

令和元年9月4日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00405

研究課題名(和文) 心臓興奮伝導数値モデルの構築と超並列計算による交互脈発生機構の解明

研究課題名(英文) Bifurcation analysis of cardiac conduction systems using heterogeneous computing

研究代表者

北島 博之 (Kitajima, Hiroyuki)

香川大学・創造工学部・教授

研究者番号：90314905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、心臓の数値モデルを解析するために異なるデバイス間での有効的な計算手法の開発を行い、それを用いて交互脈の発生メカニズムを解明した。甲殻類の心臓数値モデルにおいては、神経細胞群が作る自発的なペースメーカーがカルシウムイオン電流の減少により、交互脈が発生し、動物実験で見られる心停止へと至る現象を再現し、その原因を特定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CPU以外のデバイスを効率的に使うことにより、CPU単体で計算するよりは最大で約30倍の高速化および電力消費の97.1%の削減が達成された。その手法を心臓数値モデルの解析に適用することにより、心停止に至るプロセスをコンピュータ上で再現し、突然死に繋がる不整脈が起こる原因の一端を解明した。また、その数値解析において、従来では知られていない新しい数学的な現象も発見することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed effective algorithms using heterogeneous computing. We applied it to mathematical cardiac models and obtained that the mechanism of generating alternans that is a sign of cardiac arrest. We reproduced the dying process of crustaceans on a computer and clarified that the alternans occurs through abnormalities of the conductivity of the calcium ionic current, and it triggers cardiac arrest.

研究分野：非線形システム

キーワード：分岐 心臓数値モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

実験データが詳細に存在する甲殻類について新たに心筋数理モデルを構築し、それらを結合した系や、中枢神経系を含めた興奮伝導系全体を常微分方程式でモデリングし、解析を行う。このように解析対象が大規模かつ多くのシステムとなると解析時間が非常にかかる。そこで、現在までに個別に行ってきた GPU や FPGA での計算に CPU を統合して、それぞれの特徴を活かして (例えば FPGA では常微分方程式解くための単純な繰り返し演算, GPU では周期性の判定, CPU では複雑な安定性解析のための固有値計算を行う等) 最高の性能を引き出す超並列計算方法を確立する。具体的には OpenCL (Open Computing Language) を用いて数値解析用ライブラリを開発し、解析の更なる高速化と汎用性の向上を目指す。

2. 研究の目的

交互脈は不整脈の一種で突然死を引き起こす予兆として知られている。本研究では、甲殻類の実験データを基に心臓興奮伝導系の数理モデルを構築する。CPU, GPU (画像処理ユニット), FPGA (書き換え可能な LSI) など異なる計算資源を用いた超並列計算手法を開発する。それを用いた高速分岐解析により、交互脈の発生機構を解明し、新しい治療の指針を立てることを目指す。

3. 研究の方法

下記の2つに分けて研究を行う。

(1) 数理モデルの作成と解析

甲殻類の実験データを基に心臓興奮伝導系の数理モデルを構築する。具体的には、パラメータ群を調整することにより、現在までに提案されている数理モデルよりも、実験波形を忠実に再現できるモデルを作成する。

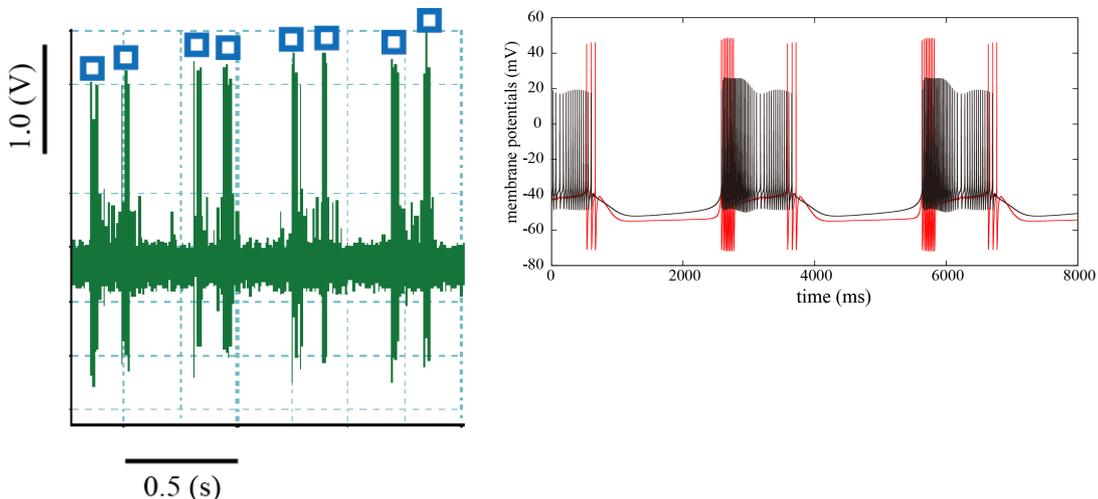
(2) 解析の高速化

OpenCL を用いて FPGA と GPU を制御する。OpenCL 用の開発環境としては FPGA と GPU 用に、それぞれアルテラ社とインテル社のソフトウェア開発キットを用いる。簡単なシステムを用いて、データ転送に関するメモリの最適な使い方を調査・実装する。速度としては、現在、FPGA や GPU を単独で用いた場合は 30 ~ 50 倍の速さを達成しているため、改良を加えることでそれらを足し合わせた以上の 100 倍速を目指す。

4. 研究成果

3章で述べた2つの事項に関して得られた研究成果をまとめる。

(1) 甲殻類の心臓数理モデルとして提案されたモデルに対して、生理学実験との整合性よりパラメータ値を修正した。その修正モデルを用いて、各種パラメータの変化が細胞膜電位波形に与える影響を詳細に調査した結果、甲殻類の心臓数理モデルを用いて各種イオン電流のコンダクタンス値の増減が交互脈の発生にどのように寄与するかを調べた。結果として、カルシウム依存型カリウム電流のコンダクタンス値 (大細胞と小細胞の細胞体) のみを減少させることにより、小細胞の軸索の膜電位のバースト発火持続時間が増加し、かつその期間に大細胞の軸索の膜電位が2度のバースト発火を起こす (小細胞1に対して大細胞が2回のバースト発火) 現象を見出した。これは、矢澤によるヤドカリを用いた動物実験の結果を忠実に再現するもので、動物実験ではその発生メカニズムが分からなかったが、数理モデルを用いた実験によりキーとなるイオン電流を特定することが可能となった。動物実験における電位波形とシミュレーションによる膜電位波形を図1に示す。ほぼ同じ波形となることがわかる。



(a) 実験波形。大細胞の発火時刻を青い

(b) シミュレーション波形

四角形で示す。

図1 : (a) 実験波形と (b) シミュレーション波形の比較。実験波形では大細胞と小細胞の膜電位波形が重ね描きされている。(b) では赤が大細胞、黒が小細胞の膜電位波形である。

上記は単細胞での解析結果であるが、心筋細胞を2個結合した系の解析も行った。分岐解析により得られた結果を図2に示す。横軸は細胞同士を繋げるギャップジャンクションのコンダクタンス値、縦軸は細胞外のカリウムイオン濃度を表す（コンダクタンス値が負の部分は生理学的には無意味であるが、数学的には意味があるので示している）。 F_1 (F_3 も同じ種類で対称性保存)と F_2 (対称性破壊)で示される2種類の周期倍分岐が発生し、対称性保存の分岐では一貫性交互脈 (concordant alternans) が、対称性破壊の分岐では不一致性交互脈 (discordant alternans) が発生する。一貫性交互脈は斜線の領域で、不一致性交互脈は赤い領域で安定に存在し、それらが両方とも安定に存在する領域があることを明らかにした。この領域においては、双安定性となり、どちらの状態に収束するかは状態変数の初期値により決まる。不一致性交互脈の波形を図3に示す。心室筋細胞において同期（波形が同じになること）が外れることにより、一貫性交互脈よりも更に危険な不整脈となる。

数学的には、周期倍分岐集合同士が交わる余次元2の分岐を本心臓数理モデルの解析において発見し、ノーマルフォームを用いて詳細な解析を行い、周期倍分岐により発生した2周期解のピッチフォーク分岐が必然的に現れることを解析的に示した。

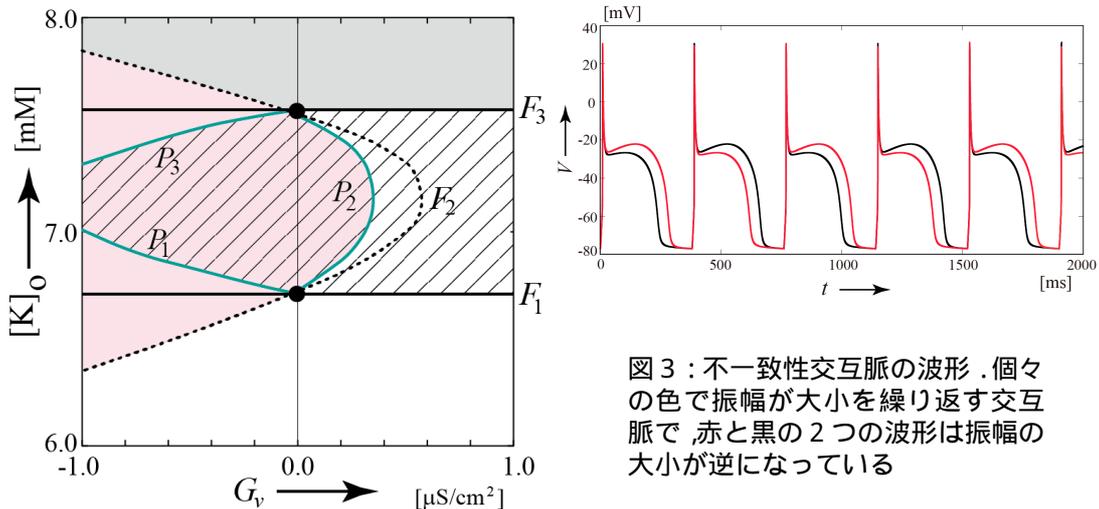


図2：2パラメータ分岐図。Fは周期倍分岐集合、Pはピッチフォーク分岐集合を表す。

図3：不一致性交互脈の波形。個々の色で振幅が大小を繰り返す交互脈で、赤と黒の2つの波形は振幅の大小が逆になっている

心室筋細胞モデルに周期的な刺激を印加したシステムの解析を行った。L型カルシウムイオン電流コンダクタンス値の上昇により、早期後脱分極 (EAD) が発生することが分かった。更に、定常的に EAD が発生する前の L 型カルシウムイオン電流コンダクタンス値において、EAD が過渡状態として発生する現象を発見した。微分方程式の状態変数である細胞内ナトリウムイオン濃度の変化が、他の状態変数に対して非常に遅いことに着目し slow-fast 解析を行った結果、ナトリウムイオン濃度が増加する場合は EAD が発生し、減少する場合は発生しないことが分かった。

(2) OpenCL を用いて FPGA による数値解析を行った。具体的には、非線形システムの解析に必要とされる分岐図と引力圏図を計算するための専用デジタル回路を開発した。両方の計算において CPU 単体で計算するよりは最大で約 20 倍の高速化が達成された。実数の表現に関して、単精度型と倍精度型で計算速度と正確性の比較を行い、単精度型で正確性は十分に確保されかつ高速で演算ができることを明らかにした。

次に、OpenCL を用いて GPU と FPGA 上に心室筋細胞数理モデルである Luo-Rudy モデルのシミュレータを構築した。同モデルは 8 次元の常微分方程式で記述され、ゲート関数には多くの指数関数を含む複雑な数式で記述される。従来の OpenCL での記述法では、FPGA ボードの資源 (乗算器、ロジックエレメント、DSP、メモリ等) の使用率が上限を超えてしまうために、それらを抑えるために、(1) ルックアップテーブルの使用、(2) 計算コストの高い除算の専用回路化、(3) 神経細胞数理モデルでよく使われる指数関数の計算のための専用回路化を行った。結果として、FPGA ボード上にシミュレータを構築することができ、CPU 単体で計算するよりは最大で約 30 倍の高速化および電力消費の 97.1% の削減が達成された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. H. Kitajima and T. Yazawa, Flip-flip bifurcation in a mathematical cardiac system, International Journal of Bifurcation and Chaos, 29, 4, 2019, 査読有, (印刷中, 11pages)
2. H. Kohno, Y. Tanji, K. Fujimoto, H. Kitajima, Y. Horikawa, and N. Takahashi, Reconstruction of CT Images Using Iterative Least Squares Methods with Nonnegative Constraint, Journal of Signal Processing, 2019, 査読有 (印刷中)
3. T. Yazawa and H. Kitajima, Health wellness monitoring using the scaling exponent: a heartbeat interval time series analysis, Journal of Systemics, Cybernetics and Informatics, vol.16, no.5, pp.74-80, 2018, 査読有, [http://www.iiisci.org/Journal/CV\\$/sci/pdfs/ZA701DA18.pdf](http://www.iiisci.org/Journal/CV$/sci/pdfs/ZA701DA18.pdf)
4. Y. Horikawa, H. Kitajima and H. Matsushita, Fold-pitchfork bifurcation, Arnold tongues and multiple chaotic attractors in a minimal network of three sigmoidal neurons, International Journal of Bifurcation and Chaos, 28, 1850123, 2018, 査読有 (28 pages) doi:10.1142/S0218127418501237
5. S. Shimada and H. Kitajima, Development of nonlinear analysis tools on FPGA, Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE, vol.8, no.2, pp.173-179, Apr. 2017, 査読有 doi:10.1587/nolta.8.173
6. K. Kato and H. Kitajima, Firing patterns in coupled systems of inhibitory neurons, Journal of Signal Processing, vol.20, no.3, pp.83-90, 2016, 査読有, doi: 10.2299/jsp.20.83
7. H. Kitajima, E. Ioka and T. Yazawa, Generation mechanism of alternans in Luo-Rudy model, International Journal of Bifurcation and Chaos, 26, 1650075, 2016, 査読有 (9 pages), doi: 10.1142/S0218127416500759
8. H. Kitajima, T. Yoshinaga, J. Imura and K. Aihara, Robust bifurcation analysis based on optimization of degree of stability, International Journal of Innovative Computing Information and Control, 11(1):153-162, 2015, <http://www.ijicic.org/vol-11%281%29.htm>, 査読有

[学会発表] (計 2 3 件)

1. H. Kitajima and T. Yazawa, Alternans in a Mathematical Crustacean Cardiac Model, アジア・オセアニア生理学会連合大会, 神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市), 2019年3月.
2. Y. Ito, H. Kitajima and T. Yazawa, Generation mechanism of transient EAD in a mathematical ventricular model, アジア・オセアニア生理学会連合大会, 神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市), 2019年3月.
3. Y. Ito, H. Kitajima and T. Yazawa, Bifurcations related to transient EAD in a mathematical cardiac model, 信号処理学会, ホノルル (アメリカ) 2019年3月.
4. H. Kohno, Y. Tanji, K. Fujimoto, H. Kitajima, Yo Horikawa and N. Takahashi, Reconstruction of CT Images by Iterative Least Squares Methods with Nonnegative Constraint, 電子情報通信学会, タラゴナ (スペイン), 2018年9月.
5. 伊藤佑一郎, 北島博之, 矢澤徹, 心筋細胞モデルにおける過渡的 EAD の発生メカニズム, 電子情報通信学会, 香川大学 (香川県高松市), 2018年8月.
6. 尾越和人, 北島博之, CNN を用いた心拍データの異常検出, 電子情報通信学会, 東京電機大学 (東京), 2018年3月.
7. 安部暁, 北島博之, 矢澤徹, 甲殻類の心臓数理モデルにみられる分岐, 電子情報通信学会, 九州工業大学 (福岡県北九州市), 2018年1月.
8. T. Yazawa and H. Kitajima, Alternans generation crustacean heart model: a simulation - electrophysiology study, 電子情報通信学会, 湯河原 (神奈川県湯河原市), 2016年11月.
9. H. Kitajima and T. Yazawa, Discordant alternans and codimension-three bifurcations in coupled Luo-Rudy models, 電子情報通信学会, 湯河原 (神奈川県湯河原市), 2016年11月.
10. A. Abe, H. Kitajima and T. Yazawa, Alternans in a Crustacean Cardiac Model, 電子情報通信学会, 湯河原 (神奈川県湯河原市), 2016年11月.
11. A. Takahashi, H. Kitajima and T. Yazawa, Bifurcation analysis for early afterdepolarization in Shannon model, 電子情報通信学会, 湯河原 (神奈川県湯河原市), 2016年11月.
12. K. Ogoshi, H. Kitajima and T. Yazawa, Detecting bifurcations from time series data, 電子情報通信学会, 湯河原 (神奈川県湯河原市), 2016年11月.
13. 安部暁, 北島博之, 矢澤徹, 甲殻類の心臓数理モデルにみられるバースト発火, 電子情報通信学会, 徳島大学 (徳島市), 2016年9月.
14. 嶋田匠吾, 北島博之, OpenCL を用いた分岐解析ツールの開発, 電子情報通信学会, 徳島大学 (徳島市), 2016年9月.
15. 高橋愛, 北島博之, 矢澤徹, 心臓数理モデルにおける早期後脱分極に関する分岐解析, 徳

- 島大学 (徳島市), 2016 年 9 月.
16. 安部暁, 樽本知弥, 北島博之, 矢澤徹, 甲殻類の心臓数理モデルに見られる交互脈, 電子情報通信学会, 東京理科大学 (東京), 2016 年 6 月.
 17. A. Takahashi, H. Kitajima and T. Yazawa, Bifurcations related to QT prolongation in a mathematical cardiac model, 信号処理学会, ホノルル (アメリカ), 2016 年 3 月.
 18. K. Fujimoto, H. Murai, H. Kitajima and H. He, Discrete-Time Oscillator Network for Extracting Image Fragments, IRET, バンコク (タイ), 2016 年 1 月.
 19. K. Kato, K. Fujimoto and H. Kitajima, Bifurcations in a System of Inhibitory Coupled Neurons, 電子情報通信学会, 香港 (中国), 2015 年 12 月.
 20. S. Shimada and H. Kitajima, Development of Nonlinear Analysis Tools on FPGA, 電子情報通信学会, 香港 (中国), 2015 年 12 月.
 21. 高橋愛, 北島博之, 矢澤徹, 心臓数理モデルにおいてイオン電流の変化によりみられる QT 延長, 電子情報通信学会, 香川大学 (香川県高松市), 2015 年 4 月.
 22. 嶋田匠吾, 北島博之, FPGA を用いた連続系の分岐図の作成, 電子情報通信学会, 香川大学 (香川県高松市), 2015 年 4 月.
 23. 加藤海路, 北島博之, 抑制性結合系における閾値以下振動, 電子情報通信学会, 香川大学 (香川県高松市), 2015 年 4 月.

6 . 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名：矢澤 徹
ローマ字氏名：YAZAWA, Toru
研究協力者氏名：堀川 洋
ローマ字氏名：HORIKAWA, Yo
研究協力者氏名：藤本 憲市
ローマ字氏名：FUJIMOTO, Kenichi
研究協力者氏名：井岡 恵理
ローマ字氏名：IOKA, Eri
研究協力者氏名：加藤 海路
ローマ字氏名：KATO, Kaiji
研究協力者氏名：嶋田 匠吾
ローマ字氏名：SHIMADA, Shogo
研究協力者氏名：樽本 知弥
ローマ字氏名：TARUMOTO, Tomoya
研究協力者氏名：高橋 愛
ローマ字氏名：TAKAHASHI, Ai
研究協力者氏名：安部 暁
ローマ字氏名：ABE, Akatsuki
研究協力者氏名：尾越 和人
ローマ字氏名：OGOSHI, Kazuto
研究協力者氏名：伊藤 佑一郎
ローマ字氏名：ITO, Yuichiro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。