



中部大学



東京大学 大学院  
理学系研究科・理学部  
SCHOOL OF SCIENCE, THE UNIVERSITY OF TOKYO



UT-Heart

プレスリリース

中部大学

## 心筋拍動の恒常性の発見と拍動を再現する数理モデル開発

心臓が体温で安定かつ効率的な心拍リズムを刻むメカニズムの解明

### 1. 研究成果のポイント

- ・心筋細胞を体温程度に温めると収縮の最小単位である筋節の振動が顕在化し（熱筋節振動と呼ぶ）、収縮リズムには恒常性がみられた。
- ・この熱筋節振動を再現する数理モデルを開発し、リズムの恒常性が生まれるメカニズムを解明した。
- ・心臓が安定かつ効率的な拍動を生む理由の1つとして、今回発見したリズムの恒常性が関与していると考えられる。

### 2. 発表概要

中部大学 生命健康科学部 生命医科学科の新谷正嶺（しんたに・せいね）助教は、東京大学 大学院理学研究科物理学専攻の樋口秀男教授、東京大学フューチャーセンター機構（東大FC）特任研究員で東京大学発ベンチャーの UT-Heart 研究所（東京・世田谷、久田俊明会長）取締役の鷲尾巧氏と共同で、心臓が周期的に収縮と弛緩を繰り返す拍動を説明できる数理モデルを開発しました。ラットの心筋細胞を用いたインビトロ試験<sup>\*1</sup>で、心筋細胞を温めると顕在化する熱筋節振動<sup>\*2</sup>の収縮リズムには恒常性（CRH; Contraction Rhythm Homeostasis）が備わっていることを発見し、その特性を再現する数理モデルを導きました。熱筋節振動の振動数が心拍に近くさらに弛緩速度が速い性質は、全身に血液を送った心臓が速やかに弛緩し拡張して血液を充填させるために重要な性質であると考えられます。そのため、本成果は拡張期心不全の事前予知などの医療技術の向上に貢献すると期待しています。

本研究は日本学術振興会科学研究費などの助成を受けて実施しました。研究成果は英科学誌サイエンティフィック・リポート（電子版）に掲載されました。

心筋細胞の収縮と弛緩はカルシウム濃度の増減に従って引き起こされると一般に考えられてきました。これに対して、2015年の新谷らの研究によって、ドブネズミの一種であるラットの幼若心筋細胞において、カルシウム濃度の増減周期に一致しない周期で筋節が振動を行う熱筋節振動（HSOs; Hyperthermal Sarcomeric Oscillations）現象を発見しました（Shintani et al., BBRC, 2015）。今回、生きた心筋細胞内の筋節長を時間分解能2ミリ秒、空間分解能4ナノメートルの高精密に計測できる実験系を構築することで熱筋節振動を詳細に調べ、振動のメカニズムをシミュレーションに基づき解明しました。その結果、分離心筋細胞では、心臓の心拍周波数（5–7Hz）と異なる低周期（1.4Hz）で細胞内カルシウム濃度が変化しているにも関わらず、熱筋節振動周波数は、心拍周波数と同じでした。なお、熱筋節振動は、ラットの体温である37°Cで約5Hzで生じており、41°Cに温めると振幅が大きくなり振動が顕在化しました。なお41°Cのとき、温度上昇に伴い振動周波数は7.6Hzに増加しました（図1）。熱筋節振動は、カルシウム濃度変化とともに振幅や波形を大きく変えますが、周期は一定に保たれることから、筋節はリズムの恒常性を維持するメカニズムを備えていることを発見しました（図1）。さらに、筋節内の力を発生する分子であるミオシンが確率的に状態を変えることを考慮し、複数の筋節を連結した数理モデル（Washio, Shintani et al., Scientific Reports, 2019; 過去のプレスリリース「筋肉の収縮を説明する数理モデルを開発」）に、温度の影響を付加して、熱筋節振動が恒常性を備えていることを再現できました（図2）。モデル計算の結果から、リズムの恒常性が保たれるメカニズムは次に示す一連の現象によるものであることが理解できました。①個々の筋節は7.6Hzで振動するにもかかわらず、複数の筋節間の収縮のタイミング（位相）がずれてるため、ゆっくりとした全長変化及び力変化が起こり、その変化はカルシウム濃度変化の周波数（1.4Hz）に等しくなります。②力を出すミオシン分子数は、ゆっくりとした力に比例して変化（1.4Hz）しますが、熱筋節振動（7.6Hz）の個々の周期を通して、分子当たりの力はほぼ同じ変化を示します。このことが、周期の恒常性を生み出しています。③熱筋節振動1周期において、筋節が短縮するにつれて力を出すミオシン分子数が減少するため、ミオシン分子当たりの力が増加し、これに伴い筋節の短縮速度は遅くなります。そして、分子当たりの力が閾値を超えると連鎖的な逆反応が起こり、ミオシンの力が急激に減少し、力の減少に伴い、筋節が急激に伸展します。このメカニズムによって、収縮期には、図2で示した正反応を行いエネルギー源のアデノシン三リン酸（ATP）消費を行うのに対して、筋節の伸展期には、多くのミオシンに逆反応が起こることによって、ATPの消費が抑えられます。

心臓の収縮は心筋細胞内のカルシウム濃度変化によって制御されていると考えられています。心筋細胞内の収縮末期におけるカルシウム濃度の減少は遅いにもかかわらず、心臓は、速やかに弛緩・拡張し、新たな血液の充填を行うという一見矛盾した現象がなぜ起こるのかこれまで理解できていませんでした。今回の研究で明らかになったように熱筋節振動によって、筋節はカルシウム濃度が高いときでも速やかな伸展を行うことができました。心臓の拡張期において、熱筋節振動でみられた速い伸展が起こっているものと考えれば、この矛盾は

解消します。さらに拡張期には、逆反応が起こることによってATP消費が減少し、エネルギー消費の観点からも心拍が効率的であることが予想されます。

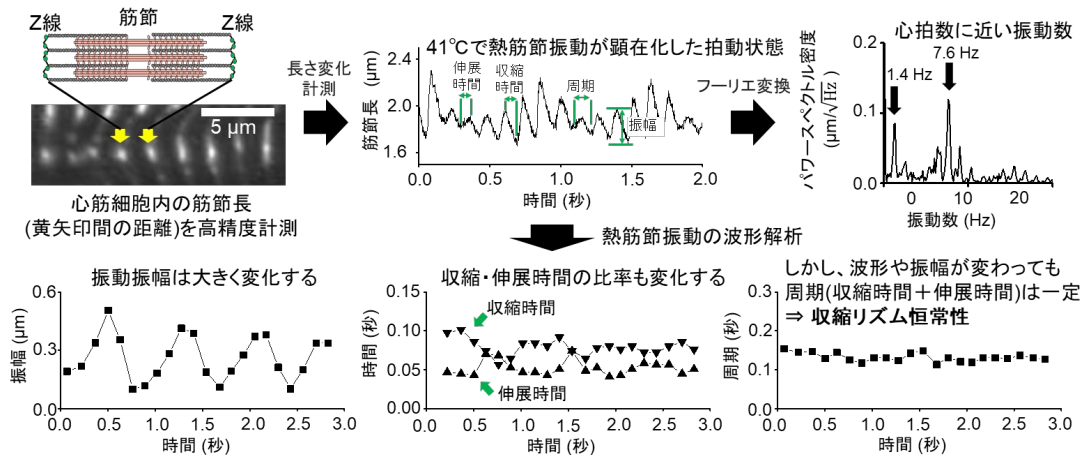


図1 心筋細胞を温めると現れる筋節収縮リズムの恒常性。筋節は筋細胞の収縮単位であり、筋節を仕切るZ線を緑色蛍光タンパク質GFPで可視化しZ線間の距離を測定した(上図左)。41°Cに温めると筋節振動が誘起され(上図中央)、振動の周波数は7.6と1.4Hzが主なものであった(上図右)。7.6Hzの振動の振幅や収縮・伸張時間は大きく変化するが(下図左と中央)、収縮と伸張時間を加えた周期は一定に保たれることが明らかとなった(下図右)。

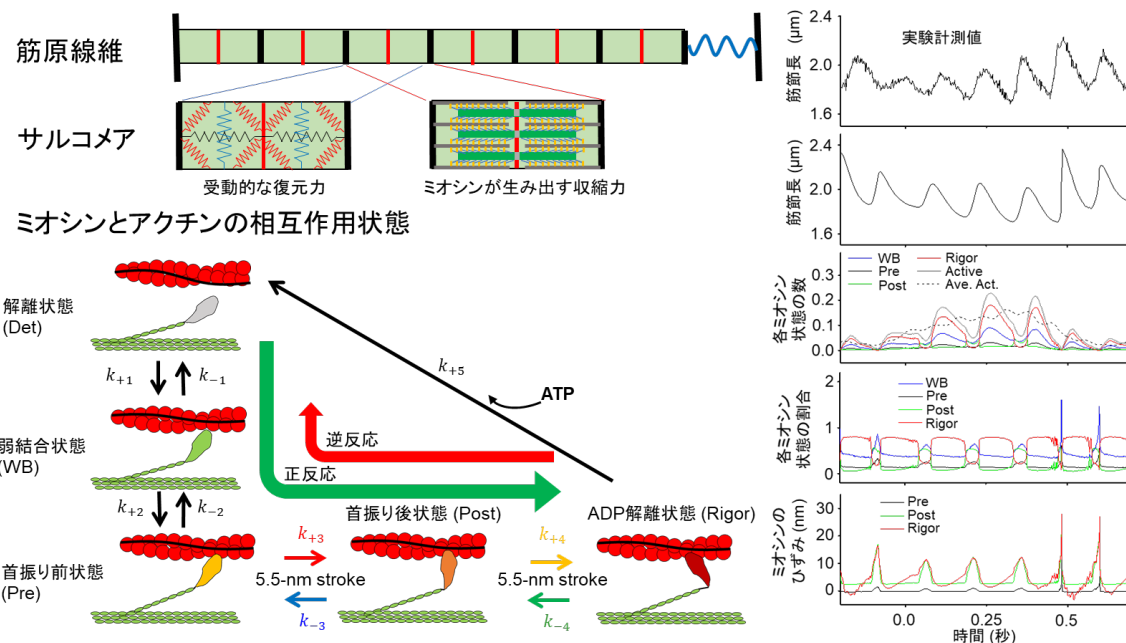


図2 収縮リズム恒常性のある筋節振動を再現する数値モデル。(左図) 用いた数値モデルの模式図。(右図) 収縮リズム恒常性のある筋節振動の実験計測値(右上)と、それを再現

した数理モデルにおける各種パラメーター変化。上から順に筋節長、筋節内部の各ミオシン状態の数、その比率、各状態のミオシン1個に掛かるひずみの平均値の変化を示した。

### 3. 論文の情報

Seine A. Shintani, Takumi Washio, Hideo Higuchi. “Mechanism of Contraction Rhythm Homeostasis for Hyperthermal Sarcomeric Oscillations of Neonatal Cardiomyocytes”, *Scientific Reports*, Article number: 77443 (2020) . <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77443-x>

### 4. お問い合わせ先

#### 【研究内容について】

新谷正嶺 中部大学 生命健康科学部 生命医科学科 助教

電子メール [shintani@isc.chubu.ac.jp](mailto:shintani@isc.chubu.ac.jp)

電話 0568-51-9180

樋口秀男 東京大学 大学院理学研究科 物理学専攻 教授

電話 03-5841-4128

電子メール [highome@bp.phys.s.u-tokyo.ac.jp](mailto:highome@bp.phys.s.u-tokyo.ac.jp)

鷺尾巧 東京大学フューチャーセンター推進機構（東大FC）特任研究員

株式会社 UT-Heart 研究所（東大FC入居）取締役

電話 04-7135-5589

電子メール [washio@ut-heart.com](mailto:washio@ut-heart.com)

#### 【報道担当】

中部大学 学園広報部 広報課

電話 0568-51-7638

電子メール [cuinfo@office.chubu.ac.jp](mailto:cuinfo@office.chubu.ac.jp)

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報室

電話 03-5841-7585

電子メール [kouhou.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp](mailto:kouhou.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp)

UT-Heart 研究所

電話 04-7135-5589

電子メール [contact@ut-heart.com](mailto:contact@ut-heart.com)

## 5. 用語解説

### \* 1 インビトロ試験

生体から取り出した細胞などをガラス容器内に入れ、体内を模擬した反応を行わせること。

### \* 2 熱筋節振動

伸縮する細胞の最小単位を「筋節（サルコメア）」と呼ぶ。筋節は2種類のたんぱく質であるミオシンとアクチンそれぞれが集合した線維（フィラメント）が交互に積み重なった構造をしており、アコーディオンのように動く。この動きを筋節振動と呼ぶ。温めることで振動振幅が大きくなり、観察できるようになる筋節振動を熱筋節振動と呼ぶ。