



TITLE:

The cross-bridge dynamics during ventricular contraction predicted by coupling the cardiac cell model with a circulation model( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Shim, Eun Bo

---

CITATION:

Shim, Eun Bo. The cross-bridge dynamics during ventricular contraction predicted by coupling the cardiac cell model with a circulation model. 京都大学, 2008, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2008-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/135923>

RIGHT:

氏名	シム 沈	ウン 塚	ボ 輔
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	論 医 博 第 1950 号		
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当		
学位論文題目	The Cross-Bridge Dynamics during Ventricular Contraction Predicted by Coupling the Cardiac Cell Model with a Circulation Model (心筋細胞モデルによる心収縮にともなうクロスブリッジ長変化の解析)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 横 出 正 之	教 授 三 嶋 理 晃	教 授 岩 田 想

### 論 文 内 容 の 要 旨

心筋の収縮性評価は心不全など病態時の心臓ポンプ機能を調べる上で重要である。この収縮性評価は、張力—短縮速度関係、長さ—張力関係、 $Ca^{2+}$ 濃度—張力関係などの測定によっている。しかしながら、このうち張力—短縮速度関係がどのように収縮性に関係するか、生理学的基盤は明らかでない。これを明らかにするために、ヒト心筋収縮の分子メカニズムを数理モデル化した。この収縮モデルは、これまでヒト心筋で報告で示されてきた心筋の発生張力時間経過、長さ—張力関係、 $Ca^{2+}$ 濃度—張力関係を良く再現した。この収縮モデルを文献に見られるヒト心筋細胞モデルに加えた。心臓ポンプ機能を評価するためには、一般に使われている球形心臓と前負荷、後負荷からなる最も簡単なヒト循環モデルを用いた。このモデルでは、心筋の発生張力  $F$  ( $mN/cm^2$ )、筋層の厚さ  $0.8cm$  によって、壁張力  $T$  ( $0.8FmN/cm$ ) が発生するとき、半径  $r$  ( $cm$ ) の心臓に内圧  $P$  ( $10 \times pascal$ )  $= 2T/r$  が発生する (Laplace の法則)。細胞の収縮力は筋節長変化に従って変化するが (長さ—張力関係)、その筋節長は心臓の収縮にともなって変化する ( $2\pi r/N$ ,  $N = \text{number of sarcomere}$ )。即ち、循環モデルにおける心室内圧、動脈血圧、心拍出量などの計算では、細胞収縮モデルと心臓の円周の変化の相互関係を時間を追って逐次計算する必要があった。シミュレーション結果；(1) 循環に関して、ほぼ正常な動脈血圧と駆出率を再現することができた。(2) 収縮モデルは筋細胞に与える機械的負荷を瞬間的に減少する force clamp 実験で記録されている筋細胞の短縮時間経過、即ちクロスブリッジ頭部のアクチンフィラメント上の移動速度を再現することができた。(3) 次に、球形心臓が血液を駆出して、壁を構成する細胞の長さが短縮するとき、筋節長がそれに応じて短縮するが、クロスブリッジ頭部の移動速度がそれより遅く、クロスブリッジの長さが一過性に減少することがシミュレーションから予測された。(4) この関係は、いろいろな実験動物も含めて心臓の大小にかかわらず成立することが示された。(5) 系統的にクロスブリッジの移動速度を変化してシミュレーションすると、移動速度の上昇に応じて心室内圧のピークは増加してある飽和値に達した。クロスブリッジの移動速度 0 では収縮力は抑制され、心内圧変化は殆ど 0 になる。

クロスブリッジ頭部は ATP の加水分解エネルギーを利用して、立体構造変化を惹起し、アクチンフィラメント上を移動し、張力を発生すると考えられているが、心臓の収縮にともなうクロスブリッジ長の減少は、張力の減少をもたらす。一般に、force clamp 実験で測定される筋線維の短縮速度は、ATP 加水分解エネルギー、 $\beta$  刺激による収縮タンパクのリン酸化、 $Ca$  濃度などによって変化するが、数理モデルを使った本研究から、張力—短縮速度関係がどのように収縮性を決定するか、そのメカニズムを説明する有力な作業仮説が得られた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心筋の張力—短縮速度関係は心不全など病態時の心臓ポンプ機能を調べる上で重要であるが、その理論的背景は不明であった。そこで、ヒト心筋収縮の分子メカニズムを数理モデル化し、ヒト心筋細胞モデルに加え、球形心室と前負荷、後負荷からなる簡単なヒト循環モデルを作成した。シミュレーションの結果；(1) ほぼ正常な動脈血圧と心駆出率を再現でき

た。(2) クロスブリッジ頭部が機械的に負荷に応じた速度でアクチンフィラメント上を移動する様子を再現できた。(3) 球形心室が血液を駆出して、壁を構成する細胞の長さが短縮するとき、筋節長がそれに応じて短縮するが、ミオシン頭部の逆方向への移動速度が筋節長短縮より遅く、クロスブリッジの長さが一過性に減少することが新たに予測できた。(4) 系統的にミオシン頭部の移動速度を変化してシミュレーションすると、移動速度の上昇に応じて心室内圧のピークは増加して飽和値に達した。逆にミオシン頭部の移動速度0では収縮力は抑制され、心室内圧変化は殆ど0になった。以上の結果によって、張力—短縮速度関係が心室の収縮性を決定する機序を数学モデルで示すことが出来た。筋線維の短縮速度はATPの加水分解エネルギー、 $\beta$ 刺激による収縮タンパクのリン酸化、Caイオン濃度などによって変化するが、実際の心臓について張力—短縮速度関係を解析すれば、これらの収縮制御機転に関する情報を提供できることが示された。

以上の結果は、心臓機能の評価方法について理論的基盤を与えたものであり、心臓の医学生理学の発展に寄与するところが多い。従って、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成20年1月11日実施の論文内容とそれに関連した研究分野、並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。