

Electrophysiological insights into the relationship between calcium dynamics and cardiomyocyte beating function in chronic hemodialysis treatment

*¹九州大学大学院農学研究院, *²一般社団法人日本透析医学会学術委員会血液浄化に関する新技術検討小委員会,
*³大分大学医学部臨床医工学センター, *⁴社会医療法人川島会川島病院, *⁵法政大学生命科学部環境応用化学科

濱田 浩幸*^{1,2}, 友 雅司*^{2,3}, 金 成泰*^{2,4}, 花井 泰三*¹, 岡本 正宏*¹, 山下 明泰*^{2,5}

Hiroyuki HAMADA, Tadashi TOMO, Sung-Teh KIM, Taizo HANAI, Masahiro OKAMOTO, Akihiro C. YAMASHITA

1. 目的

慢性血液透析療法でみられる透析不均衡症候群において最も深刻なインシデントは、不整脈発生から心停止に至る心機能障害である¹⁾。近年、慢性血液透析療法の治療条件と心機能障害との関係性を探る疫学研究が推進され、治療中の水分除去だけでなく、血漿と透析液の間のCa²⁺濃度の較差も心機能障害の要因であることが示された²⁾。治療中の細胞外Ca²⁺濃度の推移と心筋の興奮-収縮連関の関係が解明されれば、治療中の心機能障害を回避する方策の構築が進展すると考えられる。

本研究では、電気生理学に基づいて、透析治療中の体液中Ca²⁺濃度の変動が心筋細胞の拍動リズムおよび収縮力に及ぼす影響を評価する数理解析基盤を構築し、治療中の心筋細胞の拍動機能障害を回避する方策を精査した。

2. 方法

1) 数理解析モデル

治療中の細胞外Ca²⁺動態が心筋細胞拍動能に及ぼす影響を評価するため、透析液、血漿、間質液、細胞内液からなる4-compartment modelを構築した。透析膜を介するCa²⁺の

移動は、Gotchらのモデルを用いて表現した³⁾。また、plasma refilling と分配を考慮した式を用いて、血漿と間質液の間のCa²⁺の移動速度を推算した。拍動リズムは、中心洞房結節細胞の拍動を模倣する数理モデルにより評価した^{4), 5)}。なお、拍動間隔のゆらぎを再現するために、各種イオンの輸送機構に確率性を考慮した。

一方、収縮の解析では、まず、心室筋細胞の拍動を模倣する数理モデルを用いて細胞質Ca²⁺濃度の経時変化を得た⁶⁾。そして、その濃度をNegroniらのモデルに適用して収縮力を推算した⁷⁾。

2) 数理解析の条件

Punらの所見²⁾に基づき、透析液Ca²⁺濃度(2.5 mEq/l)が治療前の血漿Ca²⁺濃度(3.0 mEq/l)よりも低い治療条件について数理解析を実施した。そして、1週間の治療スケジュールにおいて、Ca²⁺濃度の変動が最大となる治療の心筋細胞の拍動リズムと収縮力の推移を推定し、治療前の拍動リズムと収縮力を治療後のそれらと比較した。次に、治療前の心筋細胞の各種イオン電流と治療後のそれらと比較し、細胞外Ca²⁺濃度の変動に最も高い感度を示す心筋細胞のイオン輸送機構を探った。最後に、その輸送機構の制御を通して、治療中の心筋細胞の拍動を安定化させる方策を検討した。なお、拍動リズムの解析では、標本数を50とし、有意水準を両側1%とした。

3. 結果

数理解析を用いて、血漿と間質液のCa²⁺濃度の推移を求めた。図1Aは体液中Ca²⁺濃度の1週間の経時変化を示す。これによると、週の初めの治療(月曜日)の体液中Ca²⁺濃度の変動が他の曜日の治療の変動よりも大きかった。次に、週の初めの治療の心筋細胞の拍動リズムおよび

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organ誌に掲載されています。Hamada H, Tomo T, Kim ST, et al. J Artif Organs **24**: 58-64, 2021

■ 著者連絡先

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門システム生物学講座
(〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744 九州大学伊都キャンパス)
E-mail. hamada@brs.kyushu-u.ac.jp

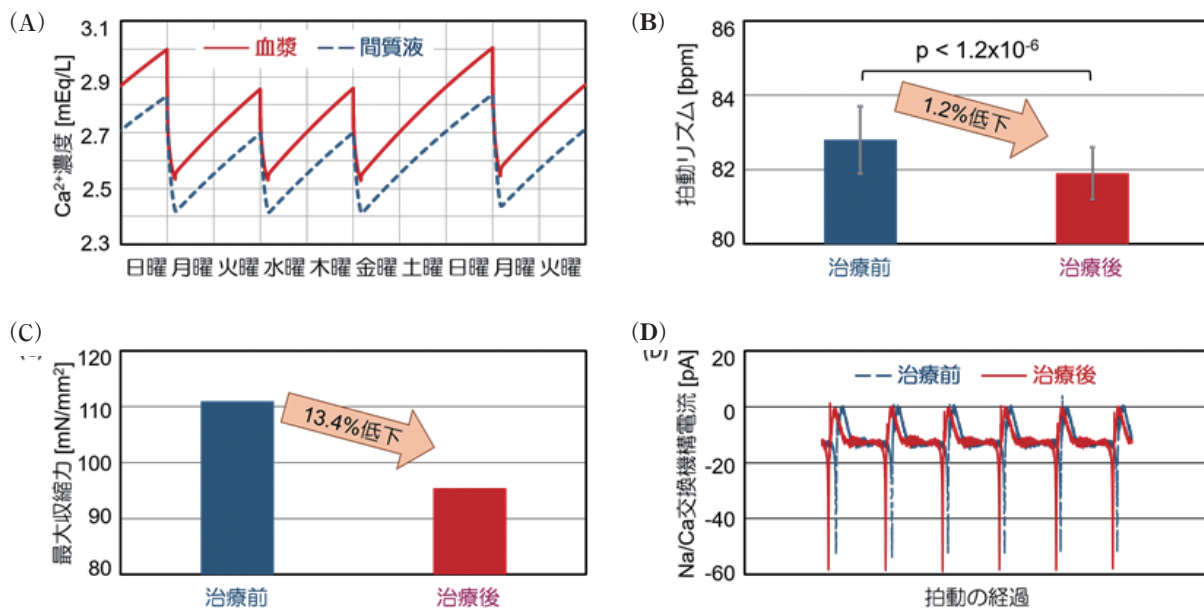


図1 心筋細胞拍動能の数理解析の結果

(A) 血漿と間質液のCa²⁺濃度の推移, (B) 治療前後の中心洞房結節細胞の拍動リズムの比較, (C) 治療前後の心室筋細胞の最大収縮力の比較, (D) 治療前後のNa/Ca交換機構電流の比較。

収縮力の推移を解析した。図1Bに治療前と治療後の拍動リズムの比較を示す。治療後の中心洞房結節細胞の拍動リズムは治療前に比べて有意に減速した。また、治療後の最大収縮力が治療前のそれに比して13.4%低下することが示された(図1C)。そして、数理モデルで考慮したすべてのイオン電流を精査したところ、治療後のNa/Ca交換機構(NCX)のイオン電流の最低値(内向き電流)が、治療前のそれよりも低下した(図1D)。NCXは間質液Ca²⁺濃度の低下に伴い細胞内Ca²⁺と細胞外Na⁺を1:3の割合で交換し、顕著な内向き電流を発生する⁸⁾。数理解析は、そのNCXの輸送特性が治療による細胞内Ca²⁺量の減少を招き、拍動リズムならびに収縮力の低下をもたらすことを示した。

最後に、次の2つの治療条件での心筋細胞の拍動リズムと収縮力の推移を評価した。①市販のCa²⁺濃度3.5 mEq/lの補充液を10 ml/minの流量で血漿へ供給し、20 ml/minの濾過流量で体液を除去する。②NCXのイオン輸送速度の30%を阻害する。これらのアプローチは、治療中の細胞内Ca²⁺濃度の低下を抑制し、拍動リズムの減速と収縮力低下を約40%改善することがわかった。

4. まとめ

透析治療中のCa²⁺動態と心筋細胞の拍動リズムおよび収縮力との関係を電気生理学に基づいて評価する *in silico*

studyは、透析液Ca²⁺濃度が治療前の血漿Ca²⁺濃度よりも低い症例の心筋細胞の拍動機能障害の機序として、細胞内Ca²⁺量の減少に伴う収縮力の低下であることを特定した。さらに、治療中のCa²⁺補充とNCX阻害薬の適用が心筋細胞の拍動機能障害を軽減する可能性を示した。

5. 独創性

本研究は、レギュラトリーサイエンスに基づく、世界初の慢性血液透析療法的心毒性評価のための *in silico* studyであり、心負荷が少ない透析治療システムの構築に大きく貢献するものである。

謝辞

本研究を進めるにあたり、一般社団法人日本透析医学会学術委員会血液浄化に関する新技術検討小委員会委員の先生方より、多くのご指導を頂きました。心より御礼を申し上げます。本研究は2015年の第53回日本人工臓器学会大会「Grant-MERA」、日本学術振興会科学研究費助成事業(JP18K12131, JP21H03848)の助成を受けたものです。

利益相反の開示

山下明泰：【役員・顧問職】旭化成メディカル株式会社、日機装株式会社、ジャパン・ヘモテック株式会社
【研究費・寄附金】ニプロ株式会社
その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, et al: Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**: 914-20, 2009
- 2) Pun PH, Horton JR, Middleton JP: Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **8**: 797-803, 2013
- 3) Gotch F, Levin NW, Kotanko P: Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* **29**: 163-76, 2010
- 4) 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 他: 慢性血液透析治療中の心筋細胞拍動能の数理解析. *人工臓器* **49**: 199-202, 2020
- 5) Hamada H, Tomo T, Kim ST, et al: Electrophysiological insights into the relationship between calcium dynamics and cardiomyocyte beating function in chronic hemodialysis treatment. *J Artif Organs* **24**: 58-64, 2021
- 6) O'Hara T, Virág L, Varró A, et al: Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol* **7**: e1002061, 2011
- 7) Negroni JA, Lascano EC: A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol* **28**: 915-29, 1996
- 8) Kimura J, Miyamae S, Noma A: Identification of sodium-calcium exchange current in single ventricular cells of guinea-pig. *J Physiol* **384**: 199-222, 1987