興奮波の伝播異常：心筋細胞集団の接続性やヘテロ性の影響について

理学専攻・情報科学コース
酒向美帆

1　はじめに：心房細動とは

心臓は心筋細胞の集団によって構成されており，心筋細胞の電気的活動にそれにともなう収縮運動によって自律的な拍動を繰り返している．しかし，何らかの要因でその規則性が崩れると，様々な心疾患を引き起こすことがある．今回題材とする心房細動は，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気的活動の波が正しく伝わらなくなる状態をいう．ここで，心房細動の起こっている心臓内において，正常な電気的活動とは別に，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でループを起こしていることが知られている．このようなループ現象は，化学反応系においても存在が確認されている．

本研究では，このループ現象が起こる原因が，集団内に不応領域が混在することによる波の一方向性伝達であると考え，心筋細胞と同様の興奮性を示す数理モデルを用いて，様々な観点から解析を行った．

また，心房細動はそのおよそ 9 割が肺静脈付近で起こっている．そこで，肺静脈と心房筋のように差異のある 2 つの領域が入り組んで繋がっているような場合をモデル化し，その危険性について検証を行った．

2　心臓細胞のモデル化

2.1　FitzHugh-Nagumo モデル

心臓のような神経細胞は，細胞膜にあるチャネルやゲートと呼ばれるイオンの通り道によって細胞外と電荷のやり取りを行い，電気的活動を行っている．そこで，細胞自体を電気回路と見なすことによって，この活動を微分方程式で記述することができる [1]．この考えをもとに，心臓のような神経細胞を現象論的に詳細に記述した式としては Hodgkin-Huxley 方程式が有名である．この方程式をさらに 2 変数に簡略化した FitzHugh-南雲方程式（以下 FHN 方程式）が興奮子の簡易なモデルとして広く使われている．

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

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

式中において，$U(x,y,t)$ 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 はパラメータであり，$D\nabla^2 U$ は外部からの相互作用である．Hodgkin-Huxley 方程式と FHN 方程式のそれぞれのモデルの活動電位を見ると，図 1 のとおり，興奮子の発火という根本的な性質は失われていないことが分かる．そこで本研究では，興奮子としてこの FHN 方程式モデルを用いる．

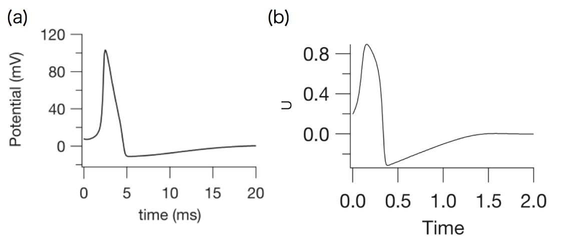

図 1: (a)Hodgkin-Huxley 方程式モデル，(b)FHN 方程式モデルの活動電位．Hodgkin-Huxley 方程式の発火する性質が，FHN 方程式でも現れていることが分かる．[1] より引用．

2.2　位相モデル

興奮子を表す微分方程式として，本研究では FHN 方程式に加え位相方程式を用いる（式 3）．

$$\frac{d\phi_i}{dt} = a + \cos\phi_i + D(f(\phi_{i+1} - \phi_i) + f(\phi_{i-1} - \phi_i)). \qquad (3)$$

ただし，

$$f(x) = \sin(x + \alpha) - \sin\alpha \qquad (4)$$

とする．ここで，$|a| < 1$ であり，a, α はパラメータである．位相方程式には FHN 方程式にある抑制因子が存在しないため，連続で興奮することが可能である．

3　波の一方向性伝達

化学反応系による実験とそれに基づく数値計算から，興奮波のループ現象には波の一方向性伝達の性質が深く関わっていることが推察されている [2]．そこで本研究では，波の一方向性伝達の性質がどのような場合に起こるのかについて調べた．Fast らによると，波は曲率が大きいほど伝達速度が下がり，ある閾値以上で伝わらなくなることが知られている [3]．これは，曲率があがるほど少数から多数へ波を伝達する状況が生まれ，伝達が困難になるためと考えられる．このことから，図 2 のように，一つの根から枝分かれするように伸びていくような，1:k 構造を持つケイリーツリーモデルを用いて，集団の広狭を表現し，解析を行った．

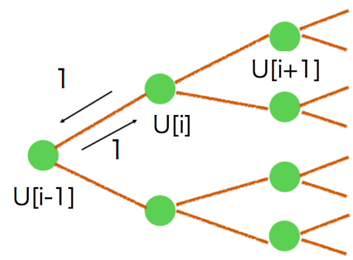

図 2: ケイリーツリー・ネットワークの構造．左の素子が親，右の素子が子の関係となっている．図は 3-ケイリーツリーを表す．

このネットワークは各階層の状態を同一と仮定すると，相互作用に非対称な重みがついた一次元のネットワークに帰着することができる．拡散項は，親 1 つに

対し子供の数は $k-1$ つなので，そのぶんだけの重みがつく．これにより，さらに問題を簡単化できる．このとき，反応項を $f(U_i)$ として表すと，i 層目にある素子の膜電位 U_i の発展方程式は (5) 式のように表すことができる．なお，次数 k，結合係数 D はパラメータである．また，U_{i-1} は自分の親を，U_{i+1} は自分の子を表している．

$$\frac{dU_i}{dt} = f(U_i) + D((k-1)(U_{i+1} - U_i) + (U_{i-1} - U_i)). \quad (5)$$

4 FHN モデルと位相モデルでの波の伝達

ケイリーツリーネットワーク上での FHN 方程式における波の伝達についての先行研究では，ネットワークの次数 k が大きくなるほど波の伝達速度が遅くなり，ある閾値以上の k で波が消滅することをシミュレーションと理論解析で示した [4]．我々はこの先行研究で調べられていなかった k と D のパラメータ平面での相図をまず調べた（図 3(a)）．ここで，方程式は式 (1) の拡散項を式 (5) のように置き換えたものを用いる．初期条件として，親から子へ波を流す場合（順方向）と子から親へ波を流す場合（逆方向）の二通りを考える．順方向の場合は左端の素子のみを，逆方向の場合は右端の素子のみを興奮させる．まず，D が十分小さい場合は，順方向にも逆方向にも波は流れない（領域 I）．D が一定以上の値を持ち，k が十分に小さいときは，波は両方向に流れる（領域 III）．そして，k が大きくなると，波の一方向性伝達を起こす領域が現れる（領域 II+IV）．これは k が大きいために，順方向に波を伝えることができなくなり，波が消滅したことを意味している．

一方，位相方程式で同様の数値計算を行うと図 3(b) のようになった．このとき，位相方程式にのみ見られる特徴としては自己組織的ペースメーカー現象が現れたこと（領域 V），そして FHN 方程式では見られなかった逆走の領域が現れた（領域 IV）．この逆走は，双安定方程式によるモデルでも現れている [5]．

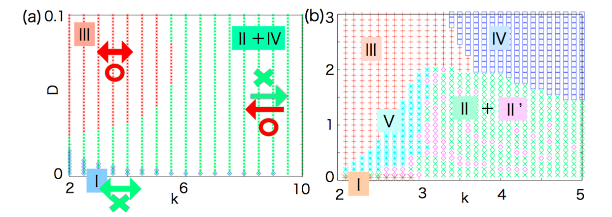

図 3: (a)FHN モデル，(b) 位相モデルでの波の進行可否の k-D 依存性．

5 性質の異なる二つの興奮性媒質の接触面での特異性

心房細動の起源部位として肺静脈付近が多いのは，肺静脈と心房筋との差異性が深く関わっていると考えられる．このような性質の異なる二つの興奮性媒質が接触している状況を模倣するため，FHN 方程式を用いたディリクレ境界条件での通路通過問題について考えた（図 4）．このとき，波の進行可否の h-D_1 依存性は図 5(a) のようになり，h と D の関係は二次関数的になることが分かる．これは，簡単な計算で求められる．また，波が伝わるとき，波形が sin 波で近似できることを利用して，一次元に縮約したモデルで波の伝達可否を調べたものが図 5(b) である．大まかな近似であるが，図 5(a) と比較すると根本的な性質は同じであり，おおよその理解が得られる．

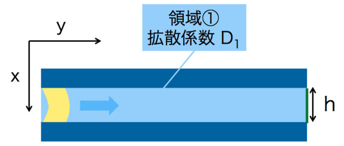

図 4: ディリクレ境界の概要図．

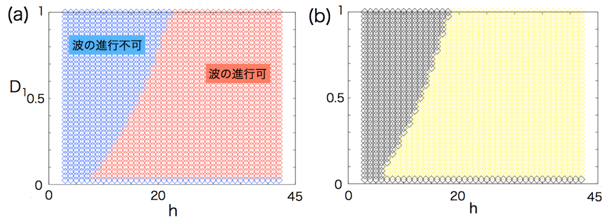

図 5: (a) 波の進行可否の h-D_1 依存性と，(b) 一次元化した解析結果．

6 まとめ

本研究では，心筋細胞と似たふるまいをする数理モデルを用いることで，心房細動の原因である興奮波の一方向性伝達の発生条件や，性質の異なる 2 領域での波の伝達問題に関して詳しく調べた．ケイリーツリーネットワークを用いて領域の広狭を表現したモデルを構築したところ，ネットワークの次数 k が大きくなるほど，せまいところから広いところへ波が伝達しづらくなることをシミュレーションによって確認できた．さらに，FHN 方程式には波の逆走が見られないこと，位相方程式では self-organized pacemaker を初めとした他の方程式では見られない現象があることを確認した．

また，２領域の接触面としてディリクレ境界条件での波の通路通過問題を調べた．その結果，道幅 h が小さくなるほど，また 2 領域の性質が異なっているほど波を伝達しにくいことが分かった．心房細動が肺静脈付近で起こりやすいのは，性質の異なる細胞同士が連結する部位であり，規則正しい流れを妨げやすいためであると考えられる．

参考文献

[1] J.Keener, J.Sneyd, 中垣俊之 [監訳],「数理生理学（上）」，日本評論社，2005．

[2] Kinoshita, Shu-ichi, et al. "Mechanism of spiral formation in heterogeneous discretized excitable media." Physical Review E 87.6 (2013): 062815.

[3] Fast, Vladimir G., and Andr G. Klber. "Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse." Cardiovascular research 33.2 (1997): 258-271.

[4] Kouvaris, Nikos E., et al. "Propagation failure of excitation waves on trees and random networks." EPL (Europhysics Letters) 106.6 (2014): 68001.

[5] Kouvaris, Nikos E., Hiroshi Kori, and Alexander S. Mikhailov. "Traveling and pinned fronts in bistable reaction-diffusion systems on networks." PLoS One 7.9 (2012): e45029.