

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23500367

研究課題名(和文) 心臓ネットワーク数理モデルの構築と分岐解析による交互脈の制御

研究課題名(英文) Bifurcation analysis of mathematical cardiac models and its application to suppressing alternans

研究代表者

北島 博之 (Kitajima, Hiroyuki)

香川大学・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)：本研究では、心臓の数理モデルを用いて交互脈の発生メカニズムを解明した。心室筋はペースメーカー細胞からの信号により動いているが、本研究では(1)ペースメーカー細胞が信号を作る場合、(2)心室筋細胞へ正常な信号が入力されたと仮定した場合、の2つについて調査した。結果として、カリウム・イオンの細胞内外への通りやすさの異常により交互脈が発生し、更なる変化で心停止へと至ることが分かった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarify the mechanism of generating alternans in mathematical cardiac models. Two systems are considered: (1) the system of making sustainable periodic oscillations and (2) the system of the ventricular muscle with ideal inputs. As a result, we obtain that the alternans occurs through abnormalities of the conductivity and the reversal potentials of the potassium ion, and it triggers cardiac death.

研究分野：システム工学

キーワード：分岐 システムバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

交互脈(alternans)は脈拍において振幅の大小、またはピーク間隔の長短を繰り返す脈のことである。様々な生理学実験により、交互脈が死の予兆の一つであることが知られている。数理モデルを用いた解析は、細胞内外のイオン濃度や各種イオンの伝導度などの変化により、心臓の拍動がどのような影響を受けるかを調べる上で重要となる。しかし、様々な機能を数理モデルに組み込むとモデルが複雑となり、解析に多大な時間がかかる。そのために十分な解析が行われていない。

2. 研究の目的

交互脈は、不整脈の一種で心不全死あるいは突然死を引き起こす前兆として認識されている。本研究では、心臓ネットワークの数理モデルを構築し、新たに開発するGPU(Graphics Processing Unit)やFPGA(Field Programmable Gate Array)を用いた高速分岐解析法により、不都合な交互脈を制御するための手法を開発する。本研究により、交互脈の制御により突然死のリスクを軽減することが可能となり、GPUやFPGA上での解析手法の確立により解析効率が向上し、システム生物学の発展に寄与できる。

3. 研究の方法

下記の3つに分けて研究を行う。

(1) 数理モデルの解析

2つの数理モデルについて解析を行う。一つは、生物実験により心臓のネットワーク構造が分かっている甲殻類の数理モデルを用いて解析を行う。小細胞と大細胞の結合系をモデル化(ペースメーカーのモデル化)して、心室筋細胞へ入力される交互脈に対応した電気的興奮波の発生メカニズムを解明する。もう一つは、心室筋細胞モデルに興奮シナプス電流を印加したシステムである。ペースメーカー細胞からの入力正常だと仮定した場合に、心室筋自体の異常により発生する交互脈を調査する。

(2) 交互脈の抑制

2つの手法で交互脈の抑制を試みる。一つは、正常脈の安定度を評価関数として用いる手法である。評価関数の値が一定値を下回ると、制御が入り評価関数を上げるパラメータ値を自動的に探索し、正常脈の不安定化による交互脈の発生を防ぐ。もう一つは、パラメータ空間において動作点から分岐までの最短

距離を求め、その距離が長くなるようにパラメータ値を変化させる手法である。

(3) 解析の高速化

GPUやFPGAを用いて、数値解析の高速化を図る。いずれも並列処理を行うことにより、CPUのみの場合より高速な数値シミュレーションの実行を目指す。

4. 研究成果

3章で述べた3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、小細胞の細胞体のカリウム・コンダクタンス値が減少した場合に交互脈が発生することが分かった。更に、詳細なギャップ・ジャンクション・モデルを導入することにより、生理学実験において観測された正常脈から交互脈を経て心停止に至るプロセスを、数理モデルの一つのパラメータ値のみを減少させることで再現した。図1にその結果を示す。横軸に示したカリウムイオンのコンダクタンス値の減少により、正常脈(a)から、(b)と(c)の交互脈を経て(d)の心停止へと至る。

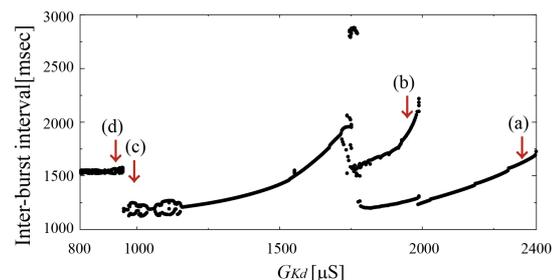


図1：甲殻類の心臓数理モデルにおける1パラメータ分岐図。横軸はカリウム・コンダクタンス、縦軸はバースト間隔を表す。

心室筋細胞に、理想的なペースメーカーからの入力として興奮シナプス電流を印加したシステムを解析した。時間非依存カリウム電流の不活性ゲートが交互脈の発生に重要であることがわかった。更に、この影響で交互脈が発生した後に、細胞膜電位と2種類のカリウム電流の相乗効果により持続的な交互脈が形成されることを明らかにした。

(2) 2つの交互脈の抑制手法を提案した。一つは安定度を評価関数として定式化し、交互脈の発生因子である周期倍分岐に近づく

と制御が入り，評価関数を高める方向にパラメータ値を自動更新する手法である．結果として交互脈を避けることに成功した．図2に結果を示す．灰色の領域(交互脈の存在領域)に非常に近い点(赤い点)から制御を入れることで，パラメータ値が自動更新され，交互脈の存在領域から離れている．

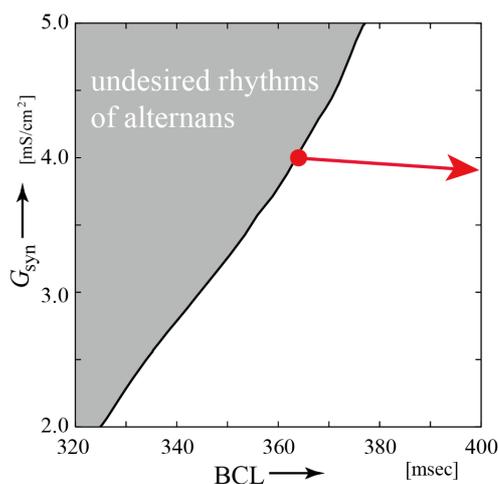


図2：制御結果．横軸は刺激間隔，縦軸はシナプス・コンダクタンスである．灰色の領域において交互脈が観測される．

もう一つの手法は，正常脈が安定に観測されるパラメータ値から，分岐までの最短距離を計測し，その方向とは逆の方向にパラメータ値を変化させ，分岐から遠ざける手法である．本手法を心室筋細胞に興奮シナプスを入力したシステムにおいて実装し，交互脈を抑制できることを示した．

(3) GPU 上に分岐解析を行うためのプログラムを実装し，解析を行った結果，CPU の場合よりも最大で約 50 倍の速さで計算を行うことに成功した．更に，心臓の興奮波伝導シミュレータを FPGA 上に構築し，CPU で行った場合よりも約 10 倍の速さで計算を行うことができた．FPGA の場合は高速化のみならず，省電力でシミュレーションを行うことが可能となる．心臓興奮波伝導系のように複雑で非常に時間の掛かる場合，今後は有効な解析手法となることが予測される．

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 8 件)

1. 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.ijcic.org/vol-11%281%29.htm>, 査読有

2. H. Kitajima and T. Yoshinaga, A method for finding optimal parameter values using bifurcation-based procedure, International Journal of Modern Nonlinear Theory and Application, 3(2):37-43, 2014, doi: 10.4236/ijmnta.2014.32006, 査読有
3. Y. Tanaka, S. Tsutsui and H. Kitajima, Design of hybrid optical tweezers system for controlled three-dimensional micromanipulation, Optical Engineering, 52(4):043002 2013, doi:10.1117/1.OE.52.4.043002, 査読有
4. Y. Horikawa and H. Kitajima, Quasiperiodic and exponential transient phase waves and their bifurcations in a ring of unidirectionally coupled parametric oscillators, Nonlinear Dynamics, 70:1079-1094, 2012, doi: 10.1007/s11071-012-0514-z, 査読有
5. N. Hashimoto and H. Kitajima, Autonomous control method for wireless sensor networks using pattern formation, Journal of Signal Processing, 16(5):427-432, 2012, doi: 10.2299/jsp.16.427, 査読有
6. H. Kitajima and T. Yoshihara, Cluster synchronization in coupled systems with hub structure, Physica D, 241:1804-1810, 2012, doi:10.1016/j.physd.2012.08.009, 査読有
7. Y. Horikawa and H. Kitajima, Transient chaotic rotating waves in a ring of unidirectionally coupled symmetric Bonhoeffer-van der Pol oscillators near a codimension-two bifurcation point, Chaos, 22:033115, 2012, doi: 10.1063/1.4737430, 査読有
8. Y. Horikawa and H. Kitajima, Exponential transient rotating waves in a bistable ring of unidirectionally coupled maps, Physica D, 241:106-114, 2012, doi:10.1016/j.physd.2011.10.003, 査読有

[学会発表](計 25 件)

1. 多田潤矢, FPGA を用いた心臓興奮伝導シミュレータ, 電子情報通信学会, 神戸県民会館(兵庫県神戸市), 2015 年 3 月 4 日.
2. T. Tarumoto, Alternans in a mathematical crustacean cardiac model, 信号処理学会, クアラルンプール(マレーシア), 2015 年 3 月 2 日.
3. 津山裕亮, シグモイド関数を用いた不連続系から連続系への変換, 電子情報通信学会, 東北大学(宮城県仙台市), 2014 年 6 月 30 日.
4. 樽本知弥, 甲殻類の心臓数理モデルにおける不規則リズム, 電子情報通信学会, 東北大学(宮城県仙台市), 2014 年 6 月

- 30日.
5. 片岡裕晶, 最近接分岐手法を用いたパラメータ設定手法, 電子情報通信学会, 新潟大学(新潟市), 2014年3月19日.
 6. T. Yazawa, Alternans-Arrhythmia: A Simulation Study Based on Invertebrate Heart Neurobiology, IMCIC'14, オーランド(アメリカ), 2014年3月5日.
 7. E. Nagao, Autonomous control method for sensor networks using cellular automaton, 信号処理学会, ホノルル(アメリカ)2014年3月3日.
 8. K. Fujimoto, Controlling Method to Avoid Bifurcations of Periodic Points Using Maximum Lyapunov Exponent, 電子情報通信学会, サンタフェ(アメリカ), 2013年9月9日.
 9. 北島博之, ロバスト分岐解析と計算手法, 電子情報通信学会, 岐阜大学(岐阜市), 2013年3月18日.
 10. 藤本憲市, 最大リアプノフ指数に基づいた周期点の分岐回避制御, 電子情報通信学会, 岐阜大学(岐阜市), 2013年3月18日.
 11. H. Kitajima, Development of FPGA simulator for bifurcation analysis, 信号処理学会, コナ(アメリカ), 2013年3月2日.
 12. E. Ioka, Synchronization in Coupled Excitatory and Inhibitory Neurons with Ladder Structure, 電子情報通信学会, マヨルカ(スペイン), 2012年10月25日.
 13. K. Kai, Bifurcations of Synchronized States in Inhibitory Coupled Neurons, 電子情報通信学会, マヨルカ(スペイン), 2012年10月23日.
 14. M. Hayashi, Synchronization in inhibitory coupled Morris-Lecar neurons, 信号処理学会, ホノルル(アメリカ)2012年3月1日.
 15. N. Hashimoto, CA-based autonomous control method for networks of randomly distributed sensors, 信号処理学会, ホノルル(アメリカ)2012年3月2日.
 16. N. Hashimoto, Autonomous control method for networks of randomly distributed sensors, IEEE, 徳島大学(徳島市), 2011年12月9日.
 17. H. Kitajima, Bifurcation analysis of a cardiac mathematical model using GPU, IEEE, 徳島大学(徳島市), 2011年12月9日.
 18. Y. Horikawa, Exponential Transient Rotating Waves and Their Bifurcations in a Ring of Unidirectionally Coupled Bistable Lorenz Systems, IUTAM, 京都大学(京都市), 2011年11月10日.
 19. Y. Tokuho, Bifurcation Analysis of a Cardiac Mathematical Model, 電子情報通信学会, 京都大学(京都市), 2011年11月9日.
 20. H. Kitajima, Modified Luo-Rudy Model and its Bifurcation Analysis for Suppressing Alternans, 電子情報通信学会, 神戸市産業振興センター(兵庫県神戸市), 2011年9月7日.
 21. N. Hashimoto, Autonomous control method for wireless sensor networks using pattern formation, 電子情報通信学会, 神戸市産業振興センター(兵庫県神戸市), 2011年9月6日.
 22. M. Hayashi, Cluster Synchronization in Inhibitory Coupled Neurons, 電子情報通信学会, 神戸市産業振興センター(兵庫県神戸市), 2011年9月6日.
 23. Y. Horikawa, Exponential Transient Phase Waves in a Ring of Unidirectionally Coupled Parametric Oscillators, 電子情報通信学会, 神戸市産業振興センター(兵庫県神戸市), 2011年9月6日.
 24. Y. Tanaka, Dynamical forming of massive micro-bead arrays with hybrid optical tweezers, MBEC, ブタペスト(ハンガリー), 2011年9月10日.
 25. E. Ioka, Bifurcation in mutually coupled three neurons with inhibitory synapses, ECCTD, リンショープイン(スウェーデン), 2011年8月30日.
- 〔図書〕(計 2件)
1. H. Kitajima, T. Yoshinaga, J. Imura and K. Aihara, Robust bifurcation analysis based on degree of stability, in Analysis and Control of Complex Dynamical Systems, Ed. K. Aihara, J. Imura and T. Ueta, Springer, pp.21-31, March 2015.
 2. H. Kitajima and T. Yoshinaga, A method for constructing a robust system against unexpected parameter variation, in Analysis and Control of Complex Dynamical Systems, Ed. K. Aihara, J. Imura and T. Ueta, Springer, pp.41-48, March 2015.
- 〔その他〕
ホームページ等
6. 研究組織
- (1)研究代表者
北島 博之 (KITAJIMA, Hiroyuki)
香川大学工学部・教授
研究者番号: 90314905
 - (2)研究協力者
矢澤 徹 (Yazawa, Toru)
首都大学東京都市教養学部・助教
堀川 洋 (Horikawa, Yo)
香川大学工学部・教授
田中 芳夫 (Tanaka, Yoshio)
産業技術総合研究所四国センター・主任研究員
橋本 尚之 (Hashimoto, Naoyuki)
香川大学工学部・学生

多田 潤矢 (Tada, Junya)
香川大学工学部・学生
樽本 知弥 (Tarumoto, Tomoya)
香川大学工学部・学生
津山 裕亮 (Tsuyama, Yusuke)
香川大学工学部・学生
片岡 裕晶 (Kataoka, Hiroaki)
香川大学工学部・学生
藤本 憲市 (Fujimoto, Kenichi)
香川大学・大学連携 e-Learning
教育支援センター四国・助教
井岡 恵理 (Ioka, Eri)
青山学院大学理工学部・助教