

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18300157

研究課題名（和文）：

統合的人体シミュレーションを目指したバーチャル心臓の機能モジュール化の研究

研究課題名（英文）：Study for the modeling tools to compose a virtual heart electrophysiological simulator and for designing modularized software with the aim of integrated human body simulation

研究代表者

中沢 一雄（NAKAZAWA KAZUO）

国立循環器病センター研究所・研究機器管理室・室長

研究者番号：50198058

研究成果の概要：

統合的人体シミュレーションを目指し、心臓の電気生理学的現象を再現するバーチャル心臓に必要な機能について研究した。スーパーコンピュータによる高速大規模計算技術、ヒト心臓形状抽出のための医用画像処理技術、コンピュータグラフィックスによるバーチャル心臓3次元興奮伝播の可視化技術、効果的なシミュレーションモデル構築のためのコンピュータ・インタフェースのソフトウェア技術など、さまざまな要素技術が更新された。さらに、研究成果の公開や研究資産の共通利用化を図ることにより、フィジオーム研究の連携促進を行うための基盤が整備された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	6,300,000	0	6,300,000
2007年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2008年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
総計	14,800,000	2,550,000	17,350,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学、生体材料学

キーワード：(1) フィジオーム (2) バーチャル心臓 (3) 致死性不整脈

(4) コンピュータグラフィックス (5) 電気生理学的特性

(6) コンピュータシミュレーション (7) スーパーコンピュータ (8) 可視化

1. 研究開始当初の背景

生命科学研究の分野においては、生命をシステムと見なし、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手法が注目を浴びている。このような“システム生理（生物）学”あるいは“フィジオーム”の考えに基づいたモデル構成的な手法においては、コンピュータ上に数値（式）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

から、必然的に大規模なコンピュータシミュレーションが有力な武器となる。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、致死性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。

将来的には、バーチャル心臓の機能が拡張されて循環器系シミュレーションが構成さ

れ、これに神経系が加わる、あるいは消化器系の部分に加わるといった場合に、必要な機能が徐々に追加されながら統合的な人体シミュレーションに至ることが望ましいと考えられる。しかしながら、複雑な人体シミュレーションをボトムアップ的に構築するのは至難である。そこで、当面考えられる統合的な人体シミュレーションを目指したシナリオにおいては、まず人体シミュレーションを構成するであろう要素毎のシミュレーション機能が充実することが重要である。しかし、その次の段階においては、複数の研究グループの成果が確認でき、さらにそれぞれのシミュレーション・システムの機能がモジュール化されて相互利用できることが望ましいと考えられる。

一方、文部科学省が計画した10ペタFLOPSの世界最速スーパーコンピュータ「汎用京速計算機」では人体シミュレーションのグランドチャレンジを目指している。ターゲットとして、ライフサイエンスとナノテクノロジーの2分野が設定されており、ライフサイエンス分野の「次世代生命体統合シミュレーション」では、遺伝子レベルから細胞、器官、骨格、血流などの人体シミュレーションのための基盤ソフト開発が目標とされた。したがって、本研究の適時性は十分なものであり、社会的ニーズに適合した研究課題と考えた。

2. 研究の目的

この研究においては、バーチャル心臓の機能アップに加えて、研究成果の公開や研究資産の共通利用を図る。すなわち、スーパーコンピュータで計算されたバーチャル心臓画像のライブラリの作成や関連シミュレーションを実行するためのユーティリティの開発、またバーチャル心臓の機能を精査し汎用性の高い部分のモジュール化を目指すものである。

3. 研究の方法

まず心臓の電気生理学現象を再現するバーチャル心臓の機能拡張については、スーパーコンピュータによる高速大規模計算技術、ヒト心臓形状抽出のための医用画像処理技術、コンピュータグラフィックスによるバーチャル心臓3次元興奮伝播の可視化技術、効果的なシミュレーションモデル構築のためのコンピュータ・インタフェースのソフトウェア技術など、さまざまな要素技術の更新が期待される。さらに、研究成果の公開や研究資産の共通利用化を図ることによって、フィジオーム研究の促進や連携が期待される。各種シミュレーションを実行するためのユーティリティの開発や汎用部分のモジュール化は、今後さらに必要になるバーチャル心臓の機能拡張に対し、開発期間の短縮や開発効

率の向上を促すものになると予想される。

具体的には、この研究の研究手法(課題)は、主に以下の4つに分かれる。

- (1) バーチャル心臓における計算能力の向上
- (2) 医用画像からの心臓形状の4次元抽出
- (3) シミュレーションモデル簡易作成のためのインタフェース開発
- (4) 研究成果公開および研究資産共通利用化のための基盤開発

4. 研究成果

心臓の電気生理学的現象を再現するバーチャル心臓の機能拡張を行った。スーパーコンピュータによる高速大規模計算技術、ヒト心臓形状抽出のための医用画像処理技術、コンピュータグラフィックスによるバーチャル心臓3次元興奮伝播の可視化技術、効果的なシミュレーションモデル構築のためのコンピュータ・インタフェースのソフトウェア技術など、さまざまな要素技術が更新された。さらに、研究成果の公開や研究資産の共通利用化を図ることにより、フィジオーム研究の連携促進を行うための基盤が整備された。

- (1) バーチャル心臓における計算能力の向上
モルモット心室筋に基づいた8変数のLuo-Rudy微分方程式モデルの約564万ユニットの結合体として構成されたバーチャル心臓において、いわゆるベクトル並列型スーパーコンピュータにおいて、実行計算効率(理論的計算速度に対する実際の計算速度)43%を記録した。実行計算効率43%は実用レベルのアプリケーションとしては国内でも屈指の値であるとして、メーカーの事例紹介としてホームページに掲載されるに至った。

また、III群抗不整脈薬の動態と心室較差(心室壁の深さ方向で活動電位持続時間が異なること)が組み込まれたFSKモデル(約20変数)を用いて、約2,100万ユニットからなる心室壁モデルを構成した。さらに、ヒト心室筋を基にしたPriebe-Beuckelmannモデルを用いて、患者データからの心臓形状のモデリングと数値計算を実行するのに必要な各種プログラムを開発した。これらを用いて、実際に複数の患者データから構成し、バーチャル心臓(7000万~1億2000万ユニット)の興奮伝播シミュレーション実験を行うことに成功した。

さらに、電氣的除細動メカニズムなど心臓外部からの電気刺激の影響を調べるには、細胞内電位と細胞外電位の両方を考慮したバイドメインモデル化が必須である。しかし、現在のモデル構築および計算方法では、細胞外電位分布の計算が律速段階になっており、

計算量がモノドメインモデルの $10^2 \sim 10^4$ にも膨れ上がる。また計算式の特長から並列計算による高速計算があまり期待できないとされ、巨大な記憶メモリを必要とする。これまでに開発されたウサギ心室形状のバイドメインモデル (Ashihara, et al. Circ Res 2008) を、さらにサイズの大きなヒト心室形状に応用するための基礎的な技術開発として、スーパーコンピュータへのプログラムの実装と高速化チューニングを行った。400×400 ユニットの2次元媒質を用いてのバイドメイン計算にはユニット数の2乗 (16万×16万) の要素を持つ行列式の求解を行う必要がある。チューニング前のベクトル化率は50%以下であったが、データ構造の見直し、行列式の性質 (帯行列) とライブラリの活用を図った結果、ベクトル化率を97%~98%まで引き上げることができた。

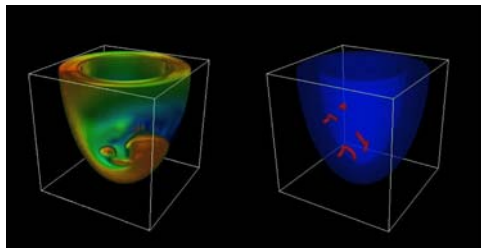


図1：心室壁モデルでのスパイラルリエントリー発生シミュレーション実験

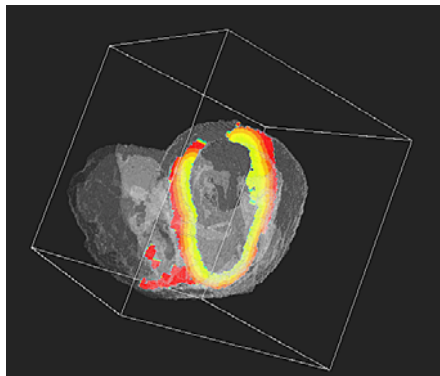


図2：患者データから構成したバーチャル心臓での興奮伝播シミュレーション実験。興奮伝播過程をカラー面コンター表示

(2) 医用画像からの心臓形状の4次元抽出

X線CT装置により撮影された9人分の患者データから、不整脈源性右室心筋症 (ARVC) や拡張型心筋症 (DCM) など特徴的な形態を有する心臓形状のデータを個別に取得し集積した。うち2人分 (正常心および心サルコイドーシス) については心電図同期により取得された時系列データを元に心臓形状の4次元抽出を行った。

あわせて電気生理シミュレーションに持ち込むために必要なツールの開発と、疑似心

電図と臨床心電図との比較による検証もあわせて行った。ARVCおよびDCMの患者データを用いたシミュレーション実験からベクトル擬似心電図を算出し臨床心電図と比較したところ、それぞれの病態に応じた心電図の特徴をいくつか認めた。しかしながら、心筋の脱分極から再分極完了に至るまでの完全な心電図を再現するにはいたっていない。これを再現するには、プルキンエからの内膜興奮順序、線維走向など電気生理学的なモデリング (機能的モデリング) の技術開発をさらに進める必要があると考えられる。

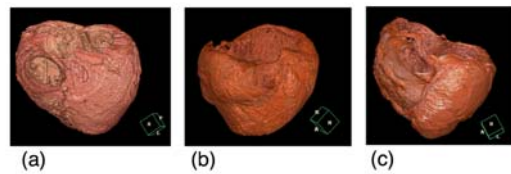


図3：医用画像より作成した患者個別の3次元心臓形状データ

(3) シミュレーションモデル簡易作成のためのインタフェース開発

シミュレーションモデル簡易作成のために、細胞モデルの選択や活動電位持続時間の心室較差の設定などが簡便に行えるインタフェース開発を行った。さらに、スケッチ入力に基づいて3次的にベクトル補間を行い、心室形状モデルに心筋線維走向を設定するインタフェース、およびL-systemに基づいて心室内膜にプルキンエ線維網を自動的に構築するプログラムをそれぞれ開発した。これらに基づいて、脚ブロックを想定したモデルを簡便に作成し、それぞれの病態に特徴的な心電図の再構成に成功した。

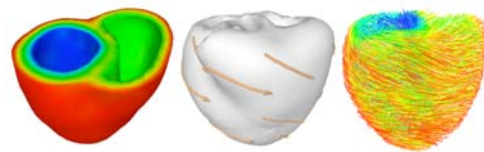


図4：心筋線維走向設定インタフェース

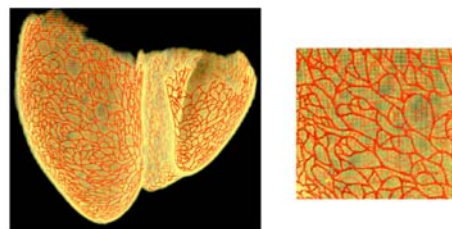


図5：プルキンエ線維網の自動構築プログラム

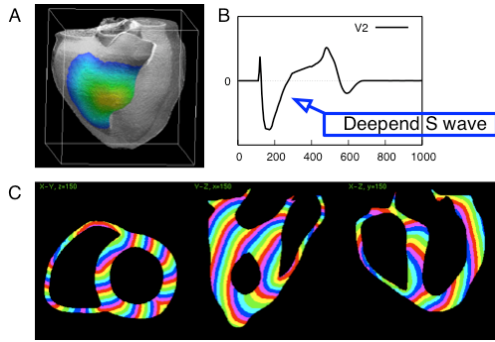


図6：左脚完全ブロックモデル(A)による疑似心電図(B)と興奮伝播過程の可視化(C)

(4) 研究成果公開および研究資産共通利用化のための基盤開発

本研究に関連してサイトを立ち上げ、Webを通じて共同でモデル構築とシミュレーション実験を行うことができる環境を構築した。これまでに開発した各種ツールおよび簡易シミュレータを Web サーバに配置した。さらに、CT データから抽出した4次元心室ボリュームデータとそのビューを Web サーバに配置した。そして、各研究者がこれらのツールとデータを利用して共同でシミュレーション実験を行う環境の基盤整備を行った。あわせて、バーチャル心臓における興奮伝播過程の可視化を300例以上について行い、その結果を画像ライブラリとして公開するとともに、閲覧のためのインタフェースを新たに開発した。

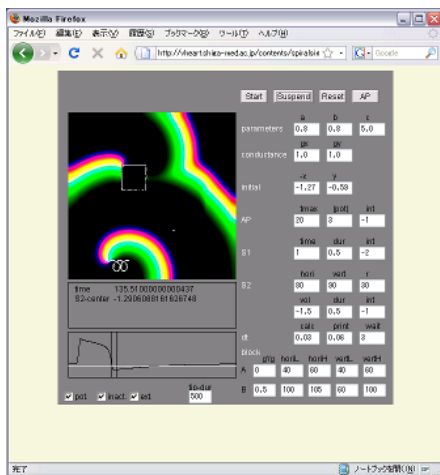


図7：Web ブラウザ上で実行できるスパイラルリエントリーシミュレータの画面



図8：バーチャル心臓における興奮伝播過程の可視化画像ライブラリ

(5) 今後の展望について

各種シミュレーションを実行するためのユーティリティの開発や汎用部分のモジュール化は、今後さらに必要になるバーチャル心臓の機能拡張に対し、開発期間の短縮や開発効率の向上を促すものになると予想される。一方、シミュレーションモデル簡易作成のためのインタフェース開発を通して、生体から得られる情報をモデルに反映させる手法と、作成されたモデルの検証方法について今後とも技術開発が必要であることが浮き彫りになった。具体的には、MR 拡散テンソル画像から得られる心筋組織の異方性情報、組織染色により得られるブルキンエ線維網の光学顕微鏡画像を、バーチャル心臓モデルの線維走向および刺激伝導路にそれぞれ反映させること、構築したモデルを用いての興奮伝播シミュレーション結果を疑似心電図を用いて検証し、臨床で得られる心電図と整合するようにモデルにフィードバックする方法等である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

- (1) 原口亮, 芦原貴司, 藤堂貴弘, 難波経豊, 村上慎吾, 倉智嘉久, 中沢一雄, 3次元心室壁モデルにおけるスパイラルリエントリーの in silico フィラメント動態解析-致死的不整脈防御機構としての心室較差の電気生理学的意義-, 生体医工学, 査読有, 46(6), 2008, 660-666
- (2) Takayama K, Ashihara T, Ijiri T, Igarashi T, Haraguchi R, Nakazawa K, A Sketch-Based Interface for Modeling Myocardial Fiber Orientation that Considers the Layered Structure of the Ventricles, J. Physiol. Sci., 査読有, 58(7), 2008, 487-492
- (3) Ijiri T, Ashihara T, Yamaguchi T, Takayama K, Igarashi T, Shimada T, Namba T, Haraguchi R, Nakazawa K, A Procedural Method for Modeling the Purkinje Fibers of the Heart, J. Physiol. Sci., 査読有, 58(7), 2008 481-486
- (4) 戸田直, 芦原貴司, 渡辺淳, 白土邦男, 池田隆徳, 中沢一雄, コンピュータシミュレーションを用いた心室細動の持続に関する機序の解析: 心室細動の critical mass 仮説の解析, 心電図, 査読有, 28(4), 2008, 263-272
- (5) 原口亮, 堀尾秀之, 黒田嘉宏, 増田泰, 黒田知宏, 大城理, 内藤博昭, 東将浩, 中沢一雄, MR位相コントラスト法による左室心筋の局所ひずみ速度解析, 電子情報通信学会論文誌, 査読有, J91-D (7), 2008, 1818-1828
- (6) Ashihara T, Constantino J, Trayanova NA, Tunnel Propagation of Postshock Activations as a Unified Hypothesis for Fibrillation Induction and Isoelectric Window, Circ Res, 査読有, 102, 2008, 737-745
- (7) Namba T, Todo T, Yao T, Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Ikeda T, Ohe T, Identification of Local Myocardial Repolarization Time by Bipolar Electrode Potential, J Electrocardiol 査読有, 40(Suppl. 6), 2007, S97-S102
- (8) Mori Y, Igarashi T, Haraguchi R, Nakazawa K, A Pen-based Interface for Generating Graphical Reports of Findings in Cardiac Catheterization, Methods Inf Med, 査読有, 46, 2007, 694-699
- (9) 中沢一雄, 原口亮, 内藤博昭, 東将浩, 清水渉, 芦原貴司, 難波経豊, 八尾武憲, 藤堂貴弘, 池田隆徳, スーパーコンピュ

ータ上の仮想心臓モデルによる心室細動発生機構の検討, 査読有, 心電図, 27(2), 2007, 129-139

[学会発表] (計12件)

- (1) 中沢一雄, 先天性心疾患のための SVG 形式によるシェーマシステムの機能改善について, 第28回医療情報学連合大会, 2008.11.24, パシフィコ横浜
- (2) 芦原貴司, バーチャルハート: プルキンエ線維網のモデリング, 第2回田原淳顕彰公開シンポジウム, 2008.10.18, 中津市立小幡記念図書館・大分
- (3) 東将浩, Dual-Source CTを用いた冠動脈CT Angiography, 第8回国際MDCTシンポジウム, 2008.10.11, グランドプリンスホテル赤坂・東京
- (4) Ikeda T, Effect of Anti-cholinergic Blockades in Patients with Brugada Syndrome Relevant to High Vagal Tone, 29th Heart Rhythm Society, 2008.5.15, San Francisco・U.S.A
- (5) Haraguchi R, Scroll Wave Dynamics in A Three-Dimensional Cardiac Tissue Model: Roles of Transmural Dispersion of Repolarization, The 2nd MEI International Symposium: The Worldwide Challenge to Physiome and Systems Biology, 2007.12.8-9, Osaka
- (6) 原口亮, 患者個別の仮想心臓モデル構築効率化のための技術開発, 第27回医療情報学連合大会, 2007.11.25, 神戸
- (7) 東将浩, 心室モデルを用いた致死性不整脈危険度予測 コンピュータシミュレーションと臨床画像との統合への試み, 第43回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2007.10.25-27, 名古屋
- (8) 原口亮, 心臓電気生理シミュレーションのための刺激伝導系モデリング効率化に関する研究, 第24回心電学会学術集会, 2007.10.6, 名古屋
- (9) 藤堂貴弘, コンピュータシミュレーションを用いた致死性不整脈の発生危険度予測システムの試作, 第24回心電学会学術集会, 2007.10.06, 名古屋
- (10) Namba T, Development of Graphical Interface for Modeling Excitation Map in the Electrophysiological Heart Simulator, International Conference on Complex Medical Engineering, 2007.5.23 Beijing・China
- (11) Todo T, Development of "Cardiac Arrhythmia Risk Evaluation" System Based on Computer Simulation, International Conference on Complex Medical Engineering, 2007.5.23, Beijing・China

(12) Ashihara T, Steep APD Restitution Curve is not Essential for Microvolt T-wave Alternans: Insights from Computer Simulations, Heart Rhythm 2007 Scientific Sessions, 2007. 5. 11, Denver • USA

[図書] (計2件)

- (1) 池田隆徳, 南江堂, これでわかる危険な不整脈の診かたと治療-心臓突然死を予防するノウハウを知る, 2008, 179
(2) 池田隆徳, 南江堂, これでわかる心房細動の診かたと治療-内科医のためのガイドラインに即した手びき, 2007, 110

[その他]

<http://vheart.shiga-med.ac.jp/portal/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中沢 一雄 (NAKAZAWA KAZUO)
国立循環器病センター研究所・
研究機器管理室・室長
研究者番号：50198058

(2) 研究分担者

原口 亮 (HARAGUCHI RYO)
国立循環器病センター研究所・
研究機器管理室・室員
研究者番号：00393215

東 将浩 (HIGASHI MASAHIRO)
国立循環器病センター研究所・
放射線診療部・医長
研究者番号：10419195

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

難波 経豊 (NANBA TSUNETOYO)
姫路獨協大学・医療保健学部・教授
研究者番号：70331866

池田 隆徳 (IKEDA TAKANORI)
杏林大学・医学部・准教授
研究者番号：80256734

五十嵐 健夫 (IGARASHI TAKEO)
東京大学・情報理工学系研究科・准教授
研究者番号：80345123

八尾 武憲 (YAO TAKENORI)
滋賀医科大学・医学部・医員

研究者番号：90402726
(平成18・19年度)

稲田 紘 (INADA HIROSHI)
兵庫県立大学・応用情報科学研究科・教授
研究者番号：20028393
(平成18・19年度)

(3) 連携研究者

藤堂貴弘 (TODO TAKAHIRO)
姫路獨協大学・医療保健学部・准教授
研究者番号：10387970

八尾 武憲 (YAO TAKENORI)
滋賀医科大学・医学部・医員
研究者番号：90402726
(平成20年度)

稲田 紘 (INADA HIROSHI)
兵庫県立大学・応用情報科学研究科・教授
研究者番号：20028393
(平成20年度)