した場合のシステム全体の揺らぎの変化を調べる。結果は、たとえ単細胞であっても拍動が安定していれば、相手となる細胞集団は引き込まれて安定な単細胞のリズムに同期することが分かった。ゆえに、モデルから心筋細胞の集団状態の安定化の傾向が再現できた。第5章では、結論と将来の課題について述べる。

参考文献

- [1] Goshima, K. and Tonomura, Y. Synchronized beating of embryonic mouse myocardial cells mediated by FL cells in monolayer culture. *Exp. Cell Res.* 56, 387-392 (1969).
- [2] Kojima, K., Kaneko, T. and Yasuda, K. Role of the community effect of cardiomyocytes in the entrainment and reestablishment of stable beating rhythms.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 351, 209-215 (2006).

[3] Matsuoka, S., Sarai, N., Kuratomi, S., Ono, K. and Noma, A. Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study. Jpn. J. Physiol. 53, 105-123 (2003).

[4] Hodgkin, A. L., and Huxley, A. F. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. Jour. Physiol. 117, 500-544 (1952).

[5] FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. Bull. Math. Biophysics. 17, 257-278 (1955).

[6] Kuramoto, Y. Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence. Springer-Verlag (1984).

[7] Winfree, A. T. The Geometry of Biological Time. Springer-Verlag (2001).

[8] Keener, J. P., Hoppensteadt, F. C., and Rinzel, J. Integrate-and-Fire Models of Nerve Membrane Response to Oscillatory Input. SIAM J. Appl. Math. 41, 503-517 (1981).

[9] Kubo, R. Statistical-Mechanical Theory of Irreversible Processes. I. General Theory and Simple Applications to Magnetic and Conduction Problems. J. Phys. Soc. Jpn. 12, 570-586 (1957).