

# 生体組織を伝播する非線形波動の時空ダイナミックス ～対流不安定性から絶対不安定性への遷移～

○原田義文（福井大名誉教授）・金井 浩（東北大）

[1] はじめに　近年の分子細胞生物学の目をみはるような進歩により iPS 細胞(人工多能性幹細胞)の本格的な臨床応用実施の可能性が一般化されてきた。これらの事情は広く、Cardiology の分野に大きなパラダイム転換が実現され、新たな時代をむかえようとしている。心臓疾患の病態解明に関する循環器分野の心臓電気生理学分野(Electrophysiologic Study) ECG の伝統的な研究、超音波医学分野 etc. も分子細胞生物学の発展の助けを借りて着実な進展をみせている。しかしながら、心電図(ECG)を用いた医療診断では非侵襲的な計測が出来ず、特異度は高いが、感度が低いという欠点があり、これに対して高度先端技術が次々と出現し、シンクロトロン(放射光)、ポジトロン・エミッション・トモグラフィー(PET)、核医学、MRI, CD, etc. . . . が医療の様々なブレーク・スルーをうみ、新しい発見が次々と生まれている。なかでも、高エネルギー放射光施設の Spring-8 を用いたラット生体内心臓の左心室壁収縮タンパク質分子の挙動を、収縮・拡張の全周期にわたり実時間で解析することに成功している[1]。これによって、心機能を分子と器官の両面から研究することが可能となった。また、心筋症は「心機能障害を伴う心筋疾患」と定義されているが、肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy; HCM) は無症候性でも心室壁の肥厚をきたし、その経過中に突然死や心機能障害が認められる疾患である。分子遺伝学・分子細胞生物学の先端研究では、心収縮の最小単位のサルコメアの収縮力も分子レベルでさまざまな疾患の機序が臨床の場で議論されるようになった。それも遺伝子の解析が急速に進歩したため、肥大型心筋症と遺伝子異常の関係が証明されるようになり、肥大型心筋症は、従来から常染色体優性遺伝形式をとることが多いことが指摘されている。今までの遺伝子解析で、 $\beta$ (ベータ)ミオシン重鎖(じゅうさ)や心筋トロポニンT、ミオシン結合蛋白Cなどの心筋収縮関連蛋白の遺伝子異常が確認されている。また、遺伝子異常の種類と生命予後との間には一定の関連があることも明らかにされてきている。

近年サルコメアのメカノ・ダイナミックス、やスチフネス・ダイナミックスの議論は力の発生の起源を正常なサルコメアの力学を基本としている。しかし、上述した HCM はサルコメア病とも言われており、最近超音波による次のようなドプラー組織性状診断を用いて測定された実験結果が報告されており、本来のサルコメアのスケールから何桁も長いスケールの測定結果で、ストレイン・レートの測定から、間接的に遺伝子レベルのサルコメアの突然変異の議論が可能となってきた。分子遺伝学によるゲノムの遺伝子解析結果と関連させて“Echocardiographic Strain Imaging to Assess Early and Late Consequences of Sarcomere Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy”, Circ Cardiovasc Genet. 2. (2009)314. [2]. が報告された。本研究の Motivation は、基礎と応用の極端に乖離した現象を一体化し、最終的には臨床応用への確実な Path への展開が十分実を結ぶことを期待している。

---

注 [2]: サルコメア遺伝子中 5 例の突然変異をもつ 146 の遺伝子タイプ個体で、ストレイン・イメージングの可能な (Vivid-7 ultrasonic system GE Medical System, Milwaukee, Wis、標準 2 次元ドプラー・心エコー・イメージング、etc.) を用いて心エコーの包括試験をおこない、重要な興味深い結果が報告された。臨床前 HCM：グローバル、局所ピーク収縮ストレイン、収縮ストレインレート、コントロールと有意な違いがないが、初期の拡張性僧房弁環状速度 Ea は 13% 減少、Overt HCM：global longitudinal  $\epsilon_{sys}$  27% 減少、収縮 14%ストレインレート減少、環状速度 Ea 33% 減少。サルコメアの突然変異は拡張障害と収縮障害の初期症状の影響とは全く異なるものである。臨床前の HCM は十分に機能をしない弛緩によって特徴づけられるが収縮ストレインは保存されている。拡張と収縮異常は正常な駆出率にも拘わらず公然の病態が存在している。拡張障害は初期のサルコメア遺伝子の結果であるのに対して収縮障害は突然変異の結果により後続の病理学的なリモデリングと組みあわされたものであることが提案されている。

そのカテゴリーは本報告の中心的課題となる脱分極にともなうサルコメアの収縮機構の速度論的アプローチであり具体的にはそのエビデンスを非線形波動の波束の伝播の不安定性と関連させて議論する必要がある。その方向性を以下のように、

- 1) 脱分極波は CICR がトリガーとなって cross coupling による連鎖が「非線形波動の不安定化」が生じ absolute instability(ABI)「絶対不安定性」と convective instability(CI)「移流不安定性」をともなって波束が伝播していること
- 2) 非線形波の相互作用が混成波となり、その時空ダイナミックスは反応拡散系で記述できるのでその速度論が展開できる
- 3) Chemical 波束は上流、下流で連鎖するいくつかの速度論的スキームが展開可能である。その反応の素過程はクロスブリッジが基本となるモデルが展開できるがその連鎖の詳細は注意ぶかく検討する必要がある。

我々は統計数理研究所共同研究の研究会「医用診断のための応用統計数理の新展開」で「生体組織を伝播する非線形波動の時空ダイナミックス」の枠組みで、心室筋興奮伝播波がメカニカルな収縮力を獲得するメカニズムの解明をめざして、特に「非線形・非平衡開放系の不安定性の基礎研究」の立場から研究会の趣旨に沿って進めてきた開発途上にある成果を報告してきた[3]。上に述べた最近の我々の研究成果に鑑みここでは、更に発展させて、広義の発展性とインパクトのある金井らの開発してきた高精度高分解能の“心臓壁上の振動速度の非侵襲計測”を可能とした測定技術を基盤とし、更に大きな発展性に向けて「心臓疾患の病態の解明をめざした先端医療計測技術の完備性」を十分に考慮したソフトを含めた新しい解析法の研究開発を展開している。

## [2] 測定原理とその方法

これまでにも紹介してきた東北大金井研究室で開発し測定に用いられた従来の医用超音波診断装置にはなかった、高精度・高分解能の位相差トラッキング法を用いて、

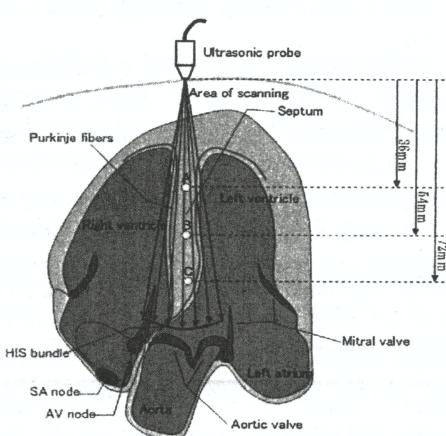


Fig. 1 [ a ] Illustration showing a typical cross-sectional image of the heart in the apical view acquired by a conventional ultrasound diagnostic system.

拍動で大きく動く心筋内の各点の速度を、周波数解析可能な波形データとして非侵襲計測できる手法を開発してきた[4, 5]。本計測法の特徴は、心室中隔の振動速度波形から心臓壁の厚み変化の測定が可能である点と、心筋の速度波形の例えれば40Hz成分の振幅と位相情報の計測が高い精度で実現できる点にある[5, 4]。これまでに既に紹介してきたように、ここで金井研で開発された新しいタイプの「位相差トラッキング法による心臓壁微小運動速度計測の原理」の概要を述べる。まずははじめに、*in vivo* 計測におけるデーター取得方法については、Fig. 1 に示すように、超音波診断装置(SSD-6500: ALOKA 製)の3.75 MHz セクタ型プローブを用いて、心尖アプローチによる心尖部左室長軸像(Fig. 1(b)) を描出した。

心尖部左室長軸像 (Fig. 1(b)) における計測では心室中隔壁のみにRF信号取得領域を設定した。既に、これまでに解説してきたように、心臓に電気刺激を加えたのち、

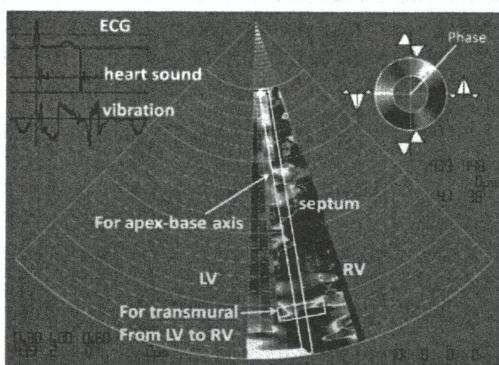


Fig. 1 [b]

- (a) The fan-shaped region corresponds to the sparse scanning range of the ultrasonic beams in the present measurements. The conduction system from the sinoatrial (SA) node through the atrio ventricular (AV) node and His bundle to the Purkinje network, shown by green lines, transmits the cardiac impulse almost simultaneously to the entire right and left ventricular endocardia.

心筋にパルス状の振動が生じることを明らかにしてきた。振幅数十ミクロン以下の微小運動速度波形を、今までにない超音波による心筋運動を測定する技術を使って、電気刺激によって自発的に生じるパルス振動を検出してきた。スペース・セクタスキャンを用いて高い時間分解能で心臓壁の10,000 ポイントでの位置で殆ど同時計測可能な特徴をもっている。

正常者の非侵襲的な心臓壁に沿って伝播する波の振動位相の連続な空間分布を描出した。金井らの開発してきた超音波を用いて心臓の拍動によって大きく動いている心臓壁上の振幅数十ミクロン以下の微小運動速度波形を 100Hz までの帯域にわたり高精度に計測する手法が開発されており本研究では解析内容は異なるがデータは全て同じものを使用した。

### [3] 位相勾配ベクトル場による2次元平面上での心臓壁振動速度場の計測

**位相勾配：** 空間パターンは空間のいたるところで近似的に周期構造をもち、空間変調は位相  $\phi$  とローカル波数ベクトル  $\nabla\phi$  によって特徴づけられる。この考えに基づき スカラー場  $\psi(r, t)$  は位相  $\phi$  とローカル波数ベクトル  $\nabla\phi$  によって

$$\psi(r, t) = f(\phi(r, t), \nabla\phi(r, t)) \quad (5)$$

のように書ける[3]。ここで、 $f$  は  $2\pi$  周期関数であり、位相勾配は（ローカル波数ベクトル）ローカル波数ベクトルとして

$$\nabla\phi \equiv \mathbf{k}$$

で与えられ、位相  $\phi$  で加えた外力に対する振動数への影響を表現している。ここでは、位相勾配は実空間の波数ベクトル  $\mathbf{k}$  と関係して、つぎのように定義できる[3]。

$$\mathbf{k} = \nabla\phi = \text{gradient } \phi \quad (6)$$

上述したように、最近、孤立位相特異点のトポロジカル・チャージを追跡した臨床例が多数見られるようになった。我々は心臓の拡張期特性を評価する上で重要な非侵襲計測が可能な高精度・高分解能の位相差トラッキング法をもつて金井研独自で開発したオプションを元アロカ株式会社（現在 日立アロカ・メディカル）の超音波診断装置 (SSD-6500: ALOKA 製) に特殊製品として搭載して計測に用いられた。Fig. 1[b] は心尖像で大動脈弁が閉鎖した直後に、振動パルスが、心基部の大動脈弁の弁根の部分から心尖部の方向に伝播している。「位相勾配ベクトル場による時空パターンの可視化」法を確立してきた。これまでに心筋細胞の集団運動や集団同期に関連した基本的な時空構造

を計測する技術を開発してきた。今回のP波からQRS-complex近傍を中心にして第1音の終端まで、即ち正常な心電図、P波、PR間隔、QRS群、そして第1音の終端までを、これまでと同様の測定法で得られた時空構造をFig. [2]に示す。

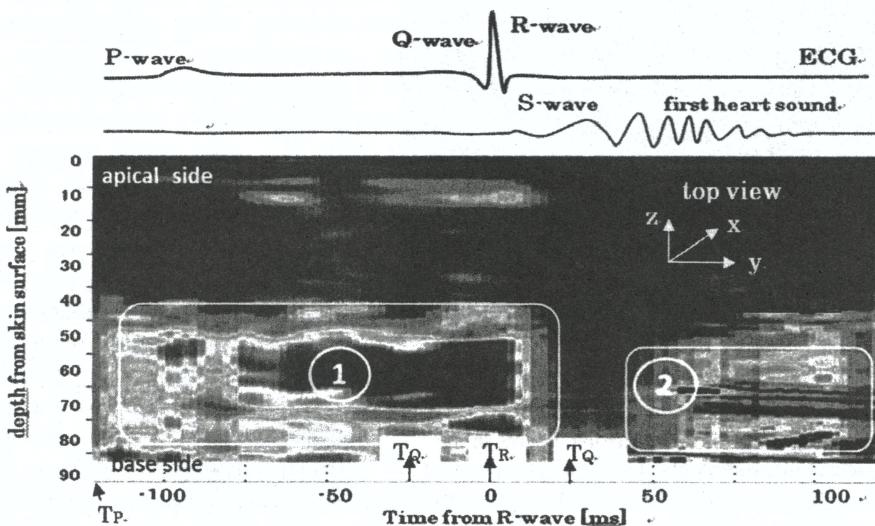


Fig. [2] Top view of the consecutive distribution of the velocity field along an ultrasonic beam which passes through the center of the interventricular septum (IVS) wall in Fig. 1(a) for the period of about  $\pm 100$  [ms] around  $T_R$  of the same subject as in Fig. 1[ b ]. Color code shows the 3D-intensity of vibrational velocity field.

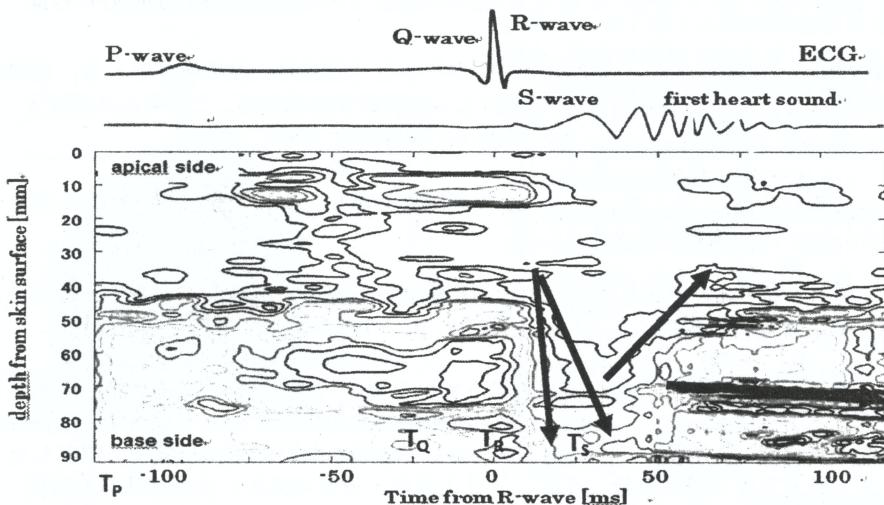


Fig. [3] Contour plot of the consecutive velocity field along an ultrasonic beam which passes through the center of the interventricular septum (IVS) wall in Fig. 1(a) for the period of about  $\pm 100$  ms around  $T_R$  of the same subject as in Fig. 2. Contour Plot カラ  
depth 方向：心尖部から心基部にかけて

## 振動速度振幅の詳細記述と非線形波動伝播の微細構造

Fig. [2]の振幅分布は本来3次元表示すべきところ、鳥瞰図として振幅等高線の表示が重要なことなどによりFig. [2]の立体効果を表示する必要があり、①、②の特徴的な構造を[a], [b]に示した。Fig. [2]の振幅データーの全体詳細図をFig. [4]に示した。

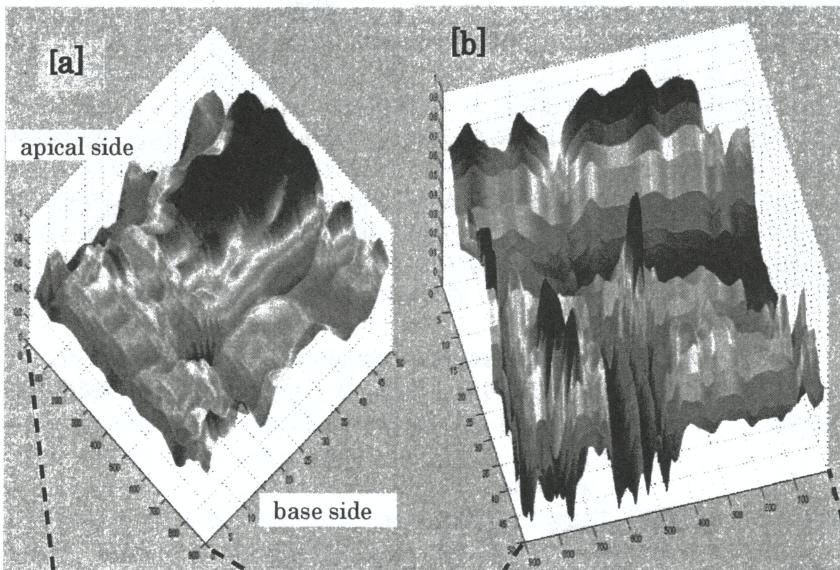


Fig. 1 [4] Separate part of Fig. 2, which compose 3D nonlinear wave pattern of myocardial motion.

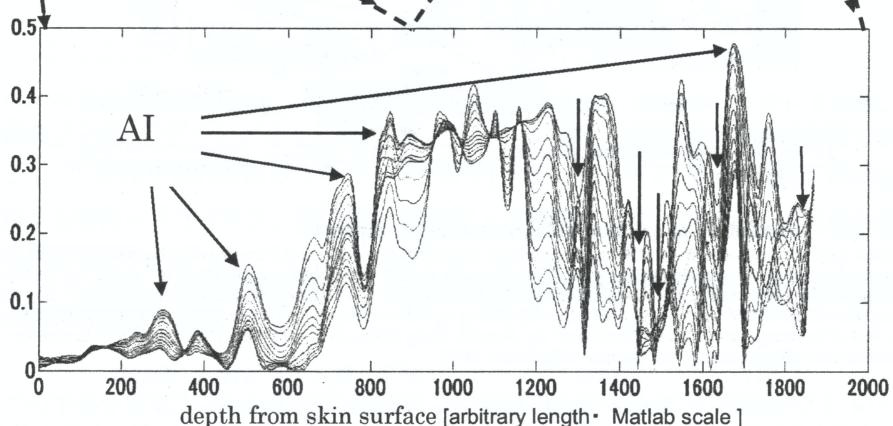


Fig. [5]. Amplitude profile of the consecutive velocity field along an ultrasonic beam which passes through the center of the interventricular septum (IVS) wall in Fig. 1(a) for the period of about  $\pm 100$  ms around  $T_R$  of the same subject as in Fig. 2.

図のディップの矢は Bekki-Nozaki Hole, ピークは絶対不安定性（図は固定フレームの ONE SHOT）フレームを移動してもピーク位置は変わらない。即ち、この系は絶対不安定性で波は增幅されてるのが

見てとれる。

#### [ 4 ] 反応拡散系に基づく絶対不安定性・移流不安定性と サルコメア収縮機構との関連性

##### 心筋の興奮収縮連関—EC-Coupling とクロスブリッジ動態

収縮周期の理解に欠かせない収縮の微細機構を力学的に把握しておかなければ収縮の仕組を理解することは出来ない。ここでは Fig. [6] に従って、以下簡単に概説する。分子細胞生物学の進歩で、興奮収縮連関によって興奮波から心収縮を生じさせる  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの動きは合理的に説明できるようになった[6]。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の大半は、筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum:SR) に貯蔵されているが、脱分極によって L型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルが開口している間、少量の  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞内に流入する。流入した  $\text{Ca}^{2+}$  が引き金になって SR にある  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャンネルであるリアノジン受容体 (RYR) からの大量の  $\text{Ca}^{2+}$  放出を引き起こす (calcium induced calcium release):CICA [6]。このように、心臓の収縮一弛緩は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態によって説明できるが、脱分極において、心臓細胞に流入する少量の  $\text{Ca}^{2+}$  は、(Ca-誘発性  $\text{Ca}$ -放出) の過程を介した SR からのより多量の  $\text{Ca}$  放出のトリガーとなるのである。一方において、細胞内の増加した  $\text{Ca}^{2+}$  は収縮タンパクを活性化した後、SR の  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase により SR 内に再び取り込まれるとともに、一部は  $\text{Na}/\text{Ca}^{2+}$  交換機構や細胞膜  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ、ミトコンドリアを介して取り除かれる。

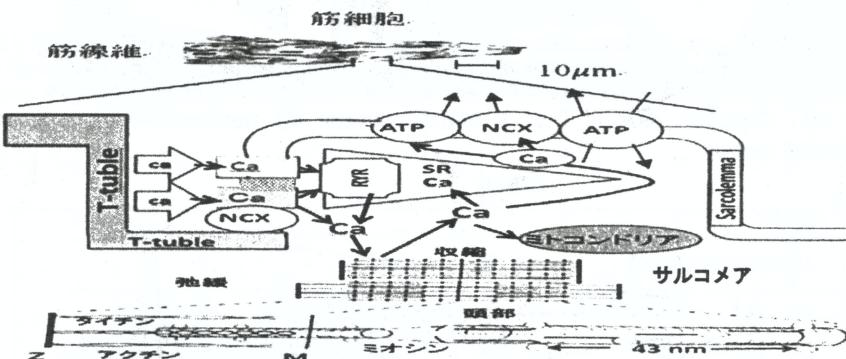


Fig. [6] Regulation of calcium balance in cardiac myocyte.

There is a balance between the  $\text{Ca}^{2+}$  ions entering upon depolarization (right) and those leaving the cell by the  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  exchange mechanism. A smaller number of  $\text{Ca}^{2+}$  ions leave by an ATP-dependent sarcolemmal  $\text{Ca}^{2+}$  pump. Ion gradients for  $\text{Na}^{+}$  and  $\text{K}^{+}$  are maintained by the operation of the sodium pump ( $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase). An increased internal  $\text{Ca}^{2+}$  after  $\text{Ca}^{2+}$  release from SR,  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  exchange, and outward pumping by the membrane  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase. Modified and arranged from "The Heart Physiology, from Cell to Circulation" by Lionel H. Opie 1998. ( Braunwald et al. Mechanism of contraction of the normal and failing heart, 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Little Brown 1976)

このような細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化は局所的には数個の RYR からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を示す  $\text{Ca}^{2+}$  スパークや  $\text{Ca}^{2+}$  トランゼントとしてとらえられる。この細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  トランゼントは心筋の機械的収縮・弛緩に先行し、心筋収縮・弛緩様式を規定する重要な因子であり、SR を中心とした  $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパクの発現量や活性によって調節される。サルコメアは収縮の最小単位として機能し、心筋細胞内ではミオシンフィラメントとアクチンフィラメントの相互作用の結果として、即ち左室壁収縮蛋白質分子の挙動が心ポンプ機能の最小単位であるクロスブリッジ・カップリングの動態解明とその解析を行うことが求められている。

これにより心臓疾患の病態の解明や治療法の開発がもとめられている。心筋固有な収縮機構及び収縮機能障害の根本的機序の解明が急がれている。

### 反応拡散方程式

心臓の拍動調節には  $\text{Ca}^{2+}$  放出をトリガーするルールが明らかでないが、これには決定論的に反応スキームを決めるか、ストカスチックモデルに従うか必ずしも明らかでない。モデルは必ずしも最適とはならないが、クロスブリッジには  $\text{Ca}^{2+}$  の出入りと濃度の決定がつきまとった可能性が否定できない。この状況のなかでも反応スキームは運命的な存在であるが、収縮力発生には速度論にしたがうほかはない。 $\text{Ca}^{2+}$  振動は心筋において生理的に機能しており、半サルコメア単位で相互作用し SPOC が誘起されることが知られている[7]。

**[CICR と  $\text{Ca}^{2+}$  の拡散モデル]**： 筋小胞体(sarcoplasmic reticulum:SR)からの「カルシュム(Ca)誘発性 Ca 放出」は、細胞内 Ca 濃度を急激に増加させ、心臓の収縮装置の太いフィラメントと細いフィラメントの相互作用の結果として、収縮期を開始させる。収縮の流れは：

- a) ミオシンがアクチンに結合して力を発生する前駆段階をつくり
- b) ミオシン頭部の屈曲によりパワーストロークが起こり、
- c) ATP がミオシン頭部に結合すると、ミオシン頭部はアクチンから離れ
- c) ATP はミオシン頭部の酵素活性によって加水分解され、

その後ミオシン頭部は、別のアクチン単位に再結合し、これにより再び最初の段階に戻る。3次元モデルを使った Okada 達の提案した  $\text{Ca}^{2+}$  の反応拡散場の速度式は：

$$\frac{d[S]_i}{dt} = \nabla \cdot (D_i^S \nabla [S]_i) + f_i^S ([\text{Ca}^{2+}]_i, [\text{Cr}]_i, [\text{CP}]_i, [\text{Pi}]_i, [\text{ADP}]_i, [\text{ATP}]_i).$$

$\text{Ca}^{2+}$  の多重拡散反応場は、5個の基質、クレアチニンクリアチニン酸、( $\text{P}_i$ )無機リン酸、アデノシン3リン酸、アデノシン2リン酸、は細胞質の空間で定義できる。

ここで、S は6個の基質のうちの一つであり、i は配置ノード、 $D_i^S$  は基質 S の拡散を記述する対角マトリックス、 $[S]_i$  は S の位置 i での濃度、 $f_i^S$  は基質 S の反応を記述する関数である。

ここでは、Ipsen [2] にならって上に述べた反応拡散系を一般化した時空反応拡散方程式で記述すると、

$$\partial c / \partial t = \mathbf{F}(c; \mu) + \mathbf{D} \cdot \nabla^2 c \quad (1)$$

ここで、 $c = c(\mathbf{x}, t)$  は空間の位置ベクトル t は時間、 $\mathbf{D}$  は拡散マトリックスである。系が (1) 式のホップ分岐のオンセット点に近づくと、この状態の時空変調は CGLE によって記述できる。無次元形における、CGLE は

$$\partial_t w = w - (1+i\alpha)|w|^2 w + (1+i\beta)\Delta w. \quad (2)$$

化学濃度  $c$  はオリジナルの反応拡散系の (1) 式から厳密に導くことができる。

CGLE は 振幅  $A_0 = \sqrt{1 - Q^2}$ , そして分散関係式

$$\Omega = \beta Q^2 + (1 - Q^2)\alpha \quad (3)$$

で記述できる  $\omega$  からなるつぎに示す平面波

$$w(t, x) = A \exp[i(Q \cdot x - \omega t)],$$

の解の形をもつことが認められている。与えられた平面波の安定性は  $\mathbf{k} \parallel \mathbf{Q}$  なる摂動の線形成長率  $\lambda(k)$  によって決定される。

$$\lambda(k) = \frac{-(k^2 + 2i\beta k Q + A^2)}{+\sqrt{(1 + \alpha^2)A^4 - (\beta k^2 - 2ikQ + \alpha A^2)^2}} \quad (4)$$

特に、Eckhaus border は次式で定義され

$$D \parallel = 1 + \alpha\beta - \frac{2(1+\alpha^2)Q^2}{1-Q^2} = 0, \quad (5)$$

が与えられた波数  $Q$  をもった平面波は  $D \parallel$  が負ならば長波長に対して不安定になる。

しかし、BZ 反応のような実在系の単純な化学振動系の時空ダイナミックスでは、定量化が良く実験結果とコンシスティントな結果が得られるが複雑な系ではこの相図は使用できなくなる。そのため、slow real mode を考慮した有限振幅の不安定性を考慮する必要がある。Slow mode の振幅方程式(distributed low-Hopf equation (DSHE))の固有値方程式から、Growth rate  $\sigma(k)$  がもとまり、これより 1 次補正をおこなった

$$E \parallel = 1 + \alpha\beta - 2Q^2 \frac{1 + \alpha^2}{1 - Q^2} + \frac{4(\alpha - \beta)(\alpha - \gamma)\kappa Q^2}{\lambda_0(\lambda_0 + \kappa)} \varepsilon = 0$$

この関係式で  $C_1 = -C_2$  のケースで、 $\varepsilon = 1.20e-04$  の場合の相図を Fig. [ ] に示した。

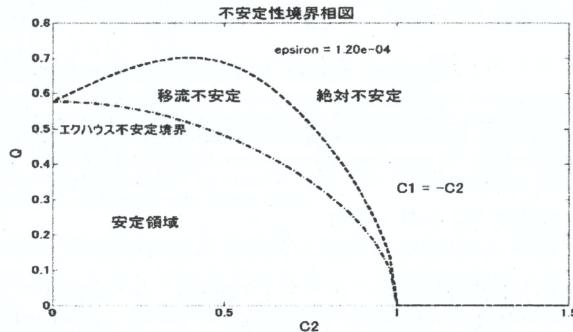


Fig. [7] . Absolute instability limit for  $C_1, C_2$  plane.

最終的に、全ての平面波はBenjamine-Feir-Newell(BFN) :  $(1+\alpha\beta < 0)$  で不安定となる。安定領域、Eckhaus境界を境にして、内側と外側で移流不安定性と絶対不安定領域に分かれるプランチをもった相図を作成することができる[3]。したがって、相図のエクハウス境界から、

Nonzeroの群速度  $v_g = \frac{d\omega(k)}{dk} = 2(\beta-\alpha)Q$  の存在から移流不安定性と絶対不安定性の検証が可能となる。

### 絶対不安定性/対流(移流) 不安定性

絶対不安定性では固定点で振幅の増大が観測されなければならない。線形成長率で絶対不安定性がみられるのは空間並進普遍性、時間並進普遍性が存在し一般的な分散関係式は  $D(\omega, k) = 0$  と書ける線形成長率で絶対不安定性がみられるのは空間並進不变性、時間並進不变性が存在し一般的な 分散関係式 :  $D(\omega, k) = 0$  を解いたとき、実数である波数  $k$  に対して振動数  $\omega$  が複素数となるものが不安定性である。ここで  $\omega$  と  $k$  は  $e^{i(kx-\omega t)}$  のフーリエ・モードに対応した複素周波数と複素波数となる。局在化した擾動の時間発展は

$$\delta(x, t) = \frac{1}{2\pi} \int dk \tilde{\delta}(k, 0) e^{\lambda(k)t} e^{ikx} \quad \lambda : \text{成長率}$$

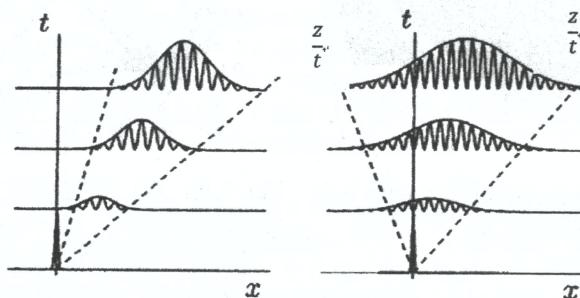


Fig. 8. (a) Convective Instabilities (b) Absolute Instabilities

— 移流不安定性 —  
波の振幅が波束とともに動く  
座標系でみて増大する場合

— 絶対不安定性 —  
空間は固定、時間的にのみ成長する

群速度  $(v_g = \frac{d\omega(k)}{dk} \text{ がゼロのとき絶対不安定性が起こる})$

## 絶対不安定性の実験的検証

心室中隔を伝播する波動の増幅現象を発見した。しかも心筋の収縮がサルコメアに関連していることが現象から有意に理解できる。このような現象は電離系のプラズマ現象や化学反応の chemical wave packet の伝播、化学反応で物質が生成するとき上流、下流で連鎖が発生し増幅波が発生する。ここでの増幅や、化学反応の連鎖は脱分極とともに、収縮過程でサルコメアレベルのクロスカップリングによる速度論から、サルコメアのダイナミックスを展開できる。心筋収縮の張力発生の起源であるサルコメア単位の直接測定には至らないが、集団運動や集団同期に関連した位相勾配ベクトル場は脱分極波によるターゲット・パターンや局所ボルテックスの観測が可能となることから、「心臓のような非線形波動の研究」に有力な情報を提供できることが、明らかとなった。

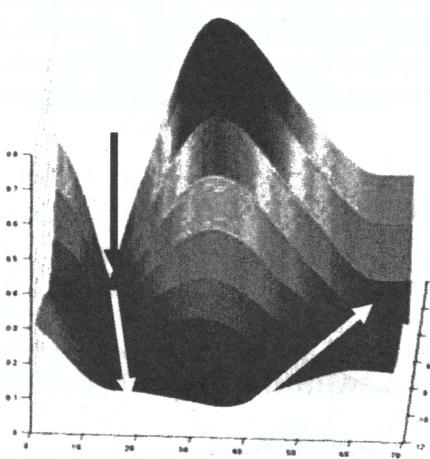


Fig. 9. (a) Absolute instability with hole  
絶対不安定性とホールの伝播

擾動の時間発展は

$$\delta(x, t) = \frac{1}{2\pi} \int dk \tilde{\delta}(k, 0) e^{\lambda(k)t} e^{ikx}$$

$\tilde{\delta}(k, 0)$  は漸近的な平面波の局在した 1 次元の初期擾動、 $\lambda(k)$  は線形成長率、実験的検証は

$$A_{max} \propto \exp(\lambda t),$$

$$\lambda = \frac{d[\ln(A_{max})]}{dt}$$

が得られる。

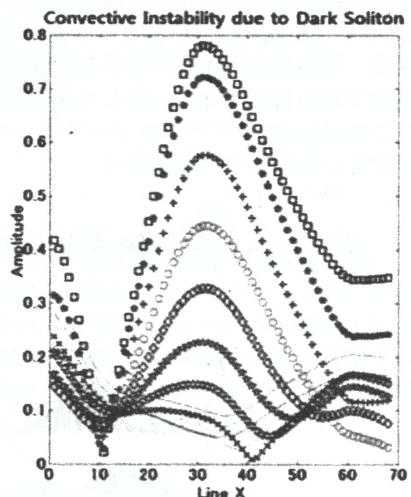


Fig. 9 (b), (a) 図を数値化したもので  
収縮の成長率は、growing rate に  
係数をかければ求められる

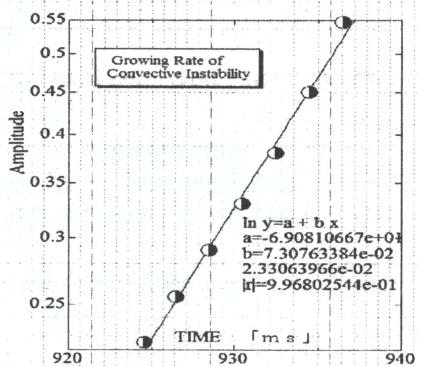


Fig. 10. 収縮波の growing rate

## 結言

超音波診断装置でサルコメア・ダイナミックスの研究はカラードプラーを用いた研究で、組織性状診断の技術でストレイン・レートを測定し、サルコメア病と呼ばれる肥大型心筋症例で行った研究でサルコメアに関係したグローバルな計測から診断が可能なこと等を考慮して、本測定法は数十ミクロンの空間分解能を有し以下の事実からも、本研究に用いた診断装置で新しい診断技術を見出すことに、半ば成功したと考えている。まだまだ基礎研究の段階をクリアすべきことが多すぎるとはいって、本質に迫ったようなブレークスルーを突破した思いにひたっている。以下その結果を要約すると、

1 ) 心室中隔の拍動に伴う興奮性心筋細胞の集団運動に起因する位相ベクトル場を構成し、興奮波の波数選択やパターン選択のメカニズムの解明につながる解析手段を明らかにした。これにより、心筋収縮の張力発生の起源であるサルコメア単位の直接測定には至らないが、集団運動や集団同期に関連した位相勾配ベクトル場は脱分極波によるターゲット・パターンや局所ボルテックスの観測が可能となることから、「心臓のような非線形波動の研究」に有力な情報を提供できることが、明らかとなつた。

2 ) 以上の計測技術で測定した臨床例のデータを用いて、心室中隔壁を伝播する心筋の興奮波の位相勾配とそのベクトル場を高精度に計測し、本来心臓の有する機能として拍動にともなう心筋興奮伝播の大自由度時空力学特性から心尖像の心基部よりのセグメントに、大自由度時空カオス的拳動の中に移流不安定性や絶対不安定性の存在を検証した。

3 ) 我々は、上に述べた計測法に加えて非侵襲的に高い精度で計測可能な測定手段を用いて取得してきた臨床データの詳細な解析を行うことより、複雑系の視点から見た多様性のある心室中隔壁を伝播する非線形波動の発現機序の一部を明確化することに成功した。以上の測定技術を用いて測定した健常者の心室中隔の興奮伝播波のデータの解析結果についてはさらに今後の機会に詳述する。

一方においては分子細胞生物学と深くかかわりをもつ心筋の最少単位とされるサルコメア・ダイナミックスの高度な運動形態に着目し、心筋に固有な収縮機構及び収縮機能障害の根本的機序の解明にむけて、その根本的な局所なサルコメアの遺伝子結合とその突然変異がかわる「 $\text{Ca}^{2+}$ 調節の異常の解明」に超音波ビームを用いた本研究が変重要であることは、今回の多数の定量的証明が何よりのエビデンスであり、それにたいする最近の研究から明るい見通しがあることが分かつてきないので、これに関わる、今後に述べる「本研究のプロジェクト」から生まれた、新たな重要なエビデンスになる興味あるいくつかの新しい結果を紹介したいが、今後の機会にご期待頂きたい。

## 参考文献

- [1] 白井幹康 「特別講演」資料：放射光X線回折法ラット拍動心臓への応用による心筋収縮タンパク質分子動態の解析
- [2] Carolyn Y. Ho, et al., Circ Cardiovasc Genet. 2. (2009)314. [2]
- [3] 原田義文、他、統計数理研究所 共同研究リポート 257, PP.99-110,2011.
- [4] H. Kanai, M. Sato, Y. Koiwa and N. Chubachi, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Contr., Vol. 43, pp. 791-810, 1996.
- [5] H. Kanai, H. Hasegawa, N. Chubachi, Y. Koiwa, and M. Tanaka, IEEE Trans. Ultrason.

- Ferroelect. Freq. Contr.*, Vol. 44, pp. 752-768, 1997.
- [6] "The Heart Physiology, from Cell to Circulation" by Lionel H. Opie 1998.  
Lippincott-Raven Publisher, 227 East Washington Square, Philadelphia • New York, PA19106-3780
- [7] Donald M.Bers, *Nature*, **415**, 10(2002)198
- [8] Kenneth B. Campbell, Maria V. Razumova, Robert D. Kirkpatrick, and Bryan K. Slinker,  
*Biophysical Journal*, 81 (2001) 2278-2296.
- [9] M. Ipsen and P.G. Serensen, *Phys. Rev. Lett.*, 84. (2000)2389.
- [10] Igor S. Aranson and Lorenz Kramer, *REVIEW OF MODERN PHYSICS*, 74 (2002)99.