

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：84404

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22136011

研究課題名(和文)多階層データに基づく心臓電気現象の統合的機能シミュレーション

研究課題名(英文)Integrative simulation of electrophysiological activities in the heart reflecting multi-level data

研究代表者

中沢 一雄(Nakazawa, Kazuo)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：50198058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 44,800,000円

研究成果の概要(和文)：イオンチャネルから組織レベルに亘る多階層の実験データを導入し、心臓電気現象の統合的理解に役立つ機能的なシミュレーション研究を行った。効果的でわかりやすいシミュレーションの実現のため、目的に合致するように心臓モデルを如何に最適化するのが重要である。結果、洞結節を構成する細胞の不均質性が重要であることや、慢性心房細動に対するアブレーション治療の有効性を示した。さらに、CGの手法を応用し汎用のPCで実行可能なリアルタイム心臓拍動シミュレータの開発も行った。

研究成果の概要(英文)：Introducing experimental multilevel data based from the ion channel level to the organ morphology level, many functional simulation studies were conducted for a comprehensive understanding of the electrophysiological phenomena in the heart. Actually, to incorporate various experimental multilevel data into a heart model and execute simulations according to the purpose are difficult tasks. It is important to optimize a model as much as possible for an effective and comprehensible simulation. As the consequences, the importance of inhomogeneity of the cells in the sinus node, the validity of the ablation surgery for chronic atrial fibrillation and so on were indicated. In addition, by applying the technique of computer graphics, a real time beating heart simulator executable on a general-purpose PC was developed.

研究分野：不整脈学、電気生理学

キーワード：不整脈 シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

生命をシステムと見なして細胞や組織、臓器といったように機能単位に構成的にモデル化し、生命現象を理解しようとする“フィジーム”あるいは“システムバイオロジー”が注目されている。このようなモデル構成的な手法においては、コンピュータ上に数値モデルとして構築した仮想の生命機能単位を用いて研究することが主体となる。我々の研究グループでは、スーパーコンピュータ上に仮想の心臓モデル(バーチャル心臓)を構成し、電気生理学的シミュレーションを行うことで、致死的不整脈のメカニズムの解明や、予防・診断・治療に役立てるための一連の研究を行ってきた。

心臓モデルを用いる同様の研究は世界中の研究グループで行われており、全心臓のモデル化やマルチスケール・マルチフィジックスのシミュレーションが実現されている。これらのモデル化は既存のモデルを積み上げたものであり、心臓モデルの機能単位である細胞モデルの精密化によって、それに伴うシミュレーション(計算)環境が大規模化する傾向にある。また、各階層の論理とそれを結びつける論理に関する研究は十分に進んではいない。精密な細胞モデルから単純に心臓組織を構成し、さらに臓器としての心臓を積み上げるだけでは、スーパーコンピュータの性能を向上させても十分とはいえない。また、大規模なモデルの構築に膨大な時間を要し、モデルの修正や新しい機能の追加に対して必ずしも計算結果の安定性を保つことはできない。むしろ重要なのは機能的な reduction の研究であり、多階層データを反映させる工夫が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、心臓モデルに細胞・組織からの多階層にわたる実験データを反映し、心臓電気現象を統合的理解に役立つ臓器レベルシミュレーション実行のための研究を行う。細胞の単位モデルを複雑化し大規模・精密化に向かうということではなく、多階層の(大量・複雑な)実験データをなるべく reduction して機能的に心臓の電気現象を再現する技術開発をめざす。

## 3. 研究の方法

本研究では大別して2種類の研究を行った。すなわち、(1)心臓電気現象のシミュレーションおよび(2)CGの手法を応用した心臓収縮シミュレーションである。以下にそれぞれの方法を示す。

### 3.1 心臓電気現象のシミュレーション

心臓を構成する心筋細胞を組み合わせる組織モデルを構築し、組織の電気現象を再現するためのシミュレーションを行う。ここでは、心臓全体の電気現象の再現をめざすのではなく、目的や疾患に応じてシミュレーションの対象を絞り込んだ上で詳細な解析を行うことをめざした。具体的には次のモデルを用いた。(1)心臓ペースメーカー細胞群から発生する自発興奮を検討するた

めの右心房モデル、(2)慢性心房細動の治療方法を検討するための右心房壁モデル、(3)心室壁内の電気生理学的特性の差を検討するための左心室壁モデル、(4)心室性不整脈の発生・維持機構を検討するための左右心室モデル。各モデルは、心筋細胞の興奮に伴う電気的变化(活動電位)を再現することができるユニットの集合で構成される。各組織モデルは、数百のユニットで構成される小規模なものから、数千万のユニットで構成される大規模なものまでであるが、いずれのモデルも目的に応じたモデルとして構成した。

### 3.2 CGの手法を応用した心臓収縮シミュレーション

臨床において、心臓収縮の仕組みやそれに伴う血液の流れ、さらには疾患による変化を患者やその家族に対して説明することは、疾患や手術過程を理解してもらう上で重要である。これらの目的に対して、CGを用いて心臓の動きを可視化することは、理解が容易になるばかりではなく、患者ごとに異なる疾患に伴う心臓の動きの変化を可視化できるため有用である。

心臓の収縮をモデル化し再現するための試みは、これまでに数多く行われてきた。これらの多くは、心筋細胞の興奮に伴う電気現象および張力の発生、それに伴う心筋組織の収縮、さらには収縮に伴う血流まで連成して計算するものであった。この手法で高精度の計算を行うためには有限要素法等を用いる必要があり、計算速度、リアルタイム性や計算の安定性という点では上記の目的を達成するためには不向きである。

本研究では、CGの手法を用いたリアルタイムの心臓収縮シミュレーションを実現するための技術開発を行った。具体的には、心臓を構成する各要素の変形に対して、周囲の要素の変形からくる制約条件を加えることで、心臓全体が協調した動作をするようにした。

## 4. 研究成果

多階層の実験データを reduction し、心臓の電気現象を再現する技術開発を行い、従来のシミュレーションでは説明することができなかった心臓電気現象の機序解明や心臓モデルの臨床応用の可能性を検討した。以下に主な研究成果を示す。

### (1)心臓ペースメーカー細胞からの自発興奮発生機序のシミュレーション研究

心臓のペースメーカー細胞(洞結節)は、心臓の収縮に必要な電氣的興奮の発生源である。これまでの電気生理学実験から、洞結節は不均一構造であると考えられているが、その詳細は不明である。ここでは、洞結節の有する複雑な構造について検討した。電気生理学的特性の異なる細胞を組み合わせる洞結節および右心房組織を構築した。組織を構成する細胞の組み合わせおよび細胞間の電氣的結合力を様々な変化させながら約1000通りのモデルを構築した。各モデルに対して、洞結節からの自発興奮発生

および右心房への電氣的興奮伝導を検討した。洞結節組織を単一種の細胞で構成した場合や細胞間の電氣的結合力を一定とした場合には、洞結節からの自発興奮が発生しない、発生した自発興奮が心房へ伝導しないなど、正常とは異なる現象が見られた。洞結節からの興奮発生や右心房への電氣的興奮の伝導に対して、洞結節を構成する細胞や細胞間の電氣的結合力の不均質性が重要であることが理論的に明らかとなった。

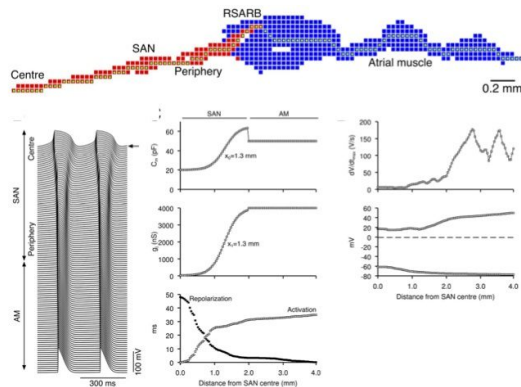


図1 正常モデルのシミュレーション結果

上: 右心房の2次元組織モデル、下: 組織を構成する各ユニットの活動電位(左)、組織の構成および興奮の伝導過程(中)、興奮伝導速度および活動電位の最大値、最小値(右)

## (2) 慢性心房細動の持続機序およびアブレーション治療の理論的検討

持続性および慢性心房細動に対して増生する線維芽細胞は電氣的興奮波の分裂による心房細動の持続および複雑な心内電位波形の生成に関与していると考えられている。線維芽細胞の役割について検討するために、心房の2次元シートモデルを構成する細胞に線維芽細胞モデルを結合したモデルを構築した。構築したモデルを用い、心房細動のシミュレーションを実行し、分裂する興奮波および複雑な心内電位を再現した。また、この心内電位をターゲットとしたアブレーション治療の有効性について検討した。アブレーション部位やアブレーションの個数が心房細動の持続性に影響を与えることを理論的に示した(図2)。線維芽細胞が増生することにより、心房細動に相当する複雑な電氣的興奮波が発生した(上図)。これに対してアブレーションを想定したシミュレーションでは(下図)、心房細動が停止した。

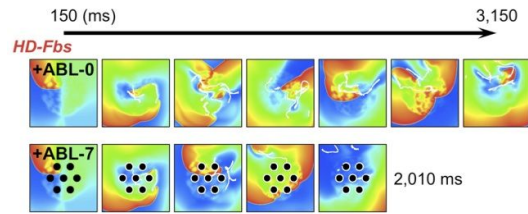


図2 線維芽細胞が増生した組織を用いた興奮伝播シミュレーション

上: アブレーション治療前、下: アブレーション治療後の興奮伝播過程

## (3) 生来の抗不整脈機構のシミュレーションによる検討

心室壁を構成する心筋細胞の電氣生理学的不均一性(心室較差)の意義を、約1000万ユニットの心室壁モデルを用いた大規模計算により検討した(図3)。不整脈発生時に心室壁内を巡回する電氣的興奮の巡回中心(フィラメント)の動的解析を行った。生来の心臓に備わる適度な心室較差を有する心筋組織では、フィラメントの移動量が大きかった。これはフィラメントを組織外へ押し出し、不整脈を停止させる働きを有すると言える。これに対して、心室較差が小さい場合、フィラメントは組織内で安定し、不整脈は持続した。また、心室較差が大きい場合には、フィラメントの分裂が頻繁に発生した。これにより、複雑な電氣的興奮波へ移行することで、心室細動などの致死性不整脈の要因になると考えられた。以上の結果より、適度な心室較差を有する生来の心臓には不整脈に対する防御機構(抗不整脈性)が備わっていること、不均一構造が不十分または過剰な場合は、不整脈を持続させる性質(催不整脈性)があることが明らかとなった。

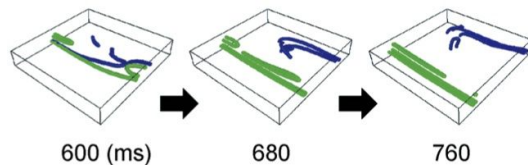


図3 正常心筋組織を想定した心室壁を用いたシミュレーション

心室壁内のフィラメント(緑)は時間の経過とともに組織外へ向かって移動する

## (4) ブルガダ症候群を想定した伝導遅延と不整脈誘発性・持続性のシミュレーション研究

致死性不整脈の要因の一つであるブルガダ症候群患者における不整脈の発生要因として、右室流出路における興奮伝導遅延が考えられている。興奮伝導遅延と不整脈の誘発性および持続性との関係を、約2000万ユニットで構成された左右心室モデルを用いた大規模計算により検討した。伝導遅延領域を有する心臓モデルでは、通常よりも短い間隔で刺激伝導系から伝わってきた興奮に対して、伝導遅延領域から領域外へ電氣的興奮波が広がることで不整脈が発生した

(図4)。シミュレーション結果より、不整脈の誘発性や持続性は、伝導遅延の程度、障害領域の大きさおよび位置が影響していることを明らかにした。

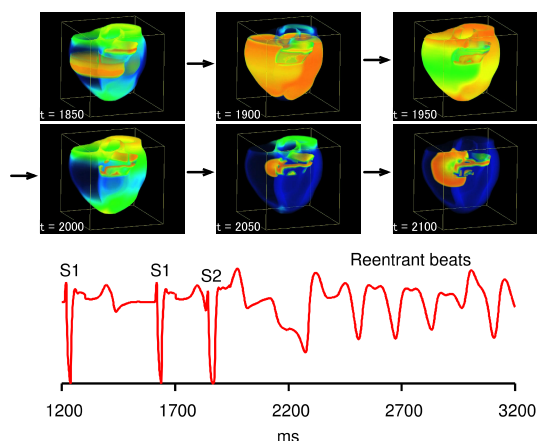


図4 伝導障害を有する心室モデルを用いたシミュレーション

上:短い間隔での刺激に対して発生する巡回性興奮、下:擬似心電図。S1は通常の心拍を、S2は短い間隔の心拍に相当する

#### (5) 心臓収縮のリアルタイムシミュレータ

心臓全体の収縮過程を、従来の有限要素法を用いた厳密な計算からではなく、CGの分野で用いられている手法を応用することでリアルタイムに求めるための技術開発を行った(図5)。この手法は要素ごとに力学計算を行わないため、計算負荷が小さく、ノートPCを用いてもリアルタイムに計算が可能である。また、電気的興奮の伝導障害や心筋梗塞のような心臓の一部に加えた動きの制約も即座に反映される。この研究は、新聞やウェブ等のマスメディアで紹介されるとともに、テレビ番組において、完全房室ブロックを説明するために用いられ、大きな反響を得ることができた。

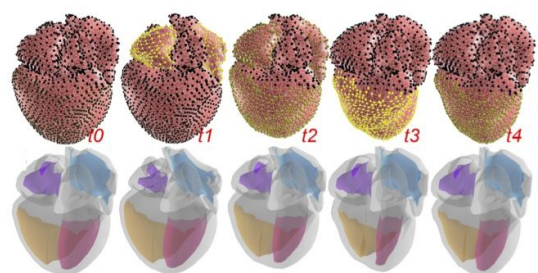


図5 心臓収縮シミュレーション

上:モデルを構成する頂点の集合、下:左右心房および心室を色分けして表示したもの

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計50件)

1. \*Shimizu W. Clinical and Genetic Diagnosis for Inherited Cardiac Arrhythmias. *Journal of Nippon Medical School* 81(4): 203-210, 2014. (査読あり)
2. 小山裕己, 五十嵐健夫, 井尻敬, 稲田慎, 黒寄健一, 白石公, \*中沢一雄. 三次元心臓モデルのリアルタイム形状変形を実現するマルチタッチインタラクションシステムの技術開発. *医療情報学* 34(5): 221-232, 2014. (査読あり)
3. \*Shin Inada, Henggui Zhang, James O. Tellez, Nitaro Shibata, Kazuo Nakazawa, Kaichiro Kamiya, Itsuo Kodama, Kazuyuki Mitsui, Halina Dobrzynski, Mark R. Boyett, Haruo Honjo. Importance of Gradients in Membrane Properties and Electrical Coupling in Sinoatrial Node Pacing. *PLoS ONE* 9(4): e94565. April 23, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0094565. (査読あり)
4. \*Takashi Ijiri, Takashi Ashihara, Nobuyuki Umetani, Takeo Igarashi, Ryo Haraguchi, Hideo Yokota, Kazuo Nakazawa. A Kinematic Approach for Efficient and Robust Simulation of the Cardiac Beating Motion. *PLoS ONE* 7(5): e36706, May 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0036706. (査読あり)
5. \*Takashi Ashihara, Ryo Haraguchi, Kazuo Nakazawa, Tsunetoyo Namba, Takanori Ikeda, Yuko Nakazawa, Tomoya Ozawa, Makoto Ito, Minoru Horie, Natalia A. Trayanova. The Role of Fibroblasts in Complex Fractionated Electrograms During Persistent/Permanent Atrial Fibrillation Implications for Electrogram-Based Catheter Ablation. *Circulation Research* 110, 275-284, January 2012. (査読あり)
6. \*Takanori Ikeda, Yosuke Miwa, Atsuko Abe, Kazuo Nakazawa. Usefulness of Heart Rate Turbulence for Predicting Cardiac Events in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology* 44, 669-672, 2011. (査読あり)
7. \*Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Tsunetoyo Namba, Kunichika Tsumoto, Shingo Murakami, Yoshihisa Kurachi, Takanori Ikeda, Kazuo Nakazawa. Transmural Dispersion of Repolarization Determines Scroll Wave Behavior During

Ventricular Tachyarrhythmias: A Simulation Study. *Circulation Journal* 75(1), 80-88, 2011.(査読あり)

8. 稲田慎, 原口亮, \*中沢一雄. イオンチャネルモデルを用いた心筋組織における興奮伝播シミュレーション. *医学のあゆみ*, 238(3), 223-228, 2011.7.16(査読なし)

[学会発表] (計 85 件)

1. Shin Inada, Takeshi Aiba, Daniel T. Harrell, Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Naomasa Makita, Wataru Shimizu, Takanori Ikeda, Kazuo Nakazawa. Conduction Delay of Right Ventricular Outflow Tract and Ventricular Tachyarrhythmia - A Simulation Study for Brugada Syndrome -. 42nd International Congress on Electrophysiology, June, 24-27 /2015, Comandatuba - Bahia - Brazil(発表予定)

[図書] (計 11 件)

1. \*中沢一雄, 稲田慎, 原口亮, 芦原貴司. 「仮想心臓シミュレーション」. *日本シミュレーション学会編:シミュレーション辞典*, コロナ社, P.45, 2012.

[その他]

ホームページ等

[http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/biomedical\\_system/bms\\_001.html](http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/biomedical_system/bms_001.html)

[http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/biomedical\\_system/bms\\_007.html](http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/biomedical_system/bms_007.html)

[http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/biomedical\\_system/bms\\_010.html](http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/biomedical_system/bms_010.html)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

中沢一雄 (NAKAZAWA Kazuo)  
国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号: 50198058

### (2)研究分担者

原口亮 (HARAGUCHI Ryo)  
国立循環器病研究センター・情報統括部・室長  
研究者番号: 00393215

清水渉 (SHIMIZU Wataru)  
日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授  
研究者番号: 50399606

芦原貴司 (ASHIHARA Takashi)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 80396259

池田隆徳 (IKEDA Takanori)  
東邦大学・医学部・教授

研究者番号: 80256734

井尻敬 (IJIRI Takashi)  
理化学研究所・光子工学研究領域・基礎科学特別研究員  
研究者番号: 30550347

### (3)連携研究者

相庭武司 (AIBA Takeshi)  
国立循環器病研究センター・病院・医長  
研究者番号: 40574348

難波経豊 (NAMBA Tunetoyo)  
姫路獨協大学・医療保健学部臨床工学科・教授  
研究者番号: 70331866

山口豪 (YAMAGUCHI Takeshi)  
金沢大学・医薬保健研究域医学系・助教  
研究者番号: 60532182

杉町勝 (SUGIMACHI Masaru)  
国立循環器病研究センター・研究所・部長  
研究者番号: 40250261

横田秀夫 (YOKOTA Hideo)  
理化学研究所・生物情報基盤構築チーム・チームヘッド  
研究者番号: 00261206

### (4)研究協力者

柴田仁太郎 (SHIBATA Nitaro)  
新宿三井ビルクリニック院長