

LECTURES

教育講座：心臓ペースメーカー

京都大学大学院・医学研究科・細胞機能制御学

野間 昭典, 皿井 伸明

はじめに

心臓の生理学のように、極めてダイナミックな性質を従来の教科書にある図（ハードコピー）を利用して解説する場合、一般的に学生の理解度は極めて低い。専門家である生理学者は日々生体の動的な機能を目の当たりにし、それによって、生体を理解していることを考えると、学生に動的な機能を直接見せることができればそれに越したことはない。私たちは、最近コンピュータモデルを使用して講義をすることを試みているので、この稿で紹介する。以下では我々が取り組んでいる心筋細胞モデル（Kyoto Model）を実際にコンピュータ上で走らせることから始め、これを動かしながらペースメーカー細胞の働きを解説する。

ダイナミックモデルを使ってみる

コンピュータに搭載されたバーチャル心筋細胞を実感するには、これを動かしてみるのが最も効率的である。このためには、

<http://www.card.med.kyoto-u.ac.jp>

にアクセスし、Kyoto Modelを入手する。現在、Java版、Delphi 7版、Visual Basic 6.0 (VB6.0)版を公開しているが、以下の説明にはVB6.0版を用いる。実行にはMicrosoft Windowsが動作するパソコンが必要である。Mac OSやLinux上では、Java版が動作可能である。まずVB6.0版の実行形式インストーラーcm90.msi (1.36 Mb)をダウンロードする。‘cm90.msi’を実行すれば、C:\Program Files\Kyoto modelに‘cm90.exe’をインストール出来る。‘cm90.exe’を実行すると、図1に示すウィンドウが表示される。左上コ

ーナーにあるコマンドボタン‘Simulate Start’をクリックすると、図1に示すように心室筋細胞シミュレーションが繰り返し計算される。‘Reset’ボタンを押すと、計算を停止できる。

活動電位

グラフは全て横軸が時間を示し、一分画が100 msec、全体（一掃引）で400 msecである。左上のグラフの縦軸は細胞内電位で、細胞の外の電位をゼロとする時、最初約 -87 mVで、50 msecのところで、上向きに変化し、200 msecを過ぎたところで、再び -87 mVへ帰る。この細胞内電位の一連の変化が活動電位と呼ばれている。この活動電位は、電気刺激に対する心室筋細胞の反応を示しているのであるが、これは刺激の強さを変えてみれば納得できる。即ち、画面左のプロトコール、左列Setting欄4行目に‘Stimulus Amp pA’のボックス内には、 -3500 の表示があるが、これは -3500 pAの電流を2.2 msecの間、細胞に与えることを指示している。マイナス電流は細胞内電位をプラス方向に変化させる電流であり、刺激電流の方向を逆転する（例えば2000に変更すると、細胞内電位は下向きに振れる。今、左上コーナーの‘Reset’ボタンを押してプログラムを一時停止し、‘Stimulus Amp pA’の値を例えば、 -1000 に変更し、プログラムを再起動すると、50 msecのところにながら小さな上向きの短い振れが観察されるだけで、活動電位は発生しない。刺激電流の大きさを -2000 pAにすると、刺激が有効である場合と無効である場合が一見ランダムに繰り返される。よく観察すると、 -60 mV付近に閾値があって、これを超えるか超えないかに

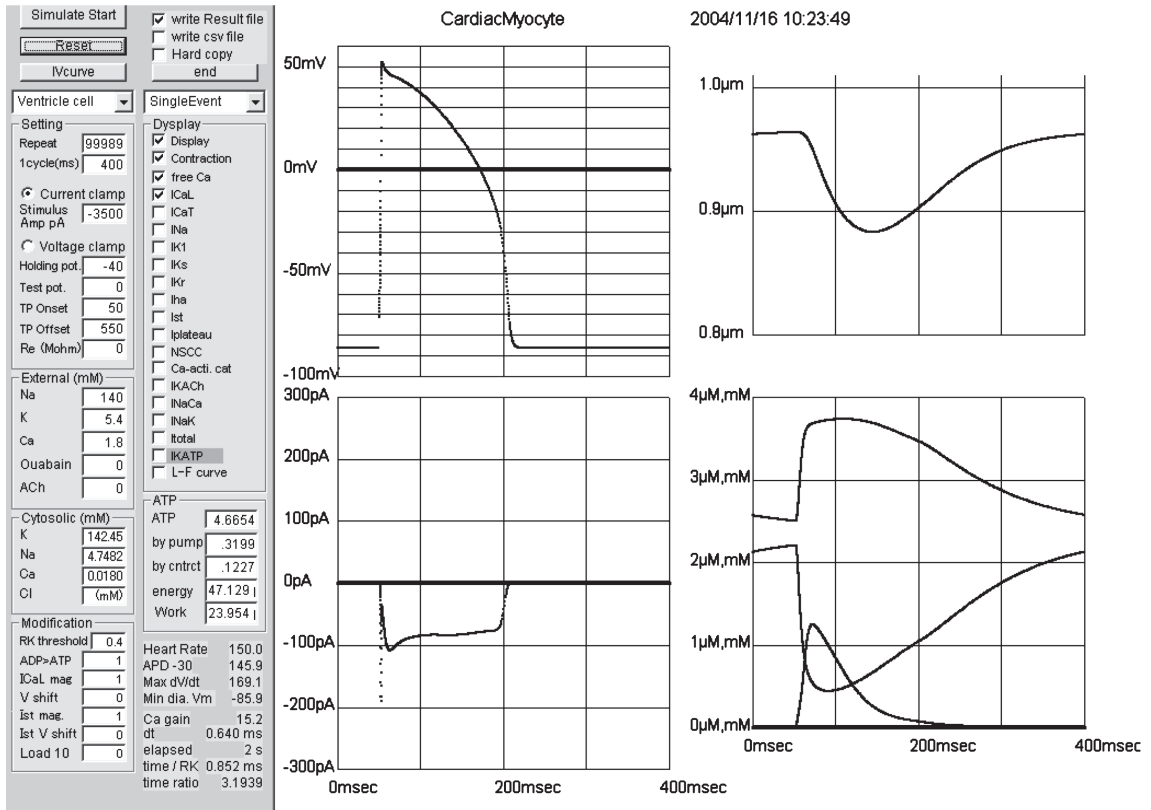


図1. cm90の画面表示

よって反応するか否かが決定されるのが解る。実際の細胞で見られるように、システムは僅かな揺れを再現しているのである。刺激が有効であれば、刺激の大きさに関係なく活動電位の形は殆ど一定である点も生理学的には重要なポイントである。

イオン電流

左下グラフの縦軸は各種イオン電流の大きさで、正の値は、細胞膜を介して細胞の内側から外側へ陽イオンが移動する際に運ぶ電流（外向き電流と呼ぶ）である。初期設定状態では、下向きに変化するトレース（内向き電流）が表示されているが、これは、L型カルシウムチャンネルを介して、Ca²⁺イオンが細胞の内側に向かって流れて運ぶL型Ca²⁺電流（I_{CaL}）の時間経過を示している。詳しく見ると、この電流は二相性で、最初にスパイク状に流れ、続いて平坦な相が見られる。この平坦相が活動電位の持続に大きく寄与している。活

動電位を終了する方向に働くのが、外向きイオン電流で、これを表示するためには、プロトコール右列、'Display'欄のチェックボックス'IKs'にチェックを入れ、再スタートすると、上向き青色のトレースが表示される。'IKr'にチェックを入れると、茶色のトレースが現れる。これらは、それぞれ異なる種類のカリウムチャンネルによって、運ばれる電流を示している。他を圧倒して最も強力なカリウム電流は、'IK1'電流で、チェックを入れると、緑色で表示される。これら3種類のカリウム電流が全く異なる時間経過を示すことは、それぞれの電流の活動電位形成に対する寄与が異なることを示している。

Ca²⁺濃度変化

右下のグラフでゼロレベルから上向きに変化する線は、細胞内のCa²⁺濃度変化の時間経過を示している。刺激開始後、約25 msecでピーク値約

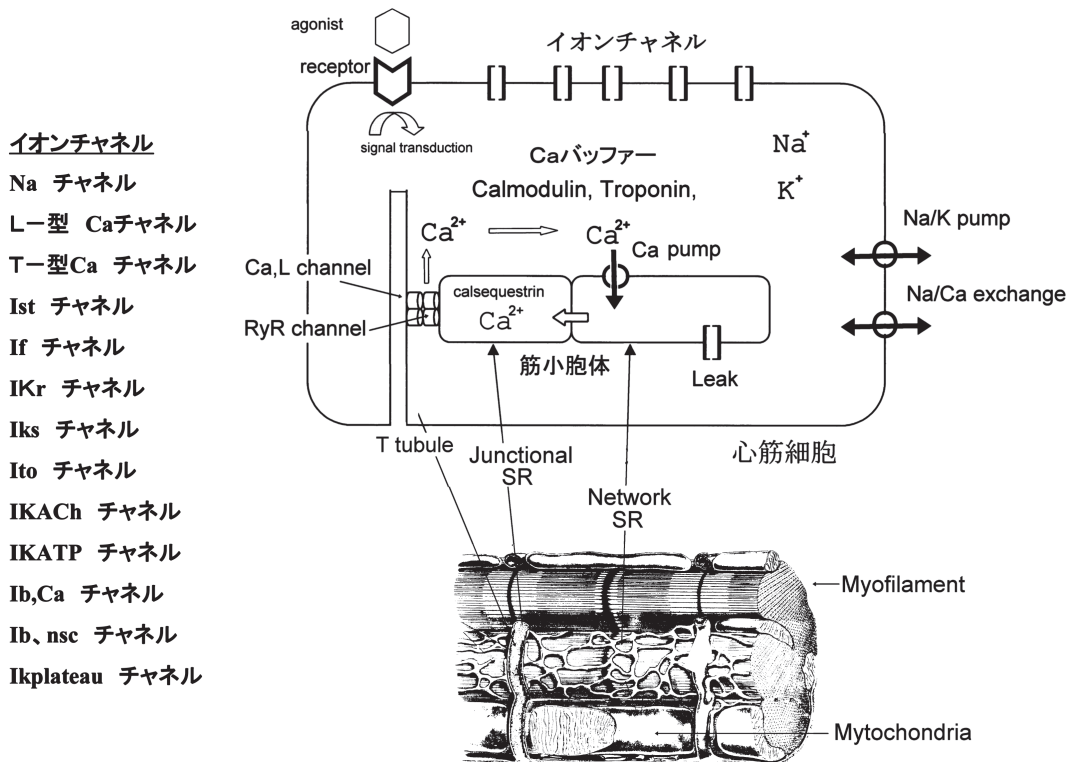


図2. 心筋細胞モデル (Kyoto Model) の構成要素

1.3 μ Mを経過した後、減衰している。このCa²⁺濃度変化は、筋小胞体に蓄積されていたCa²⁺イオンが活動電位に伴って、細胞質に放出され、続いて再び筋小胞体に取り込まれたことによって生じている。

図2は、モデル構成の概略を示すもので、これはNoble等によって作られた基本的な構造に基づいている [4]。筋小胞体は図2下部分の組織学的構造に近い表記では、筋原線維の束をストッキングのように囲む構造であり、ネットワークを構成するチューブ構造をしている。細胞の電気的な興奮をCa²⁺放出に結びつける構造は、まず細胞表面膜がカニの巣のように細胞内に向かってチューブ状に陥入している横行小管（これをT-tubuleと呼ぶ）がある。この構造に筋小胞体の一部（Junctional sarcoplasmic reticulum, Junctional SR）が近接している。残りの部分の筋小胞体をNetwork SRと呼ぶ。シミュレーションでは、筋

小胞体の複雑な構造を二つのコンパートメント、Release SiteとUptake Siteに簡略化している。Release Siteには、蓄積されたCa²⁺を放出するイオンチャネル（RyR channel）が存在し、このチャネルが、T-tubuleのCa²⁺チャネルとカップルしている。これによって、Ca²⁺チャネルを介するCa²⁺流入が、RyR channelを開き、Release Siteに蓄積されたCa²⁺が濃度勾配に従って細胞質に放出されるのである。一方、Uptake Siteには、ATPの分解エネルギーを利用して、濃度勾配に逆らってCa²⁺を取り込むCa²⁺ポンプ（SERCA）が存在する。

図1の右下グラフに示すCRT画面で赤線は、Uptake SiteのCa²⁺濃度をmM単位で示し、青線はRelease SiteのCa²⁺濃度を示している。Uptake SiteとRelease Siteの間ではCa²⁺は濃度勾配に従って移動する。

収縮

右上のグラフは、筋細胞の収縮装置の単位ユニット（筋節の半分）の長さの変化を示している。心室筋細胞には横縞が見られるが、この縞間隔一つ一つを筋節と呼ぶ。モデルの半筋節長は通常約 $0.97\mu\text{m}$ で、活動電位に伴って約10%程度短縮する。VB6.0を所持していれば、ソースコードを一部変更して、筋線維の発生する力をグラフ表示することもできる。画面左下隅に‘Load10’というボックスがあるが、この値を例えば20にすると、筋節長が長くなり、収縮力も大きくなる。長さ—張力関係が再現できる。

Kyoto Modelは定常状態が確立しているの、いろいろな刺激を加えてもコントロール刺激を繰り返せば、それ自身で一定のパラメータに復帰す

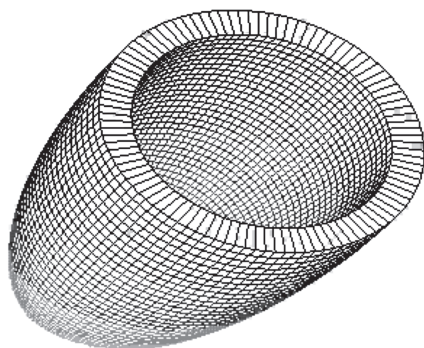


図3. 心臓と細胞との関係。一つ一つのブロックがいわば巨大な細胞に相当する

る。

心臓のポンプとしての働き

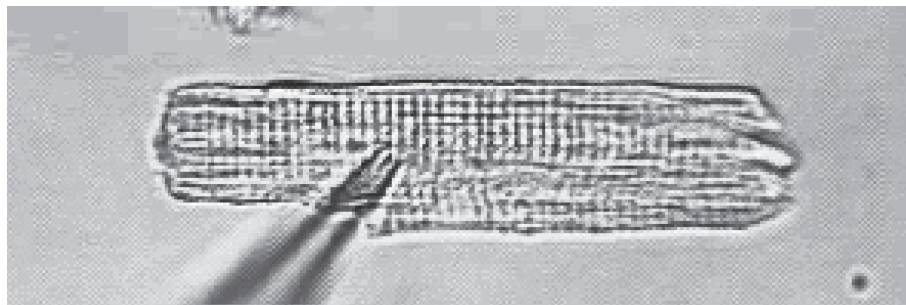
心臓の筋肉層は図3の概念図に示すように、一つ一つの細胞がブロックのような形で積み重なって形成され、それぞれの細胞が同期して収縮しポンプ機能を発揮している。

ところが、実際の細胞の大きさは図4に示すように極めて小さい。図4で見る細胞の横紋は筋節と呼ばれるもので、約2ミクロンであり、これから解るように、細胞の長さは、約100ミクロン、幅30ミクロン、この図では解らないが、厚さ約8ミクロンに過ぎない。そこで、例えば左心室全体では億単位の細胞が心筋層を形成していることになる。

ポンプ機能を発揮するにはこれら無数の細胞が同期して収縮する必要があるが、そのためには、電気信号、即ち、活動電位が利用されている。活動電位によって収縮が惹起される様子は既に図1のモデルの振る舞いで理解できているはずであるが、図5は実際の心室筋細胞から記録した活動電位、細胞内 Ca^{2+} 濃度変化、収縮力曲線を示している。

活動電位の伝播

心臓には心房と心室があって右心系と左心系に分かれている。図6に示すように右心房・洞房結節にペースメーカー細胞があり、ペースメーカー細胞



↑
パッチ電極 = ガラス管微小電極

図4. モルモット心臓から単離した心室筋細胞

膜興奮・収縮連関の実験記録

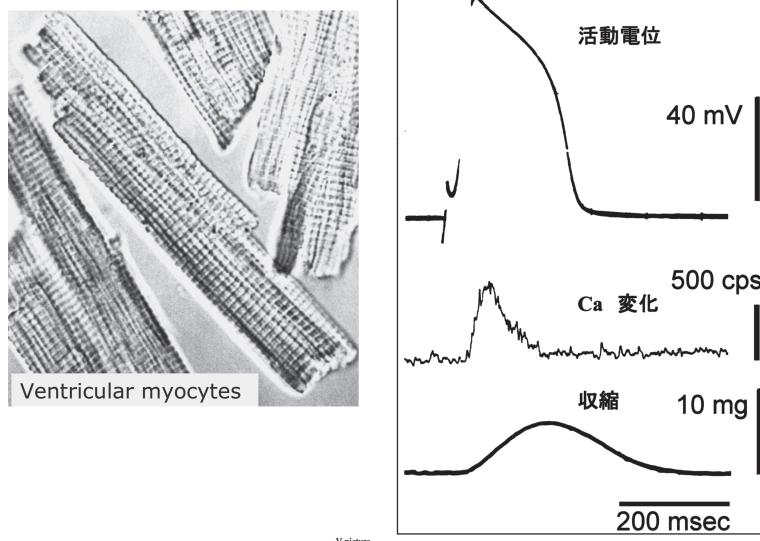


図5. 心室筋細胞と膜興奮収縮の実験記録：

右部分は実際の心室筋から記録された、活動電位、細胞内 Ca^{2+} 濃度変化、収縮力の記録である。このようなパラメータを細胞モデルは忠実に再現できるものでないといけない。

は自動的に活動電位を発生することができる。自発的に作られた電気的な興奮は細胞から細胞へと伝わっていき、最初に心房を興奮させ、それから、洞房結節に到達し、ヒス束を通り、最終的に心室筋細胞に電気的活動を引き起こす。図の右列に示しているのはそれぞれの細胞から記録される活動電位である。左心室の筋層を形成する全ての筋細胞が一斉に収縮して初めて、心室が全体として効率よく収縮し、血液を動脈に向けて押し出すことができる。電気的興奮は、細胞から細胞へ約 $0.5 \sim 2.0 \text{ m/sec}$ の速度で心室全体に広がり、 0.08 秒 (心電図上のQRS間隔) 以内に全ての細胞の収縮を引き起こすことができる。いわば活動電位という電気的シグナルを利用して、全ての筋細胞が一斉に収縮できるのである。電気的興奮は細胞と細胞の間の電気的結合 (ギャップジャンクション) を介して、細胞間を伝わっていく。このとき細胞外に流れる微小な電流が発生するが、それによって、対表面には電位変化が発生する。これが心電図として記録される。そこで、心電図を解析する

ことによって、それぞれの細胞の電気的な活動を推測することができる。

電気刺激はどこから来るか

再び、コンピュータ画面 (図7) に帰って、ペースメーカー細胞の働きを解説する。図7のプロトコール左列上から4段目、コンボボックスを開き 'SA node cell' を選択し、その2つ下の '1 cycle (ms)' を 400 から 800 に変更する。シミュレーションをスタートすると、活動電位が繰り返し発生する。この場合は、刺激電流の大きさは無視され、刺激電流は全く与えられず、活動電位は自発的に発生している (自発活動電位)。電流グラフには、L型 Ca^{2+} 電流 (I_{CaL}) が描記されている。タイミングを見ると、活動電位の立ち上がりと一致して I_{CaL} が下向きに大きくなっているのが解る。次に、プロトコール左列の 'IKr' をチェックすると、茶色線として K^+ 電流の時間経過が描記されるが、この電流の上向きピークは活動電位の下降相に一致しているのが解る。即ち、ペースメーカー細胞の

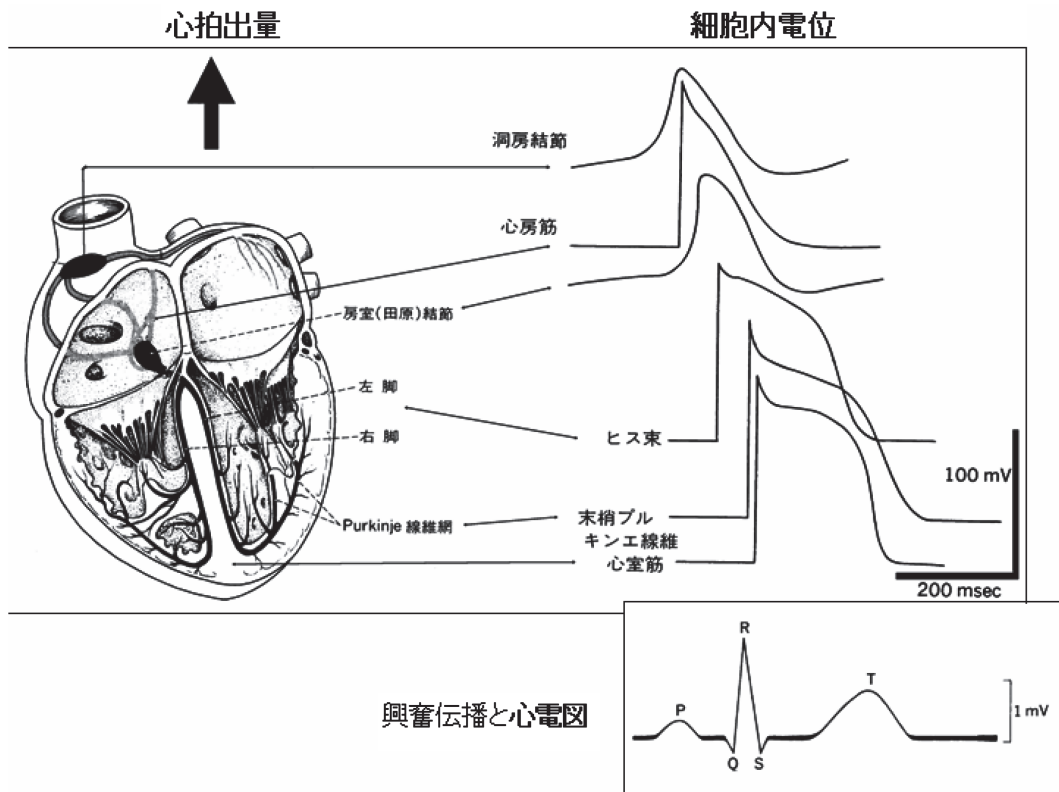


図6. 心臓の模式図とそれぞれの組織心筋細胞の活動電位.

活動電位は、 Ca^{2+} 電流と K^+ 電流が交互に活性化することによって、発生していることは明白である。その他のグラフの説明は、心室筋の場合と全く同じである。

心拍リズム調節

図8には、心臓のペースメーカー部分から単離したペースメーカー細胞（洞房結節細胞）と、別な実験で、同様な細胞にガラス電極（写真右から伸びているパッチ電極）をあてて、実際に記録された活動電位を右部分に示している。細胞写真をよく見ると、筋節の縞模様がうっすら見えて、これが筋肉細胞であることが解る。この細胞を浸している生理食塩水に副交感神経末端から放出されるアセチルコリン（ACh）を与えると、自発興奮リズムの頻度が遅くなり、交感神経末端から放出されるカテコラミン（Epi）を与えると、この周期は速くなる（右図の記録ACh、とEpi）。

これらの実験結果がシミュレーションできるかということで、先程のプログラムに帰る。まず、左プロトコルの 'setting' 二段目の '1cycle (ms)' を 1800 とし、'Display' 欄の 2, 3 番目 'Contraction' と 'free Ca' のチェックをとり、画面全体に活動電位とイオン電流を表示出来るようにしておく。シミュレータプロトコル左列中段の 'External (mM)' の中の 'ACh' ボックスの値を、0 から 0.001 (mM) に変更する、つまり、1 マイクロモルの ACh を与え、スタートすると、リズムは遅くなる。リセットボタンによってプログラムを停止し、ACh の濃度を変え、再びスタートするとその濃度に応じた細胞応答がシミュレートできる。このメカニズムは、ACh によって活性化する特別のカリウムチャンネルが活動電位発生を抑制するからである。この電流を観察するには、電流チェックボックスの 'IKACh'

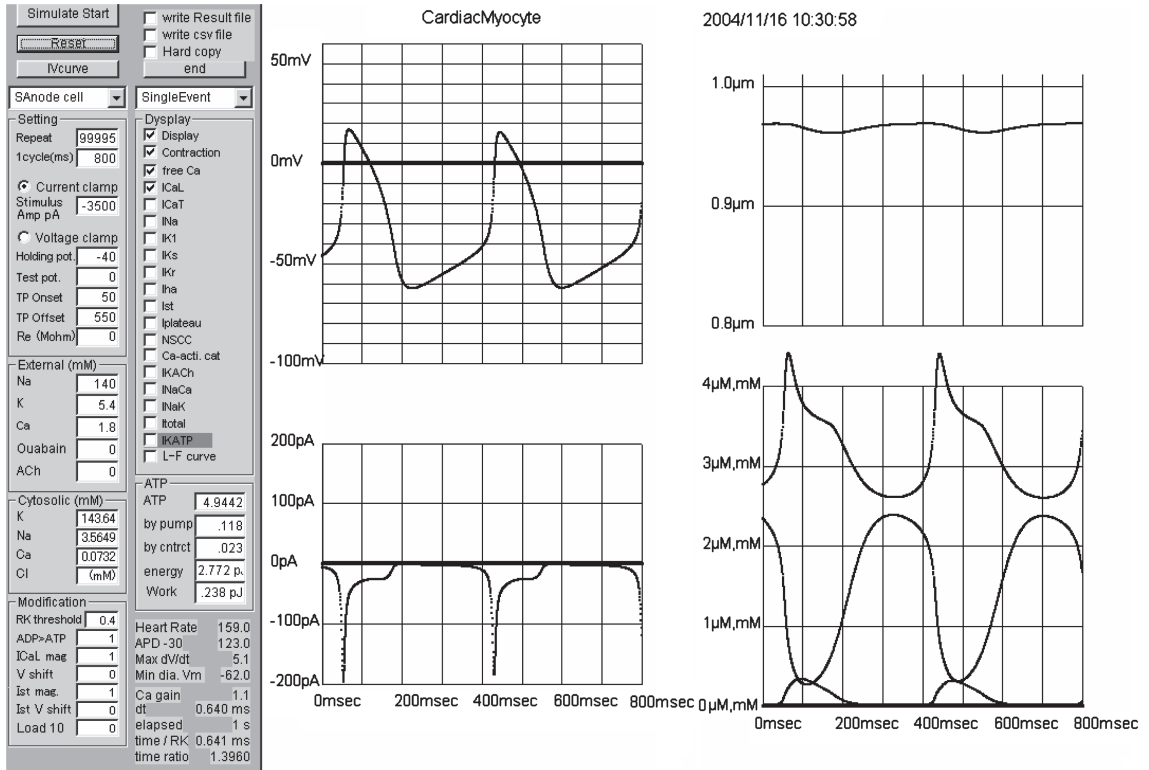


図7. 心ペースメーカーモデルを実行している画面。

をチェックすればよい。この電流の大きさは、AChの濃度依存性に増大する。一方、Epiの作用を見るには、AChの濃度をゼロにし、左列下の‘Modification’欄の‘V shift’を-5 (mV)とすればよい。これは、 I_{CaL} の開閉機構の電位依存性を5 mV負電位に移動させるものである。以上の自発活動電位リズムの変化は、実際に日常我々の心拍数が変化しているメカニズムを再現しているものである。

自発活動電位サイクルのイオン電流機序

既に活動電位の経過中、L型 Ca^{2+} 電流 (I_{CaL}) と遅延整流型 K 電流 (I_{Kr}) が交互に活性化を繰り返すことを述べた。図9には、自発活動電位サイクルのイオン電流機序を示している。活動電位はまず膜脱分極による I_{CaL} の活性化で始まり、内向き電流の活性化、それによる膜脱分極、脱分極による更なる内向き電流の活性化というポジティ

ブフィードバック、いわゆる Hodgkin-Huxley cycle によって一気に活動電位のピーク電位に達する。次いで、 Ca^{2+} チャネル自身を通過する Ca^{2+} フラックスと膜脱分極によって I_{CaL} の不活性化が進むことと、 I_{Kr} が膜脱分極によって活性化することによって、膜は再分極する。そのピーク負電位を最大拡張期電位と呼ぶ。膜電位が負電位になると、 I_{Kr} の活性化は徐々に解除される。ペースメーカー細胞には、Na イオンによって運ばれる比較的大きな背景電流が存在するため、 I_{Kr} の活性化解除に伴って細胞膜は徐々に脱分極するが、これが約 -60 mV から -35 mV に及ぶ緩徐拡張期脱分極をもたらす。更に、未だ分子実体は明らかにされていないがこの膜電位範囲の脱分極で活性化する内向き電流 (持続性内向き電流, I_{st})、過分極で活性化する非選択性陽イオンチャネル (I_i) が活性化して、緩徐拡張期脱分極は加速される。これによって、再び、 I_{CaL} の活性化が起こる。

Single SA node cell
with a patch electrode



心拍数調節

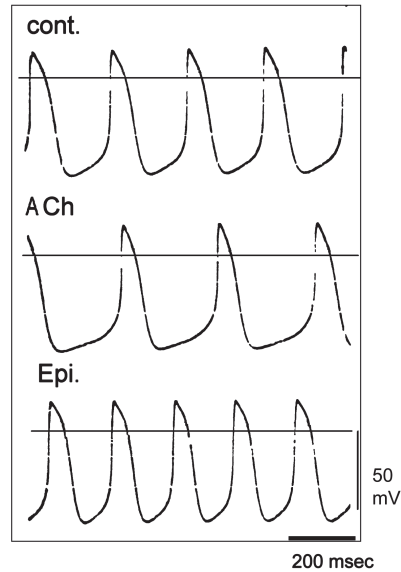


図8. 単離した心ペースメーカ細胞とその活動電位. 細胞にはパッチ電極が当てられている. 活動電位は, コントロール, アセチルコリン作用下, アドレナリン作用下のものである.

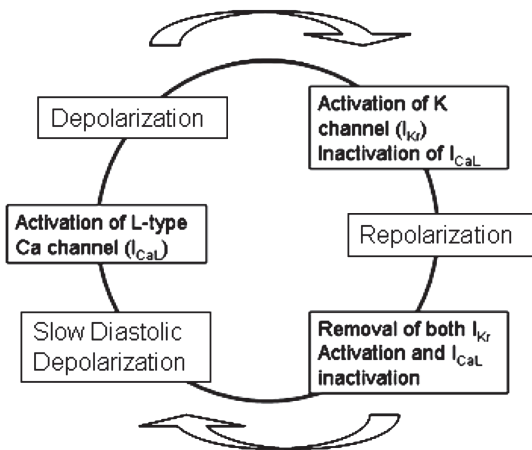


図9. ペースメーカ細胞自発活動電位サイクル

固定することによって, 膜電位変化とイオンチャネルゲーティングの相互作用を断ち切れば, 周期的な変化は消失するはずである. まず, コンピュータ画面に帰って, 自発活動電位を確認した後, 'Reset' し, プロトコル欄右列一行目の 'write Result file' をチェックしておく. こうすることで, cm90.exe をインストールしたのと同じディレクトリ (C:\Program Files\Kyoto model) にスイープの最後の値が 'SAparaCM90.DAT' として保存され, その値から次の計算を始められる. この file を削除すれば, 初期設定値から計算を開始できる. 'setting' 欄一行目 'Repeat' の値を 1 に書き換え 1 スイープで停止するようにする. 五行目のオプションボタン 'voltage clamp' を選択し, 七行目の 'test pot.' の値を 0 から -40 に書き換える. 更に, 総膜電流を表示するため 'Itotal' をチェックする. 'Simulate Start' すると, 膜電位は -40 mV に固定され, その際の総和膜電流が表示される. 膜電位固定を開始した瞬間の膜電位によるが, 多くの場合, 活動電位で活性化した I_{Kr} が時間と共に脱活性化することによ

膜電位固定による自発活動電位サイクルの中断
膜電位変化とイオンチャネルゲーティングの相互作用がこの一連の膜電位変化サイクルを引き起こしている. 膜電位固定実験は, この仮説を検証するために強力な方法を与える. 即ち, 膜電位を

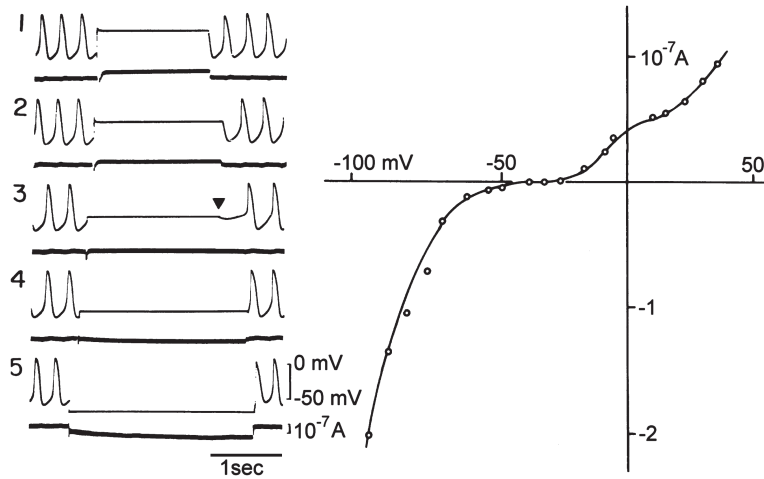


図10. 多細胞標本に微小電極を二本刺入し、膜電位固定を行ったもの。膜電位固定期間の最後の電流レベルを記録した膜電位（横軸）に対してプロットしたもの。

るほぼ指数関数的な電流変化がみられる。数スイープ毎に、‘voltage clamp’ と ‘current clamp’ を繰り返すと、良く理解できる。この時、Voltage clampからの回復に時間を要するので、current clamp掃引を何回か繰り返すのがよい。-40 mVでは総和電流は内向きレベルに落ち着く、即ち、電流0レベルはより浅い電位に存在する（-35 mV付近）。いずれにしても、膜電位を固定すると、電流に周期的な変化はなく、指数関数的に定常レベルに収束することは、図9のHodgkin-Huxley型の自発活動電位メカニズムを証明している。

図10は以上述べたプロトコルを実際の細胞（多細胞標本）で行ったもので、活動電位記録中に膜電位固定回路を働かせて、電流を記録している。電流0レベルは、実際、-35 mV付近にある。

膜電位固定実験によるイオン電流記録シミュレーション

‘voltage clamp’ モードで、‘Test pot’ を0 mVに設定し、‘Simulate Start’ すると、膜電位固定パルスが与えられる。繰り返す毎に少しずつ電流振幅が変化するが、概ね図11のような画面

が得られる。

膜電位は-40 mVから0 mVに変化し、それに伴う総和膜電流が下半分に表示されている。脱分極直後の下向き一過性の振れは、 I_{CaL} の活性化によるもので、脱分極中電流の外向き増加と、再分極後の指数関数的減少はそれぞれ I_{Kr} の活性化、脱活性化による。テストパルスの電位を反対に-75 mVにすると、 I_f 電流の活性化を観察できる。この場合、‘TP offset’の値を1000とすれば、より長い記録ができる。注意しないといけないのは、掃引の終わりと、次の掃引の始まりは連続なので、テストパルスの間隔を長くし、先行するパルスの影響を避けるためには、‘1cycle (ms)’の値を例えば、5000にする（5秒に一回のテストパルスを再現）。テストパルスは自由に与えることができるが、遷移速度が速くなる電位では、計算誤差（発振）が生じる。この場合は、左下‘Modification’欄一行目‘RK threshold’の値を小さくして、積分時間幅を短くする必要がある。

図12Aは、様々な電位のテストパルスを与え、その際記録される電流を再現したものである。パルスの開始直後に記録される電流のピークの値と、パルスの最後近くの電流をテストパルス電位に対してプロットしたものが図12Cの電流—電圧

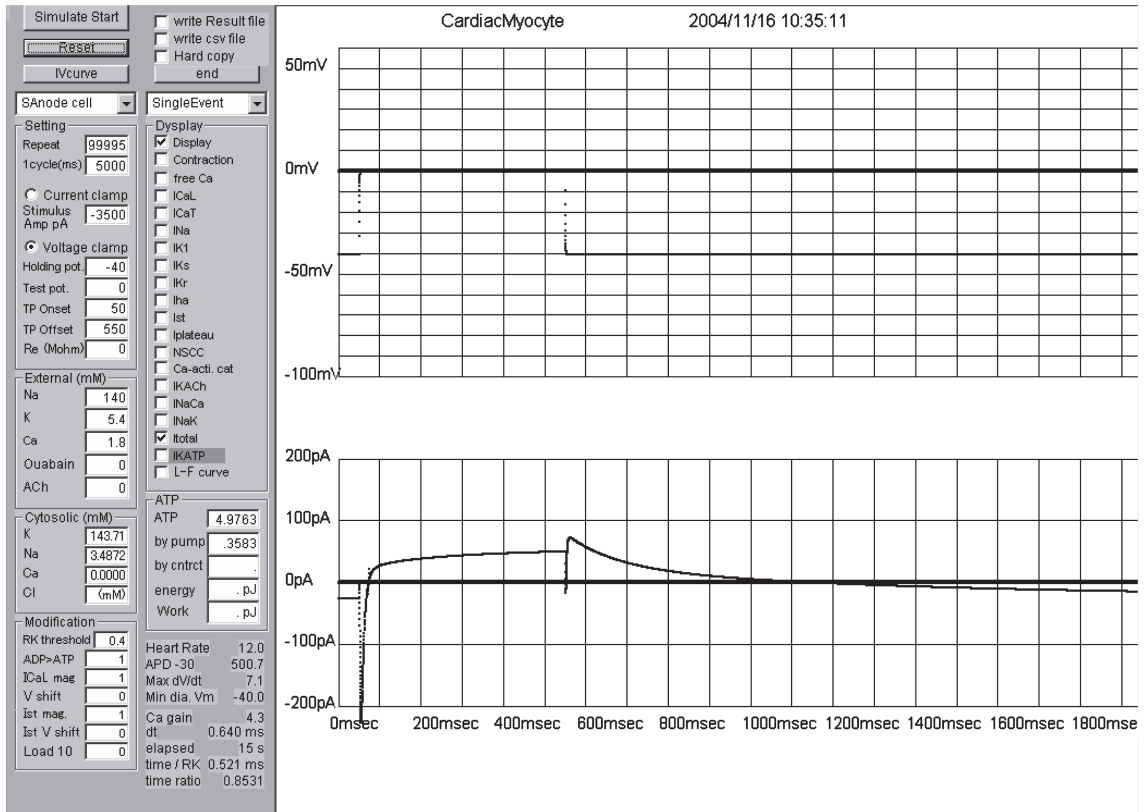


図11. 膜電位固定実験のシミュレーション

曲線である。パルスの開始直後に記録される電流は、ほぼ I_{CaL} のピーク値を示している。これらは実験記録に極めて近いものである。

図12Bでは I_{Kr} と I_{CaL} を示しているが、各種イオン電流を ‘Display’ チェックボックスで選ぶことによって、観察することができる。

自発活動電位経過中の各電流の消長

図13にはそれぞれのイオン電流成分の消長を示している。 I_f は比較的電流振幅が小さい。しかし、これは電流の見積もりが小さいためではない。図12に見られるように I_f は他の電流に比較して極めて大きい電流であるが、最大拡張期電位付近で活性化される程度が極めて低いためである。但し、 β 刺激によって電流の活性化域がよりプラス電位に移動すると若干電流振幅は大きくなる（このメカニズムはモデルに未だ含まれていない）。

I_{CaT} は不活性化が速いため大きな電流を作ることができない。 I_{st} は、脱分極によって活性化され、主に Na イオンによって運ばれるが、その活性化のための膜電位範囲がちょうど拡張期緩徐脱分極の電位に一致するため、この電位を加速するのに役立っている。この電流振幅に依存してペースメーカー頻度が変化する様子が ‘Modification’ 欄の ‘Ist mag’ の値を変更することでシミュレーションできる。

Na/Ca 交換機転による電流 ($I_{Na/Ca}$) や Na/K ポンプ電流 ($I_{Na/K}$) の電流振幅は比較的大きいことに注目する必要がある。実際に、 $I_{Na/Ca}$ を細胞内 Na 蓄積などで増大させると、ペースメーカー頻度は減少し、極端な場合、停止することが実験的に示されている。NSCCとして示されている電流は、膜電位依存性ゲートを示さない背景電流である。

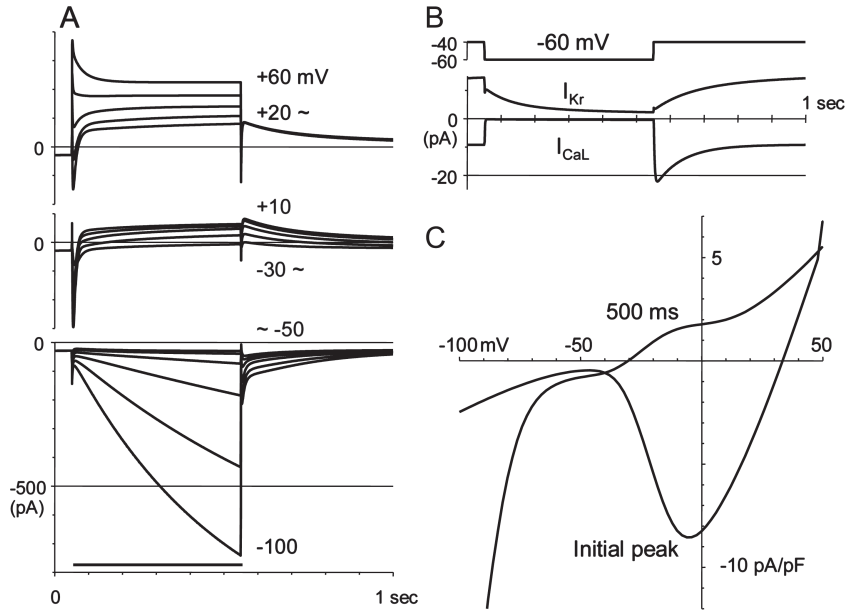
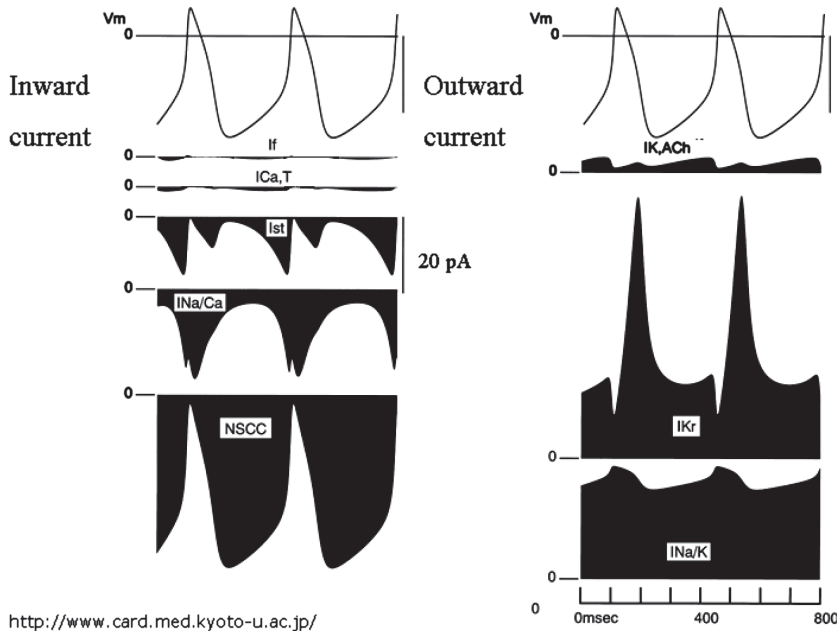


図12. 膜電位固定実験のシミュレーション



<http://www.card.med.kyoto-u.ac.jp/>

図13. 自発活動電位を支える各イオン電流

シミュレータのプロトコール概説

シミュレータ画面に示されるプロトコールを以下に概説しておく。

‘Setting’ 欄

‘Repeat’；何回スイープ計算を繰り返すかを入力する。

'1cycle' ; スイープの時間を入力する (msec).

'Current Clamp' ; 通常の活動電位の再構成をする。

'Stimulus Amp' ; 細胞に与える刺激電流の大きさを (pA).

'Voltage Clamp' ; 膜電位固定実験を行う。

'Holding pot' ; 膜電位固定実験の保持電位を入力する (mV).

'Test pot' ; 膜電位固定実験のテスト電位を入力する。

'TP Onset' ; 掃引開始後何 msec からテストパルスを与えるか 入力する。

'TP Offset' ; 掃引開始後何 msec でテストパルスを終わるか 入力する。

'Re' ; 膜電位固定実験の際のパッチ電極の抵抗値を入力する。通常0としておく。例えば、電極抵抗 10 M とすると、電流記録が修飾される。

'External (mM)' ; 細胞外液のイオン濃度を入力し、細胞応答を調べる。

'Na', 'K', 'Ca' ; 各濃度を入力する。

'Ouabain' ; Na/K ポンプブロッカーであるウバインの作用を調べる (例: 0.01 mM)。

'ACh' ; アセチルコリン濃度を与えることができる (例: 0.001 mM)。

'Cytosolic (mM)' ; スイープ毎に細胞内 K, Na, Ca イオン濃度を表示する。

'Modification' ; その他の条件設定。

'ADP > ATP' ; ATP 産生速度をコントロールを1として、変化することができる。

'ICaL mag' ; L型 Ca 電流の相対的な大きさを変化することができる。

'Vshift' ; L型 Ca 電流の電位依存性を mV 単位で移動できる。

'Load 10' ; 心室筋細胞に加重を与えることができる (50 以下, 細胞は伸展される)。

右列

'write Result file' ; 掃引が終了した時点でのパラメータを保存できる。次の掃引は、そのパラメータを初期値として開始される。これによってあたたかもいろいろなプロトコルを連続して行う

ことができる。

'write CSV file' ; パラメータを時系列でコマ区切りテキスト (CSV) 形式ファイルに書き出す。

'Hard Copy' ; 一部の計算結果をそのままプリンターに書き出す。

'SingleEvent' ; 'MultiEvent' ; 選択できる。'MultiEvent' ではチャートレコーダ式に連続刺激効果を表示できる。

'Display' ; チェックボックスで選択した電流を表示できる。

'ATP' ; 細胞内の ATP 濃度を表示する。

'by pump' ; Na/K ポンプと SERCA による一周期あたり ATP 消費量 (mM) を表示する。

'by cont' ; 収縮による一周期あたり ATP 消費量を表示する。

終わりに

生理学や生化学研究では、個々の分子あるいは分子の集合など、いわば機能単位 (例えば、筋収縮タンパク複合体やミトコンドリア電子伝達系) について、それらの反応速度、用量依存性などを解析し、それぞれの動的特性を決定し、モデルを作成することによって機能のメカニズムが説明されてきた。近年、ゲノム解析によってこれ等の機能単位についての分子実体が明らかにされ、分子実体に基づく機能単位のダイナミックモデル構築は、研究のひとつの集大成として認識されている。我々は、更にそれぞれの機能単位モデルを統合して、細胞の機能を再構築する努力を行っている。特に、心筋細胞の機能要素、即ち収縮線維、イオンチャネル、イオン輸送体などについては、世界的に定量的な実験データが豊富であり、これ等を統合して、心筋細胞の機能とその制御を細胞モデルのレベルで解析することが試みられており、これが実際に可能であることが実証されつつある。これ等の細胞数理モデルは、従来の文献記述に比べると、はるかに実用的で、知識を論理立てて集積していく強力な方策である。我々の究極の目的は「数理時空間に生体活動を実現する」であり、コンピュータに搭載されるバーチャル細胞は、近

い将来教育はもとより、医療や産業へ広く応用されるようになるに違いない。

文 献

以下は、心筋細胞モデルに関する文献である。より詳しい実験データと文献については、リクエスト (noma@card.med.kyoto-u.ac.jp) に応じて総説を配布できる。また図の3, 4はビデオファイルで、実際に拍動するのを供覧できる。これも、配布できる。

1. Matsuoka S, Sarai N, Kuratomi S, Ono K & Noma A : Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol* **53** : 105-123, 2003
2. Sarai N, Matsuoka S, Kuratomi S, Ono K & Noma A :

Role of individual ionic current systems in the SA node hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol* **53** : 125-134, 2003

3. Matsuoka S, Sarai N, Jo H. & Noma A : Simulation of ATP Metabolism in Cardiac Excitation-Contraction Coupling. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2004 in press
4. DiFrancesco D & Noble D : A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **307** : 353-398, 1985
5. 岡本良夫編：心臓のフィジオーム；電気生理現象のシミュレーション（分子から臓器まで），森北出版株式会社，2003