

興奮波の一方方向性伝播に着目した不整脈の研究

酒向 美帆 (指導教員：郡 宏)

1 研究概要

心房細動は高齢者に多く見られる不整脈の一種である。ここで、心房細動とは、何らかの原因によって心房が部分的に興奮収縮を起こし、本来心臓の動きを制御している電氣的活動の波が正しく伝わらなくなる状態のことをいう。心房細動を発症すると、心房の中の血液が澱むことで血栓ができやすくなるほか、症状が慢性的になると動悸やめまいなどといった症状が起り、脳梗塞・心筋梗塞の原因ともなりうる。

この病気の治療法としてはカテーテルアブレーションや Maze 手術と呼ばれる手術が一般的である。これらは、心房の壁をカテーテルにより焼灼、あるいは迷路状に切開し縫合することで、不整脈の原因となる不規則な電気刺激の流れを遮断する手法である。しかしこの手法は経験則に基づいた部分が大きく、より効果的な術法が求められているほか、発症の明確な原因ははっきりしておらず、再発の危険性も伴う。

心房細動の起こっている心臓内において、心房で電氣的波がループを起していることが知られている。これは、正常な電氣的活動とは別に、何らかの原因により発生した異常な電気信号が心筋細胞の内部を周り続けている状態である。心房細動には様々な原因があると考えられているが、心筋梗塞を発症した後に心房細動を併発する事例が知られている。そこで、本研究では簡単な心臓のモデルを用い、心筋梗塞を模倣した状況を考え、電氣的ループが起こる条件を明らかにすることを目指した。

2 興奮波について

心筋細胞は興奮子によってモデル化することができる。興奮子とは、ある程度大きな電氣的刺激があったときにだけ一過性の強い電気活動を示す性質を持つユニットであり、自身だけでは活動することができない。興奮子が刺激を受け取ったときの電氣的活動を表したのが図 1 である。

興奮子があるしきい値を超えた刺激を受け取ると、絶対不応期 (図 1 赤矢印区間)、相対不応期 (図 1 青矢印区間) を経て、再び興奮可能状態 (図 1 橙矢印区間) に戻る。絶対不応期及び相対不応期の間は刺激を受けてもユニットはほとんど反応しない。

実際の心臓では、洞房結節と呼ばれる心臓内の一部位が振動子の役割を果たし、興奮子である心臓細胞に電気信号を伝えることで、心臓全体を収縮させている。

3 モデル

本研究では、興奮子としてフィッツフュー・南雲方程式を用いている (式 (1), (2))。

$$\frac{\partial U}{\partial t} = U(U - a)(1.0 - U) - V + D\nabla^2 U \quad (1)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{U - bV}{\tau} \quad (2)$$

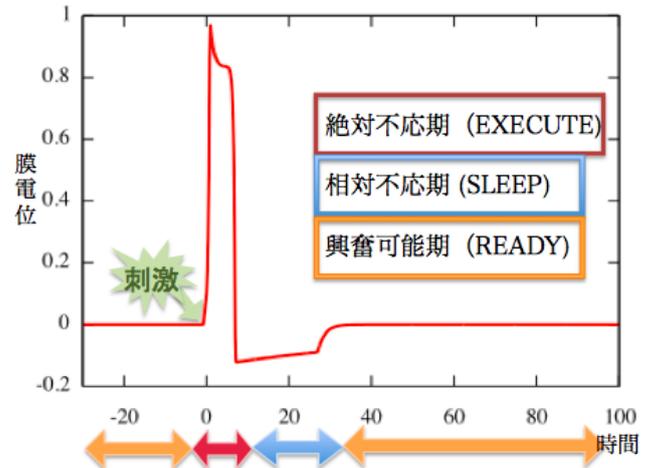


図 1: 興奮子が外部から電氣的刺激を受け発火したときの膜電位の変化 (横: 時間, 縦: 細胞の膜電位)

フィッツフュー・南雲方程式は、心筋細胞や神経細胞などの電氣的活動を微分方程式で表現したものである [1]. 式において、 $U(x, y, t)$ は膜電位、 $V(x, y, t)$ は回復変数を表している。ここで、 a, b, τ はパラメータである。フィッツフュー・南雲方程式は、パラメータによって振動子にもなりうるが、ここでは興奮子となるようパラメータを設定している。シミュレーションの際、(1) 式の拡散項は格子間距離を 1 として離散化している。

4 一方方向性伝播とループの生成

心筋梗塞を起こすと、一部の心筋細胞は電氣的活動がほとんどできなくなると考えられる。そこで本研究では、興奮子集団の一部の電位をある低い U の値に固定する (不応領域と呼ぶ) ことによって、この状況を模倣する。

そのような興奮子媒体内でのループの生成については化学反応系を用いた先行研究がある [2]. この実験研究では、領域の一部を興奮しづらい状況にした。すると、興奮波が一方方向性しか伝播しない領域が現れたため、ループができることが報告された。

一般的に興奮波は、広いほうからせまいほうへは伝わりやすいが、せまいほうから広いほうへは伝わりにくいという性質がある [3]. つまり、媒質内に波を通さない領域を作り、波の通る道に角度をつけることで、波の伝播が一方方向性になることが期待される。ここで、波の流れる領域の角度 θ を十分に大きくとることで、一方方向性伝播が本当に起こることをシミュレーションによって確認できた (図 2)。

前述の微分方程式において、興奮のしやすさを表すパラメータ a と、そのときの波が伝播する臨界角 θ_c の関係は、図 3 のようになった。パラメータ a が大きくなるほどユニットは興奮しにくくなる。 a とともに臨界角 θ_c が小さくなる、つまり、波が流れづらくなるこ

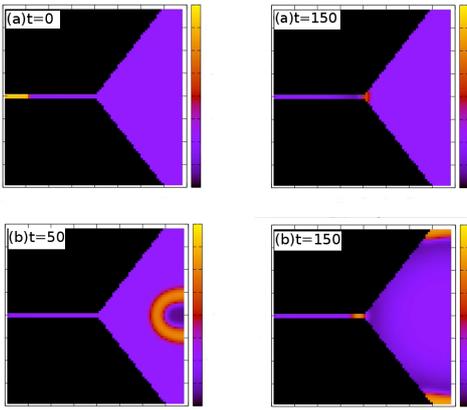


図 2: 興奮子集団内における波の一方方向性伝播の実現. (a) は左から, (b) は右からそれぞれ波を流した様子. 黒色部分は不応領域を表す. このとき, (a) は波が途中で消えてしまうが, (b) は左奥まで波が伝わる. ($a = 0.06, b = 2.0, \tau = 100$)

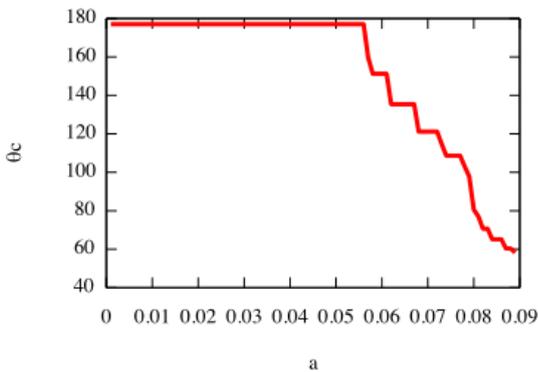


図 3: 臨界角 θ_c のパラメータ a 依存性

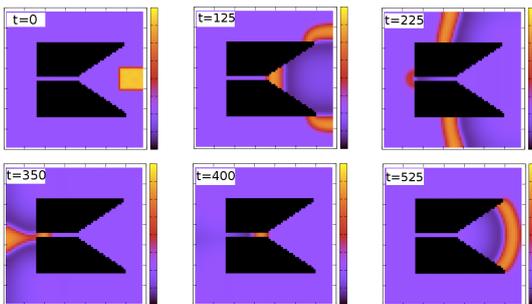


図 4: 興奮波がループする際の時間発展の様子 ($a = 0.06, b = 2.0, \tau = 100$)

とがわかった.

以上のことをふまえ, このモデル内でループを起こすための領域の形状について考察した. 波を一方方向性伝播させるため, 不応領域に異なる角度をつけることが必須となる.

そこで, 向かい合う二つの台形を不応領域として採用したところ, あるパラメータ範囲で, 興奮波のループを生成することができた (図 4). このとき, 二つの不応領域が織り成す角度を片方は θ_c より大きく, もう一方は小さくすることで, 波の一方方向性のループを実現している. 図 4 のモデルでは, $\theta_c \approx 145^\circ$ であるた

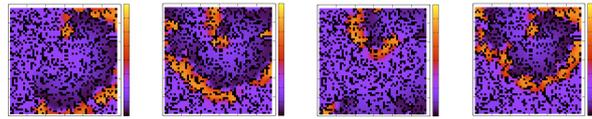


図 5: ランダムに不応領域を設定した系でのループ生成の様子 ($a = 0.02, b = 0.5, \tau = 100$). 不応領域は全体の 30% とした.

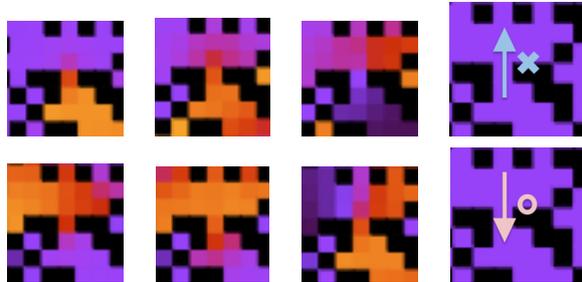


図 6: ランダムに不応領域を設定した系での波の一方方向性伝播の拡大図

め, 左方を 180° , 右方を 70° としたことにより, 右方向にのみ波が流れるようになっている.

次に, 興奮子集団内にランダムに不応領域を設定し, 興奮波の一方方向性伝播及びループの生成が見られるかについて調べた (図 5). 図 5 において, 画像上中央部においてループが生成され, このループのほど近くで波の一方方向性伝播が多数確認できた. そのうちの一つを拡大したものが図 6 である. 図 6 の領域内では, 波が下から上には流れないが, 上から下へは流れる様子が見られた. これらの多数の一方方向性伝播が, 興奮波のループを引き起こしたと考えられる.

5 考察とまとめ

本研究では, フィッツフュー・南雲方程式を用いた興奮子集団において, 集団内に不応領域を導入することで, 興奮波が自発的にループを起こすことを示した. 心房細動が起きている心臓内のある区間でこのループと同じ現象が起こっているとすると, 前述したカテーテルアブレーションや Maze 手術が, 心房細動の治療法として有用であることがいえる. つまり, これらの手術によって波の通り道になっている部分を焼灼, あるいは切開し機能しなくすることで, ループの生成を回避することができると考えられる. よりモデルを発展させ, 心房細動発症の原因や効果的な焼灼の仕方を提案するのが, 今後の展望である.

参考文献

- [1] 郡宏, 森田善久:生物リズムと力学系, 共立出版 (2011)
- [2] Shu-ichi Kinoshita *et al.*, "Mechanism of spiral formation in heterogeneous discretized excitable media", Phys. Rev. E 87, 062815 (2013)
- [3] Ikuko Motoike *et al.*, "Information operations with an excitable field", Phys.Rev. E.59.5354(1999)