

「数理時空間に生体機能を実現する：心筋細胞モデル」

京都大学大学院医学研究科・野間昭典、松岡達、皿井伸明

経済活性化のための研究開発プロジェクト（リーディングプロジェクト）として、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課は「細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト」（平成15～19年度）を立ち上げた。京都大学の異分野融合チーム（医学研究科、薬学研究科、情報学研究科、機械工学研究科）は「異分野融合による分子実態に基づく生物物理学的シミュレータの開発」の研究課題で、これに参加し研究開発に当たっている。我々の研究計画では、以下の三つのテーマを掲げている。

（1）バイオシミュレータシステム構築に関する研究（サブテーマⅠ）

内容：①細胞、組織、臓器シミュレータのシステムアーキテクチャ、②シミュレーションデータベース開発、③オンライン入出力ソフトの設計、④シミュレーションの可視化、⑤実用化システムの設計。

（2）細胞・生体機能構築に関する研究（サブテーマⅡ）

内容：①分子実体にもとづく細胞機能単位のモデル化とモジュール化、②心筋細胞、平滑筋細胞シミュレーション、③膵B細胞シミュレーション、④腎尿細管・小腸・肺胞気道上皮シミュレーションに関する研究

（3）細胞・生体データの収集に関する研究（サブテーマⅢ）

内容：①細胞機能モデルに必要な要件を科学論文に基づいて列挙する。
②シミュレータ開発に不可欠な生物物理学的、分子生物学的、薬学・薬理学的定量的データ収集を行う。③シミュレーションから引き出される仮説を検証するための実験を行う。

この講演では、我々の目指すバイオシミュレータとはいかなるものであるか、心臓のシミュレーションを例に解説し、この新しい方向性について将来的な展望を述べる。

心筋細胞モデル

我々のグループは長年心筋細胞の生理学を研究してきた。その経験を生かして、図1に示すような心筋細胞モデルを作成した（文献1-3）。このモデルは、10種類以上のイオンチャネルを実装することによって細胞膜興奮性を、Na/KポンプやNa/Ca交換系などイオン輸送系を加え細胞内イオン濃度ホメオスタシスを実現している。更に、膜興奮と収縮の連関を再現するために、T管と筋小胞体の機能的結合を加え、細胞内Ca濃度変化が計算できる。これによって、収縮線維の滑り込みによる筋収縮（文献4 収縮モデル）を計算している。

- 細胞膜機能

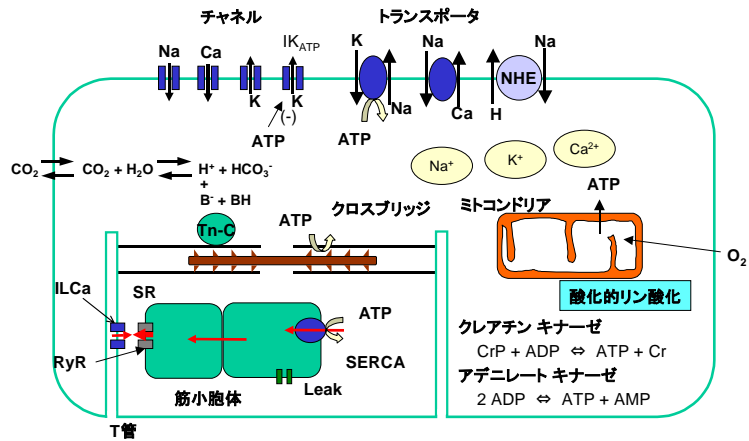
イオンチャネル、トランスポーター

- イオンホメオスタシス

Caバッファ、pH、小胞体、イオン

- 興奮-収縮連関

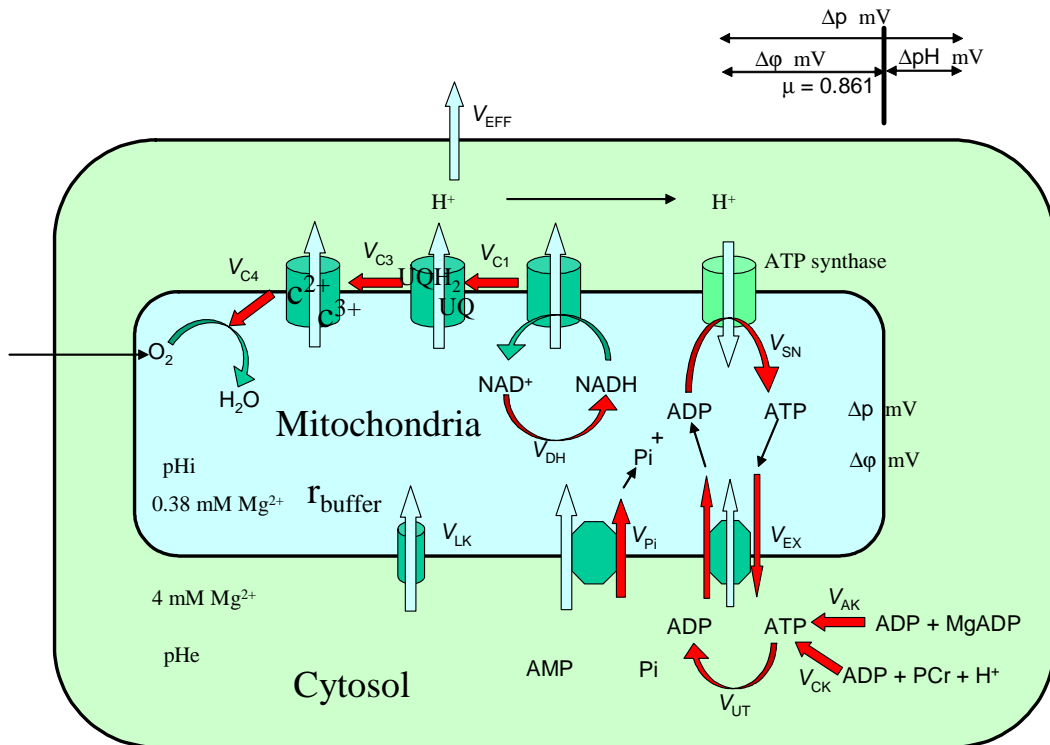
- ミトコンドリア



<主要参考文献>

- DiFrancesco & Noble model 1985
- Myofilaments dynamics: Negróni & Lascano, 1996
- Chemiosmotic theory: P. Mitchel 1961
- Mitochondria Model: Korzeniewski & Zoladz, 2001

エネルギー代謝は心臓の虚血性疾患に関係して、心筋生理学で極めて重要な課題である。そこで、モデルへエネルギー代謝導入の手始めとして、ミトコンドリアモデルを加えた。



このモデルは、K Korzeniewski と Zoladz (2001) (文献5) によって作られたもので、図に示す

ように、酸化的リン酸化の部分をモデル化したものである。コンプレックス I, III, IVにおける電子伝達速度(図中、 V_{DH} , V_{C1} , V_{C3} , V_{C4})を、それぞれのレドックスポテンシャルとプロトン輸送のエネルギーの関数として表し、結果的に、ミトコンドリア内膜を介するプロトン濃度勾配($\Delta\pi H$)と膜電位($\Delta\psi$)を計算している。プロトンの電気化学的エネルギー(Δp)を利用して、ATP synthaseはADPをATPに変換する(V_{SN})。マトリックスと細胞質の物質輸送(ATP/ADP 交換、 V_{EX} , Pi輸送、 V_{Pi})も数式化されており、これによってATP供給が一応計算できる。

一方、ATP消費に関しては、Na/K交換のストイキオメリーとして、 $3Na/2K/1ATP$ が確立しているし、筋小胞体上のCaポンプ(SRECA)については、 $2Ca/1ATP$ の関係が知られている。筋収縮によるATP消費について、現在のところ確実なモデル化は困難であるが、マクロな研究からある程度の見積もりが可能である。もちろん、ATPはこれ以外にも常に消費されているが、マクロな研究から、それらの相対的な比率が実験的に求められているので、概略計算が可能である。実際、モデルに酸素不足を入力すると、まず、クレアチンリン酸バッファーの消費に続いてATPの枯渇が再現できる。更に、ATP濃度減少に応じて、ATP感受性Kチャンネルが開閉し、活動電位は短縮し、最終的に収縮力が著しく消退する。今後更に、TCAサイクルなどを加えることによって、ミトコンドリアモデルを完成してより広範囲な応用を目指す。

心筋の生理学ではこれまで多くの定量的なデータが蓄積されており、数理モデルを作成しやすい。心筋細胞の包括的なモデルができれば、そこで使用されたいろいろな機能要素についてのモデルは他の細胞にも適用できるであろう。特に、今ではタンパクをコードする遺伝子が特定されているので、機能要素について普遍的なモデルを作成できる。この点では機能面でのデータベースと呼べるものが作られるであろう。更に、いろいろな細胞機能シミュレータに適用できる汎用的なシステムが完成すれば、いろいろな細胞機能のダイナミックモデルの開発は加速的に進行すると考えられる。

文献

- 1) Matsuoka et al. Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol* 53:105-123 (2003)
- 2) Sarai et al. Role of individual ionic current systems in the SA node hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol* 53:125-134 (2003)
- 3) Matsuoka et al. Simulation of ATP metabolism in cardiac excitation-contraction coupling. *Prog Biophys Mol Biol* 85:279-299 (2004)
- 4) Negroni JA & Lascano EC A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol* 28:915-929 (1996)
- 5) Korzeniewski B & Zoladz JA. A model of oxidative phosphorylation in mammalian skeletal muscle. *Biophys Chem* 92:17-34 (2001)