

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 13日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500420

研究課題名（和文） バーチャル心臓を用いた不整脈危険予測のための
機能的モデリング手法の開発研究課題名（英文） Development of functional modeling techniques
for predicting arrhythmic risk in virtual heart simulation

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・研究情報基盤管理室・室長

研究者番号：50198058

研究成果の概要（和文）：この研究の成果は主に、1）バーチャル心臓のための新しい機能的モデリング手法を開発したこと、2）バーチャル心臓を用いて不整脈危険予測につながる結果を導いたことに分けられる。1）に関しては、「手軽で簡単に使える簡易心臓拍動シミュレーションの開発」というタイトルで、プレス発表を行った。一方、2）に関しては、心室壁における心室筋細胞の再分極時間の差が不整脈の危険性を表す重要な指標であるという仮説を、バーチャル心臓を用いたシミュレーションにより検証した論文を発表した。

研究成果の概要（英文）：The result of this research is mainly divided into 1) development of new functional modeling techniques for virtual heart simulation and 2) derivation of results which lead to an arrhythmic risk prediction in virtual heart simulation. As a main result about 1), we issued a news release under the title of “development of beating-heart simulation which can be used easily and quickly on a laptop PC.” On the other hand, about 2), we published a paper which verified the hypothesis that the difference between repolarization time of cardiac myocytes in ventricular wall is an important index for the risk prediction of fatal arrhythmia, in virtual heart simulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：バーチャル心臓、不整脈、危険予測、生物・生体工学

1. 研究開始当初の背景

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

療に役立つための一連の研究を行ってきた。バーチャル心臓に限らず生体機能シミュレーション研究の分野においては、新しい知見が発見される度にモデルが日増しに複雑化する傾向にある。また、生体機能の多様性が大きいので、1つの大規模モデルを構成するだけでは対応できないことも多い。したがって、スーパーコンピュータの性能を向上させても、実際の律速段階がモデル構築にある場合は有効ではなく、むしろ、生体機能シミュレーションのために有効なモデリング手法そのものの研究が必要である。さらに、本研究課題のように不整脈危険予測という具体的な課題を定めて、生体機能の多様性をできるだけ包含するようなモデル構築のための研究は少ない。

2. 研究の目的

不整脈の危険予測という課題に対して、生体機能シミュレーション技術を応用するための実用性の高いモデリング手法の開発を目指す。従来の研究成果を活かし、心臓形状や心筋細胞の活動電位、心筋線維走向、刺激伝導系など、心臓の電気生理学的な特性が簡便かつ短時間で構成・変更できるようにする。さらに、心臓の収縮変形についても、コンピュータグラフィックスの幾何制約に基づいた手法を導入することで表現可能にする。

3. 研究の方法

本研究課題では、我々の研究グループがこれまでいくつかの研究課題で得られた研究成果を統合して、バーチャル心臓による不整脈危険予測に持ち込むまでの技術開発を目指した。モデリング手法開発に向けたソフトウェア工学的な研究手法が主体である。当初、バーチャル心臓の電気生理学的設定のために、動物心筋の高精度のマッピングとコンピュータシミュレーションを連携させる計画であった。しかしながら、分担研究者の池田隆徳教授の異動に伴い、この部分は心電図データ解析による不整脈危険予測に変更した。

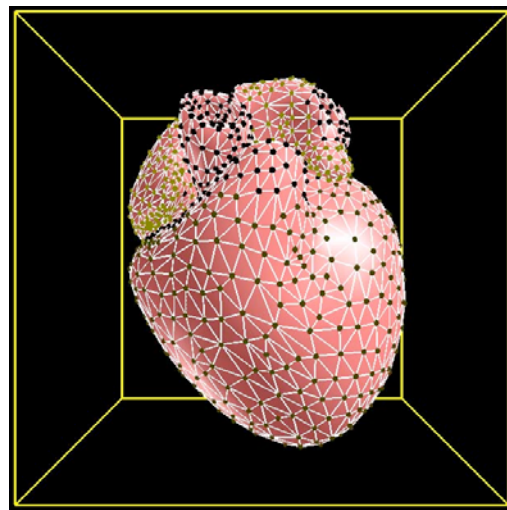
4. 研究成果

(1) 簡易心臓拍動シミュレーションシステムの開発

複雑な心臓の拍動現象を、スーパーコンピュータなどを用いなくてもノートPCで簡便に表現（シミュレーション）できるシステムを開発した。CG（Computer Graphics）の技術を応用して、ノートPCでも実時間で心臓拍動を計算して可視化することができる。また、システムとしてはロバスト性が高く、エラーを起こすことが極めて少ないという特長がある。既存の力学モデルに基づくシミュレーション法は、大規模計算機やオフラインの計算時間を必要とするものがほとん

どであり、実時間性が要求されるアプリケーションへの応用が困難なため、新しい計算手法を開発する必要性があった。

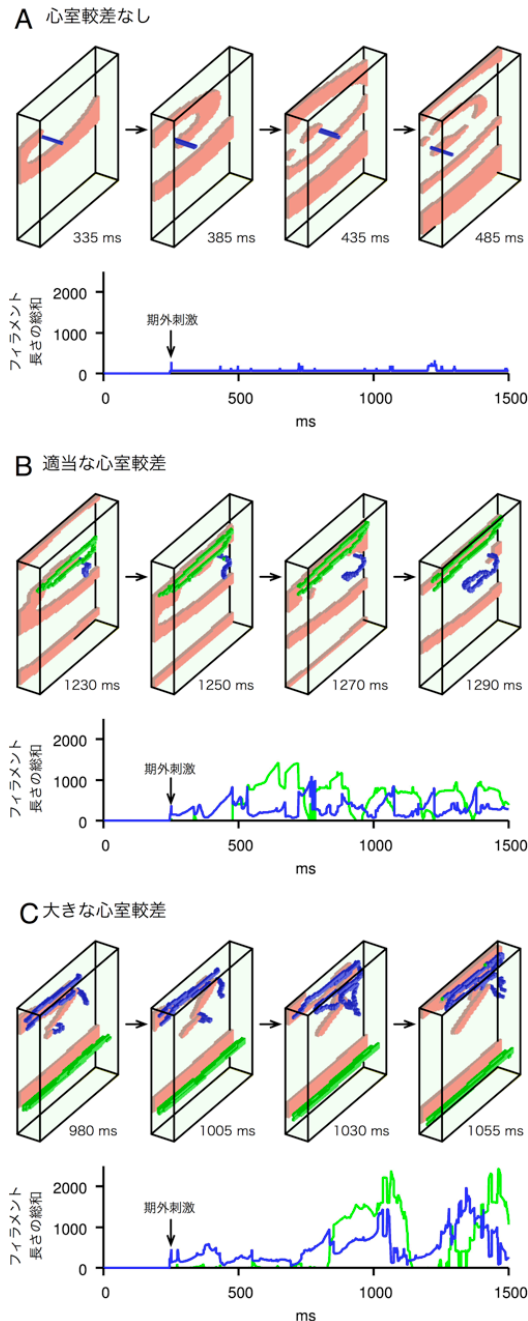
本手法では、まず3次元四面体メッシュで表現された心臓モデルを局所領域に分離する。この局所領域は心筋の構造を表すもので、隣接する局所領域は互いに重なりをもたせる。拍動計算時には、各局所領域を心筋線維走向と現在の収縮割合を考慮して収縮変形させる。次に、収縮した全ての局所領域の形状をなるべく最適化するように、心臓モデル全体を変形させる。心臓モデル全体の変形を計算する際、Shape matching 法と呼ばれるCG分野で発表され注目を集めている幾何制約に基づく柔軟物体の計算法を応用した。MRIから構築した心臓モデルの変形を計算した図を示す。心臓モデルには電気的な興奮伝播および心筋線維走向のデータが入力されており、収縮タイミングを設定すると拍動アニメーションが実時間で計算できる。実際、この心臓モデルは7116個の頂点から構成され、Intel Core i7 3.33GHzを搭載したノートPCを用いた実験では、1シミュレーションフレームにかかる計算時間は約24msecだった。これは実時間アプリケーションへの応用にも十分に対応できる速度と言える。



(2) 心室壁モデルを用いた貫壁性心室較差を想定した不整脈シミュレーション

心室筋には貫壁方向において各心筋細胞の活動電位に不均質性（心室較差）のあることが知られている。心内膜から心外膜にわたる心筋細胞の活動電位の再分極持続時間の差（TDR）が不整脈の危険性を表す重要な指標であるという仮説を、心室壁モデルを用いたシミュレーションにより検証した。心室筋細胞の倉智（FSK）モデルを1000万ユニット結合させた心室壁モデルを作成し、スーパーコンピュータを用いて不整脈の異常な興奮旋回（スパイラルリエントリー）の回

軸であるフィラメントの解析を行った。結果として、正常なTDRは危険な不整脈を抑制する方向に働き、TDRが正常範囲を脱すると危険な不整脈が持続し易くなることが示された。



(3) その他

さらに本研究課題では、モデル・シミュレーションの技術の応用および不整脈の危険予測に関して、いくつかの成果を上げることができた。研究協力者の芦原らは線維芽細胞仮説によるヒト慢性心房細動の数学モデルを構築し、シミュレーション実験を実施した。

慢性心房細動に対し、心房内の双極電極で記録される分裂電位部位 (CFEA) を標的とするカテーテルアブレーション (心筋焼灼) の有用性が報告されているが、CFEAおよびCFEA標的アブレーションのメカニズムを解明し、その臨床有用性に理論的根拠を示した。また、分担研究者の五十嵐らは、心臓の構造 (形状) が正常と大きく異なる小児先天性心疾患に対し、治療に必要な複数回にわたる手術過程の形状変形と血流 (血行動態) の簡易シミュレーションを表現可能なシステムを開発した。さらに、分担研究者の池田らは、心電図から heart rate turbulence という指標を求め、非虚血性の拡張型心筋症患者に対して、不整脈の危険予測に関する有効性を示すなどした。

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 11 件)

- ① Ijiri T, Ashihara T, Umetani N, Igarashi T, Haraguchi R, Yokota H, Nakazawa K. A Kinematic Approach for Efficient and Robust Simulation of the Cardiac Beating Motion. PloS One. 査読有, 7(5): e36706, 2012. DOI:10.1371/Journal.pone.0036706
- ② Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Ito M, Horie M, Trayanova NA. The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation: Implications for electrogram-based catheter ablation. Circ Res. 査読有, 110:275-284, 2012. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.255026
- ③ 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, 査読無, 238(3), 223-228, 2011. 7. 16
- ④ Ikeda T, Miwa Y, Abe A, Nakazawa K: Usefulness of heart rate turbulence for predicting cardiac events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Electrocardiol. 査読有, 44: 669-672, 2011. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2011.08.003
- ⑤ Bo Zhu, Iwata M, Haraguchi R, Ashihara T, Umetani N, Igarashi T, Nakazawa K: Sketch-based Dynamic Illustration of Fluid Systems, ACM Transactions on Graphics, 査読有 30(6), 2011, DOI: 10.1145/2070781.2024168.
- ⑥ Haraguchi R, Ashihara T, Namba T, Tsumoto K, Murakami S, Kurachi Y, Ikeda T, Nakazawa K: Transmural Dispersion of Repolarization Determines

Scroll Wave Behavior during Ventricular Tachyarrhythmias: A Simulation Study, Circ J. 査読有, 75(1):80-88, 2011. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0071

⑦稲田慎, 鈴木亨, 岩田倫明, 原口亮, 東将浩, 日高一郎, 稲垣正司, 杉町勝, 中沢一雄: MR 画像からの心臓形状構築システムの開発, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 110(364): 143-146, 2011. 1

⑧中沢一雄, 原口亮, 芦原貴司, 難波経豊, 戸田直, 山口豪, 井尻敬, 高山健志, 五十嵐健夫, 倉智嘉久, 池田隆徳: 心臓モデリングとコンピュータシミュレーションが導く不整脈研究の世界, 心臓, 査読無, 42(Suppl. 4): 208-215, 2010.

⑨後藤陽一, 原口亮, 鍵崎康治, 黒寄健一, 笹川みちる, 吉富紘平, 谷昇子, 岩田倫明, 稲田紘, 中沢一雄: 先天性心疾患における 3 次元 CG を用いた手術過程説明用システムの開発, 医療情報学, 査読有, 29(5), 191-200, 2009

⑩Ijiri T, Takayama K, Yokota H, Igarashi T: ProcDef: Local-to-global Deformation for Skeleton-free Character Animation, Computer Graphics Forum, 査読有, 28(7):1821-1828, 2009, DOI: 10.1111/j.1467-8659.2009.01559.x

[学会発表] (計 27 件)

①中沢一雄, ハイパフォーマンスコンピューティングが拓く不整脈研究, 第 24 回バイオエンジニア講演会, 2012/1/8, 大阪大学 (大阪)

② Haraguchi R, Transmural Dispersion for Repolarization Determines Scroll Wave Behavior During Ventricular Tachyarrhythmias - A Simulation Study, The 4th Global COE International Symposium on Phsiome and Systems Biology for Integrated Life Sciences and Predictive Medicine, 2011/11/22, 千里阪急ホテル (大阪)

③Ikeda T, Noninvasive Risk Stratification for Sudden Death in Patients with Asymptomatic Brugada-Type Electrocardiograms, 4th APHRS (Asia-Pacific Heart Rhythm Society), 2011/9/20, Hilton Fukuoka Sea Hawk(Fukuoka)

④Ijiri T, An Efficient, Robust Framework For Simulating the Beating Heart, 23rd Conference of the Society for Medical Innovation and Technology, 2011/9/15, Tel Aviv, Israel

⑤井尻敬, 幾何制約に基づく運動計算手法を用いた実時間心臓拍動シミュレーション, 第 50 回日本生体医工学学会大会, 2011/4/29, 東京電機大学(東京)

⑥原口亮, 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~シミュレーションによる検討~, 第 50 回日本生体医工学学会大会, 2011/4/29, 東京電機大学(東京)

⑦ Ikeda T, Autonomic Nerve System and Electrophysiological Risk Stratification Indices: Overview, 36th ISCE (International Society of Computerized Electrocardiography), 2011/4/15, Dolce Hayes Mansion(San Jose)

⑧Ikeda T, QT measures and T wave alternans, 60th ACC (American College of Cardiology), 2011/4/5, New Orleans

⑨井尻敬, インタラクティブな心臓の拍動シミュレーション手法, 第 30 回医療情報学連合大会, 2010.11.21, アクトシティ浜松(浜松)

⑩ Ikeda T, Heart Rate Turbulence for Stratifying Patients at Risk, The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2010) in conjunction with The 4th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS2010), 2010.10.29, Jeju Island, Korea

⑪Ikeda T, T-Wave Alternans for Stratifying Patients at Risk, The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2010) in conjunction with The 4th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS2010), 2010.10.28, Jeju Island, Korea

⑫原口亮, 心室線維走向ねじれは心室較差増大による催不整脈性を抑制する: 3次元心室壁モデルによる理論的研究, 第 27 回日本心電学会学術集会, 2010.10.8, iichiko 総合文化センター(大分)

⑬ 原口亮, Scroll Wave Dynamics in Tachyarrhythmia: Effects of Rotational Myocardial Anisotropy, 第 49 回日本生体医工学学会大会, 2010.6.26, 大阪国際交流センター(大阪)

⑭ Ashihara T, Theoretical Study on the Mechanisms of Complex Fractionated Atrial Electrogram-Targeted Atrial Fibrillation Ablation, The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3.7, Kyoto

⑮中沢一雄, 心臓モデリングとコンピュータシミュレーションが導く不整脈研究の世界, 第 22 回臨床不整脈研究会, 2010.1.9, 東京コンファレンスセンター(品川)

⑯ Ikeda T, T-wave alternans and cardiac mortality risk, Asia-Pacific Heart Rhythm Society, 2009.10.24, Beijing

⑰ Ikeda T, Antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation with cardiac disease, European Society of Cardiology, 2009.8.30, Barcelona

⑱原口亮, 心室較差が不整脈持続性におよぼす影響について: 3次元心室壁モデルによるシミュレーション研究, 第 26 回日本心電学会学術集会, 2009.7.4, 国立京都国際会館

〔図書〕(計1件)

①中沢一雄, 原口亮, 稲田慎, 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、2012、p.45

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

(プレス発表)

「手軽で簡単に使える簡易心臓拍動シミュレーションの開発」というタイトルで、プレス発表を行った(2012/5/29)。結果として、読売新聞夕刊(2012/5/31)、朝日新聞朝刊(2012/6/1)、日本経済新聞夕刊(2012/6/4)、他に掲載された。

(ホームページ等)

http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/bio_medical_system/bms_001.html

http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/bio_medical_system/bms_007.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・研究情報基盤管理室・室長

研究者番号: 50198058

(2) 研究分担者

原口 亮 (HARAGUCHI RYO)

国立循環器病研究センター・研究情報基盤管理室・研究員

研究者番号: 00393215

五十嵐 健夫 (IGARASHI TAKEO)

東京大学・大学院情報学環・教授

研究者番号: 80345123

池田 隆徳 (IKEDA TAKANORI)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号: 80256734

(3) 連携研究者

難波 経豊 (NAMBA TSUNETOYO)

姫路獨協大学・医療保健学部・教授
(3/31現在)

研究者番号: 70331866

芦原 貴司 (ASHIHARA TAKASHI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号: 80396259

山口 豪 (YAMAGUCHI TAKESHI)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号: 60532182

井尻 敬 (IJIRI TAKASHI)

理化学研究所・生物情報基盤構築チーム・基礎科学特別研究員

研究者番号: 30550347