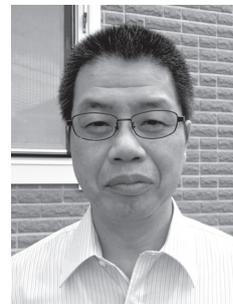


マルチスケール拍動シミュレーション

株式会社UT-Heart研究所, 東京大学大学院新領域創成科学研究科

鷲尾 巧

Takumi WASHIO



1. はじめに

筆者は基礎医学および臨床応用を念頭に、おおよそ20年をかけてマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ「UT-Heart」の開発に携わってきた。本シミュレータは、電気的現象を取り扱う興奮伝搬解析コードと血行動態を含む力学的現象を取り扱う拍動解析コードからなる。筆者自身は、主に拍動解析コードの開発に携わり、これまで外科手術や補助人工心臓挿入後の予測など多様な受託計算も行ってきた。これらの経験を通して、まだ未解明の部分も多いが、筋収縮および弛緩の巧妙なしくみについて多くの方に理解していただき、人工臓器の開発に役立てていただきたいと考えようになった。本稿では、数理モデルの開発を通じて得た分子の協働性が心拍動に及ぼす重要な役割について説明する。

2. 筋収縮の原理

心筋の運動は、電気的な興奮の伝搬により引き起こされる細胞内カルシウムイオン濃度(Ca^{2+})によって制御されている(図1)。分子レベルでは Ca^{2+} がアクチンフィラメント上のトロポニンに結合し、ミオシンとの結合部位を覆っているひも状のトロポミオシンの位置をずらすことにより、ミオシン頭部が結合できるようになることがわかってきている(図1d)。さらに、結合したミオシンのレバーアーム(lever arm)が回転し、アクチンフィラメントを中心部に向かって引っ張る。このミオシンの構造変化はパワーstroke

(power stroke)と呼ばれ、2段階で実行される。2段階目のパワーstrokeの後にアデノシン三リン酸(ATP)の結合によりミオシン頭部が解離し、新たな結合先が探索されることになる。このような原理から Ca^{2+} が大きくなれば、トロポニンに結合するミオシンの数が増加し収縮力が大きくなるので、左室圧(LVP)が上昇することは直感的に理解できる(図1g)。しかし、Force-pCa relationshipとしてよく知られているように収縮力と Ca^{2+} の関係は単純ではなく、収縮力は中間的な Ca^{2+} の前後で急激に0近くから最大値へと変化する。

このような現象は分子の近傍間相互作用から説明でき、図1dに示すように、ひも状のトロポミオシンを介してミオシン頭部の結合および解離が協働的に起こると仮定すれば、数理モデルにより再現できる¹⁾。収縮力の制御面でこのことは大変重要であり、このおかげで Ca^{2+} をそのピーク値の10%程度に落とすだけで、ほぼ完全に心筋を弛緩させることが可能となる。しかし、Force-pCa relationshipは定常状態における収縮力と Ca^{2+} の関係であり、これのみでは収縮力の時間変化を説明できない。心拍動において、正常な拍出能を再現するためには、速やかに収縮力を0近くに下げ、次の拍出前に多くの血液を心室内に充填することが大切となるが、 Ca^{2+} が筋小胞体(sarcoplasmic reticulum)に吸収されるのに時間を要するため、 Ca^{2+} の減少は緩慢である(図1g)。一方で、心室圧は拡張開始前に急激に減少し、心エコーでも確認されるように心臓は速やかに拡張するので、拡張前の収縮力の減少にも何らかの協働性が重要な役割を果たしていると考えられる。

3. 弛緩における協働性のメカニズム

前述の通り、パワーstrokeではレバーアームが回転し、ATP加水分解により生成されたエネルギーの一部がそ

■ 著者連絡先

株式会社UT-Heart研究所

(〒277-0871 千葉県柏市若葉178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト)

E-mail. washio@ut-heart.com

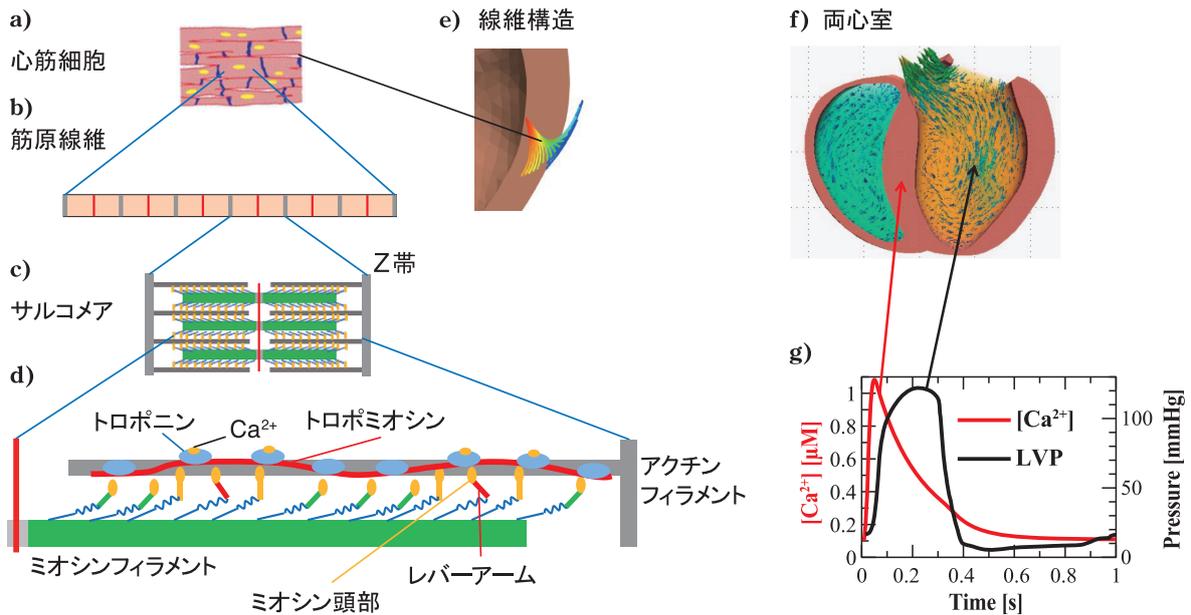


図1 心臓の階層構造(a~d). 線維構造と心室(e, f). Ca^{2+} と左室圧の時間変化(g)
LVP, left ventricular pressure.

の構造変化に利用される。一方で実際に観測されているように、リバースストローク (reverse stroke) と呼ばれる逆の変化も起こり得る²⁾。図2のような単純なバネ定数 k [pN/nm] ($pN = 10^{-12}N, nm = 10^{-9}m$) の線形バネモデルを仮定し、パワーstrokeでは $+h$ [nm], リバースstrokeでは $-h$ [nm] のバネ長の増減が生じるとすると、熱力学の原理 (熱平衡状態での状態密度はボルツマン因子に比例) から、パワーstrokeの平均速度 f とリバースstrokeの平均速度 b の間には、次の関係式 (1) が成立することがわかる。

$$\frac{f(x)}{b(x+h)} = \frac{\exp(-(E_{post} + (k(x+h)^2)/2)/(k_B T))}{\exp(-(E_{pre} + (kx^2)/2)/(k_B T))} = \exp\left(\frac{E_{pre} - E_{post} - kh(x+h/2)}{k_B T}\right) \quad (1)$$

ここで k_B はボルツマン因子, T は絶対温度, E_{pre} および E_{post} はパワーstroke前後のミオシンの内部エネルギーである。さらに f と b の () は、これら遷移速度が遷移前のバネ長の関数であることを示している。式 (1) は、内部エネルギー差 $E_{pre} - E_{post}$ がバネのエネルギー差 $kh(x+h/2)$ を上回れば、パワーstrokeの頻度がリバースstrokeよりも相対的に大きくなり、逆に下回ればリバースstrokeの頻度の方が大きくなることを示している。特に遷移速度の比率は、バネ長 x に対して指数的に急激に変化する

ことがわかる。図2b, cに示すように、収縮初期の血圧が低く負荷が小さな状況では心筋の収縮速度も大きく、フィラメント間の滑りにより結合しているミオシン分子のバネ長の分布は短い方に偏る。この状況ではパワーstroke優位である。血圧の上昇に伴い、負荷が大きくなり収縮速度が減少してくると、バネ長の分布が大きき方に偏ってきて次第にリバースstroke優位の状態になっていく。

最後には同一サルコメア内のミオシン分子間でリバースstrokeが連鎖的に起こり、一気にサルコメア長 (sarcomere length, SL) が増加する。これはリバースstrokeがSLの微増に繋がり、それにより残りのパワーstroke後のミオシン分子のバネ長が増加し、リバースstrokeの平均速度 b が増大するからである。ここでサルコメアとは、ミオシンフィラメントと両側のアクチンフィラメントからなる筋原線維の一構成要素ある (図1b, c)。前述のような原理に基づき、SPOC (spontaneous oscillatory contraction)³⁾ と呼ばれる中間一定値の Ca^{2+} のもとで観察されるサルコメアの自励振動が数理モデルで再現できる⁴⁾。この自励振動では、各サルコメアが規則的にゆっくりとした収縮と速やかな伸長を繰り返す。心拍動は変動する Ca^{2+} により制御されるものであるが、速やかな拡張についてはSPOCと通じるものがある。実際に同じ数理モデルを心拍動に適用してみると、収縮期の終わりにこのようなリバースstrokeの連鎖反応が確認できた⁵⁾。

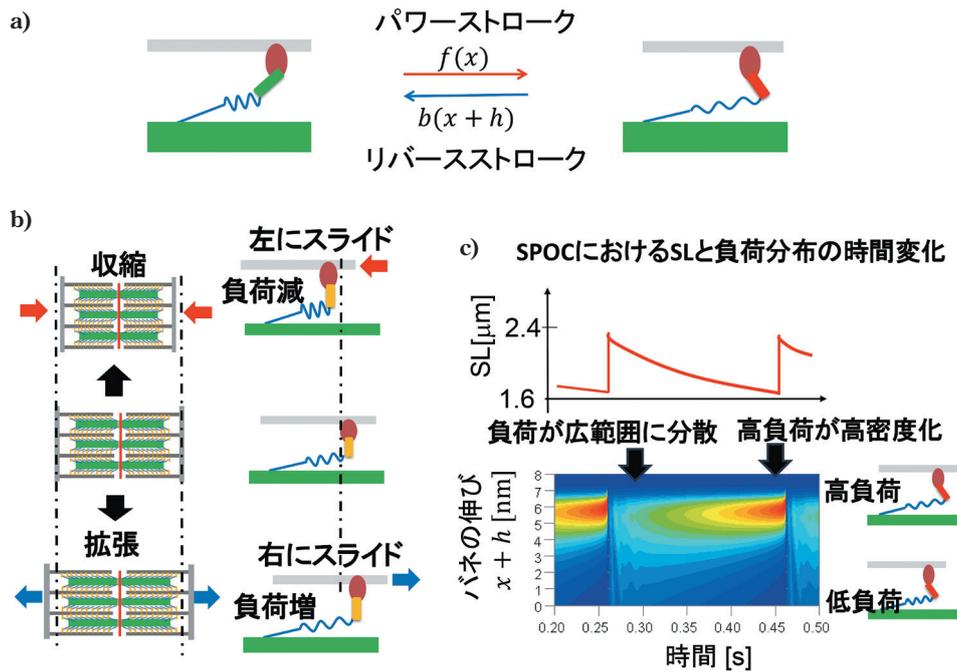


図2 ミオシン分子の負荷とサルコメア運動の関係
SL, sarcomere length; SPOC, spontaneous oscillatory contraction.

4. 線維構造を介してミクロからマクロへ

ここまでは、分子からサルコメアまでのミクロ構造をもとに筋収縮と弛緩の協働的メカニズムを説明してきた。さらに、臓器レベルまで広げようとする心筋線維の走行方向の分布が重要となってくる。心筋細胞内部にまで視点を転じると、線維方向とは筋原線維の走行方向であり、収縮力によりサルコメアが引っ張り合う方向である(図1e, f)。Z帯を介したサルコメア間の引っ張り合いが、介在板を介した細胞間での引っ張り合いとなり、線維方向に沿って互いに引っ張り合う細胞がラプラスの法則に従って、内腔に向かって血液を押し込む。作用反作用の法則から互いに引っ張り合う力は等しくなるので、走行線上の途中でなんらかの不都合が生じると全体の収縮力が落ちてしまう。また、内腔の高压を支えるために全方位的に締め付けることが必要となり、実際に線維方向は周方向に対して、内層から外層にかけおよそ $+60^\circ$ から -60° まで捻じれている(図1e)。基礎医学的には、このような線維構造が心臓の形成初期からどのように構築されていくのかという重要な問題があり、臨床応用面では個々の患者の心拍動を計算機により再現するうえで、与えられた形状に対しその線維構造を予測することが必要となる。

筆者らは、このような問題に取り組む足掛かりとして骨格筋とは異なる心筋特有の接続構造に着目した^{6),7)}。心筋

では細胞が枝分かれして繋がり、局部的には筋原線維の方向が主方向の周りに分散している(図1a)。このような線維方向の分散は、拍動の非効率化に繋がるものであるが、他方でよりよい方向の探索に活用できるという利点がある。実際に拍動シミュレータにおいて、より大きな収縮力が発生した方向へと主方向を変更していくと、初期に -10° から $+10^\circ$ の少しの捻じれを与えるだけで、DTMRI (diffusion tensor MRI) による観測結果とほぼ一致する線維構造に収束することがわかった。さらに、得られた線維の主方向に沿って積分曲線を描いてみると、心尖部の渦巻き構造や外層から内層にかけた貫壁方向への偏りから生じる、ヘリカル構造も現れることが判明した(図3a, b)。現在の臨床応用では、標準的な線維構造を個々の患者にマッピングし、それを初期構造として上記のように収縮力の大きさを利用して最適化した線維構造を適用している。このような最適化により、拍出能も向上し、エネルギー消費や収縮力も均質化されることがわかっている。今後は実験家と協力して、多様な心臓においてこの数理モデルの検証を進めていきたいと考えている。

5. 臓器レベルの同期化はいかに実現され得るか

サルコメアレベルの速やかな弛緩が内部分子の協調性から起こり得ることを示したが、サルコメア単体の自然長は $1.9 \mu\text{m}$ 程度であり、心臓に比べてはるかに小さい。さら

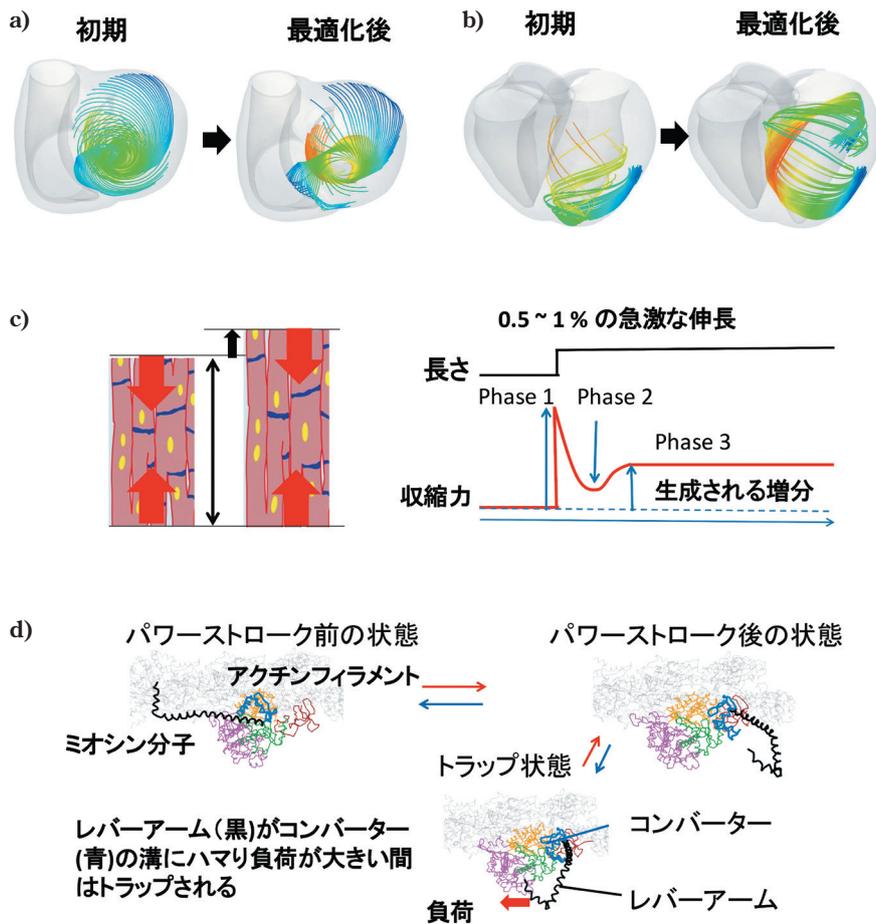


図3 線維構造の最適化 (a, b), ストレッチアクティベーション (c), ミオシン分子のトラップ状態 (d)

に心筋の興奮は同時に冷めるわけではないので、各サルコメアが速やかに弛緩できたとしても、そのタイミングズレがあれば、血圧の降下はゆっくりとなってしまう。現状の心臓シミュレーションでも、臨床よりも血圧の降下が若干遅めになるケースがあり、数理モデルとしてまだ何か欠けていると感じている。その改善の足掛かりとして、筆者はストレッチアクティベーション (stretch activation) という現象に注目している。図3c示すように、等尺性収縮状態にある筋原線維に対し1~2%程度の急激な伸びを与えると、収縮力は瞬時に上昇した後 (Phase 1)、一旦伸長前と同じ大きさになるが (Phase 2)、再び上昇し伸長前よりも10~20%程度大きな値が長時間にわたって持続する (Phase 3)。

筆者らは、パワーストローク後のミオシン分子のバネ長が急激なサルコメア伸長により大きくなった際、ミオシン分子がリバーストロークできないトラップ状態 (図3d) に陥り得ると仮定し、この現象を熱力学に妥当な数理モデルにより、再現できることを示した。さらにこの分子モデ

ルにより、心拍動における収縮と弛緩の同期化にトラップ状態が貢献できることも示した⁸⁾。収縮末期において、早めに弛緩が始まった部位は周りから引っ張られることになり、トラップ状態のミオシンが発生し、さらなる伸長を食い止めるのである。トラップ状態存在の真偽については、実験による確証を待つしかないが、そのためにも数理モデルにさらなる改善を施し、実験結果の再現性の精度を上げてより多くの実験家に関心を持っていただけるようにしていく予定である。

6. 心臓シミュレータの活用と発展に向けて

筆者らが開発した心臓シミュレータ「UT-Heart」では、これまで述べてきたようなミオシン分子のダイナミクスを数理的な平均化を経ず、直接的に拍動に結びつけている。そのため、各有限要素法 (finite element method, FEM) 要素に半サルコメアモデルを埋め込み、ミオシン分子が生成する合力から心筋を駆動し、他方で線維方向の伸び縮みをフィラメント間での滑りに反映することにより、ミクロと

マクロをカップリングしたマルチスケール計算を実行している。これまでに、先天性心疾患の患者に対する外科手術のシミュレーション⁹⁾をはじめ、種々の補助人工心臓のシミュレーションを行ってきた。これらは、いずれも元の心臓に対して何らかの処置を施した直後の心臓を再現したものであり、処置後の力学的負荷の変化による心臓の変化などはまだ考慮していない。今後は、シミュレータの適用範囲を心臓の形成過程まで広げつつ、長期的な術後予測も可能なシミュレータを開発していく予定である。

利益相反の開示

鷺尾 巧：【役員・顧問職】株式会社 UT-Heart 研究所取締役副社長

文 献

- 1) Washio T, Okada JI, Sugiura S, et al: Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-Detailed Cardiac Sarcomere Model. *Cell Mol Bioeng* **5**: 113-26, 2012
- 2) Hwang Y, Washio T, Hisada T, et al: A reverse stroke characterizes the force generation of cardiac myofilaments, leading to an understanding of heart function. *Proc Natl Acad Sci U S A* **118**: e2011659118, 2021
- 3) Okamura N, Ishiwata S: Spontaneous oscillatory contraction of sarcomeres in skeletal myofibrils. *J Muscle Res Cell Motil* **9**: 111-9, 1988
- 4) Washio T, Hisada T, Shintani SA, et al: Analysis of spontaneous oscillations for a three-state power-stroke model. *Phys Rev E* **95**: 022411, 2017
- 5) Yoneda K, Okada JI, Watanabe M, et al: A Multiple Step Active Stiffness Integration Scheme to Couple a Stochastic Cross-Bridge Model and Continuum Mechanics for Uses in Both Basic Research and Clinical Applications of Heart Simulation. *Front Physiol* **12**: 712816, 2021
- 6) Washio T, Yoneda K, Okada J, et al: Ventricular fiber optimization utilizing the branching structure. *Int J Numer Method Biomed Eng* **32**, 2016
- 7) Washio T, Sugiura S, Okada JI, et al: Using Systolic Local Mechanical Load to Predict Fiber Orientation in Ventricles. *Front Physiol* **11**: 467, 2020
- 8) Yoneda K, Kanada R, Okada JI, et al: A thermodynamically consistent monte carlo cross-bridge model with a trapping mechanism reveals the role of stretch activation in heart pumping. *Front Physiol* **13**: 855303, 2022
- 9) Kariya T, Washio T, Okada JI, et al: Personalized Perioperative Multi-scale, Multi-physics Heart Simulation of Double Outlet Right Ventricle. *Ann Biomed Eng* **48**: 1740-50, 2020