

## 実心臓のモデル化に関する研究

## 《研究の概要》

心筋細胞の膜興奮から収縮に至る一連の機能を担うすべての要素、すなわちイオンチャネル、膜受容体、イオン輸送体、細胞内 Ca 動態、収縮蛋白系の分子挙動などについてその概要が明らかにされてきた。これらの各要素についての電気生理学的、生化学的研究に基づく定量的な知識が蓄積されつつある今こそ、心臓モデルにより心機能を統合的に理解することが求められる。心機能の成り立ちを解明し、心疾患の病態メカニズムを明らかにし、治療法の開発を推進するには、心拍統御や心拍出量の変化調節をあたかも実心臓のごとく再現する心臓コンピュータモデルを開発し、実験結果、実病態のメカニズムの仮説を検証することが必須である。このようなモデルは心臓の心拍や心拍出量に対する神経性、液性調節やエネルギー代謝の病態を理解する上で重要な仮説を提供し、研究の方向付けを与える。驚くべき速さで進歩してきたコンピュータシミュレーション技術を利用すれば、心筋細胞の膜興奮から収縮に至る一連の機能をパソコンで再現する数学モデルが実現可能である。この研究計画では、そのような細胞モデルを組み合わせることにより、全心臓レベルでのモデルを目指した。特に本研究では、全心臓モデルの基本要素である細胞モデルの構築に重点を置き、さらに細胞モデルを組み合わせることで全心臓モデルに発展させる道筋を模索した。

本研究の結果、心筋細胞の膜興奮から収縮に至る一連の機能を担う重要な要素（イオンチャネル、膜受容体、イオン輸送体、細胞内 Ca 動態、収縮蛋白系）のみならず、細胞内代謝系をも包括した細胞モデルを構築することができた。また心筋細胞モデルの新しい試みとして、汎用細胞モデル（E-cell）上で心筋細胞の機能を再現することも可能となった。また、これらの細胞モデルを基礎とした全心臓モデルの原型が得られ、電気活動、機械現象、エネルギー代謝などの各面で全心臓モデルに発展させる道筋が示された。今後、詳細な細胞内情報伝達系、細胞内イオン濃度の不均一性を細胞モデルに組み込むことによって、さらに細胞機能の忠実な再現を図ると共に、本研究で示された手法を融合して、実心臓に近い全心臓モデルに発展させていくことが必要である。

遠藤政夫	山形大学医学部薬理学 教授	心筋細胞の神経性・液性制御
魏 大名	会津大学 コンピュータ理工学部 教授	全心臓の電気活動
菅 弘之	国立循環器病センター研究所 所長	心臓の収縮とエネルギー代謝
砂川賢二	国立循環器病センター研究所 部長	心機能の定量的評価
為安 司	聖マリアンナ医科大学生理学 助教授	心筋細胞の興奮収縮連関
松岡 達	京都大学大学院医学研究科 生体制御医学 助手	心筋細胞の Ca ホメオスタシス
柳原 薫	国立療養所広島病院 循環器科 医長	心臓電気活動のモデル化

## 研究報告

### I 研究目的

心機能の成り立ちを解明し、心疾患の病態メカニズムを明らかにし、治療法の開発を推進するには、心拍統御や心拍出量の変化調節をあたかも実心臓のごとく再現する心臓コンピュータモデルを開発し、実験結果、実病態のメカニズムの仮説を検証することが必須である。近年心筋細胞レベルでの電氣的興奮、収縮、神経・液性調節、エネルギー代謝の研究はすばらしい発展をしているが、これらの諸特性を内蔵した細胞から構成された実心臓のコンピュータモデルは未だ得られていない。また心臓生理学の分野では、優れた研究者による多くの定量的なデータの蓄積があり、さらに驚くべき速さで進歩してきたコンピュータシミュレーション技術を利用すれば、心筋細胞の膜興奮から収縮に至る全細胞機能をパソコンで再現する数学モデルが実現可能である。本研究は、そのような細胞モデルを組み合わせるにより、全心臓レベルでのモデルを目指した。特に全心臓モデルの基本要素である細胞モデルの構築に重点を置き、さらに細胞モデルを組み合わせる全臓器モデルに発展させる手法を検討した。これにポイントとなる補足的実験を加え、心臓機能のモデル完成の足がかりを得ることを目的とした。

### II 研究計画

本研究に参加した8名の研究者のうち、小西、為安、松岡は細胞レベルの心筋モデルを開発した。遠藤は、細胞モデルに取り入れるべき心筋細胞の神経性・液性調節について実験的検討およびモデルの検証を行った。魏、菅、砂川、柳原は臓器レベルでのモデル開発を行った。細胞レベルでは、小西は筋小胞体からのCa放出と心筋細胞内Ca動態について、為安は正常時および病態における興奮-収縮連関についてモデルを構築した。松岡は心筋細胞のイオンチャネル、Ca輸送体によるCaホメオスタシスおよび細胞の代謝をも包括したモデルの開発を行った。全心臓レベルでは、魏が電気活動と心電図のモデル計算を行う一方、菅が心臓の収縮とエネルギー代謝について実験・モデルの両面から、砂川が臓器レ

ベルのダイナミクスと心機能の定量的評価について検討を行った。柳原は全心臓の電気活動と収縮を連結したモデルを作成した。基本的には研究者各自が各々の施設で研究を遂行し、一年に1回開催した研究会で成果を発表するとともに、関連分野の研究者に講演を依頼して分子・細胞・臓器レベルのデータを収集／修正した。本研究の研究期間中、京都にて第一回(2000年12月23-24日)、東京にて第2回(2001年8月1日)および第3回(2002年7月31日)の3回の研究会を開催した。研究会では、基礎的なモデルに対して問題点を洗い出し、修正・改良を行った。またモデルから再構築して得られた仮説を検証し、矛盾点を解決するための新しい作業仮説を作り、実際の細胞を使って実験的に検証した。研究会において、研究者相互の研究成果の統合することにより、より包括的な心筋細胞モデルの作成および心臓モデルを作成した。

### III 研究成果

#### 1. 細胞モデル

心筋細胞の収縮時には、筋小胞体からCaイオンが放出され、細胞質を拡散する。したがって、細胞の筋節内ではCaイオン濃度が不均一になり、結果的に収縮機能に影響することが考えられる。小西と為安は、筋節を複数の3次元小区画に分割して、区画間のCaイオンの拡散を計算することにより、実測できない細胞内Ca濃度勾配を明らかにした。このモデルを用いることにより、実際に測定されている細胞内平均Ca濃度変化をシミュレートすることができた。また筋小胞体からのCa放出および取り込み過程を含む細胞内Ca局在をシミュレートすることができた。為安はさらに、病態において実験的に観察された諸現象、すなわち伝播性Ca波やCa変化の交互現象(虚血性心不全や過負荷状態の心臓において、左室圧が交互に強弱を繰り返す現象)を説明することに成功した。このような細胞内におけるイオン濃度の不均一性は、計算量が莫大であるために計算機の高い能力を必要とし、現在の京都モデルやE-cellでは扱っていないが、計算機の性能が飛躍的に向上する将来的には、組み込まれる必要がある。

松岡は、数多く蓄積された生理学的データを集約し、全心臓モデルの基本要素となると思われる細胞モデルKyoto modelを確立した。このモデルは細胞膜にあるイオンチャネル、輸送体、収縮蛋白質により構成され、活動電位、細胞内平均Ca濃度変化と細胞収縮を再現できる。Kyoto modelを使用すると、共通の骨格により洞房(房室)結節モデル、心房筋モデル、心室筋モデルを作成することができる。これにより結節細胞、固有筋細胞を組み込んだ包括的心筋細胞シミュレータをほぼ完成することができた。これを更に自活心筋細胞モデルへと拡張していくため、プログラム手法としてオブジェクト指向を用いた。細胞を構成する要素はある物質の局在、立体構造変化および相互反応に還元できることから、全構成要素を分解し、個々の機能単位を独立したモジュールとして記述した。この手法は、今後の新しい知見の組み込みや、モジュールの組み合わせによって心筋以外の細胞モデルを表現するための基礎となる。この手法をもちいて、現在までにミトコンドリアにおけるATP代謝系を京都モデルに組み込んだ。ATP消費、ATP感受性、pH感受性をモジュールに組み込み、クレアチンキナーゼ、アデニレートキナーゼ、ミトコンドリアによるATP産生、pHコントロールを独立したモジュールを用いて表現可能となった。

遠藤は、心筋細胞モデルに組み込まれるべき細胞内情報伝達系について主として実験的検討を行い、基本的なデータを提示した。実心臓のモデル化に特に不可欠と思われる自律神経を介する調節の仕組みとして、 $\beta$ アドレナリン受容体、 $\alpha$ アドレナリン受容体、ムスカリン受容体を介する調節をエクオリン負荷心筋標本を用いて Ca トランジェント（一過性 Ca 濃度変化、CaT）と等尺性収縮張力の観点から検討した。 $\beta$ アドレナリン受容体を介する調節は著しい CaT の増高と短縮、および収縮の短縮を引き起こす。一方、 $\alpha$ 受容体は CaT の増高をほとんど伴わずに CaT の短縮と収縮の延長を引き起こす。副交感神経刺激は、心房筋に対しては強力な抑制性調節を行うが、心室筋に対しては、 $\beta$ 受容体を介する調節を抑制することで効果を発揮する。また、陽性変力作用を惹起することで知られているアンジオテンシン II の心筋細胞作用について、電気生理学的に検討した。アンジオテンシン II は L 型 Ca 電流を濃度依存的に増大し、これが陽性変力作用を引き起こすものと考えられた。この L 型 Ca 電流増強作用の細胞内分子機構は不明だが、細胞内環流で失われてしまうような細胞内分子が関与していることが示唆された。

## 2. 全心臓モデル

魏は全心臓の電気現象をシミュレートするための汎用ソフトウェア Cardiomaster を開発した。このソフトウェアは、モデルエディタ、演算モジュール、可視化部分の 3 部分からなり、心筋細胞の活動電位から体表面心電図までシミュレーションできる。モデルエディタは、心臓モデルを幾何学的、構造的、電気生理学的に作成、設定し、各種の異常心臓モデルを簡単に構築できる GUI 環境となっている。演算モジュールは設定によって心臓の興奮伝播過程とそれによって心臓内に生じる起電力、体表面心臓電位を計算する。可視化部分は、興奮伝播結果、電位分布などシミュレーションの結果を表示する。さらにモデルエディタと可視化部分の一部を 3D 化する試みを行った。その結果、1) 3D モデルエディタを用いる心臓モデルの作成、2) 興奮伝播の 3D 表示とアニメーション、3) 3D 体表面電位図とアニメーションなどが可能となった。このソフトウェアは実心臓モデルの研究および臨床応用に有用と考えられる。

菅は主にエナジエティクスの面から全心臓モデルを検討した。心臓収縮に伴うエネルギー（酸素消費）は主としてクロスブリッジ運動と Ca 輸送に使われる。既にこれまでの丸ごと心臓を用いた研究で、クロスブリッジ運動によるエネルギー消費量は、総機械的エネルギーを定量する収縮期末圧容積面積（PVA）によって規定され、Ca 輸送によるエネルギー消費量は収縮性指標である収縮期末圧容積比（最大エラストランス、 $E_{max}$ ）によって決定されることを明らかにしてきた。本研究では、PVA 非依存性酸素消費量と  $E_{max}$  から、興奮収縮連関で動員除去される Ca 量とその Ca によって惹起される  $E_{max}$  までの反応性を統合的に推定する方法を開発し、それを拍動心臓に応用した。心臓の拍動に伴うエネルギー代謝と収縮性との関係をシミュレートするために、クロスブリッジの 4 状態モデルを開発し、従来の 3 状態モデルと比較検討した。総クロスブリッジ回転数をそれぞれのモデルについて求め、発生張力とエネルギー消費量との関係について解析を行った。4 状態モデルでは、クロスブリッジ回転数と最大発生張力との関係は、筋長によらずほぼ一定の値を示した。また 4 状態モデルは、3 状態モデルと比較して、約 6 倍の収縮効率を示し、よりエネルギー効率が低いことが示された。

砂川は、心筋エラストランスを心室ジオメトリにしたがって統合し、心室のエラストランスを再構成する試みを行った。古典的なラプラスの法則と有限要素法を用いて、等方性均質の心筋からなる球状心室の機械特性の統合・再構成を行った。心筋エラストランスには非線形の物性を用いた。この再構成法を用いて心室容積縮小術の前後の心室ポンプ機能を比較すると、容積縮小の程度に応じて収縮期・拡張期の圧容積関係はともに急峻になった。ポンプ機能は、術前の条件によって単調に悪化する場合と、ある割合の容積縮小までは改善する場合があった。有限要素法では心室壁内の貫壁性応力・歪み分布を再現することができたが、この解析でも同様にポンプ機能の変化は術前条件によって異なる変化を示した。さらに Luo-Rudy によるイオンチャネルモデルを基にして、3次元心室形状を再現する600万個の立方体要素からなるシミュレータにより、心臓電気現象をイオンチャネルから心臓レベルまで統合した。さらに心筋の3次元機械構成則、心筋繊維方向、心室形状、心室の負荷をもとに、有限要素を用いて心臓機械現象を統合することができた。

柳原は、京都モデルの洞房結節細胞モデルを洞房結節と房室結節に、心筋モデルを心房筋と心室筋に適用して、数十個の細胞の結合により心臓の拍動を再現した。細胞の収縮系は Negroni らの収縮モデルを用いた。左心室の心筋の機械的性状は等方性非圧縮性とし、粘弾性モデルとして Voigt モデルを使用した。弾性部分は線形で取り扱い、Hookの法則に従うものとした。血液部分は非圧縮性、非粘性の理想流体とし、流れは渦なしとした。これらの仮定に基づいたモデルにより、心臓拍動に伴う左室内圧、右室内圧、大動脈圧、肺動脈圧の時間経過をシミュレーションすることができた。さらに、心筋細胞内ATP濃度を低くし、能動輸送を止めて、収縮が消失する細胞を一部に作成して、心筋梗塞のモデルを作成したところ、systolic thickeningの欠落、心室の拡張、血圧低下などの現象をシミュレートすることができた。

#### IV 考察

本研究の第一の目標である包括的細胞モデルとして、京都モデルの基本部分が完成した。このモデルは、モジュールにより異なる細胞や新しい知見にも容易に適用できる点、活動や収縮以外にATP代謝系を含んでいるなど、従来のモデルにない新しい特徴をもっており、全心臓モデルの要素として重要な役割を果たすと思われる。今後京都モデルに組み込むべき要素としては、細胞内シグナル伝達系があげられる。特に自律神経による細胞膜受容体を介した調節は心機能に主要な役割を果たしており、重要と思われる。問題となるのは、細胞内酵素系に関する定量的なデータが不足しており、化学反応の速度定数などは多くの場合が不明である。今後は、これらの欠落したデータを得る努力を進めると共に、大まかな値でも動作するようなモデルを開発していく必要がある。少なくとも、必要なデータが得られ次第、入力して使えるだけの骨格を整備するのが急務であると考えられる。さらに現在の京都モデルでは、心房筋、心室筋について同様の収縮特性を仮定しており、収縮機構を同じメカニズムでモデル化している。今後は、心房筋、心室筋の収縮特性の違いを組み込んでいく必要がある。また、クロスブリッジ回転のモデル化にしても、菅らが指摘したように、多くの問題点が残されている。その他の問題点としては、細胞内の物質の局在を考慮する必要がある。細胞内酵素などは局在により機能が変換することが知られているし、ま

た本研究で示された細胞内 Ca 濃度の局在も細胞機能に重要な影響を与えると思われる。このような細胞内局在を取り扱うには、細胞を小区画に分割し、区画の間での物質の移動を計算する方法がある。一つの細胞を多数の区画に分割するほど空間分解能は向上するが、計算量は急激に増大する。しかし、今後計算機の演算能力が飛躍的に向上すれば、京都モデルで物質の局在を扱うことは原理的に可能であろう。

心筋細胞の結合により構成する全心臓モデルは、さらに困難な課題である。電氣的な活動については、魏が示したように、計算機の高速化、計算の効率化とともに今後さらに改良が進むことが期待できる。おそらくより困難な問題は、収縮などの機械現象とそれにかかわるエネルギー代謝系のモデル化であると思われる。本研究で提出されたモデルは初期のモデルであり、課題が多く残ってはいるものの、心臓の電気活動、機械活動を統合的に記述しモデル化した点で意義があると考えられる。柳原のモデルは、京都モデルを基本としており、今後の京都モデルの発展によって改善されると期待できる。このモデルは数十個の細胞の結合によって心室の収縮をモデル化しているが、計算の効率化、計算機の高速化によって、より多くの細胞を結合した心臓モデルに発展できる。今後の課題としては、左心房、左心室、右心房、右心室を備えた心臓の構造を再現すること、興奮伝導系を組み込むことなどがあげられる。また血流を正確に記述するためには、血流に粘性、体積力、渦を加えた流体力学を導入する必要がある。弁の動きのシミュレーションも取り入れる必要がある。より複雑な問題をモデル化するためには、計算機の計算能力は重要な問題となる。砂川らはスーパーコンピュータを用いることによって 600 万個の立方体要素（細胞）からなる心室の電気現象と機械現象を統合的にモデル化することに成功した。今後、このモデルを用いて心筋梗塞による機械的な変化が致死的不整脈発生の気質をいかに修飾するかを系統的包括的にシミュレートする予定である。そのための計算コストは膨大であり、計算機のますますの高速化が求められる。

本研究の結果、全心臓モデルの基本要素である細胞モデルが構築された。さらに細胞モデルを組み合わせることで全心臓モデルに発展させる手法を示し、初期基本モデルを提出した。現在の計算機の能力では、全要素を含む細胞を多数結合させた心臓現象をリアルタイムで計算するのは困難である。細胞モデルを独立に走らせ、その結果を全心臓モデルにインプットして走らせるなどの手法がより現実的である。今後計算機の能力がさらに飛躍的に向上することが期待される。計算機以外にも、まだ多くの解決すべき問題点が残されており、本研究で示された手法、モデルの骨格を基盤として更なる実験的、理論的研究が必要である。

## V 研究成果の発表

1. Tashiro M, Konishi M, Iwamoto T, Shigekawa M and Kurihara S: Transport of magnesium by two isoforms of the  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  exchanger expressed in CCL39 fibroblasts. *Pflugers Archiv* **440**:819-827, 2000.
2. Tashiro M and Konishi M: Sodium gradient-dependent transport of magnesium in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* **279**:819-827, 2000.
3. Konishi M, Kusakari Y, Hongo K and Kurihara S: Spread of  $\text{Ca}^{2+}$  in the sarcomere during fast and slow activation of mammalian cardiac myocytes. *Can J Physiol*

- Pharmacol* **79**:82-86, 2001.
4. Watanabe M and Konishi M: Intracellular calibration of the fluorescent  $Mg^{2+}$  indicator fura-2 in rat ventricular myocytes. *Pflugers Archiv* **442**:35-40, 2001.
  5. Konishi M, Yamashita T, Nakayama S and Kokubun S: Calcium waves in skinned cardiac myocytes evoked by two-photon excitation photolysis of caged calcium. *Jpn J Physiol* **51**:127-134, 2001.
  6. Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Konishi M, Kurihara S and Mochizuki S: Use of tetanus to investigate myofibrillar responsiveness to  $Ca^{2+}$  in isolated mouse ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* **52**:121-121, 2002.
  7. Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Konishi M and Kurihara S: The mechanism of an increase in  $Ca^{2+}$  responsiveness by  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* **52**:531-539, 2002.
  8. Tashiro M, Tuerxun F, Miyazaki T, Watanabe M and Konishi M: Effects of membrane potential on  $Na^+$ -dependent  $Mg^{2+}$  extrusion from rat ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* **52**:541-551, 2002.
  9. Takahashi R, Talukder MAH and Endoh M: Effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on contractile force and aequorin light transients in intact rabbit ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* **36**:118-125, 2000.
  10. Takahashi R, Talukder MAH and Endoh M: Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* **400**:103-112, 2000.
  11. Watanabe T and Endoh M: Antiadrenergic effects of endothelin-1 on the L-type  $Ca^{2+}$  current in dog ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* **36**:344-350, 2000.
  12. Wang H, Sakurai K and Endoh M: Pharmacological analysis by HOE642 and KB-R9032 of the role of  $Na^+/H^+$  exchange in the endothelin-1-induced  $Ca^{2+}$  signaling in rabbit ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* **131**:638-644, 2000.
  13. Takahashi R and Endoh M: Increase in myofibrillar  $Ca^{2+}$  sensitivity induced by UD-CG 212 Cl, an active metabolite of pimobendan, in canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* **37**:209-218, 2000.
  14. Endoh M: Cardiac action of angiotensin II. *In Heart Physiology and Pathophysiology*, 4<sup>th</sup>. N Sperelakis et al, eds, Academic Press, pp. 609-631, 2001.
  15. Talukder MAH, Norota I, Sakurai K and Endoh M: Inotropic response of rabbit ventricular myocytes to endothelin-1: difference from isolated papillary muscles. *Am J Physiol* **281**:H596-H605, 2001.
  16. Wang H and Endoh M: Chelerythrine and genistein inhibit the endothelin-1-induced increase in myofilament  $Ca^{2+}$  sensitivity in rabbit ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* **424**:91-96, 2001.

17. Takahashi R, Shimazaki Y and Endoh M: Decrease in  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitizing effect of UD-CG 212 Cl, a metabolite of pimobendan, under acidotic condition in canine ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* **298**:1060-1066, 2001.
18. Takahashi R and Endoh M: Effects of OR-1896, a metabolite of levosimendan, on force of contraction and  $\text{Ca}^{2+}$  transients under acidotic condition on aequorin-loaded canine ventricular myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **366**:440-448, 2002.
19. Ichiyanagi O, Ishii K and Endoh M: Angiotensin II increase L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current in gramicidin D-perforated adult rabbit ventricular myocytes: comparison with conventional patch-clamp method. *Pflugers Archiv* **444**:107-116, 2002.
20. Endoh M: Mechanisms of action of novel cardiopneic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* **40**:323-338, 2002.
21. Kubota I, Tomoike H, Han X, Sakurai K and Endoh M: The  $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$  exchanger contributes to  $\beta$ -adrenoceptor mediated positive inotropy in mouse heart. *Jpn Heart J* **43**:399-407, 2002.
22. Sakurai K, Norota I, Tanaka H, Kubota I, Tomoike H and Endoh M: Negative inotropic effects of angiotensin II, endothelin-1 and phenylephrine in indo-1 loaded adult mouse ventricular myocytes. *Life Science* **70**:1173-1184, 2002.
23. Fujioka Y, Hiroe K and Matsuoka S: Regulation kinetics of  $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$  exchange current in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* **529**:611-623, 2000.
24. Matsuoka S, Fujioka Y and Noma A: Regulation and stoichiometry of  $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$  exchange in inside-out macro patch excised from intact guinea • pig ventricular cells. *In Control and Diseases of Sodium Dependent Transport Proteins and Ion Channels*. Suketa et al, eds, Elsevier, 77-80, 2000.
25. Fujioka Y, Komeda M and Matsuoka S: Stoichiometry of  $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$  exchange in inside-out patches excised from guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* **523**:339-351, 2000.
26. Matsuoka S: Stoichiometry of the  $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$  exchanger: models & implications. *Ann NY Acad Sci* **976**:121-132, 2002.
27. Sarai N, Kihara Y, Izumi T, Mitsuiye T, Matsuoka S and Noma A: Nonuniformity of sarcomere shortenings in the isolated rat ventricular myocyte *Jpn J Physiol* **52**:371-381, 2002.
28. Sarai N, Matsuoka S, Kuratomi S, Ono K and Noma A: Role of individual ionic current systems in the SA node hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol* (in press) 2003.
29. Matsuoka S, Sarai N, Kuratomi S, Ono K, and Noma A: Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol* (in press) 2003.
30. Kuratomi S, Matsuoka S, Sarai N, Powell T and Noma A: Involvement of  $\text{Ca}^{2+}$  buffering and  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  exchange in the positive staircase of contraction in

- guinea-pig ventricular myocytes. *Pflugers Archiv* (in press) 2003.
31. 野間昭典、松岡 達、皿井伸明：分子反応過程のモデル化。「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」岡本良夫編著、森北出版株式会社 20-39, 2003.
  32. 野間昭典、松岡 達、皿井伸明：包括的心筋細胞モデル(Kyoto model)。「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」岡本良夫編著、森北出版株式会社 64-87, 2003.
  33. Lee S, Araki J, Imaoka T, Maesako M, Iribe G, Miyaji K, Mohri S, Shimizu J, Harada M, Ohe T, Hirakawa M and Suga H: Energy-wasteful total  $Ca^{2+}$  handling underlies increased O<sub>2</sub> cost of contractility in canine stunned heart. *Am J Physiol* **278**:H1464-H1472, 2000.
  34. Mitani H, Yamaguchi H, Morita T, Oshima Y, Shimizu J, Ito H, Araki J, Takaki M, Sano S and Suga H: Effective arterial elastance of irregular beats during atrial fibrillation in canine left ventricle. *Jpn J Physiol* **50**:77-89, 2000.
  35. Shimizu J, Araki J, Iribe G, Imaoka T, Mohri S, Kohno K, Matsubara H, Ohe T, Takaki M and Suga H: Postextrasystolic contractile decay always contains exponential and alternans components in canine heart. *Am J Physiol* **279**:H225-H233, 2000.
  36. Takasago T, Goto Y, Hata K, Saeki A, Nishioka T, Taylor TW, Iribe G, Mohri S, Shimizu J, Araki J and Suga H: Mechanoenergetics characterizing oxygen wasting effect of caffeine in canine left ventricle. *Jpn J Physiol* **50**:257-265, 2000.
  37. Saeki A, Goto Y, Hata K, Takasago T, Nishioka T and Suga H: Negative inotropism of hyperthermia increases oxygen cost of contractility in canine hearts. *Am J Physiol* **279**:H2855-H2864, 2000.
  38. Suzuki S, Araki J, Doi Y, Fujinaka W, Minami H, Iribe G, Mohri S, Shimizu J, Hirakawa M and Suga H: Coupling interval from slow to tachycardiac pacing decides sustained alternans pattern. *Am J Physiol* **280**:H1368-H1375, 2001.
  39. Iribe G, Araki J, Mohri S, Shimizu J, Imaoka T, Kanmura Y, Kajiya F and Suga H: New calculation of internal  $Ca^{2+}$  recirculation fraction from alternans decay of postextrasystolic potentiation. *Jpn J Physiol* **51**:143-149, 2001.
  40. Tsuji T, Ohga Y, Yoshikawa Y, Sakata S, Abe T, Tabayashi N, Kobayashi S, Kohzaki H, Yoshida K, Suga H, Kitamura S, Taniguchi S and Takaki M: Rat cardiac contractile dysfunction induced by  $Ca^{2+}$  overload: possible link to the proteolysis of alpha-fodrin. *Am J Physiol* **281**:H1286-H1294, 2001.
  41. Mizuno J, Araki J, Mohri S, Minami H, Doi Y, Fujinaka W, Miyaji K, Kiyooka T, Oshima Y, Iribe G, Hirakawa M and Suga H: Frank-Starling mechanism retains recirculation fraction of myocardial  $Ca^{2+}$  in the beating heart. *Jpn J Physiol* **51**:733-743, 2001.
  42. Mizuno J, Araki J, Suzuki S, Mohri S, Mikane T, Shimizu J, Matsubara H, Hirakawa M, Ohe T and Suga H: Thermo-dependent postextrasystolic potentiation

- and  $\text{Ca}^{2+}$  recirculation fraction in canine heart. *Am J Physiol* **282**:H403-H413, 2002.
43. Abe T, Ohga Y, Tabayashi N, Kobayashi S, Sakata S, Misawa H, Tsuji T, Kohzuki H Suga H, Taniguchi S and Takaki M: Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus model rats. *Am J Physiol* **282**:H138-H148, 2002.
  44. Takaoka H, Esposito G, Mao L, Suga H and Rockman HA: Heart size independent analysis of myocardial function in murine pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol* **282**:H2190-H2197, 2002.
  45. Morita T, Araki J, Oshima Y, Mitani H, Iribe G, Mohri A, Shimizu J, Sano S, Kajiya F and Suga H: Frequency distribution, variance, and moving average of left ventricular rhythm and contractility during atrial fibrillation in dog. *Jpn J Physiol* **52**:41-49, 2002.
  46. Imaoka T, Matsubara H, Ito H, Araki J, Shimizu J, Iribe G, Mohri S, Ohe T, Suga H and Kajiya F: evaluation of cross-sectional area of small vessels by a miniature conductance catheter: toward its application to coronary arteries. *Cardiovasc Engng* **1**:191-197, 2002.
  47. Doi Y, Araki J, Fujinaka W, Kiyooka T, Oshima Y, Iribe G, Shimizu J, Morita K, Suga H and Kajiya F: Exponential fitting of postextrasystolic potentiation may underestimate cardiac  $\text{Ca}^{2+}$  recirculation fraction: a theoretical analysis. *Jpn J Physiol* **53** (in press) 2003.
  48. Shishido T, Hayashi K, Shigemi K, Sato T, Sugimachi M and Sunagawa K: Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve. *Circulation* **102**:1983-1989, 2000.
  49. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Sato T, Shishido T, Sugimachi M and Sunagawa K: Chronic adriamycin treatment impairs myocardial interstitial neuronal release of norepinephrine and epinephrine. *J Cardiovasc Pharmacol* **36**:S31-S34, 2000.
  50. Kawada T, Sato T, Inagaki M, Shishido T, Tatewaki T, Yanagiya Y, Zheng C, Sugimachi M and Sunagawa K: Closed-loop identification of carotid sinus baroreflex transfer characteristics using electrical stimulation. *Jpn J Physiol* **50**:371-380, 2000.
  51. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Sato T, Shishido T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M and Sunagawa K: Differential acetylcholine release mechanisms in the ischemic and non-ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* **32**:405-414, 2000.
  52. Miyashita H, Sugimachi M, Sato T, Kawada T, Shishido T, Nakahara T, Yoshimura R, Takaki H, Miyano H and Sunagawa K: A novel servo-control system that imposes desired aortic input impedance on in situ rat heart. *Am J Physiol* **278**:H998-H1007, 2000.
  53. Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Yanagiya Y, Sugimachi M and Sunagawa K: Differential dynamic baroreflex regulation of cardiac and

- renal sympathetic nerve activities. *Am J Physiol* **280**:H1581-H1590, 2001.
54. Kawada T, Chen SL, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Tatewaki T, Sugimachi M and Sunagawa K: Dynamic sympathetic control of atrioventricular conduction time and heart period. *Am J Physiol* **280**:H1602-H1607, 2001.
  55. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Inagaki M, Shishido T, Zheng C, Yanagiya Y, Sugimachi M and Sunagawa K: Vagosympathetic interactions in ischemia-induced myocardial norepinephrine and acetylcholine release. *Am J Physiol* **280**:H216-H221, 2001.
  56. Nakayama Y, Miyano H, Shishido T, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M and Sunagawa K: Heart rate-independent vagal effect on end-systolic elastance of the canine left ventricle under various levels of sympathetic tone. *Circulation* **104**:2277-2279, 2001.
  57. Nakayama Y, Miyano H, Shishido T, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M and Sunagawa K: Laterality in direct and indirect inotropic effects of sympathetic stimulation in isolated canine heart. *Jpn J Physiol* **51**:365-370, 2001.
  58. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Inagaki M, Uemura K, Miyamoto T, Sugimachi M, Takaki H and Sunagawa K: In vivo assessment of acetylcholine-releasing function at cardiac vagal nerve terminals. *Am J Physiol* **281**:H139-H145, 2001.
  59. Sugimachi M, Shishido T, Miyatake K and Sunagawa K: A new model-based method of reconstructing central aortic pressure from peripheral arterial pressure. *Jpn J Physiol* **51**:217-222, 2001.
  60. Sugimachi M, Shishido T and Sunagawa K: Low compliance rather than high reflection of arterial system decreases stroke volume in arteriosclerosis: a simulation. *Jpn J Physiol* **51**:43-51, 2001.
  61. Kawada T, Chen SL, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Tatewaki T, Sugimachi M and Sunagawa K: Dynamic sympathetic control of atrioventricular conduction time and heart period. *Am J Physiol* **280**:H1602-H1607, 2001.
  62. Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Yanagiya Y, Sugimachi M and Sunagawa K: Differential dynamic baroreflex regulation of cardiac and renal sympathetic nerve activities. *Am J Physiol* **280**:H1581-H1590, 2001.
  63. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Inagaki M, Shishido T, Zheng C, Yanagiya Y, Sugimachi M and Sunagawa K: Vagosympathetic interactions in ischemia-induced myocardial norepinephrine and acetylcholine release. *Am J Physiol* **280**:H216-H221, 2001.
  64. Uemura K, Sugimachi M, Shishido T, Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Sato T and Sunagawa K: Convenient automated conductance volumetric system. *Jpn J Physiol* **52**:497-503, 2002.
  65. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Uemura K, Miyamoto T, Sugimachi M and Sunagawa K: Disruption of vagal efferent axon and nerve terminal function

- in the postischemic myocardium. *Am J Physiol* **283**:H2687-H2691, 2002.
66. Sato T, Kawada T, Sugimachi M and Sunagawa K: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* **106**:730-734, 2002.
67. Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M and Sunagawa K: High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure. *Am J Physiol* **282**:H1149-H1156, 2002.
68. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Inagaki M, Shishido T, Takaki H, Sugimachi M and Sunagawa K: Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats. *Auton Neurosci* **95**:37-42, 2002.
69. Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M and Sunagawa K: The Bezold-Jarisch reflex attenuates dynamic gain of the baroreflex neural arc. *Am J Physiol* (in Press) 2003.
70. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Hidaka I, Tatewaki T and Sunagawa K: Transmural heterogeneity of the action potential configuration in the feline left ventricle. *Circ J* **67**:449-454, 2003.
71. Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M and Sunagawa K: High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am J Physiol* **284**:H2412-H2418, 2003.
72. Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Zheng C, Li M, Sugimachi M and Sunagawa K: Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol* **284**:H404-H415, 2003.
73. Tameyasu T, Shimada M and Sugi H: Effect of extracellular  $[Ca^{2+}]$  on  $Ca^{2+}$  release from sarcoplasmic reticulum in rat ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* **51**:169-176, 2001.
74. Tameyasu T, Shimada M and Sugi H: Intracellular  $[Ca^{2+}]$  transients in  $Ca^{2+}$  wave in single rat ventricular myocyte. *Jpn J Physiol* **51**:187-191, 2001.
75. Tameyasu T: Model for regulation of  $Ca^{2+}$  release from the sarcoplasmic reticulum in heart muscle. *Jpn J Physiol* **52**:57-68, 2002.
76. Tameyasu T, Yamada M, Tanaka M and Takahashi S: Effect of zinc-carnosine chelate compound on muscle function in mdx mouse. *Jpn J Physiol* **52**:111-120, 2002.
77. Tameyasu T: Simulation of  $Ca^{2+}$  release from the sarcoplasmic reticulum with three-dimensional sarcomere model in cardiac muscle. *Jpn J Physiol* **52**:361-369, 2002.
78. Tameyasu T, Ohta M, Tanaka M, Ogihara K, Takahashi S and Yamanobe T: Effect of zinc-carnosine complex on muscular function in frail dystrophin-deficient (mdx) mice. *Jpn J Physiol* **52**:449-456, 2002.

79. Tanaka M, Ogihara K, Tameyasu T and Akema T: Characteristics of mechanical alternans in rat cardiac muscle: Effects of  $Ca^{2+}$ ,  $Li^+$ , and some drugs. *St Marianna Med J* (in press)
80. Tameyasu T, Yamada M, Tanaka M and Takahashi S: Beneficial effect of zinc-carnosine compound on muscle function of mdx mouse. (in preparation)
81. Tameyasu T: An autoregulation model for  $Ca^{2+}$  release from sarcoplasmic reticulum in heart muscle: interpretation of physiological  $Ca^{2+}$  release,  $Ca^{2+}$  wave and mechanical alternans. (in preparation)
82. 魏 大名 明石勝也: 合成 12 誘導心電図のプレホスピタルケアへの応用. 救急医学 **26**:359-362, 2002.
83. Wei D: Deriving the 12-lead electrocardiogram from four standard leads using information redundancy in the 12-lead system. *International Journal of Bioelectromagnetism*, Book chapters **4**:pp127-128, 2002.
84. Yagou H, Belyaev AG and Wei D: Mesh Median Filter for Smoothing 3-D Polygonal Surfaces. Proc of 1st International Symposium on Cyber World, Tokyo, Japan, pp. 488-495, 2002.
85. 魏 大名: ユニット分割モデル. 「心臓のフィジオーム」岡本良夫編著、森北出版株式会社、233-253, 2003.
86. 堤健、魏 大名、笠間正文、近藤政彦、岡崎修: ユニット分割モデルの応用. 「心臓のフィジオーム」岡本良夫編著、森北出版株式会社、254-277, 2003.
87. Yagou Hand Wei D: High-Boost Mesh Filtering for 3-D Shape Enhancement. *The Journal of Three Dimensional Images* **17**:170-175, 2003.
88. Wei D: Whole-heart modeling and simulations. *In Modeling and Imaging of Bioelectric Activity-Principles and Applications*. Kluwer Bin He, ed, Academic/Plenum Publishers. (in press)
89. 岡崎 修、春見建一、魏 大名: シミュレーションモデル. 「新不整脈学」杉本恒明監修井上博編集、南江堂 (印刷中)
90. Wei D: Laplacian Electrocardiograms Simulated Using Realistically shaped Heart-Torso Model During Normal and Abnormal Ventricular Depolarization. *J Electromagnetics* (in press)
91. Wei D: Computer simulation of Laplacian Electrocardiogram. *J Electromagnetics* (in preparation)