

1. 研究課題

複数の心筋細胞モデルを用いた遺伝性不整脈と抗不整脈薬投与の病態シミュレーション

2. 活動報告(2005 年度)

- ・学術雑誌等に発表した論文

Hitomi Itoh, Yasuhiro Naito, Masaru Tomita. Simulation of developmental changes in action potential with ventricular cell models. *Synthetic and Systems Biology Journal*, accepted.

- ・国内学会における発表

“心筋細胞発生過程のモデリングの試み” 伊藤ひとみ, 内藤泰宏, 富田勝. 第 28 回日本分子生物学会年会. 2005 年 12 月.

- ・修士論文

Modeling and simulation of cardiomyocyte development

3. 研究概要

- ・目標

In vitro(多細胞生物の一細胞内)の実験がもたらした結果が現象報告のみに留まっている点を, *in silico*(コンピュータ内)特有の実験により新たな解釈を加える.

- ・方策

複数の心室筋細胞モデルを利用した遺伝性不整脈及び抗不整脈薬投与の病態シミュレーションを行い, *in vitro* 実験では不可能なデータの解釈を通じて当該病態の詳細な発生メカニズムを論じる.

4. 研究成果

4.1 遺伝性不整脈の病態シミュレーション

- ・背景

遅延整流カリウム電流の遅い成分(I_{Ks})の機能喪失(loss of function)は心室筋細胞の活動電位持続時間(Action potential duration; APD)延長をもたらす, 不整脈の一種である QT 延長症候群に至る. I_{Ks} が機能を喪失する原因として *KCNE1* と呼ばれる遺伝子の異常が報告されている.

- ・問題点

KCNE1 の異常は I_{Ks} の減少(一次的な要因)と低カリウム血症(二次的な要因)両方が心室筋細胞の APD を延長させる. *In vitro* 実験の報告は *KCNE1* の異常が APD 延長を引き起こすという現象報告に留まる.

- ・対象と方法

成体モルモットの心室筋細胞モデルを用いて, *KCNE1* の異常がもたらす 1) I_{Ks} の減少と 2) 低カリウム血症状態をコンピュータ上で再現する.

・結果と考察

- I_{Ks} の減少と低カリウム血症状態はいずれも APD 延長を引き起こすことが再現された(図 1A, 上)
- 低カリウム血症状態が APD 延長を促す原因として I_{K1} が挙げられた(図 1A, 下)
- I_{K1} のみ低カリウム血症状態の影響を受けずに電流量を計算させる改変モデルを用いて再度シミュレートした結果, 低カリウム血症状態による APD 延長を防ぐことができた.

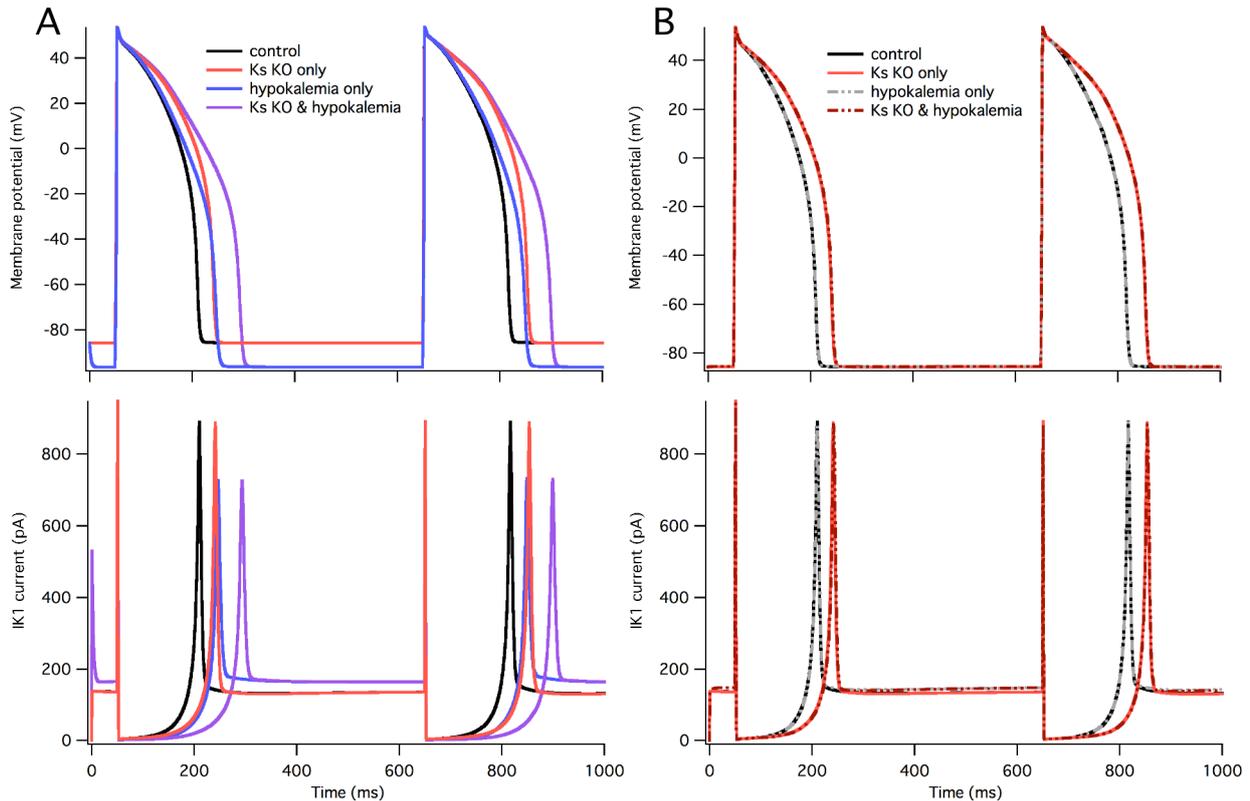


図 1. 遺伝性不整脈の病態シミュレーション結果. A, 成体モルモットの心室筋細胞モデルを用いた上述 1)と 2)の再現. 活動電位(上)と I_{K1} (下)のシミュレーション結果. B, I_{K1} のみ正常なカリウム濃度で電流量を計算させるモデルを用いたシミュレーション結果. (“Ks KO only”: I_{K1} の減少, ”hypokalemia”: 低カリウム血症状態)

4.2. 抗不整脈薬投与の病態シミュレーション

・背景

病態心において, 心臓の発生初期に観察される胎児型遺伝子が再発現することが報告されている.

・問題点

成体の病態心と胎児の心臓をイオンチャネルレベルで包括的に比較した報告が存在しない.

・対象と方策

胎生初期の心室筋細胞で観察された活動電位を良く再現するモデルを用いて, 抗不整脈薬投与の病態シミュレーションを行う.

・結果と考察

- Nifedipine (I_{CaL} の阻害剤) と Dofetilide (I_{Kr} の阻害剤) の投与を再現するため、 I_{CaL} と I_{Kr} をそれぞれ 10% 刻みで抑制した(図 2).

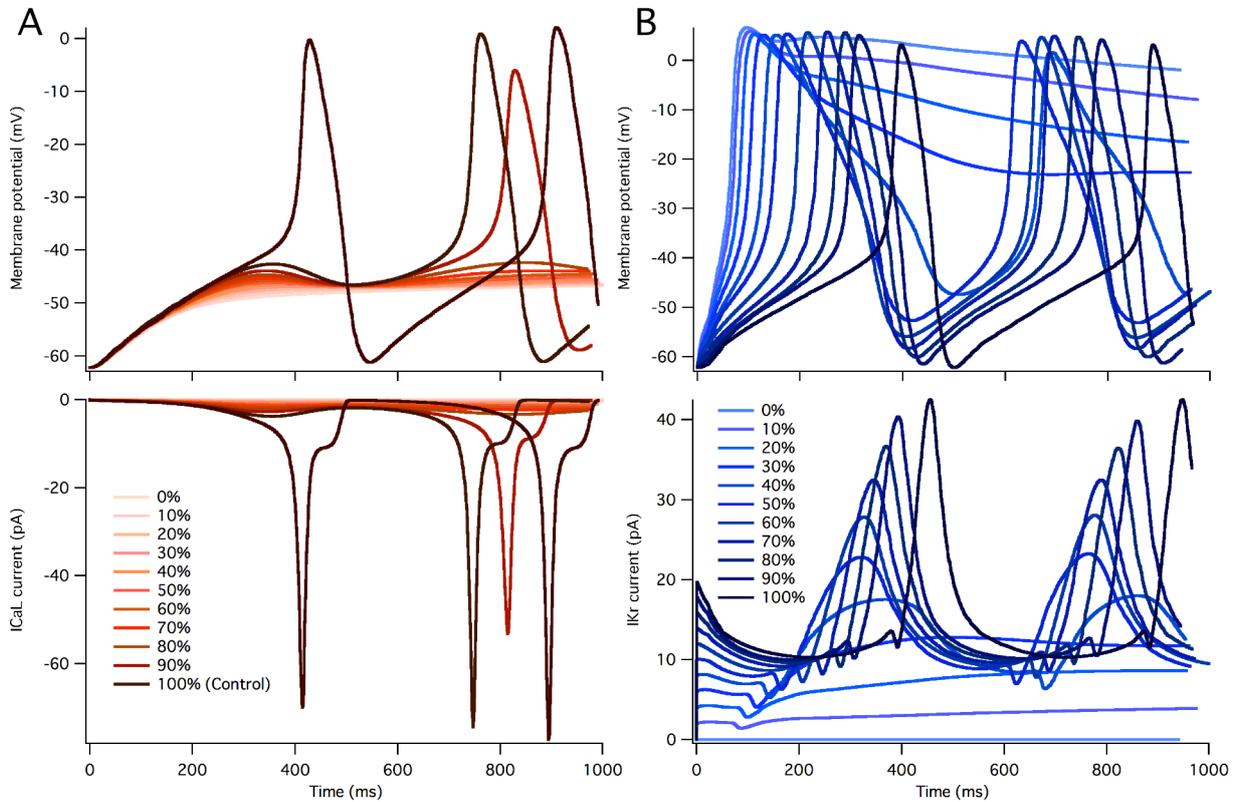


図 2. 抗不整脈薬投与の病態シミュレーション. A, Nifedipine の投与実験. オーバーシュートする(電位がプラスになる)点まで膜が脱分極せず、活動電位が発火しない. B, Dofetilide の投与実験. オーバーシュートした後、膜が再分極せず、活動電位の形成に失敗する.

- Nifedipine と Dofetilide はいずれも胎生初期の個体にとって極めて致死率が高い薬であり、その事実を良く再現できている. また、他の抗不整脈薬投与の実験も *in vivo/in vitro* 実験結果を良く再現した(表 1).

表 1. 抗不整脈薬投与の病態シミュレーション結果の概要. 2つの異なるモデル(Kyoto model と Luo-Rudy model) を用いて *in vivo/in vitro* 実験の *in silico* での再現性を確認した.

Current	Simulated result with the Kyoto model	Simulated result with the Luo-Rudy model	Type of experiment	Reference
I_{Na}	Not consistent	Not consistent	Tetrodotoxin	(Liu <i>et al.</i> 1998)
I_{CaL}	Consistent	Consistent	Nisoldipine	(Liu <i>et al.</i> 1998)
I_{Kr}	Consistent	Consistent	Dofetilide	(Spence <i>et al.</i> 1994)
I_{RyR}	Consistent	Consistent	Ryanodine	(Takeshima <i>et al.</i> 1998)
I_{NaCa}	Consistent	Consistent	KO mouse	(Cho <i>et al.</i> 2000; Cho <i>et al.</i> 2003)
I_{SR^+}	Consistent	Consistent	Caffeine	(Takeshima <i>et al.</i> 1998)

5. 本研究で明らかにされた結論

5.1 遺伝性不整脈の病態シミュレーション

低カリウム血症状態による APD 延長には I_{K1} が大きく貢献している。

5.2 抗不整脈薬投与の病態シミュレーション

昨年度構築され、今年度学術論文に発表した胎生初期の心室筋細胞モデルは、様々な抗不整脈薬投与の実験結果を良く再現する。