

セルオートマトンモデルを用いた非一様興奮場における スパイラル波発生メカニズムの概説

Review of the origin of spiral formation in heterogeneous excitable media using cellular automaton model

¹木下修一・²立石恵大・^{1,2}岩本真裕子・^{1,2}末松 J. 信彦・^{1,2}上山大信

¹明治大学先端数理科学インスティテュート (MIMS), ²明治大学大学院先端数理科学研究科

¹Shu-ichi Kinoshita, ²Keita Tateishi, ^{1,2}Mayuko Iwamoto, ^{1,2}Nobuhiko J. Suematsu,
and ^{1,2}Daishin Ueyama

¹Meiji Institute for Advanced Study of Mathematical Sciences (MIMS),
4-21-1 Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-8525, Japan.

²Graduate School of Advanced Mathematical Sciences, Meiji University,
4-21-1 Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-8525, Japan.
kinop@isc.meiji.ac.jp

This is a review of the origin of spiral formation in heterogeneous structures using cellular automaton (CA) model. The solution of the origin of spiral formation in heterogeneous structures is difficult and interesting problem. We suggest the one of scenarios for this solution by studying the dynamics of wave in heterogeneous media using CA model. From the result of this method, we found that unidirectional paths play important role for emergence of multiple spiral waves in heterogeneous excitable media. Comparing CA model with heterogeneous and unidirectional connections to CA model with only heterogeneous ones, we found multiple spiral waves only in the first model. These result mean that the origin of spiral formation is that unidirectional paths exists in the structure of heterogeneous excitable media.

1 導入

自然界において散見されるスパイラルパターンは様々な化学現象、生物現象において観測され、そのパターンは生物などの機能を壊す場合もあれば機能に役立つ場合もある事が知られている。前者の例としては心臓表面における興奮波のスパイラル形成が上げられ [1]、後者の例としては外敵からの防御行動として巣の表面上で集団的にハチがスパイラルパターンを示す様子が知られている [2]。上記 2 つの例のようなスパイラルパターンは興奮場におけるスパイラル形成とみなす事ができ、その本質的な特徴を捉えるために化学反応実験や数理モデルが有用な道具となる。

このような興奮場でのスパイラルパターンの形成メカニズムを解明するための化学反応実験として Belousov-Zhabotinsky (BZ) が通常よく用いられる [3, 4, 5]。BZ 反応系においては幾つかの状況においてスパイラルが形成されることが先行研究により示されている。具体的には非一様興奮場 [3, 6]、障害を置いた場合 [4, 7]、3次元興奮系における光強度勾配系 [8]、一方向な結合を持つ場合 [5] などに置いてスパイラル波が観測されている。スパイラルパターンの発生原因として一般的に Vulnerability と呼ばれる波の相互作用が知られている [7, 9]。興奮波は一般的に興奮期、不応期、休止期の 3 つの状態により特徴づけられる。化学反応波で言えば興奮性物質の濃度が上昇し、かつ抑制物質の濃度が小さい状態が興奮期であり、その後興奮性物質の濃度が下がり、抑制物質の濃度が上がり興奮しづらい状態が不応期である。また、興奮性物質濃度及び抑制性物質濃度が共に 0 の状態が休止期に相当する。Vulnerability とは先行する興奮波の伝播により不応期状態にある媒体の影響で他の波の一部が消える事により波の端点が現れスパイラル波が形成されるメカニズムの事である。Vulnerability はスパイラル波形成の有力なメカニズムの 1 つであるが、複数の興奮波の相互作用によりスパイラル波を形成する Vulnerability のみが唯一のスパイラル波形成メカニズムでは無い。

一方、自然界においては興奮性媒体に興奮性物質の揺らぎなど、波を伝える媒体には幾つかの種類の非一様性が存在し非一様な興奮性媒体上でのスパイラル波について調べられている [3, 6, 10, 11]。Vulnerability によるスパイラル波形成メカニズムと異なり、このようなシステムでは単独の興奮波からスパイラル波が形成される。心室細動につながる心臓の研究において、死んだ細胞の存在や心筋細胞間を繋ぐギャップ結合

の空間分布に非一様性の存在などが知られている [1]。興奮性媒体モデルとして良く用いられる反応拡散系の枠組みにおいて、心臓を心筋細胞同士が結合した興奮性媒体とみなすならば、死んだ細胞がランダムに存在する現象を非一様な反応項の存在、またギャップ結合の空間分布の非一様性を非一様な拡散項とみなせる。また化学反応系においてはインクジェットプリンターを用いて触媒をろ紙にプリントして作成した非一様な興奮性媒体 [3] や触媒の入ったイオン交換性ビーズ集団を用いた離散的な興奮性媒体 [6] の実験研究がある。どちらのシステムにおいても非一様性のパラメータを調節する事でスパイラル波が形成されることが確認されている。非一様興奮場におけるスパイラル波形成に関する数値計算研究として Bub and Shrier [10] があり、彼らは空間的な非一様性を導入した Cellular Automaton (CA) モデルを用い、非一様興奮場における伝播波の様子について調べた。その結果、スパイラル波が形成される場合には非一様な媒体の影響により伝播波が一方から流れ、逆の方向からは流れない「一方向性サイト」の存在が示唆された。そこで、本概説では非一様興奮場上でのスパイラル波形成における「一方向性サイト」の役割を概説する事を目的とし Bub and Shrier[10] の研究結果を紹介し、続いて単純な CA モデルを用いてスパイラル波形成における「一方向性サイトの存在」の重要性について指摘する。

2 Bub and Shrier[10] を中心とした非一様興奮場におけるスパイラル波研究の紹介

Bub and Shrier[10] のモデルは Greenberg-Hastings モデル [12] に基づいている。Greenberg-Hastings モデルは以下のとおりである。時刻 t における各細胞の状態を $u_i(t)$ とする。添え字 i は細胞の番号を表す。各細胞の状態は整数値で表わされる。0 は休止期、 $1, 2, \dots, E$ は興奮期、 $E+1, E+2, \dots, E+R$ は不応期を表す。また $E+R+1$ は 0 とする。状態更新ルールは以下のとおりである。もし、 $1 \leq u_i(t) \leq (E+R)$ ならば、 $u_i(t+1) = u_i(t) + 1$ となる。つまり、休止期に戻る事を意味する。また、隣接細胞によって u_i が興奮されない場合、 $u_i(t) = 0$ ならば、 $u_i(t+1) = 0$ となり状態が維持される。Greenberg-Hastings モデルでは全ての細胞は 2 次元正方格子に並べられる。ある細胞は定義された隣接細胞が十分な数、興奮した場合にのみ興奮する。Bub 等は細胞の位置に揺らぎを与える事によって細胞密度の空間的な非一様性を導入した。2 次元正方格子上の一つの細胞に着目し最も近い 4 つの細胞との距離を 1 と定義する。元々の位置を (x_0, y_0) とすると、空間的な非一様性を導入した新しい位置は $(x_0 + \epsilon_x, y_0 + \epsilon_y)$ となる。ここで ϵ_x, ϵ_y は区間 $[-0.5, 0.5]$ から一様分布に基づきランダムに決められる。さらに、隣接細胞からの影響を重みとしてランダムに割り当てる。それぞれの細胞はランダムな重み S_i を持つ。ここで、 S_i は $0.5 < S_i < 1.5$ から一様分布に基づきランダムに選ばれる。

休止状態にある細胞 i が興奮するための条件は下記のとおりである。 $u_i(t) = 0$ の時にもし以下の条件を満たすならば、 $u_i(t+1) = 1$ となる。

$$\frac{\sum_{D[j,i] < r; 0 < u_j(t) \leq E} S_j}{\sum_{D[j,i] < r; u_j(t) = 0 \text{ or } u_j(t) > E} S_j} > \theta \quad (1)$$

ここで、 $D[j, i] = |x_j - x_i| + |y_j - y_i|$ は細胞 j と細胞 i 間の距離を表し、 (x_j, y_j) 細胞 j の位置を表す。 θ は興奮性の閾値を表し、細胞 i から半径 r の範囲内の全ての細胞の興奮について和を取っている。このモデルにおいて、細胞の興奮状態は興奮している隣接細胞の数ではなく、興奮している隣接細胞と興奮していない隣接細胞の比によって決まる。式 (1) により空間的な非一様性を導入した。初期条件とし、正方格子の上端の細胞のみを興奮させ波の伝播模様を調べる。このシステムにおける非一様性を表すコントロールパラメータは半径 r である。ここで、 r はある細胞の隣接細胞数を表すパラメータである事と同意である。 r が大きい程多数の隣接細胞から影響を受ける、逆に r が小さい程少数の隣接細胞からしか影響を受けない。また、細胞の興奮状態の式 (1) を踏まえると大数の法則により半径 r が大きい場合一つの隣接細胞の影響が大きくなり、半径 r が小さい場合一つの隣接細胞の影響が小さくなる。このように局所的な非一様性を表すパラメータ r に対する興奮波の伝播の様子の依存性を調べた。彼らは 600×600 の正方格子上でパラメー

Greenberg-Hastingsモデル

J. Greenberg, B. Hassard, and S. Hastings, SIAM J. Appl. Math. 34, 515 (1978).

Greenberg-Hastings model
 時刻 t における、正方格子上の i サイトの状態を $u_i(t)$ とする。状態 $u_i(t)$ は以下の3状態を取る。
 休止状態: $u_i(t) = 0$
 興奮状態: $u_i(t) = 1, 2, \dots, E$
 不応期状態: $u_i(t) = E + 1, E + 2, \dots, E + F$

状態更新ルールは
 (1)、 $1 < u_i(t) \leq E + F$ の時、 $u_i(t + 1) = u_i(t) + 1$
 (2)、 $u_i(t) = 0$ の時、隣接サイトに一つでも興奮状態のサイトがあれば $u_i(t + 1) = 1$
 また、 $E + F + 1 = 0$ (つまり、不応期が過ぎると休止状態になる)

Example ($E=1, F=2$). ■ rest states ■ excited states ■ refractory states

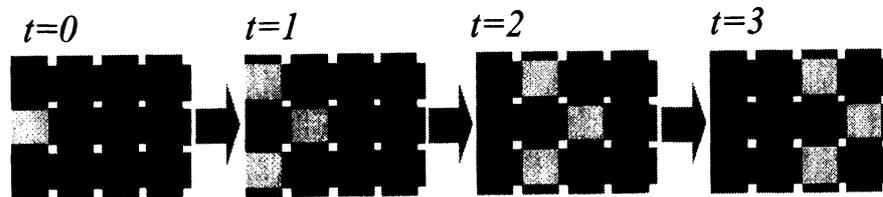


図 1: Greenberg-Hastings モデル [12] の概略

タは $E = 12, R = 13, \theta = 0.35$ として数値シミュレーションを実行した。その結果は以下のとおりである (文献 [10] Fig.2, Fig.4 参照)。

1. $r < 1.4$ において、興奮波は上端から下端に達せず途中で消滅する (消滅相)。
2. $1.4 < r < 1.8$ において、興奮波は切れながらも途中で消滅せず、スパイラル波の様相を示す (スパイラル相)。
3. $r > 1.8$ において、興奮波は揺らぎながらも上端から下端に達する (伝播相)。

また、Bub and Shrier は簡単な平均場の手法を用い近似的に非一様興奮場における平均伝搬速度を求め、数値計算とよく合う事を示している (文献 [10] Fig.3 参照)。

消滅相-スパイラル相の間のある種の転移は次のように理解できる。半径 r を小さくしていくと細胞の興奮状態に影響を与える隣接細胞の数が少なくなり、最終的に他の細胞と隣接しなくなる。つまり、消滅相-スパイラル相の間ではある種のパーコレーション転移が起こると考えられる。一方、スパイラル相-伝播相の間の転移はパーコレーション転移では理解できない。 r が大きい場合細胞の興奮状態に影響を与える隣接細胞が増える。この場合、興奮波の波面に存在する各細胞に影響を与える隣接細胞の状態は平均化され空間的な非一様性は小さくなる。この場合、興奮波は揺らぎながらも上端から下端へ流れきる。これらの結果は空間的な非一様性が大きい場合にスパイラル波が現れる事を示している。

また、Bub and Shrier は別の論文 [11] においてスパイラル波形成時における一方向性サイト (= 細胞) の存在について言及している。一方向性サイトとは例えば上方からの波は伝播するが、下方からの波は伝播しない性質を持っているサイトである。スパイラル波が形成される場合、このような一方向性サイトがスパイラルコア付近に存在する事は [11] のみならず、実験・数値計算の両方の研究から言及されている [13, 14, 15, 16, 17, 18]。これらの先行研究結果を踏まえ、スパイラル波が形成される場合に空間的な非一様性の効果と一方向性サイトの存在の効果をはっきりさせるため、単純な CA モデルを用い数値計算によりそれらの効果を調べた。

空間的な非一様性の導入

G. Bub et al., Phys. Rev. Lett. 88, 058101 (2002).

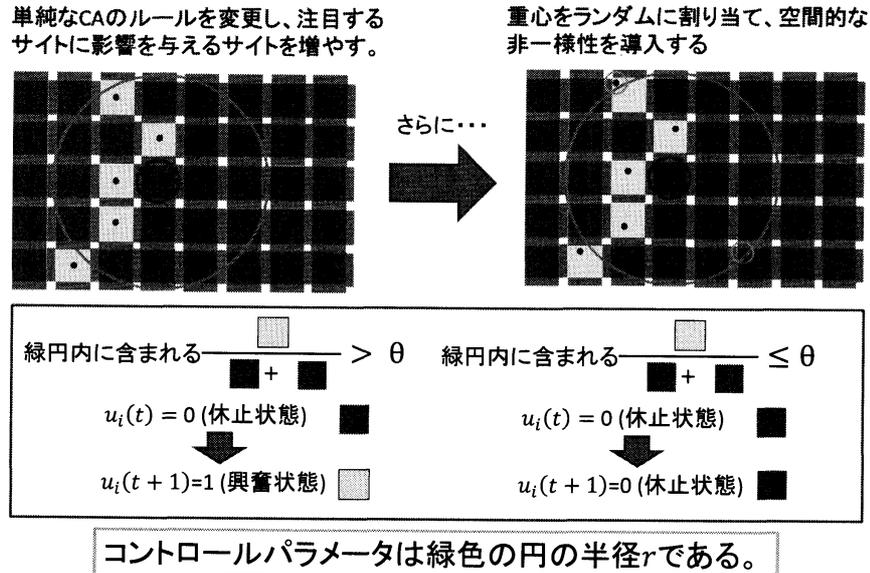


図 2: Bub and Shrier[10] の空間的な非一様性を導入した CA モデルの概略

3 CA モデルを用いた非一様興奮場における伝播波の振る舞い

非一様な興奮系を表現するモデルとして、正方格子上で単純な CA モデルを採用した。時刻 t における i 行 j 列各セルの状態 $u_{ij}(t)$ は (i) 不活性 $u_{ij}(t) = 0$ 、(ii) 活性 $u_{ij}(t) = 1$ 、(iii) 不応期 $u_{ij}(t) = -1$ の 3 状態を取る。時間発展ルールとしては次のルールを採用する。もし、時刻 t において $u_{ij}(t) = 0$ (不活性状態) の場合 4 つの再隣接セル $u_{i-1j}(t)$ 、 $u_{i+1j}(t)$ 、 $u_{ij-1}(t)$ 、 $u_{ij+1}(t)$ の内一つでも活性状態にあった場合 $u_{ij}(t+1) = 1$ となり、一つも活性状態にない場合は $u_{ij}(t+1) = 0$ となる。時刻 t において $u_{ij}(t) = 1$ (活性状態) の場合活性状態が M ステップ続き、その後 $u_{ij}(t+M) = -1$ (不応期状態) となる。また、時刻 t において $u_{ij}(t) = -1$ (不応期状態) の場合 L ステップ不応期状態が持続し、その後 $u_{ij}(t+L) = 0$ (不活性状態) となる。非一様な細胞間結合を表現するため、各セル間の結合を確率 $R_{connect}$ で切断する。先行研究の結果からスパイラル発生メカニズムに方向性が寄与していることが示唆されているため、方向性を持つ細胞間結合を確率 S で割り当てる。確率 $R_{connect}$ または確率 S の値により、スパイラル波が発生するか否かについて調べる。

先行研究の結果より、まず拡散係数の空間的な非一様性の大きさが Spiral の発生に関与していることが示唆される。そこで、単純な CA モデルを用い、電位伝播状態の拡散係数の空間的な非一様性を表すパラメータ $R_{connect}$ に対する依存性を調べた。図 3(a) は横軸 $R_{connect}$ 縦軸、ある電位伝播状態が現れた確率を表している。サンプル数は 1000 個取っている。緑線は Block 状態を表し、赤線は Propagate 状態を表す。図 3(a) より $R = 0.5$ は正方格子におけるボンドパーコレーションの転移点であり、Block 状態と Propagate 状態の間においてパーコレーション転移が起こっている事を示している。非一様な拡散係数を導入した単純な CA モデルを用いた数値計算結果からは Spiral 状態は確認されなかった。先行研究結果から、電位伝播状態として Spiral 状態は電位伝播の方向性に起因する可能性が示唆された。その結果を受け、方向性のある細胞間結合を一定の確率 S で導入した CA モデルを用い、拡散係数の空間的な非一様性を表すパラメータ $R_{connect}$ に対する依存性を調べた。図 3(b) は横軸 $R_{connect}$ 縦軸、ある電位伝播状態が現れた確率を表している。 $S = 0.05$ 、サンプル数は 1000 個取っている。緑線は Block 状態、青線は Spira 状態、赤線は Propagate 状態を表す。1 方向性のある細胞間結合の割合 $S = 0.05$ の場合に $0.5 < R < 0.8$ の範囲におい

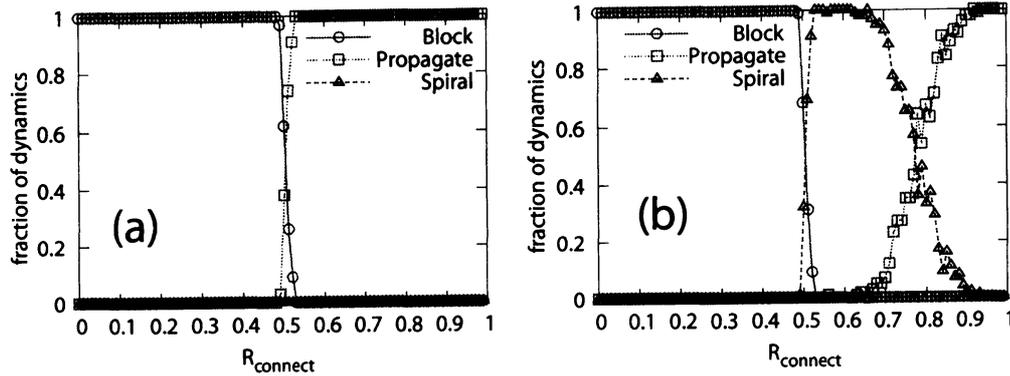


図 3: パラメータ $R_{connect}$ に対する伝播波の振る舞いの依存性。800 × 400 の正方格子、 $t = 0.0$ で左端から右端へ向かって波を伝播させる。パラメータは $M = 1$ 、 $L = 5$ である。赤い円印は「波が途中で消滅する状態」を表し、黒い三角印は「スパイラル形成状態」を表し、青い四角印は「波が左端から右端まで流れきる状態」を表す。(a) $\tau_{ini} = 0.0$ における、伝播波の振る舞いのパラメータ $R_{connect}$ に対する依存性である。 $R_{connect} = 0.5$ において「波が途中で消滅する状態」から「波が左端から右端まで流れきる状態」に転移している事が分かる。(b) 一方、 $\tau_{ini} = 0.5$ の場合 $R_{connect} = 0.5$ において、「波が途中で消滅する状態」から「スパイラル形成状態」へ、また $R_{connect} = 0.8$ 付近に置いて「波が途中で消滅する状態」へと転移する事が分かる。

て Spiral 状態が存在する事が分かった。

4 結論と議論

本論文において非一様興奮場におけるスパイラル波形成メカニズムに関して Bub and Shrier[10] の研究を中心に紹介し、特に一方向性サイトの存在がスパイラル波の形成メカニズムとして重要である点を簡単な CA モデルを用いて確認した。Bub and Shrier の研究結果は次のように解釈できる (図)。初めに半径 r が大きい場合を想定する。上端から下端へ向かう平面波は空間的な非一様性の影響により揺らぎながら伝播する。 r が大きいので波面に存在する細胞に対する隣接細胞の影響は平均化される。この事はある細胞に注目した場合に上方から伝播してくる興奮波の影響と下方から伝播してくる興奮波の影響に違いが現れにくい事を意味する。つまり、一方向性サイトは現れにくい。一方、 r が小さくなるにつれ局所的な非一様性の効果として、具体的には波面に存在する細胞に対する隣接細胞の影響が強くなる事になる。この効果により、一方向からの興奮波を伝播する一方向性サイトが現れる。結果として、一方向性サイトの存在がきっかけとなりスパイラル波が発生する事になる。

本論文では CA モデルについてのみの結果について述べたが、我々は非一様興奮場におけるスパイラル波形成メカニズムについて、光感受性 BZ 反応系 (実験)、ビーズ BZ 反応系 (実験) また FitzHugh-Nagumo 方程式 (数値計算) を用いて調べた。その結果、CA モデルと同様にスパイラル発生時において一方向性サイトがスパイラルコア付近に存在する事を見つけている [19]。

このように、非一様興奮場において空間的な非一様性がある一定の条件を満たす場合に一方向性サイトが現れスパイラル波が発生するメカニズムが存在する事が分かった。この結果は空間的な非一様性によりスパイラル波が発生するメカニズムの解明についての第一歩であるが、発見的な結果に留まっておりその詳細なメカニズム解明には至っていない。また、スパイラル相-伝播相の間の転移は単純なパーコレーション転移とみなせず、転移点付近での伝播波の時空間パターンの特徴を調べる事でスパイラル相-伝播相の間の転移の性質を明らかにする必要がある。

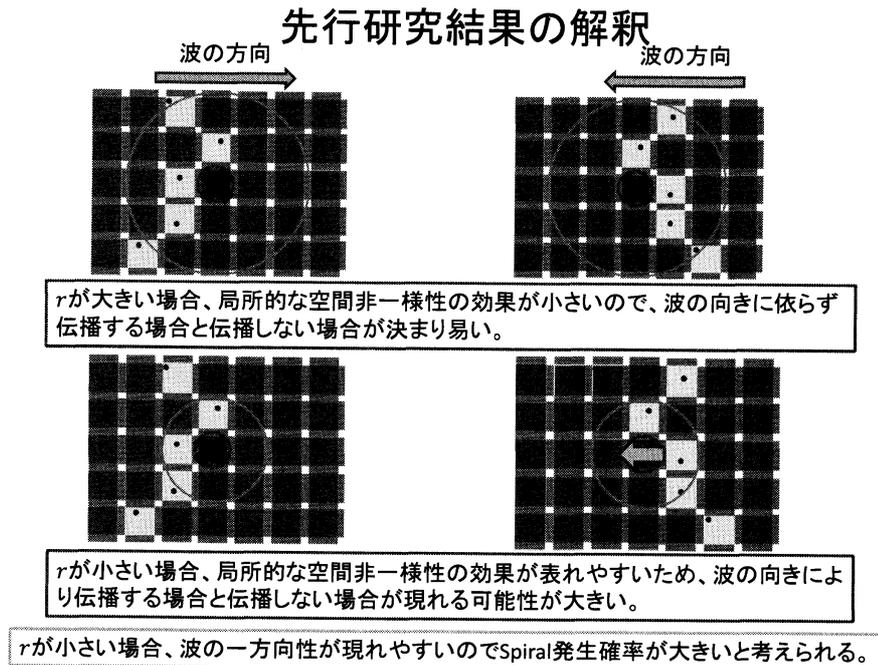


図 4: Bub and Shrier[10] のモデルで現れるスパイラル波発生原因についての解釈。

参考文献

- [1] M.Uzzaman *et al.*, *Circ. Res.* **86**, 871 (2000).
- [2] G. Kastberger, E. Schmelzer, and I.Kranner, *PLoS ONE* **3**, e3141 (2008).
- [3] O. Steinbock, P. Kettunen, and K. Showalter, *Science* **269**, 1857 (1995).
- [4] K. Agladze, J. P. Keener, S. C. Muller, and A. Panfilov, *Science* **264**, 1746 (1994).
- [5] I. Sendiña-Nadal, M. deCastro, F. Sagues, and M. Gómez-Gesteira, *Phys. Rev. E* **66**, 016215 (2002).
- [6] M. R. Tinsley, A. F. Taylor, Z. Huang and K. Showalter, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 17802 (2011).
- [7] M. Gómez-Gesteira *et al.*, *Physica D* **49**, 359 (1994).
- [8] T. Amemiya, S. Kádár, P. Kettunen, and K. Showalter, *Phys. Rev. Lett.* **77**, 3224 (1996).
- [9] R.R.Aliev, *Chaos. Solutions & Fractals* **5**, 567 (1995).
- [10] G. Bub, and A. Shrier, *Chaos* **12**, 747 (2002).
- [11] G.Bub, A.Shrier, and L.Glass, *Phys. Rev. Lett.* **88**, 058101 (2002).
- [12] J. Greenberg, B. Hassard, and S. Hastings, *SIAM J. Appl. Math.* **34**, 515 (1978).
- [13] R. W. Joyner, R. Veenstra, D. Rawing *et al.*, *Biophys. J* **45**, 1017 (1984).
- [14] S. Rohr, J. P. Kucera, and A. G. Kleber, *Circ. Res.* **83**, 781 (1998).
- [15] Y. Wang and Y. Rudy, *Am. J. Physiol.* **278**, H1019 (2000).

- [16] V. G. Fast and A. G. Kleber, *Cardiovasc. Res.* **29**, 697 (1995).
- [17] S. Rohr, J. P. Kucera, V. G. Fast, and A. G. Kleber, *Science* **275**, 841 (1997).
- [18] J. P. Kucera, A. G. Kleber, and S. Rohr, *Circ. Res.* **83**, 795 (1998).
- [19] S. Kinoshita, M. Iwamoto, K. Tateishi, N. J. Suematsu, and D. Ueyama (to be submitted).