

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K12131

研究課題名(和文)慢性血液透析治療中の心筋細胞拍動能の評価と心停止抑制方策の構築

研究課題名(英文)Assessment of Cardiomyocyte Contractility in Chronic Hemodialysis Treatment and Development of Strategies to Prevent Cardiac Arrest

研究代表者

濱田 浩幸 (Hamada, Hiroyuki)

九州大学・農学研究院・助教

研究者番号：80346840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、電気生理学に基づく数理解析手法を用いて血液透析治療中の体液Ca²⁺濃度の低下が心筋細胞の拍動能におよぼす影響ならびに心筋細胞の拍動機能障害を回避する方策を探った。透析治療後の拍動リズムは治療前のそれに比べてわずかに減速した。一方、治療後の収縮力は治療前のそれに比べて大きく低下した。各種膜輸送機構のイオン電流の精査は、治療中にNa/Ca交換機構の電流が顕著に増大することを特定した。これらの所見は、心筋細胞内のCa²⁺濃度の低下が心筋細胞の拍動機能障害機序の1つであり、治療中の体液へのCa²⁺補充液の適用またはNa/Ca交換機構の阻害が心筋細胞の拍動機能の維持に有用であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、慢性血液透析治療中の心筋細胞の負荷状況の評価と心筋細胞内Ca²⁺循環動態の保全方策の提案を実現する数理解析基盤を構築した。そして、透析治療中のCa²⁺動態の制御が心筋細胞内のCa²⁺循環動態の安定化に有効であることを証明した。この成果は患者の生命予後向上に大きく貢献する。本研究における「心負荷低減を目的に透析治療中の体内Ca²⁺動態を積極的に調節する治療戦略」は独創的研究である。また、本研究は細胞外液の時空間的電解質動態が生体機能の秩序形成に寄与することを明らかにし、細胞外液の電解質濃度の調節を通して生体機能を操作する研究分野を創造するものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, using mathematical analysis methods based on electrophysiology, we investigated the effects of decreased extracellular Ca²⁺ concentration during hemodialysis treatment on cardiomyocyte contractility, as well as strategies to prevent dysfunction of cardiomyocyte contraction. The beating rhythm after dialysis treatment slightly slowed compared to before treatment. On the other hand, contractile force significantly decreased after treatment compared to before. Examination of ion currents through various membrane transport mechanisms identified a notable increase in inward currents of the Na/Ca exchanger during treatment. These findings indicate that a decrease in intracellular Ca²⁺ concentration is one mechanism of cardiomyocyte contractile dysfunction, and that the application of Ca²⁺-supplementing solutions or inhibition of the Na/Ca exchanger during treatment may be useful in maintaining cardiomyocyte contractile function.

研究分野：医用工学 電気生理学 システム生物学 計算機科学

キーワード：慢性血液透析療法 心筋細胞拍動能 電気生理学 計算機シミュレーション 医療技術評価 拍動リズム 収縮力

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

慢性血液透析療法では、患者は一般的に1回4時間の治療を週3回処置され、治療の間に体液中溶質濃度の急激な変化を経験する。この変化は生体機能障害を誘導し、それは透析不均衡症候群 (Dialysis disequilibrium syndrome: DDS) としてよく知られている[1]。その症候群において最も致命的なインシデントは心臓の不整脈発生から心停止に至る心機能障害であり、その繰り返しは心不全を招く恐れがある[2]。心血管合併症は慢性腎臓病患者の大多数の死因であり、心停止はこれらの患者の心血管死亡率全体の60%を占める[3]。慢性血液透析療法のそのような不安要素は未だ取り除かれていない。その致命的なインシデントの回避方策の確立は患者の生命予後を改善するうえで極めて重要な課題である。

その課題を解決する糸口を探るため、近年、慢性血液透析療法の治療条件と心機能障害の関係を探る統計研究が推進されている。それらの研究は、治療中の水分除去だけでなく、血漿と透析液の間の電解質濃度の較差も心機能障害の要因であると提起した[4-10]。特に、Punらは、多施設共同研究を通して、以下の特筆に値する所見を報告した。1) 患者の30%以上が治療中の突然の心停止を経験した。2) 透析液 Ca^{2+} 濃度が低い症例は心機能障害を発生する傾向を示した。これらの所見は、血漿と透析液の間の Ca^{2+} 濃度の較差が治療中の心機能におよぼす影響を精査する必要があることを暗示した。しかしながら、治療中の細胞外 Ca^{2+} 濃度の推移と心筋の興奮収縮連関の関係は未だ明らかにされていない。この関係の解明は、治療中の心機能障害の回避方策の構築に貢献するに違いない。

心筋細胞の興奮現象の理解は電気生理学により推進されている[11]。その電気生理学の分野では、1960年代に早くも計算機シミュレーションの有用性が認識され、心筋細胞の活動電位を表現する数理モデルがNobleらによって構築された[12]。その後、各種膜輸送体のイオン運搬機構および細胞内のCalcium Signaling[13]の理解が進み、今日では、心筋組織の興奮収縮連関の微視的な現象を数理的に解析できるようになっている[14]。このような背景の下、薬剤の心循環器毒性評価において、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたSingle cell levelのin vitro解析とin silico解析の併用がThe Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiativeにより推奨され、心筋の電気生理学の計算機シミュレーションの用途はますます広がっている[15]。そのような数理解析の応用は、透析治療中の細胞外 Ca^{2+} 濃度の推移と心筋の興奮収縮連関の関係を明らかにし、治療中の心機能障害を回避する方策を提案する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、CiPA initiativeの数理アプローチに従い、透析治療中の体液中電解質濃度の変動と心筋細胞の拍動リズムおよび収縮力の関係を評価する数理解析システムを構築した。そして、そのシステムを用いて透析治療中の細胞外 Ca^{2+} 濃度の推移と心筋の興奮収縮連関の関係を精査し、心筋細胞の拍動機能障害の機序を検討した。さらに、その障害を回避する方策を探り、その有用性を考察した。本研究は、レギュラトリーサイエンスに基づく、世界初の透析液の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を最終目的とする。

3. 研究の方法

1) 数理モデルの構築

治療中の細胞外 Ca^{2+} 動態が心筋細胞拍動能におよぼす影響を評価するため、透析液、血漿、間質液、細胞内液から成る4-compartment modelを構築した。透析膜を介する Ca^{2+} の移動は、Gotchらのモデルを用いて表現された[16]。血漿と間質液の間の Ca^{2+} の移動速度は、Plasma refilling と分配[17]を考慮した式を用いて見積もられた。そして、細胞内液と間質液の間の Ca^{2+} の移動は、細胞膜にあるion channels, pumps, exchangerの電気生理学的輸送特性に基づいて表現された。本研究では、心筋細胞の拍動リズムと収縮力の双方を解析した。拍動リズムは、中心洞房結節細胞の拍動を表現する数理モデルにより評価された。また、拍動間隔のゆらぎを再現するために、ion channelsのgatingに確率性を考慮した[18]。一方、収縮の解析では、まず、心室筋細胞の拍動を表現する数理モデルの決定論的数理解析を適用して細胞質 Ca^{2+} 濃度の経時変化を得た[19]。そして、その濃度をNegroniのモデルに適用して収縮力を推定した[20]。これらの心筋細胞の数理モデルは、10種を超えるイオンチャネル、ポンプおよび交換機構のイオン電流を基に膜電流ならびに膜電位の経時変化を表現する。さらに、拍動の正確な解析には、細胞内の Ca^{2+} 、 K^{+} および Na^{+} 動態の詳細な理解が不可欠であることから、細胞内スペースが、細胞膜近傍、細胞質、筋小胞体 Ca^{2+} 回収サイト、および筋小胞体 Ca^{2+} 放出サイトに区分された。 Ca^{2+} はこれら4つのコンパートメント間を循環し、一方、 Na^{+} と K^{+} は細胞膜近傍と細胞質の間を循環した。最後に、患者は、1回4時間の治療を週3回処置された。また、Punらの疫学研究の所見[10]に基づき、透析液 Ca^{2+} 濃度 (2.5mEq/L) が治療前の血漿 Ca^{2+} 濃度 (3.0mEq/L) よりも低い治療条件を数理解析に適用した。

2) 心筋細胞の拍動の解析

Ca²⁺動態の恒常性を検証するため、血漿と間質液の1週間のCa²⁺濃度の推移が見積もられた。さらに、1週間の治療スケジュールにおいて、Ca²⁺濃度の変化が最大となる治療を特定した。そして、その着目した治療中の心筋細胞の拍動リズムと収縮力の推移を推定し、透析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、透析治療開始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⁺濃度の変化に最も高い感度を示す心筋細胞のイオン輸送機構(拍動の支配因子)を探った。最後に、その拍動の支配因子の制御を通して、治療中の心筋細胞の拍動を安定化する方策を検討した。なお、拍動リズムの解析において、拍動の標本数は50とし、有意水準は両側1%とした。

4. 研究成果

結果

1) Ca²⁺のシステム動態

数理モデルを用いて、血漿と間質液のCa²⁺濃度の推移を求めた。間質液Ca²⁺濃度は分配の効果により血漿のそれよりも低値であった。双方のCa²⁺濃度は治療のたびに急速に低下したが、Ca²⁺の変動は周期間隔が1週間の振動動態、すなわち安定な周期解を示した。これは、患者のCa²⁺収支の恒常性が維持されていることを意味した。また、週の初めの治療の体液中Ca²⁺濃度の変動が他の治療のそれよりも大きかった。電解質濃度の大きな変動は生体機能に深刻な障害を示すので[12,21]、週の初めの治療の心筋細胞の拍動リズムおよび収縮力の解析を通して、治療が心筋細胞の拍動に及ぼす影響を理解することに決定した。

2) 心筋細胞の拍動

数理モデルを用いて、週の初めの治療の心筋細胞の拍動リズムおよび収縮力の推移を求めた。治療後の中心洞房結節細胞の拍動リズムは治療前のそれに比べて有意に減速した。心室筋細胞内の細胞膜近傍スペース(Subspace)と細胞質のCa²⁺濃度の関係は時計回りの閉曲線(limit cycle)を形成し、これは細胞内のCa²⁺循環動態を表現した。ここで、この閉曲線で囲まれた面積の減少は、カルシウム誘発性カルシウム放出[22]の不活性化と関連し、収縮力の減弱、そして、心拍出量の低下を意味する。したがって、治療前の閉曲線と治療後のその比較は、治療の拍動能への影響を簡便に推測させる。治療後の閉曲線が治療前のそれよりも矮小化し、この治療が拍動能を抑制することを示した。そして、Negroneiのモデル[20]に細胞質Ca²⁺濃度の変動を適用すると、治療後の最大収縮力が治療前のそれに比して約15%も低下することが示された。

3) 拍動の支配因子の探索

心筋細胞の各種イオン輸送機構のイオン電流の動特性解析は、治療中の拍動リズムと収縮力の支配因子の特定に有用である。治療後の膜電流の最低値が治療前のそれよりも低下した。これは内向き電流であり、治療後の正電荷の細胞内への移動量が治療前のそれよりも増大したことを示した。数理モデルに考慮されている全てのイオン電流を精査したところ、Na/Ca交換機構(以下、NCXと略す)のイオン電流に同様な所見が観られた。NCXは間質液Ca²⁺濃度の低下にともない細胞内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[23]。我々の数理解析は、そのNCXの輸送特性が治療による細胞内Ca²⁺量の減少ならびに細胞内Ca²⁺循環動態の悪化を招き、拍動リズムならびに収縮力の低下をもたすことを示した。

4) 拍動の安定化

細胞内Ca²⁺の流出量の抑制は、心筋細胞の拍動を安定にする可能性がある。その妥当性を検証するために、我々は、以下の2つの治療条件の心筋細胞の拍動リズムと収縮力の推移を見積もった: 1) 血液濾過治療で適用される3.5mEq/LのCa²⁺濃度に調整された補充液を10mL/minの流量で血漿へ供給し、20mL/minの濾過流量で体液を除去する。2) NCXのイオン輸送速度の30%を阻害する。Ca²⁺の補充は、細胞内Ca²⁺濃度と細胞外Ca²⁺濃度の較差を小さくし、治療中の細胞内Ca²⁺濃度の低下を抑制した。また、NCXの阻害は、治療中の細胞内Ca²⁺の流出を軽減した。結果として、これらのアプローチは、標準条件の拍動リズムの減速と収縮力の低下の約40%を改善した。

考察

慢性血液透析療法において、心機能障害は、治療効率および患者のQOLの低下を引き起こす。そして、その繰り返しはCVDの要因ともなるため[2]、患者の生命予後の不良を招く恐れがある。したがって、心負荷が少ない慢性血液透析療法は可能な限り早期に構築されるべきである。Punらは、透析液Ca²⁺濃度が低い症例は心機能障害を起こしやすいことを示した[10]。Ca²⁺は血管平滑筋細胞および心筋細胞の収縮において極めて重要な役割を果たし、血行動態に重大な影響をおよぼすことがよく知られている[24]。このような背景に基づき、本研究の主な課題は、透析液Ca²⁺濃度が治療前の血漿Ca²⁺濃度よりも低い症例における治療中の体内Ca²⁺動態が心筋細胞拍動能におよぼす影響の理解とした。これを実現するため、血液透析治療中の体内Ca²⁺動態が心筋細胞の拍動に影響する数理モデルを構築し、体液中Ca²⁺濃度の変化と心筋細胞の拍動能の関係を精査した。

体液中Ca²⁺動態は、周期間隔が1週間の定常振動動態を示した。また、週の初めの治療中の

Ca²⁺濃度の変動はそのほかの治療中のそれよりも大きかった。これらは、安定に加療している慢性血液透析患者の体液性状の特徴[12,21]を良好に再現した。次に、治療後の体液中 Ca²⁺濃度は、治療前のそれよりも大きく低下した。そして、心筋細胞はこの変化に対して鋭敏に反応し、細胞内の Ca²⁺循環量を減少させた。その結果、治療後の拍動リズムは治療前のそれらよりもわずかに低下した。しかしながら、それは、臨床では無視されるような変化であった。透析患者において異常な心拍数の変動性が心臓のリスクおよび死亡率を増加させることが知られている[25,26]。我々の数理解析は、治療中の Ca²⁺動態はその心拍数の変動性の支配因子ではないことを示した。一方、治療後の細胞内 Ca²⁺循環量は、治療前のそれよりも大きく減少した。van Kuijikらおよび Toussaintらの研究では、Ca²⁺濃度が低い透析液の使用は左室収縮性の低下を引き起こし、高カルシウム濃度の透析液の使用と比較して血圧を大きく低下させることを明らかにした[27,28]。我々の数理解析は特に収縮力の顕著な低下を示し、それらの臨床所見と良好に一致した。結果として、我々の数理解析は、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動態を良好に表現できることを暗示した。さらに、低 Ca²⁺濃度透析液の使用による血圧低下の要因が、単一心筋細胞レベルの収縮力の減弱であることも示された。そしてそれは、低 Ca²⁺血症の心筋細胞の興奮 - 収縮連関への直接的関与を意味した。つまり、透析治療中の血清 Ca²⁺濃度の過度な低下は致死性の禁忌事項であることが明らかにされた。

治療中の心筋細胞内の Ca²⁺循環量の減少が心筋細胞の拍動リズムと収縮力の低下を引き起こした。この所見は、細胞内 Ca²⁺濃度の正常化が治療中の心筋細胞の拍動を安定にすることを意味した。透析治療後の単一心筋細胞のイオン電流の変動と透析治療前のそれを比較し、治療中に Ca²⁺を細胞外へ輸送する膜輸送体を探った。電気生理学的数理解析は以下の所見を示した。1) NCX の輸送能が透析液 Ca²⁺濃度が治療前の血漿 Ca²⁺濃度よりも低い症例において亢進する。2) その亢進が細胞内の Ca²⁺量の低下に寄与する。したがって、NCX の Ca²⁺輸送の阻害は心拍動の低下を軽減する可能性がある。Bourgonje は、NCX inhibitor を用いて、Chronic atrioventricular block dogs の左室の収縮期血圧を高めた[29]。これは、NCX inhibitor が心室筋細胞の収縮力を亢進させることを意味し、我々の所見と良い一致にあった。このような薬剤の適用は、治療中の収縮力の低下を穏やかにし、慢性血液透析患者の心機能障害のリスクを回避する可能性がある。

本研究では、我々は、Ca²⁺の補充および NCX inhibitor の適用の2つの方法を用いて、細胞内 Ca²⁺濃度の低下を抑制する方法を検討した。どちらの方法も、治療中の心筋細胞拍動能の低下を抑制した。Ca²⁺補充に関しては、Ca²⁺の補充量は補充液の流量を制御することにより連続的に調節される。また、補充液の流量は濾過流量の調整を通して相殺される。このように、Ca²⁺補充は容易に臨床実装されるであろう。しかしながら、透析患者はリンと Ca²⁺の結合による異所性石灰化の形成を回避するため、血清 Ca²⁺濃度を低くすることが推奨されている[30]。ゆえに、体液中リン濃度の高い症例において、Ca²⁺補充は異所性石灰化の観点から臨床実装が進まない可能性がある。一方、NCX inhibitor の適用は、血清 Ca²⁺濃度の上昇をとまなわなため、異所性石灰化の発症リスクを高めることはない。特に、肝排泄型 NCX inhibitor の臨床実装は、異所性石灰化のリスクならびに治療中の心負荷を軽減し、透析患者の QOL 向上に大きく貢献する可能性がある。我々の数理解析の結果は透析患者のための新奇な強心剤の開発の動機付けとなるであろう。

結論

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⁺循環量の減少に伴う収縮力の低下を特定した。さらに、治療中の Ca²⁺補充と NCX inhibitor の適用が心筋細胞の拍動機能障害を軽減することを示した。特に、肝排泄型 NCX inhibitor の臨床実装は、異所性石灰化のリスクならびに治療中の心負荷を軽減し、透析患者の QOL 向上に大きく貢献する可能性がある。

<引用文献>

1. Patel N, et al. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial.* 2008; 21: 493-8.
2. Burton JO, et al. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:914-20.
3. Pun PH, et al. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:491-500.
4. Pun PH, et al. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011;79:218-27.
5. Karnik JA, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int.* 2001; 60: 350-7.
6. Yetkin E et al. Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. *Angiology.* 2000;51:499-504.
7. Saran R, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:1222-8.

8. Movilli E1, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3547-52.
9. Pun PH, et al. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: a comprehensive care approach to reduce risk. *Blood Purif*. 2012;33:183-9.
10. Pun PH, et al. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:797-803.
11. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415:198-205.
12. Noble D. Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations. *Nature*. 1960;188:495-7.
13. Eisner DA, et al. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circ Res*. 2017;121:181-195.
14. Beheshti M, et al. Electrophysiological Cardiac Modeling: A Review. *Crit Rev Biomed Eng*. 2016;44:99-122.
15. Colatsky T, et al. The Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative - Update on progress. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016;81:15-20.
16. Gotch F, et al. 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*. 2010;29:163-76.
17. Fogh-Andersen N, et al. Composition of interstitial fluid. *Clin Chem*. 1995;41:1522-5.
18. Hamada H, et al. Exploring the implicit interlayer regulatory mechanism between cells and tissue: stochastic mathematical analyses of the spontaneous ordering in beating synchronization. *Biosystems*. 2013;111:208-15.
19. O'Hara T, et al. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol*. 2011;7:e1002061. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002061.
20. Negroni JA, et al. A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:915-29.
21. Bleyer AJ, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69:2268-73.
22. Endo M. Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol Rev*. 2009;89:1153-76.
23. Kimura J, et al. Identification of sodium-calcium exchange current in single ventricular cells of guinea-pig. *J Physiol*. 1987;384:199-222.
24. Thompson RJ, et al. Prediction of death and neurologic outcome in the emergency department in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Am J Cardiol*. 1998;81:17-21.
25. Hayano J, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1480-8.
26. Fukuta H, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:318-25.
27. van Kuijk WH, et al. Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1997;47:190-6.
28. Toussaint N, et al. Review of dialysate calcium concentration in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2006;10:326-37.
29. Bourgonje VJ, et al. Combined Na(+)/Ca(2+) exchanger and L-type calcium channel block as a potential strategy to suppress arrhythmias and maintain ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:371-9.
30. Moe S, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69:1945-53.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroyuki Hamada, Tadashi Tomo, Sung-Teh Kim, Taizo Hanai, Masahiro Okamoto, Akihiro C. Yamashita	4. 巻 52
2. 論文標題 Electrophysiological insights into the relationship between calcium dynamics and cardiomyocyte beating function in chronic hemodialysis treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Jinkouzouki	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱田浩幸、友雅司、金成泰、山下明泰	4. 巻 1
2. 論文標題 血液透析治療中の心筋拍動能を評価する深層学習モデルの試作	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本腎・血液浄化AI学会誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱田 浩幸、友雅司、山下 明泰	4. 巻 91
2. 論文標題 優秀演題賞報告：併用療法のカリウム動態が心筋細胞拍動能におよぼす影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析 腹膜透析	6. 最初と最後の頁 47-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱田浩幸、友雅司、金成泰、山下明泰	4. 巻 32
2. 論文標題 医療分野におけるAIの活用：AIの基礎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 東京都臨床工学技士会誌	6. 最初と最後の頁 19-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroyuki Hamada, Tadashi Tomo, Sung-Teh Kim, Taizo Hanai, Masahiro Okamoto, Akihiro C. Yamashita	4. 巻 24
2. 論文標題 Electrophysiological insights into the relationship between calcium dynamics and cardiomyocyte beating function in chronic hemodialysis treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 58-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-020-01207-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰	4. 巻 49
2. 論文標題 慢性血液透析治療中の心筋細胞拍動能の数理解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 199-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11392/jsao.49.199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 山下 明泰	4. 巻 89
2. 論文標題 キネティックモデルを用いた腹膜透析患者の心機能評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎と透析 腹膜透析	6. 最初と最後の頁 27-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱田浩幸、山下明泰	4. 巻 35
2. 論文標題 コンピュータシミュレーションによるカルシウムの心機能に与える影響の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床透析	6. 最初と最後の頁 237-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 透析治療中の心筋細胞拍動能の数理解析
3. 学会等名 第48回日本血液浄化技術学会 学術大会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 透析医療への人工知能AIの活用
3. 学会等名 第12回高知県臨床工学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 オンラインHDF用透析液組成の最適化
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 血液浄化治療におけるAIの利用～血液透析治療中の心筋細胞拍動能の評価と制御～
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 透析治療中の電解質動態が心筋細胞拍動能におよぼす影響
3. 学会等名 第42回大江戸とうせき勉強会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 透析治療中の心筋細胞拍動能を維持する人工知能の試作
3. 学会等名 第2回日本腎・血液浄化AI学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 Electrophysiological insights into the relationship between calcium dynamics and cardiomyocyte beating function in chronic hemodialysis treatment
3. 学会等名 第60回日本人工臓器学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 共催学術セミナー：心筋細胞拍動能にやさしい透析液Kイオン・Caイオン濃度の検討
3. 学会等名 第31回日本臨床工学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 シンポジウム1: 『腎・血液浄化領域におけるAIの可能性を考える』AIの現状と課題
3. 学会等名 第1回日本腎・血液浄化AI学会学術集会・総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 教育講演 よくわかるシリーズ1: 『AIとは何か』
3. 学会等名 第1回日本腎・血液浄化AI学会学術集会・総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 シンポジウム2: 『血液浄化装置の自動化はAIで達成できるか?』オープニング
3. 学会等名 第1回日本腎・血液浄化AI学会学術集会・総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 生体医用工学: 電気生理学に基づく慢性血液透析治療中の心筋細胞拍動能の解析
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 併用療法：併用療法の血液透析液カリウム濃度適正化の必要性
3. 学会等名 第27回日本腹膜透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 パネルディスカッション「人工腎臓治療における我が国のガラバゴス化」：急性・慢性治療における透析液・補充液組成の最適制御
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 『血液浄化においてAIはどのように活用できるか』血液浄化療法におけるAIの今後の展開
3. 学会等名 第5回 I-HDF 研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 心機能にやさしい慢性血液透析治療システムの構築
3. 学会等名 数理・データサイエンスに関する教育・研究支援プログラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 人工腎臓・血液透析：透析液カリウム濃度が心筋細胞拍動能におよぼす影響
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 教育講演「古くて新しい問題 透析液カリウム濃度を考える」：透析液カリウム濃度の問題～基礎研究の立場より～
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 学会・委員会企画「学術委員会（血液浄化に関する新技術検討小委員会）血液浄化の新技術～人生100年時代に向けての展開～」：心筋細胞拍動能から考える透析液カリウム濃度の検討
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 金 成泰, 山下 明泰
2. 発表標題 ワークショップ4「オンラインHDFの透析液について考える」：透析液カリウム濃度が心筋細胞拍動能におよぼす影響
3. 学会等名 第26回日本HDF医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 山下 明泰
2. 発表標題 優秀演題：併用療法のカリウム動態が心筋細胞拍動能におよぼす影響
3. 学会等名 第26回日本腹膜透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 学会・委員会企画「血液浄化に関する新技術 from Japan to World」：心筋細胞拍動能から考える透析液電解質濃度の最適組成
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 ワークショップ「次世代マテリアル・次世代システムと新知見」：慢性血液透析療法のK ⁺ 動態と心筋細胞拍動能低下の関係
3. 学会等名 第28回日本次世代人工腎臓研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Hamada
2. 発表標題 Inference of cardiomyocyte beating function in hemodialysis treatment
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Federation for Artificial Organs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 友 雅司, 山下 明泰
2. 発表標題 ワークショップ-基礎と臨床の融合～腹膜のキネティックモデル- : キネティックモデルを用いた腹膜透析患者の心機能評価
3. 学会等名 第25回日本腹膜透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 学会・委員会企画「新技術で機能は甦るか!？」: 心筋細胞の拍動安定化から考える最適な透析液電解質濃度の探索
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 パネルディスカッション「人工腎臓治療の新時代」: 心筋細胞の拍動安定化から考える最適な透析液カリウムイオン濃度の探索
3. 学会等名 第27回日本次世代・人工腎臓研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱田 浩幸
2. 発表標題 慢性血液透析療法における心筋細胞拍動能の数理解析
3. 学会等名 第70回日本生物工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱田 浩幸, 山下 明泰
2. 発表標題 ワークショップ「人工臓器におけるシミュレーション技術の進歩」：血液透析治療における心筋細胞拍動能の電気生理学的数理解析
3. 学会等名 第56回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

本研究成果を発表した以下の論文は、日本人工臓器学会より2022年度論文賞を受賞した。
 Hiroyuki Hamada, Tadashi Tomo, Sung-Teh Kim, Taizo Hanai, Masahiro Okamoto, Akihiro C. Yamashita, Electrophysiological insights into the relationship between calcium dynamics and cardiomyocyte beating function in chronic hemodialysis treatment, Journal of Artificial Organs, DOI: 10.1007/s10047-020-01207-7, 24, 1, 58-64, 2021.03.

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関