

## Weibull 関数の心室等容性収縮への応用： 確率論的観点から見た心臓内圧発生メカニズム

荒木 淳一\*

1957年、A. F. Huxley は、それまでの生理学的知見に加えて、横紋筋の電顕像やアクチン・ミオシンの生化学的知見から、クロスブリッジ（アクチン・ミオシン相互作用）の構造および運動をモデル化し、A. V. Hill の筋の方程式（1938年）<sup>1)</sup>をクロスブリッジ運動から説明して見せた<sup>2)</sup>。A. F. Huxley のモデルの偉大さは、クロスブリッジ自体の運動は熱揺動によって生じ、ATP はアクチンとミオシンが解離する時に使用され、さらに、アクチンとミオシンの相互作用に確率的な考え方を導入した点にある。この A. F. Huxley のモデルに端を発して、クロスブリッジ運動のモデル化が多くの研究者によって行われ、1 ATP でアクチンが動く距離は、ミオシン自身の大きさに規定されて、約10 nm以下と推測されてきた。しかし、蛍光ラベルしたアクチンフィラメントが、ばらまかれたミオシンの上を滑る様子を可視化した柳田らの研究<sup>3)</sup>を契機に、クロスブリッジの滑り運動や発生張力が直接計測され、1 ATP でアクチンが動く距離は、10nmの何倍もあることが明らかになった。その後も、蛍光ラベルしたアクチンやミオシンの運動は、数多く研究されてきたが、未だ、アクチン、ミオシン集合体である筋肉の収縮をクロスブリッジの運動から充分に説明できないのが現状である。

一方、菅らの提唱した時変弾性模型<sup>4)</sup>は上述のモデルとは異なっている。圧容積図上で瞬時瞬時の圧容積関係を詳細に検討することにより、左心室を構築している壁は弾性が時々刻々と変化しているとみなすことができると考えた。そして、こ

の概念を理解しやすくするためのアナロジーとして、収縮期には時々刻々と太くなり、弛緩期には時々刻々と細くなる左心室壁内の仮想的なバネの概念を提唱した。バネを想定したことによって、のちに PVA（収縮期圧容積面積）の概念を生み出すことになる。このように時変弾性模型は、臓器としての丸ごと心臓において、無数のクロスブリッジが統合されて全体として如何なる挙動を示すかについてモデル化した点、すなわち、マクロの現象の法則性を明らかにすることによって、ミクロの現象を推定してゆくという点で、上述の一連の研究とは立脚点を異にしている。また、PVA もミクロの現象であるクロスブリッジのエネルギー消費をマクロから統合的にとらえる概念である。

著者らは菅の考案した交叉灌流実験系を用いて、現在まであるがままの生物システムをそれ以上分解せずに統合的に解析するという立場をとってきた。その過程で、部分部分（収縮期末圧、 $\text{peak} + dP/dt$  など）は評価の対象にされるものの心臓生理学では古典的な等容性収縮左室圧時間曲線 ( $P(t)$ ) でさえ（図 1）、未だにその全過程を正確に把握されていないことに気づいた。著者らは  $P(t)$  の持つ法則性を明らかにするために、まず  $P(t)$  を数学的に正確に記述する方法を探してきたが、そのヒントとなったのが、A. F. Huxley の1957年モデルを用いた著者らのシミュレーションであった。

1) A. F. Huxley の1957年モデルを用いたシミュレーションから導いた仮説

難波らは、A. F. Huxley の1957年モデルを用いて「心収縮要素のカルシウム感受性の変化と心筋

\*岡山大学大学院医歯学総合研究科システム循環生理学

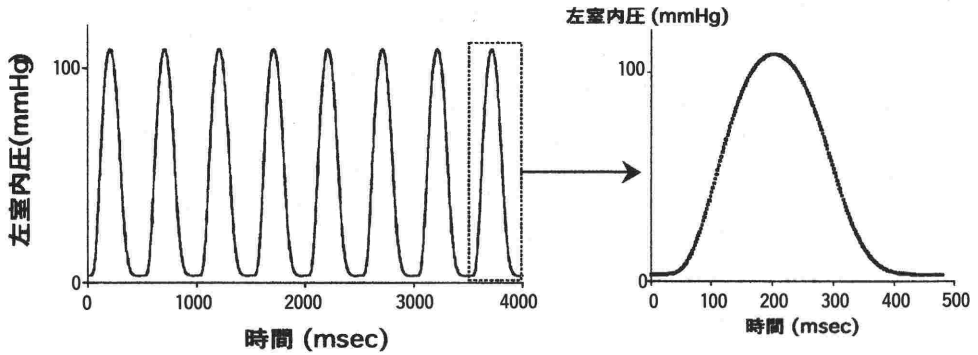


図1：等容性左室曲線

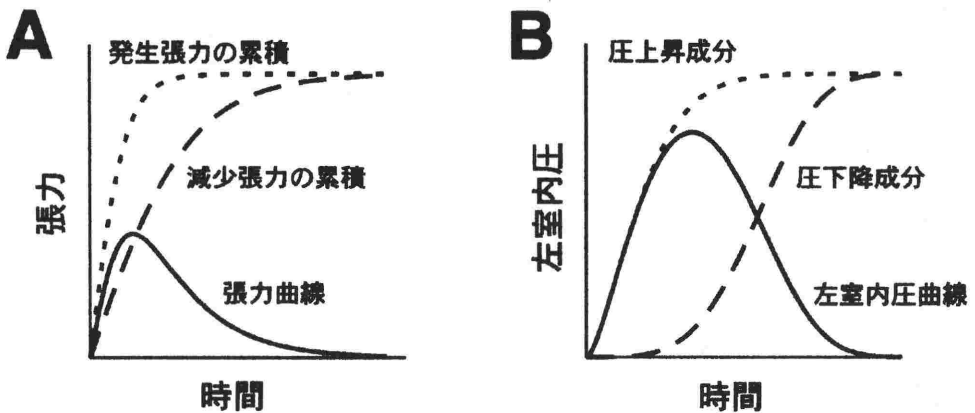


図2 2つの成分の差として得られる心筋張力曲線 (A) と左室内圧曲線 (B)  
 A：発生張力の累積と減少張力の差が瞬時瞬時の心筋張力であると仮定したシミュレーションの結果  
 B：図. Aの結果から導いた左室内圧を構成する2つの成分についての仮説

カルシウムハンドリングエネルギー量の関係」をシミュレートした<sup>5)</sup>。心筋の発生する瞬時瞬時の張力は、それまでに発生した張力の累積と減少した張力の累積との差であると仮定したので、3種類の張力の関係は図2 Aのようになる。このことから実際の  $P(t)$  においても、図2 Bのような仮想的な2本のS字状曲線 (圧上昇成分と圧下降成分) の差をとることによって、正確な記述ができないかを検討してみた。

2) Hybrid logistic 関数

著者らが最初直感的に選んだのが logistic 関数 ;  $F(t)=a/\{1+\exp[-4b/a(t-c)]\}$  (図3 A) であった。この関数は、 $F(t)=0$  と  $a$  の2つの漸近線を持ち、座標  $(c, a/2)$  を点对称の中心とするS字状の曲

線である。その1次微分は、 $t=c$  で極大値  $b$  を持つ (図3 B)。

我々は  $P(t)$  を2本の logistic 関数の差と考え、Hybrid logistic 関数を考案した<sup>6)</sup>。

$$P(t)=A/\{1+\exp[-4B/A(t-C)]\}-D/\{1+\exp[-4E/D(x-F)]\} + G$$

$$P(t)=A/\{1+\exp[-4B/A(t-C)]\}-D/\{1+\exp[-4E/D(x-F)]\} + (D-A+EDP)$$

$$=[A/\{1+\exp[-4B/A(t-C)]\}]-\{D/\{1+\exp[-4E/D(x-F)]\}+A-D\}+EDP$$

上式の大括弧でくくられた第一項目が圧上昇成分、第二項目が圧下降成分に相当し、拡張期末圧を EDP と略した。図4 Aの振幅の大きい logistic

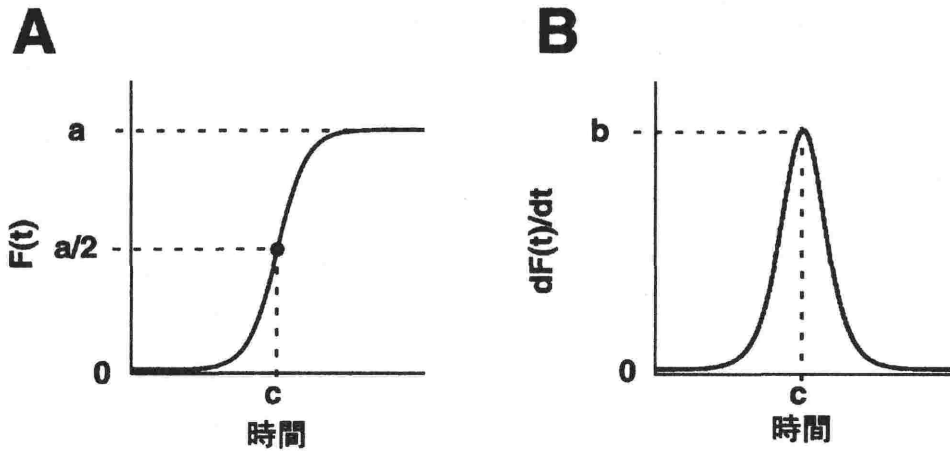


図3 logistic関数  
 A : logistic関数 ;  $F(t) = a / \{1 + \exp[-4 \cdot b / a \cdot (t - c)]\}$   
 B : logistic関数の1次微分

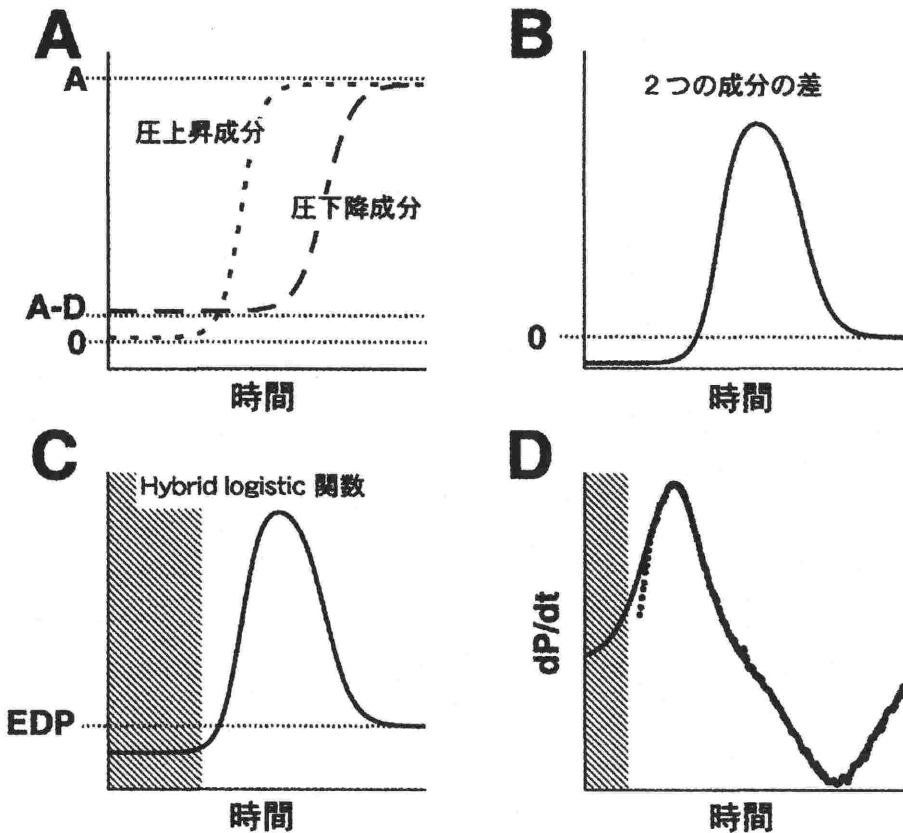


図4 Hybrid logistic関数  
 A : Hybrid logistic関数を構成する2つのlogistic関数  
 B : 図3 Aの2つのlogistic関数の差  
 C : Hybrid logistic関数 ; 図3 Bに拡張期末圧 (EDP) を加えたもの  
 D : 実験的に得られた等容性収縮左室圧曲線の1次微分 (黒丸) と Hybrid logistic関数の1次微分 (実線)

関数が第一項目の圧上昇成分である。圧下降成分は振幅の小さい logistic 関数の方であるが、上の漸近線を圧上昇成分のそれと一致させるために、A-D の下駄を履かせてある。図 4 B が両成分の差である。図 4 C が両成分の差に EDP を加えたもので、これが Hybrid logistic 関数である。P(t) の近似には斜線を引いていない部分が使われる。図ではわかりにくいですが、Hybrid logistic 関数は圧の立ち上がりの開始点が EDP ではなく、EDP より下方から始まり、P(t) の peak +dP/dt 付近まで P(t) の下方を走行する。それ故この部分のフィッティング精度は悪い。これは、dP(t)/dt と Hybrid logistic 関数の 1 次微分を重ね描きすることでより明らかとなる (図 4 D)。実際の dP(t)/dt のデータは黒丸で、Hybrid logistic 関数の 1 次微分は黒い実線で表してある。peak +dP/dt 以降は両者を区別する事は困難であるが、P(t) の圧の立ち上がり点から peak +dP/dt 付近までは、Hybrid logistic 関数の 1 次微分は dP(t)/dt よりも大きな値を持つことがわかる。フィッティング時の peak +dP/dt 時の値を P(t) と同じ値にするために、Hybrid logistic 関数は、EDP よりも小さい値を始発点として立ち上がらざるを得ない。

[Hybrid logistic 関数の生理学的意義]

logistic 関数は微分方程式； $dN/dt=rN[(K-N)/K]$  を解くことによって得られる。 $dN/dt=rN$  ならば N は指数関数となり、時間経過と共に無制限に大きくなるが、 $dN/dt=rN[(K-N)/K]$  の場合、N が K に近づくに連れて増加率は急速に減少し、N は K を上方の漸近値とする logistic 関数になる。

ここでクロスブリッジ動態との対応を考えてみる。圧上昇成分の漸近値 K は、その心拍において結合しうるクロスブリッジの総数と関連があると考えられる。圧下降成分の場合、発生した分だけの圧下降が起こるのであるから、K を決定するのは、その心拍において圧発生に関与したクロスブリッジの総数と関連があると考えられる。

3) Hybrid Weibull 関数

Hybrid logistic 関数モデルは圧の立ち上がり部分のフィッティング精度に問題をかかえていた。著者らはこの問題を解決しうる関数モデルを探した。心臓を多数の要素からなる高度なシステムと考え、システム工学で用いられる S 字状曲線の中から、システムの信頼性を推定する際に用いられ

る Weibull 関数 2 本の差が P(t) の developed pressure に最も精度良くフィットできることを見いだした<sup>7)</sup>。Weibull 関数は  $F(t)=1-\exp\{-[(t-a)/b]^c\}$  と表され、a は曲線の立ち上がりポイントを、b は時間軸スケールを、c は曲線の形状を決める (図 5)。この関数は、直列システム (システムの構成要素のたった 1 つでも機能しなくなれば、システム全体の機能が失われるようなシステム) の故障の累積分布関数である。すなわち、F(t) は時間 t を確率変数とした場合、t 以下で、その直列システムの故障が出現する確率を表す。

Hybrid Weibull 関数は developed pressure に対して  $H\{1-\exp\{-[(t-G)/h_1]^{m_1}\}\}-H\{1-\exp\{-[(t-G)/h_2]^{m_2}\}\}$  と定義した。H は 2 本のワイブル関数の振幅、G はデータサンプリング時のタイムラグの補正、そして、Hybrid Weibull 関数の本質的な時間経過の形を決めるのが、 $h_1, m_1, h_2, m_2$  の 4 つのパラメーターである。図 6 A は Hybrid Weibull 関数 (黒の実線)、その圧上昇および下降成分、そして実際の P(t) (黒丸) を描いてあるが、Hybrid Weibull 関数と P(t) はぴったりと重なっている。23 の心臓から得られた 345 個の P(t) を Hybrid Weibull 関数でフィッティングした結果、 $r=0.999953\pm 0.000027$  という高い精度を得た。図 6 A を微分してみると、1 次微分においても精度良くフィットしていることがわかる (図 6 B)。

このように、P(t) を概念的に 2 つの成分に分けた場合、各々が Weibull 関数に良く似た特性を持つ。このことがどういう生理学的意義を持つかについて検討してみた。対象とする直列システムが通常の機械の場合、システムの機能停止は故障した機械の山を築き、故障した機械の累積数が Weibull 分布に従うことになる。しかし、P(t) の

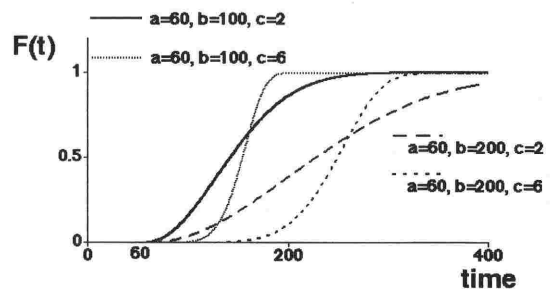


図 5 パラメーター値の変化に対する Weibull 関数の形状の変化

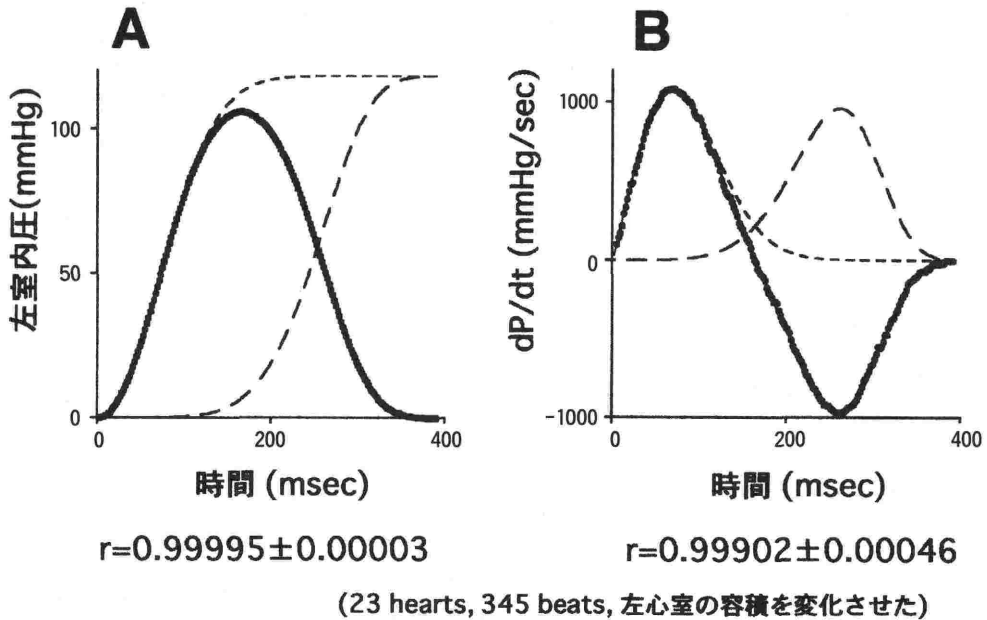


図6 Hybrid Weibull 関数

- A: 実験的に得られた等容性収縮左室圧曲線 (黒丸), Hybrid Weibull 関数 (実線) およびその2つの成分
- B: 実験的に得られた等容性収縮左室圧曲線の1次微分 (黒丸), Hybrid Weibull 関数の1次微分 (実線) およびその2つの成分の1次微分

場合は事情が異なる。圧上昇成分が Weibull 分布に従うことは、発生圧の累積は、何らかの直列システムの機能停止の累積を見ていると考えることができる。この場合の何らかの直列システムとは、それが機能停止することによって圧が累積するのであるから、圧発生を抑制しているシステムと考えることができる。この「圧発生抑制システム」は、トロポニンCによるクロスブリッジ運動の抑制を連想させる。また、圧下降成分が Weibull 分布に従うことは、圧減少の累積は何らかの直列システムの機能停止の累積を見ていると考えることができる。この場合の何らかの直列システムとは、それが機能停止することによって圧の減少が累積するのであるから、発生した圧を維持するシステムと考えることができる。この「発生した圧の維持システム」は、クロスブリッジ運動の継続を連想させる。このようにマクロの現象とクロスブリッジ動態との対応を考えることはできる。

しかし、クロスブリッジから左心室までは、「クロスブリッジの集合体であるサルコメア、サルコメアを内部に包含する筋細胞、多数の筋細胞・結

合組織・血管・血液容積などで構築された左心室」というふうに複雑な階層構造をしている。左室内圧は、これら構造物の粘弾性に修飾されたクロスブリッジの運動を反映する。このような粘弾性だけでなく、個々の筋肉の立体的な位置関係・刺激伝導系によって刺激される順番なども考えると、クロスブリッジ動態と左室の圧発生を関連づけることは容易ではない。

著者らが圧発生抑制システム・発生した圧の維持システムと名付けた2つのシステムが一体どの構造物や機能と対応するのは現時点では判然としないが、100 g心筋当たり $10^{20}$ 個も存在するクロスブリッジ機能の統合が、確率論の大数の法則に支配されている可能性は高い。今後は、乳頭筋や単離心筋細胞の張力も Hybrid Weibull 関数で正確に捉えることができるか否かを検討して行く必要がある。単離心筋細胞レベルにも Hybrid Weibull 関数が適用可能ならば、クロスブリッジの運動は、個々の筋細胞レベルであたかも2つのシステムの機能とみなされるような空間的・時間的統合のされ方をしていると考えることが可能であ

り, Hybrid Weibull 関数は, クロスブリッジ動態とマクロの現象の結合を媒介する手段となりうる可能性を持つ.

## 文 献

- 1) Huxley AF : Muscle structure and theories of contraction. *Prog. Biophys. Biophys Chem* 7 : 255-318, 1957
- 2) Hill AV : The heat of shortning and the dynamic constants of muscle. *Proc. R. Soc. London Ser B* 126 : 136-195, 1938
- 3) Yanagida T, Nakase M, Nishiyama K, et al : Direct observation of motion of single F-actin filaments in the presence of myosin. *Nature (London)* 307 : 58-60, 1984
- 4) Suga H : Ventricular energetics. *Physiol. Rev* 70 : 247-277, 1990
- 5) Namba T, Takaki M, Araki J, et al :  $Ca^{2+}$  sensitivity of contractile machinery and  $Ca^{2+}$  handling energy: Simulation. *Jpn Heart J* 34 : 601-616, 1993
- 6) Matsubara H, Araki J, Takaki M, et al : Logistic characterization of left ventricular isovolumic pressure- time curve. *Jpn J Physiol* 45 : 535-552, 1995
- 7) Araki J, Matsubara H, Nakayama Y, et al : A hybrid Weibull distribution function expresses the canine left ventricular isovolumic pressure-time curve. *Jpn J Physiol* 46 (Suppl) : 52, 1996