

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「シミュレーション技術の革新と  
実用化基盤の構築」  
研究課題「医療創薬のためのマルチスケール・  
マルチフィジックス心臓シミュレータの開発」

## 研究終了報告書

研究期間 平成15年10月～平成21年3月

研究代表者:久田 俊明  
(東京大学新領域創成科学研究科  
教授)

## § 1 研究実施の概要

心臓の活動の根元をなすのは純粋な生化学反応であるが、電気化学・力学の諸現象に広く派生するマルチフィジックス問題を構成する。また空間尺度としては、タンパク分子（～数 10nm）から細胞（～100 $\mu$ m）、組織（～mm）、臓器（～cm）を経て血液拍出に至るマルチスケール問題を構成している（図 1-1）。我々がベッドサイドで計測する心電図や血圧などのマクロ現象については古くから多くの医学・生理学的研究がなされてきたが、一方で近年、分子生物学の進歩によって遺伝子、分子レベルの事象に関する膨大な知見が集積されるに至っている。しかし現状では、マクロ現象とミクロ現象の因果関係はその間に大きなスケールの差と複雑な相互作用によって混沌とし、専門家にとっても個々の知見を有機的に活用して理解し予測することが困難となっている。従って図 1-1 のようなマルチスケール・マルチフィジックス問題を正面から取り扱うことの出来る計算科学の実現が医学・医療の現場から要請されている。

本研究は、計算機内にミクロからマクロまでの多階層の生命現象を統合した仮想のヒト心臓を再構成することにより、既成の概念を超えた新たな医学を創成し、医療や創薬へのブレークスルーをもたらすことを目的とする。

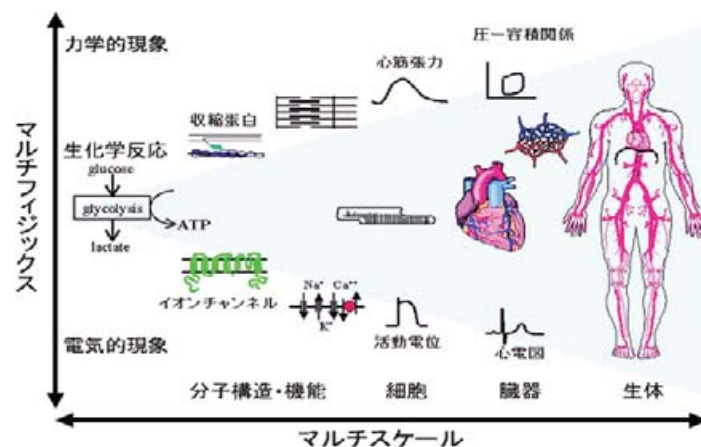


図 1-1 心臓におけるマルチスケール・マルチフィジックス現象

これまで生体シミュレーションにおいては、細胞を一つの化学反応プールとして各種の代謝等の反応速度式を系統的に構築する細胞シミュレーション、あるいは自動車衝突の数値ダミーに極論されるような巨視的な力学現象を解明するバイオメカニクス解析、のいわば両極が主に研究されてきた。これに対し本研究では次のアプローチをとることを特徴とする。

(1) 図 1-1 に示されるように、細胞膜のイオンチャネル、ポンプ、トランスポーターなどの作用に基づく細胞内イオン環境のダイナミクスを記述する電気生理学モデルやイオンによって制御される細胞内収縮タンパクであるアクチン・ミオシン間のクロスブリッジ運動を記述する興奮収縮連関モデルから出発し、組織、臓器を経て最終的な血液拍出に至る心臓機能の全過程を各レベルにおける要素間の相互作用を含めて合理的に数理化しシミュレートする。

(2) その際現れる、大規模な電気・化学・力学現象のマルチフィジックス問題を、流体構成連成解析などの有限要素法をベースとする最先端の計算科学手法により正面からシミュレートする。これによって根拠のない省略化、仮定を排除し生命科学からの疑問に厳密に解答を与えられるモデルを目指す。

(3) 形ある細胞モデル（有限要素法により内部構造を再現した 3 次元数値細胞）を世界に先駆けて開発し、これを経由してミクロ現象とマクロ現象をシームレスにつなぐマルチスケ

ールシミュレーションを達成する。

先ず上記(1)、(2)に対して、ヒト心臓を心筋組織片レベルの構成則(応力・歪関係式)をベースに有限要素法によってモデル化した。以下ではこれを「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」と呼ぶ。心臓モデルはCTから得られた断層データを3次元構成した全心臓(whole heart)モデルであり、

- (a) 細胞電気生理学に基づく細胞の興奮とその伝播
- (b) 心筋の興奮による心臓の力学的収縮運動
- (c) 内腔血液の流動と拍出

の三つの物理現象を連成させて模擬できるようになっている。(a)における細胞電気生理モデルとしては、国際的に広く受け入れられている Luo-Rudy model 並びに Noble model を選択できるようになっている。また細胞相互の接続については、細胞内同士のみが接続される mono-domain model 並びに細胞外の接続も加えた bi-domain model の選択が可能であり、興奮伝播が精度良く模擬できるよう格子間隔が約 0.4mm のボクセル有限要素を用いる。細胞間の伝導率テンソルや刺激伝導系は解剖学的知見に基づき空間的に分布させる。なお心電図を再現するため、各臓器や組織のセグメンテーションを行い、それぞれの伝導率を与えた胸郭モデルも別途準備して、これに心臓ボクセル有限要素モデルを埋め込んでいる。(b)においては(a)によって計算される各細胞内のカルシウムイオン濃度を興奮収縮連関モデルに与え、アクチン・ミオシン間のクロスブリッジ生成を記述する時間発展方程式を解くことにより収縮力を評価する。興奮収縮連関モデルは Negroni により提唱された4状態モデルにクロスブリッジ生成における協調性の効果を導入した独自のモデルを用いている。収縮力は心筋を離散化した各有限要素に与え、心室・心房の収縮運動を実現している。心筋の受動的構成式には線維方向と約4細胞毎に存在する cleavage plane を考慮した直交異方超弾性構成則を用いている。有限要素には 5/4c テトラ要素を、粘性は歪速度比例型を用いる。(c)については、心臓壁(構造)の非線形運動方程式と血液(流体)の Navier-Stokes(NS)方程式を強連成させた一体型の解法を用いる。ただし血液領域境界は心臓壁の運動に伴って移動・変形するため NS 方程式は ALE(Arbitrary Lagrangian-Eulerian)表記し、流体 5/4c テトラ要素の節点座標は別途擬似弾性体の方程式を解くことにより制御する。流体解析には SUPG 安定化手法等を用いる。強連成解法をとることで安定性と収束性が確保される。心臓の前後には体循環や肺静脈などを模擬する回路モデルを接続し連成させる。なお有限要素解析で重要となる連立1次方程式のソルバとしては、電気現象解析用には並列マルチグリッドソルバの開発、力学現象解析用には並列 ILU 前処理付き反復ソルバを開発した。以上の「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」の拍動シミュレーション結果は生理学的見地から定性的にも定量的にも妥当であり正常心を再現できていることを検証した。またイヌ心臓も別途モデル化し、電氣的、力学的な諸量を比較した。また心臓シミュレータの高度化の一環として、胸部打撲による不整脈発生の原因となる機械電気帰還現象についても実験とシミュレーションの観点から検討を加えた。

次に(3)に対しては次のような過程を経て「マルチスケール心臓シミュレータ」の開発を行った。先ず細胞の微細構造情報を得るため、表面形状について高い解像度をもち剛性情報も得られる原子間力顕微鏡と内部構造をタンパク特異的に解析できる共焦点顕微鏡の両者の利点を生かし同時観察および画像重ね合わせを行うことによって細胞の主要な要素の3次元構造をサブミクロンの解像度で再構成した。そして、これに基づいて数値細胞モデルを開発した。即ち、主要なコンポーネントである細胞骨格、細胞膜、細胞質、筋原線維、筋小胞体、Z帯などの機構や相互作用を整理し、それぞれ適切な有限要素を用いてモデル化した。これにより細胞内の筋小胞体からのカルシウムイオンの放出・拡散に伴う筋原線維収縮を駆動力とする細胞収縮が3次元的效果を合理的に含んだ形で実現できた。また、生きたままの細胞を観察できるという当チームの実験手法の利点を活かし、数値細胞モデルの妥当性を検証した。このような数値心筋細胞の開発の試みは過去に前例がないが、既に米国生理学会誌に掲載され

認められている。一方、心筋において細胞は局所的に見れば凡そ規則的に配置していることから、均質化法と呼ばれるマルチスケール解析手法の適用が原理的には可能である。すなわち、一つの有限要素内ではある定義された複数の細胞の組み合わせ（マイクロユニット）が無数に周期的に配置していると仮定し、その有限要素の力学的特性を数理的に導くことが出来る。しかしこの手法は非線形問題においては実行不可能な程に膨大な計算量となるため、現実にはほとんど用いられて来なかった。そこで当研究チームでは種々の数理的検討を重ねた結果、精度を確保しつつ大幅に計算量を削減できる手法を考案した。最終的に、前記の「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」におけるマクロ構成則部分を数値細胞モデルに基づく非線形均質化法で置き換えた。さらに本理論を大規模並列計算機上で効率的に実行できるようプログラム開発を行い、IBM JS22 (Power6 Blade 型サーバー) 240 コア、東京大学情報基盤センターHITACHI HA8000 (T2K) 6144 コアでシミュレーションを実施し良好な結果を確認した。

CREST の 5 年間で集中的に開発を進めることが出来た心臓シミュレータは、基本的には実用レベルに到達した。「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」は既に我が国初の植え込み型除細動装置（ICD）の開発における電極の最適化に用いられ、世界市場を独占する欧米製品の性能を大幅に上回る設計に成功した。また、その性能はイヌを使った実験で定量的に検証された。今後、各種医療機器開発への貢献が期待されている。心臓外科領域においては、梗塞心の Dor 手術における切除領域最適化、マルファン症候群における大動脈基部置換術再現などの具体例により、術前のシミュレーションによって最適な手術計画を立てることが可能なレベルに到達している。内科的治療についても同様であり、合理的診断と最適な処方に心臓シミュレータを活用することが可能である。医療現場への供用は、今後急速に進むと見込まれる医療制度の改革によって、現実のものになると考えられる。創薬については、突然死に結びつく先天性 QT 延長症候群を再現し、L 型 Ca チャンネルブロッカーや Na チャンネルブロッカーを投与したシミュレーションを行って VT（頻脈）発生頻度を調べた。また併用効果についても明らかにした。このような薬物実験をイオンチャンネルレベルから臓器レベルまでの範囲で容易に検証できるのは本シミュレータのみであり、動物実験を代替し新薬の開発を加速することが可能となる。一方、「マルチスケール心臓シミュレータ」の応用としては、ある接着タンパクの異常を模擬して細胞モデル介在板での剛性を低下させると、血液拍出率が大幅に減少することが分かった。当該タンパク遺伝子をノックアウトしたマウスの実験では突然死するか拡張型心筋症を発症するが、メカニズムについては未だ良く分かっていない。本シミュレーションでは、マイクロ、マクロ共に大幅に自由度を削減したモデルを用いたため精密な分析には限界があるが、タンパク分子レベルの知見と巨視的心臓ポンプ機能の関係を定量的に結びつけ分析し得ることを具体的に例示した。今後は超並列化を図ることで、精密なモデルに基づく短時間でのシミュレーションを現実のものとするれば、遺伝子情報や分子生物学を臨床医学に生かすことが可能となる。このため当プロジェクトは JST 産学協同シーズイノベーション化事業・育成ステージに引き継がれ、富士通株式会社と共に、数万コア以上の並列計算に向けてマルチスケール心臓シミュレータ実用化のための準備が進められている。

なお、以上に挙げた数理モデルや解析技術については東京大学グループが国際的にリードしており、各分野の一流誌に掲載され認められている。心臓弁の連成解析や非線形問題に対する均質化手法は計算科学分野の発展に資するものである。また実用規模の非線形問題に対するマルチスケールシミュレーションにおいては、実際に 6144 コアの並列計算機上で高い性能を実証し、超並列計算機開発の参考となる各種データを得ることが出来た。これらの知見はペタフロップス級スーパーコンピュータの開発、ひいては計算機科学の発展に資する。また本研究アプローチの骨格を抽出すれば、近い将来我が国で必要とされる汎用生体シミュレータのプラットフォームを構成することができると考えられる。



## § 2 研究構想及び実施体制

### (1) 研究構想

「ヒトゲノムプロジェクト」の完成をうけて生命科学の焦点は遺伝情報の解明からタンパク質および高次の生命単位の機能の解明へと移行しつつある。いわゆる「フィジオーム」とは、同時期に重要性が認識されたトランスクリプトーム、プロテオームなどの学問領域とならんでポストゲノムの医学・生物学の研究の中心的課題のひとつであると言われており、タンパク質から細胞内小器官、細胞、組織を経て臓器、そして個体までの各階層に属する膨大な数の機能モジュール間の相互作用として表現される複雑な生命現象を計算機シミュレーション(*in silico* 実験)によってモデル論的に再構成しようとする研究領域である(図 2-1)。そしてシミュレーションによって導かれた知見を *in vivo*, *in vitro* のいわゆる“wet”な実験によって検証するとともに、モデル、実験科学双方の欠落箇所を明らかにして補完し新たな発見に繋げる、というループの繰り返しにより全く新しい生命研究の領域が創成されると考えられている。

このような学術的背景に鑑み、本研究は、生命活動の中心をなす臓器である心臓について、細胞内のタンパク分子レベルの挙動から巨視的なポンプとしての血液拍出に至るマルチスケール・マルチフィジックス現象を可能な限り忠実に計算機上に再現し、フィジオームの概念を現実のものとしようとするものである。これにより、近年の分子生物学の進歩によって次々と明らかにされる膨大な情報の意味を明らかにし、医療や創薬に役立てることを目標とする。

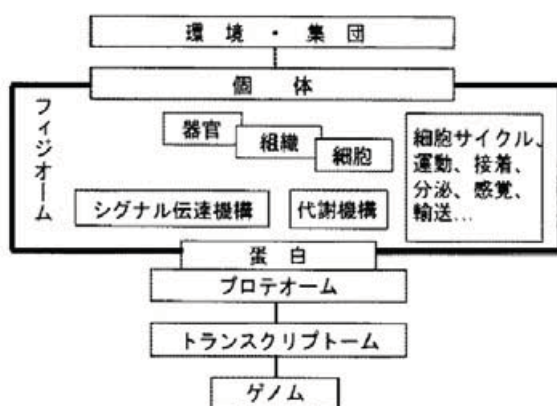


図 2-1 フィジオームと他の領域との階層関係 (Hunter&Borg, Nature Review 誌 2003 を梶谷文彦博士が改編)

本研究プロジェクトにおける心臓シミュレータ開発は二つのフェーズに分けられる。第1フェーズは、ヒト心臓を心筋組織片レベルでの構成則(応力・歪関係式)をベースに有限要素法によってモデル化した「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」の開発である。本シミュレータはCTから得られた断層データを3次元構成した全心臓(whole heart)モデルに基づくシミュレータであり、(a)細胞電気生理学に基づく細胞の興奮とその伝播、(b)心筋の興奮による心臓の力学的収縮運動、(c)内腔血液の流動と拍出、の三つの物理現象を連成させて模擬できるようになっている。このシミュレータを開発するために、(i)有限要素法を基盤とする計算科学手法の研究(東京大学グループ)、(ii)生理学の分野で従来用いられてきた数理モデルを検討し実装するための研究(東京大学グループ、国立循環器病センターグループ)、(iii)シミュレータの入力と出力を医学的・生理学的観点から検証する研究(国立循環器病センターグループ)、を実施した。研究者は計算科学と医学の専門家(約半数ずつ)からなる。第2フェーズは「マルチスケール心臓シミュレータ」の開発であり、ここでは、

(i)細胞の微細構造情報を得るための実験的研究(東京大学グループ)、(ii)これをもとに数値細胞を実現する計算科学研究(東京大学グループ)、(iii)数値細胞と心臓を架橋するマルチスケール解析手法に関する研究(東京大学グループ)、をやはり計算科学者と医学者で協力し推進した。但しこれらの研究フェーズの時期はオーバーラップしており、逐次行った訳ではない。一方、以上の心臓シミュレータを医学的に応用する研究も医学者主導で行い(国立循環器病センターグループ、東京大学グループ)、その結果はシミュレータにフィードバックされ改良や高度化が図られた。応用研究における成果の一つとしては、我が国初の植え込み型除細動装置(ICD)の開発における電極の最適化が挙げられる。本心臓シミュレータは開発段階からICDの基本設計に用いられ、世界市場を独占する欧米製品の性能を大幅に上回る電極の設計に成功した。またその結果はイヌを使った動物実験で定量的に検証された。今後、各種医療機器開発などの応用も期待されている。外科領域における術前シミュレーションによる最適手術計画、内科領域での診断と処方支援などの医療実務への応用は、今後急速に進むと見込まれる医療改革により各種認可の枠組が整備され、医療制度に組み込まれると共に実現するものと思われる。なお、遺伝子情報や分子生物学の知見を直接的に活かすことの出来るマルチスケール心臓シミュレーションには超並列計算が必須であるが、東京大学情報基盤センターに2008年夏に導入されたHITACHI HA8000(T2K)において6144コアでのシミュレーションを実施する機会に恵まれ、後述のように良好な結果を確認した。ペタフロップス級スーパーコンピュータが普及し精密な細胞モデルでのシミュレーションが可能になれば、従来とは次元の異なる医療創薬のための計算科学が実現できる。このため当プロジェクトはJST産学協同シーズイノベーション化事業・育成ステージに引き継がれ、富士通株式会社と共に、数万コア以上の並列計算に向けてマルチスケール心臓シミュレータ実用化のための準備が進められている。

## (2)実施体制

グループ名	研究代表者又は主たる共同研究者氏名	所属機関・部署・役職名	研究題目
東京大学グループ	久田俊明	東京大学大学院・新領域創成科学研究科・教授	分子・細胞レベルからの心臓シミュレータ開発
国立循環器病センター研究所グループ	杉町 勝	国立循環器病センター研究所・循環動態機能部・部長	医学生理学的側面からの心臓シミュレータの開発とその検証・評価・医学応用
	砂川賢二 注1)	九州大学・医学研究院循環器内科学・教授	心臓シミュレータの医療創薬への応用
日本電気(株)研究グループ (研究参加期間H15年10月～H16年3月まで) 注2)	土肥 俊	日本電気(株)基礎研究所・研究統括マネージャー	反復ソルバー開発、並列計算

注1) 砂川賢二元国立循環器病センター部長は九州大学教授へ異動したため、九州大学より継続参加した。

注2) 日本電気(株)研究グループは、主担当者が平成16年4月より東京大学に移籍したため、平成16年3月までの参加となった。

### § 3 研究実施内容及び成果

本研究の目的を達成するための研究開発課題を図 3-1 に示す。東京大学グループと国立循環器病センターグループは、5 年間研究課題を共有し協力して研究を推進してきた。このため研究グループ毎に課題を分類することは困難であるが、以下では形式上何れかのグループに属するものとして記述した。シミュレータを用いた応用研究については総て国立循環器病センターグループ欄にまとめて記載した。また、日本電気（株）研究グループは参加期間が 6 ヶ月と短く、主担当者が東京大学へ移籍したため、東京大学グループ欄にまとめて記載した。

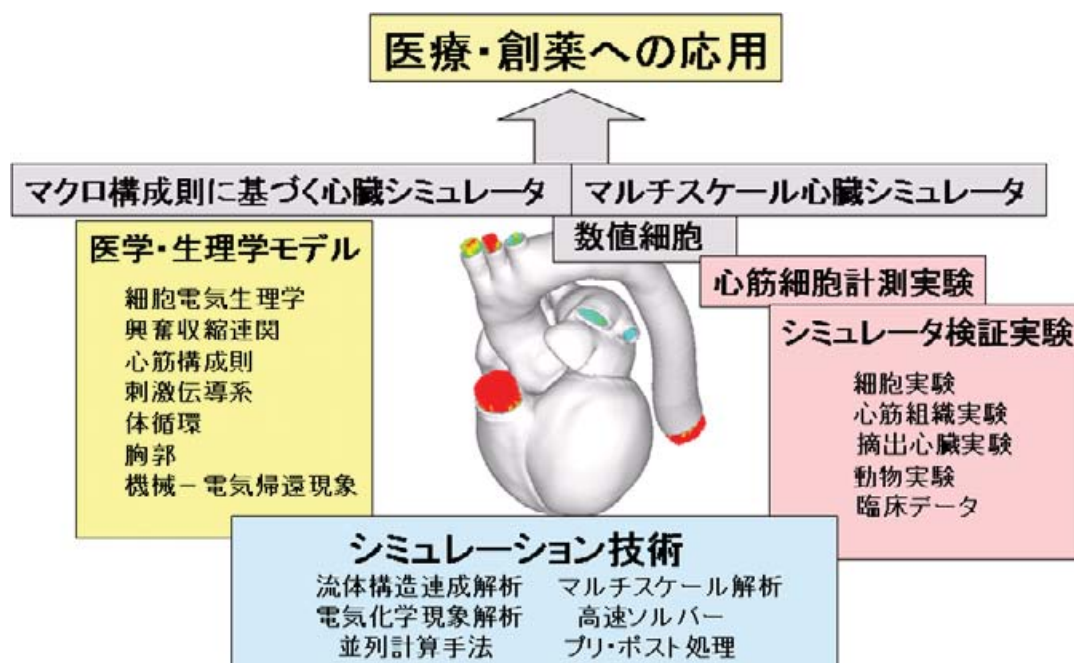


図 3-1 心臓シミュレータ開発に必要な研究課題

#### 3.1 分子・細胞レベルからの心臓シミュレータ開発（東京大学グループ）

##### (1) 研究実施内容及び成果

以下では各研究項目を、3.1.1 マクロ構成則に基づく心臓シミュレータの開発、3.1.2 各種反復ソルバーの開発と並列計算、3.1.3 細胞 3 次元構造測定実験と数値心筋細胞開発、3.1.4 マルチスケール心臓シミュレータの開発 に大別して報告する。

##### 3.1.1 マクロ構成則に基づく心臓マクロシミュレータの開発

臓器レベルでのヒト心臓のモデリングを心筋組織片レベルの構成則（応力・歪関係式）をベースに有限要素法によって行う。心臓は、図 3.1.1-1 上段に示されるように、CT から得られた断層データを 3 次元構成したものであり、左右両心室・両心房、大動脈から成る全心臓(whole heart)モデルである。この全心臓モデルでは

- (1) 細胞電気生理学に基づく細胞の興奮とその伝播
- (2) 心筋の興奮による心臓の力学的収縮運動
- (3) 内腔血液の流動と拍出

の三つの物理現象を連成させて模擬できるよう構成してある。

(1)における心室の細胞電気生理モデルとしては、国際的に広く受け入れられている Luo-Rudy model 並びに Noble model が選択できるようになっている。一方、心房にはその細胞電気生理モデルとして知られる Nattel モデルを用いている。また細胞相互の接続については、ギャップジャンクションを通じて細胞内同士が接続される mono-domain model 並びに細胞外の接続も加えた bi-domain model が選択できるようになっている。また細胞から細胞への興奮伝播が精度良く模擬できるよう、図 3.1.1-1 中段に示すように格子間隔が 0.44mm のボクセル有限要素を用いる。総節点数は 30,819,249 節点である。また図 3.1.1-2 (左)に示すように心筋には特徴的な線維方向（細胞長軸の方向）があるため、それを考慮して細胞間の伝導率テンソルは直交異方とし、生理学的知見に基づき空間的に分布させる。線維走向は左心室では心室壁内側(endo)から外側(epi)に向かって  $90^\circ$ （心室長軸方向）から  $-60^\circ$  に振れるように変化する。さらに刺激伝導系（Purkinje 線維）ネットワークもモデル化する（図 3.1.1-2 (右)）。このネットワークは Purkinje 線維細胞モデルとして知られる DiFrancesco-Noble モデルを直列に細胞内外のバイドメインで接続した生理学的根拠のあるものであり、ヒス束以降がモデル化されている。この刺激伝導系を通じて心筋細胞が刺激され心臓に興奮伝播が引き起こされる。またその結果微弱な電流が体表面まで伝わり心電図として計測される。なお心電図を再現するため、各臓器や組織をセグメンテーションしそれぞれの伝導率を与えた胸郭モデルも別途準備し、心臓ボクセル有限要素モデルを埋め込む（図 3.1.1-3）。この胸郭モデルは 19,088,161 節点のボクセル有限要素（1ボクセルのサイズは 1.76mm）によってモデル化されている。従って、心臓を埋め込んだボクセルモデルとの合計では約 4900 万節点となる。

(2)においては(1)によって計算される各細胞内のカルシウムイオン濃度を興奮収縮連関（E-C Coupling）モデルに与え、アクチン・ミオシン間のクロスブリッジ生成を記述する時間発展方程式を解くことにより収縮力を評価する。この興奮収縮連関モデルとしては、Negroni により提唱された Ca イオンとトロポニンの結合の有無、クロスブリッジ形成の有無により定義される 4 状態モデルに、クロスブリッジ生成における協調性の効果を導入した独自のモデルを用いる。収縮力は心筋を離散化した各有限要素の積分点に内力として与えることにより心室、心房の収縮運動を実現する。心筋の受動的構成式（応力・歪関係式）には線維方向と約 4 細胞毎に存在する cleavage plane を考慮した直交異方超弾性構成則を用いる。有限要素には微圧縮性を考慮した混合型の 5/4c テトラ要素を、粘性は歪速度比例型を用いる。

(3)については、心臓壁（構造）の非線形有限要素運動方程式と血液（流体）の Navier-Stokes (NS) 有限要素方程式を強連成させた一体型の解法を用いる。ただし血液領域境界は心臓壁の運動に伴って大きく移動・変形するため NS 方程式は ALE (Arbitrary Lagrangian-Eulerian) 表記し、流体領域を構成する 5/4c テトラ要素の節点座標は別途擬似弾性体の方程式を解くことにより制御する。流体解析には SUPG 安定化手法を用いる。強連成解法をとることで安定性と収束性が確保される。心筋部（両心室、両心房）は 948,708 節点、664,334 要素、2,561,750 自由度、また血液部（両心室内腔、両心房内腔）は 616,721 節点、435,227 要素、1,668,669 自由度によって構成される。合計の自由度は約 420 万自由度となる（図 3.1.1-1 下段）。心臓の前後には体循環や肺静脈などを模擬する 7 つの回路モデル（windkessel model）を接続する（図 3.1.1-4）。この回路モデルと心臓モデルはやはり強連成させ一つの方程式系として解く。なお僧帽弁（図 3.1.1-5 左）や大動脈弁などの



心臓弁は、境界捕捉型手法を工夫し達成させることで精度を高める。

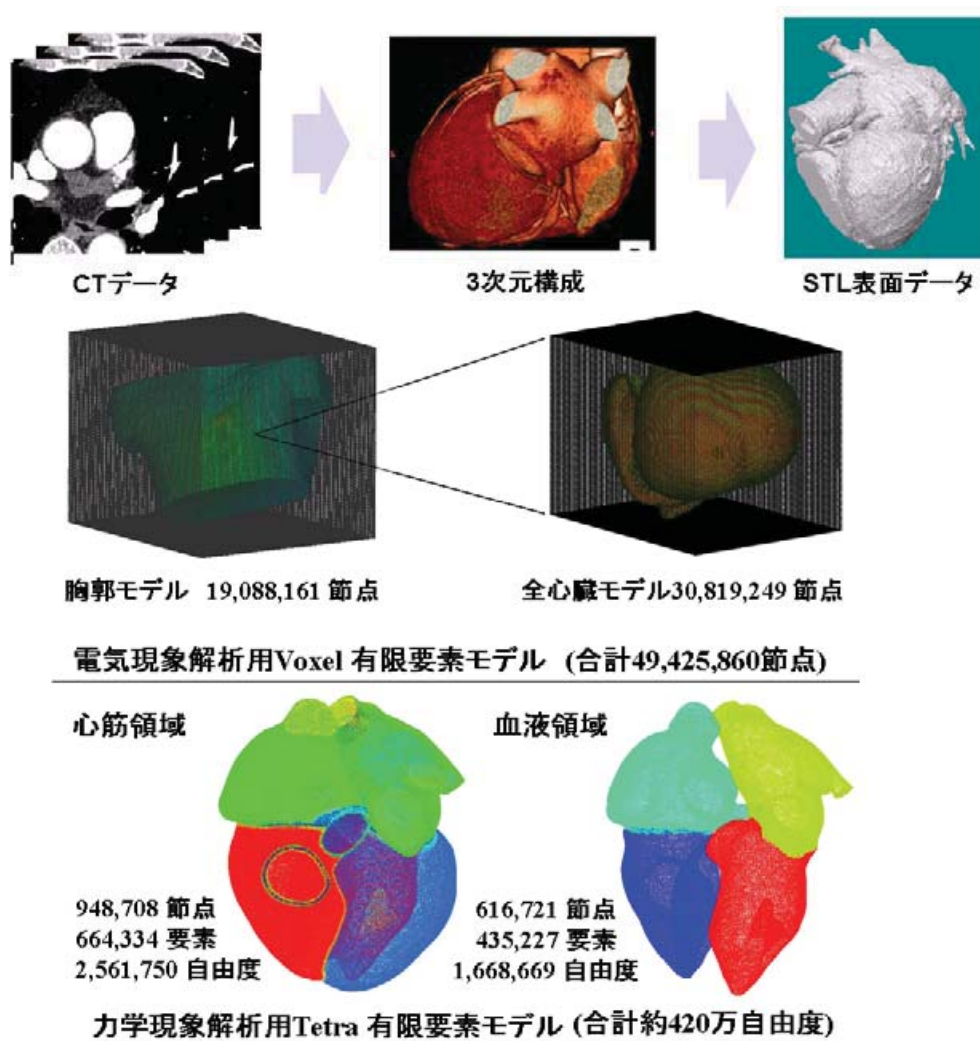


図 3.1.1-1 CT データから構成した心臓モデル及び電気現象・力学現象解析用有限要素モデル

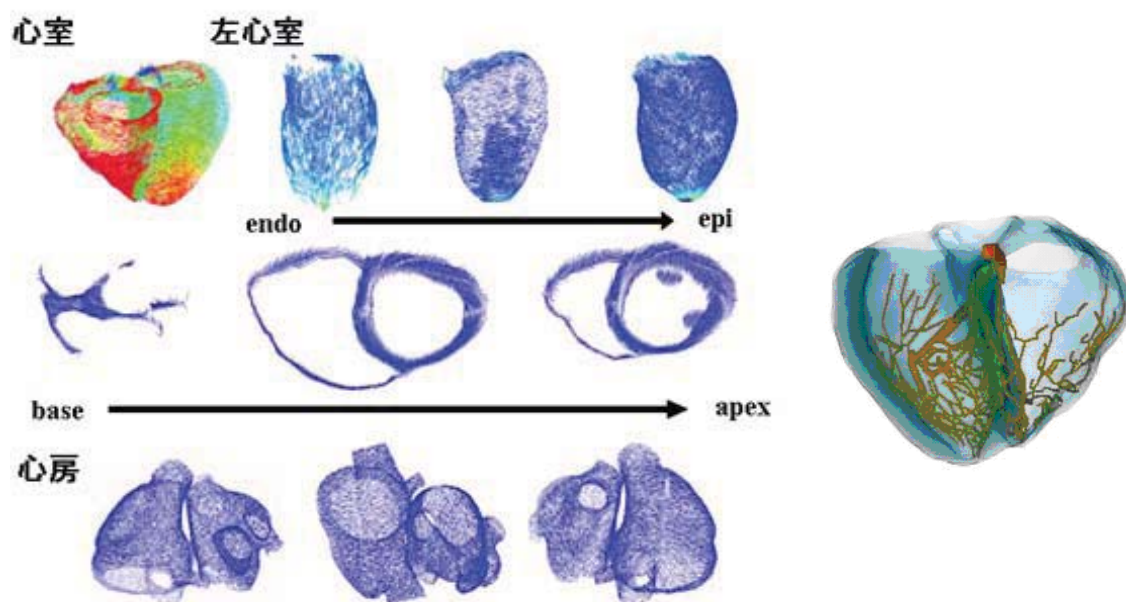


図 3.1.1-2 心臓シミュレータに埋め込まれた線維（細胞長軸方向）分布と刺激伝導系（Purkinje 線維）の有限要素ネットワークモデル

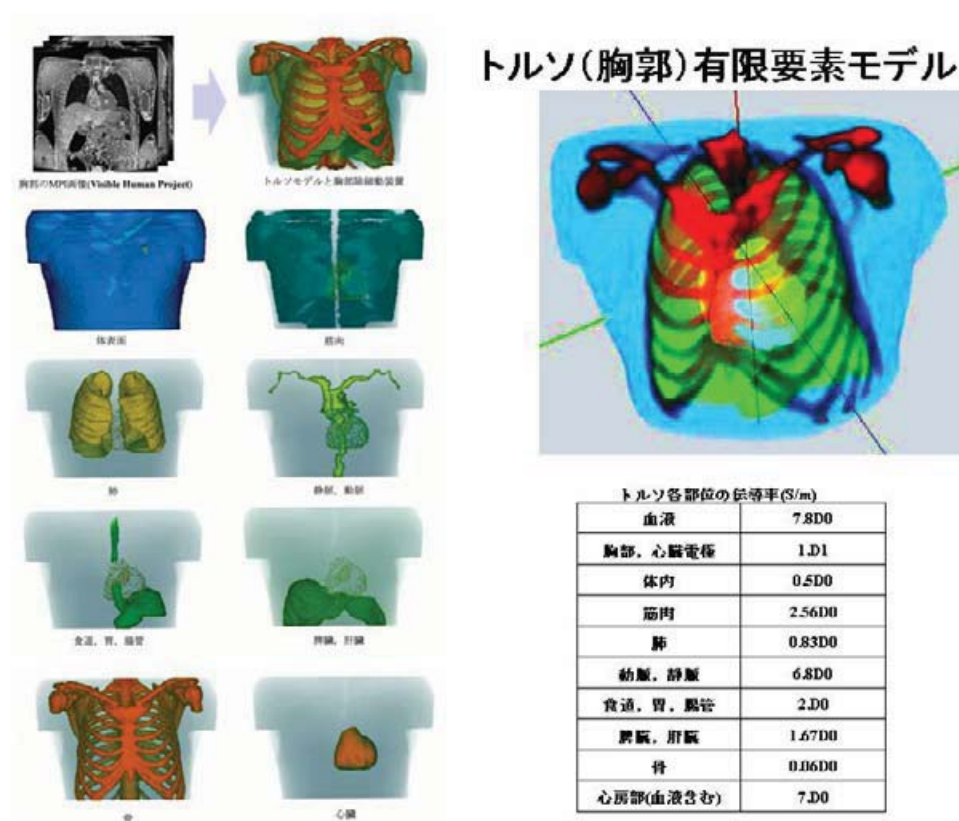


図 3.1.1-3 組織・臓器ごとに伝導率が区別されたトルソ（胸郭）有限要素モデル

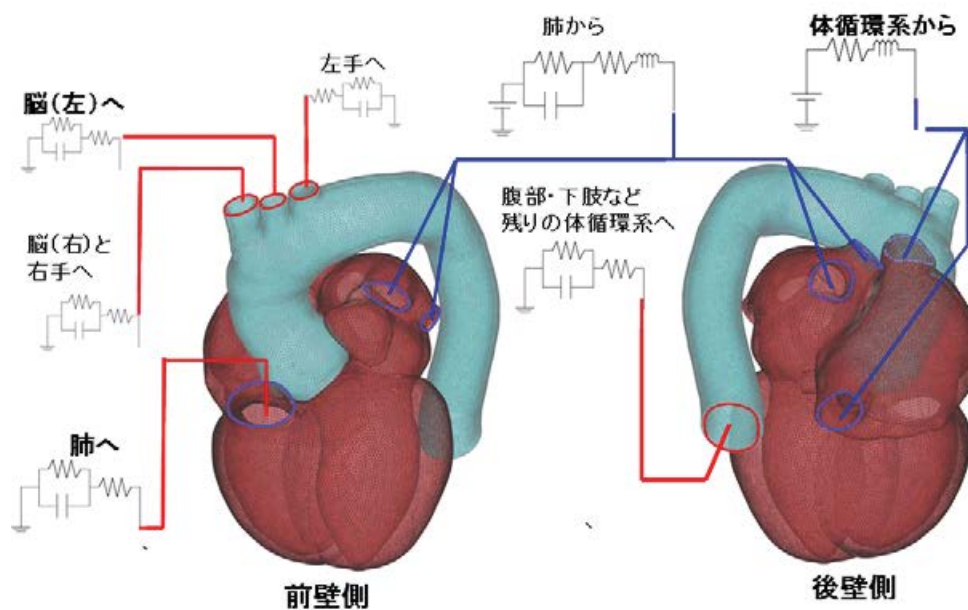


図 3.1.1-4 体循環モデル(7つの windkessel モデル)と接続された心臓シミュレータ

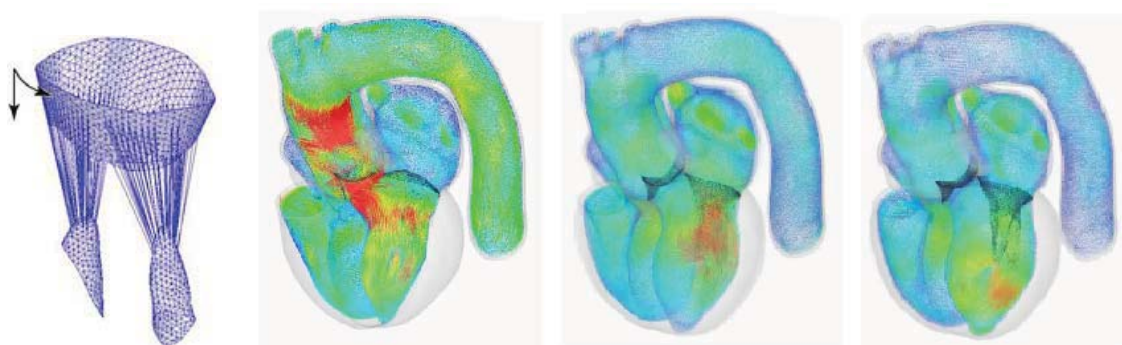


図 3.1.1-5 シェル要素とケーブル要素による僧帽弁モデル ならびに 僧帽弁・大動脈弁と血流、心臓壁との連成解析

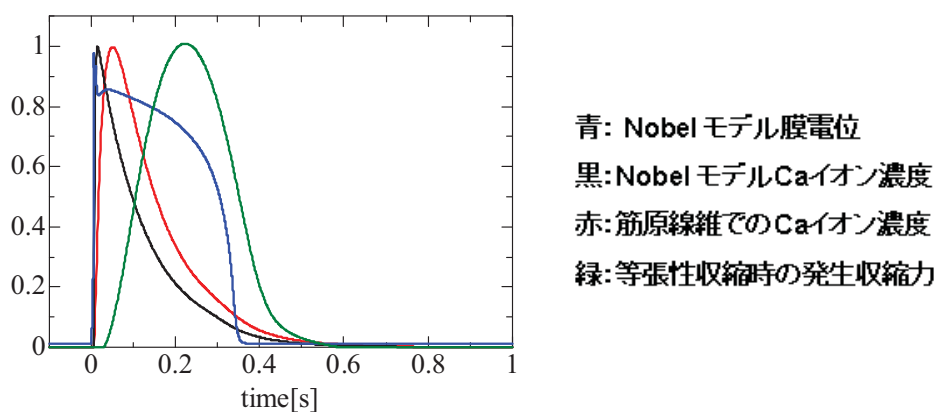


図 3.1.1-6 単一心筋細胞における正規化された膜電位、Ca イオン濃度、収縮力の推移



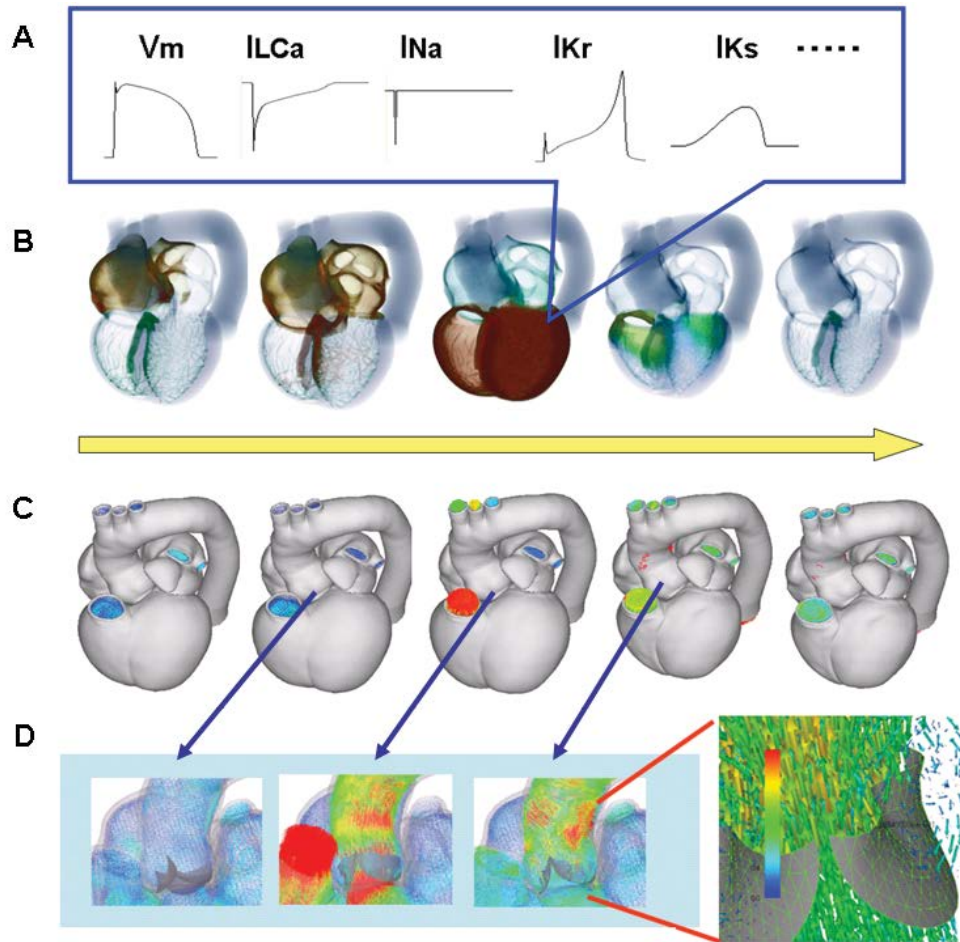


図 3.1.1-7 正常心臓の興奮伝播シミュレーションならびに拍動シミュレーション

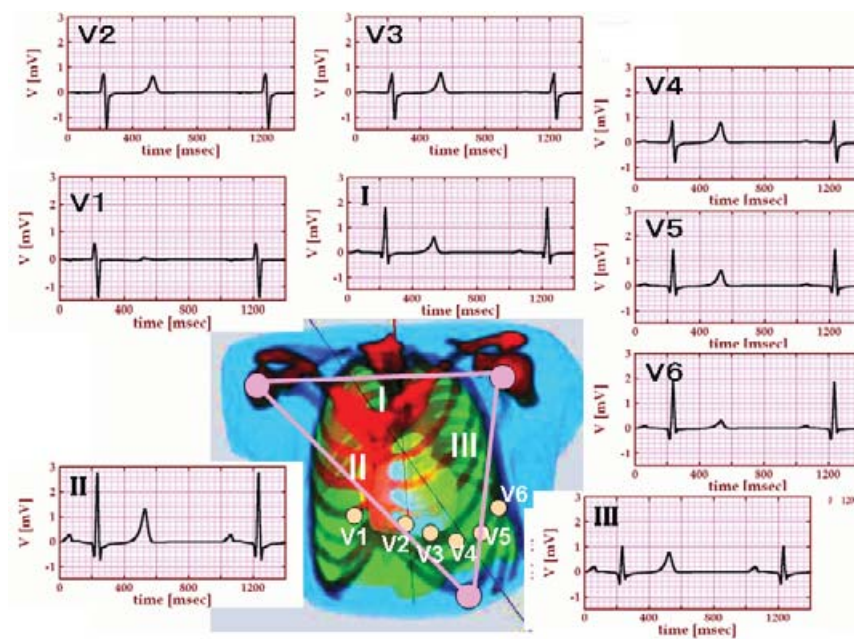


図 3.1.1-8 心臓の電氣的興奮伝播によって体表面で観察される心電図



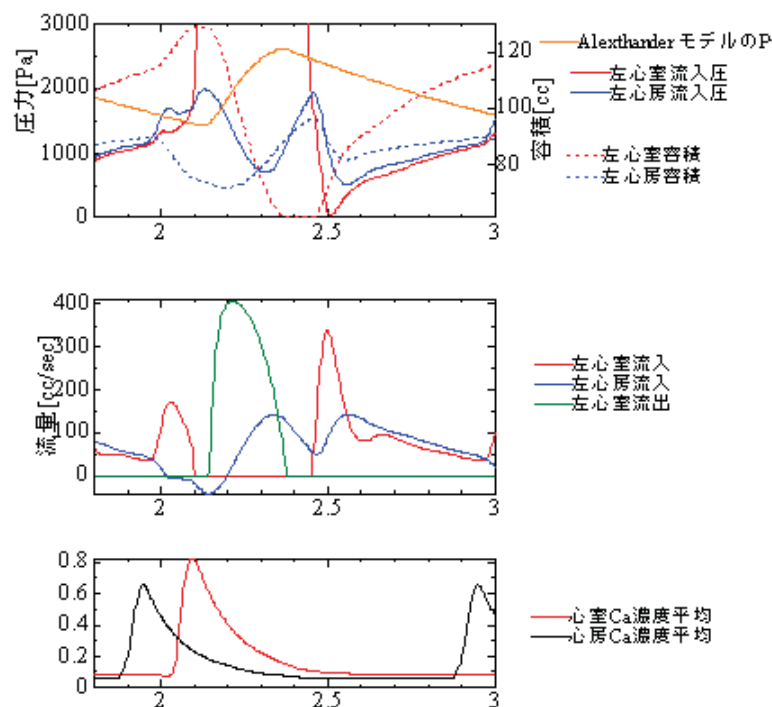


図 3.1.1-9 正常心における心室、心房の圧、容積、流量関係、心室・心房 Ca 濃度平均の推移

図 3.1.1-6 に単一の細胞モデルにおける膜電位、Ca イオン濃度、収縮力の関係を示す。また、図 3.1.1-7 にマクロ構成則に基づく心臓シミュレータの拍動解析結果を示す。図中 A は心室のある箇所における細胞膜電位 ( $V_m$ ) と各種イオン電流 ( $I_{Ca}$ : L 型カルシウムイオン電流、 $I_{Na}$ : ナトリウムイオン電流、 $I_{Kr}$ : r 型カリウム電流、 $I_{Ks}$ : s 型カリウム電流) の推移、B は心臓における興奮伝播の様子、C は拍動と血液の拍出、D は大動脈弁付近での流れ場を示す。大動脈基部にはバルサルバ洞と呼ばれる膨らみと大動脈弁があるが、バルサルバ洞では渦が観測され弁の開閉に寄与していることが分かる。僧帽弁での流れも妥当な値を示している (図 3.1.1-5 右 3 葉)。体表面では図 3.1.1-8 に示されるような心電図が計測される。また図 3.1.1-9 には心臓各所の流量履歴を示す。これらはいずれも生理学的見地から定性的、定量的に妥当であり正常心を再現されている。

なお、以上に示してきた「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」では、電気生理学におけるイオンチャンネルの動特性からなる細胞モデルの電氣的興奮→細胞間の興奮伝播→収縮タンパク分子の状態方程式に基づく心筋収縮→心室壁拍動→血液拍出、の全過程を数理的に整合させた精密な心臓有限要素モデルに基づき相互作用も考慮してシミュレートすることを可能としている。しかしながら血液と心臓壁の連成に至る以前、すなわち心室壁拍動までの過程だけについてみても、現時点で東京大学チームを除く世界のどの研究チームも本格的なシミュレーションを発表していない。

### 3.1.2 各種反復ソルバーの開発と並列計算

心臓シミュレータのような実用問題では、最終的に帰着する連立 1 次方程式が大規模となり計算時間がかかるだけでなく、その数理的性質は特殊で、通常の反復法のライブラリでは解くことが困難となる。そこで高効率でロバストなソルバの開発と並列化は重要な課題となる。以下では本研究で行った、(i) 心臓シミュレータ機械現象解析用並列反復ソルバの開発、(ii) 心臓弁流体構造連成解析アルゴリズムの開発とその並列化、(iii) 興奮伝播解析マルチグリッドソルバの開発、について説明する。

### (i) 心臓シミュレータ機械現象解析用並列反復ソルバの開発

心臓シミュレータにおいては、拍動シミュレーションにおける流体構造連成問題、冠循環や細胞シミュレーションにおける多相問題などの有限要素離散化より生じる複数の種類の変数を有する連立一次方程式を解く必要がある。特に、流体や生体組織において非圧縮性条件式や、細胞内のイオンなどの電気量に対する電気的中性条件式などの制約条件式を運動方程式や拡散方程式と同時に解く必要がある。これらの問題においては、解くべき連立一次方程式の係数行列において制約条件式に対応する行の対角成分がゼロまたは非常に小さくなり、係数行列の正定値性や優対角性を想定した通常の反復解法では解くことができない。そこで流体解析などでは、流速変数と圧力変数を分離した種々の特殊な解法が提案されているが、それを一般の制約条件付問題に拡張することは困難である。

本研究では、個々の偏微分方程式に応じた特殊な情報を必要としない純代数的に構成できる汎用性を有する前処理行列の開発に成功し、その有効性を流体構造連成問題のみならず上記のような複雑な問題に対しても確認した。ここで 前処理行列とは与えられた連立一次方程式の係数行列  $A$  の近似行列  $M$  であり、その逆演算(与えられた右辺ベクトル  $r$  に対して  $M p = r$  を解くこと)が少ない計算量で実行できるべきものである。この前処理行列をうまく構成することにより反復法の収束性を少ない演算量の増加で加速することができる。開発した方法では、連立一次方程式が以下のように変数の性質を考慮して3ブロックにまとめられるとして、そのブロック化の情報のみを利用して前処理行列を作成する。

$$\begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & \tilde{B}_1^T \\ A_{21} & A_{22} & \tilde{B}_2^T \\ B_1 & B_2 & -C_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{bmatrix} \quad (3.1.2-1)$$

ここで3つのブロックは次のような分類法から定められる。

(B1) ill-condition でない正定値性を有する対角ブロックをもつ行はどこか？例えば、ナビエストークス方程式や非圧縮性弾性体方程式の運動方程式部など。

(B2) ill-condition であるが規模が小さな方程式はあるか？例えば3次元問題の中に埋め込まれたシェル要素や、血流境界条件として接続される回路など。

(B3) 保存則や制約条件を表す行はどこか？例えば、ナビエストークス方程式の連続の式や非圧縮弾性体方程式の非圧縮性の式、回路方程式におけるキルヒホッフの法則式など。

このとき、(B3)の制約条件式にラグランジュ未定乗数法が適用された場合には、 $\tilde{B}_i$  は  $B_i$  に等しくなり、 $C_3$  はゼロまたは非常に小さな正定値行列となる。さらに、ラグランジュ未定数法が陽に適用されていない場合においても、一般に同様の行列が生じる。開発した手法は、このようにブロック化された行列に対して、ILU 分解を適用するものであるが、その際に下三角因子行列  $L$  および上三角因子行列  $U$  の非ゼロ成分  $L_{ik}$  および  $U_{kj}$  より (i, j) 成分に生じるフィルインの取捨選択を (i, k, j) の属するブロックに応じて定めるものである。表 b.1 に組み合わせごとの許容フィルインレベルを示す。

表 3.1.2-1 フィルインレベルの設定法

(i, k, j) のブロック	許容フィルインレベル
(1, 1, 3) (3, 1, 1)	0 または 1
(2, 2, 2), (3, 1, 3), (3, 2, 3)	すべて許容する
その他	0

ここで、第 1 行目は  $B_1$  およびその転置行列の更新に対応するものであり、通常はフィルインレベルをゼロにする。ただし有限要素法において、第 3 ブロックに対応するラグランジュ未定乗数を要素上定数で補間する場合などは 1 にすることが望ましい。第 2 行目の (2, 2, 2) は、ill-condition なブロック対角部に関しては、完全 LU 分解を適用することを意味する。このように係数行列の中に ill-condition な対角部があればそれを前処理において完全に近似することにより、Krylov 部分空間法はそれ以外の部分の誤差を削減すればよいことになり、収束性が改善される。同じ行の (3, 1, 3), (3, 2, 3) は、転置関係にある行列どうしを掛け合わせて第 3 ブロックの対角部にある  $C_3$  に強い正定値行列を重ね合わせることを意味する。このフィルインにより、第 3 ブロック対角部の安定した ILU 分解が可能となる。

次に並列反復ソルバについて述べる。上記の前処理行列による前処理演算は  $L$  に対する前進代入演算および  $U$  に対する後退代入演算から構成され、これらは一般に自由度のインデックスの大小の順にしたがう依存関係をもつ逐次演算であり、特に分散メモリ環境下での並列化は困難である。一方で、有限要素解析の並列化においては解析する領域を部分領域に分割し、各部分領域を一つの計算ユニットに割り当てる。そこで、一般的に前処理演算の並列化は、各部分領域において前述のような前処理演算を独立に行い、各部分領域での逆近似解を合わせた結果を全体の逆近似解とする方法が採用される。さらに、この方法の収束性を改善するために、部分領域を適度にオーバーラップさせる方法、部分領域分割において内部領域と領域間インターフェースを分離して階層的な前処理演算を適用する領域分割法などがある。しかし、これら並列解法も一般に非圧縮性などの制約条件付問題に対して良い収束性を確保することができないものである。我々は、制約条件式を考慮した節点集合のオーバーラップのもと上記 ILU 前処理を各部分領域に適用すると収束性の優れた安定な並列前処理が実現できることを見出し、その有効性を拍動シミュレーション、冠循環シミュレーション、細胞シミュレーションなどで検証した。数学的には、その並列前処理は以下のように表現できる。

$N = \cup N_{0,k}$  を与えられた領域分割における節点の排他的分割とする。このとき、 $N_{0,k}$  内の節点をひとつでもその要素内にもつ要素の集合を  $E_k$ 、 $E_k$  内の節点の集合を  $N_k$  とする。 $N_k$  は  $N_{0,k}$  を含む節点集合である。全節点集合上のベクトル空間からその部分集合  $N_k$  上のベクトル空間への射影を  $P_k$ 、および  $N_k$  上のベクトル空間からその部分集合  $N_{0,k}$  への射影を  $P_{0,k}$  とする。全節点上の係数行列  $A$  に対して、部分集合  $N_k$  上の正方行列を  $A_k = P_k A P_k^T$  で定義する。そして、 $A_k$  に対して構成した前述の前処理行列を  $M_k$  とするとき、全節点上の前処理行列  $M$  の逆演算を以下のように与える。

$$M^{-1} = \sum_k P_{0,k}^T M_k^{-1} P_k \quad (3.1.2-2)$$

式(3.1.2-2)は、オーバーラップを許容した部分集合上で前処理演算を行い、その結果を排他的な部分集合上に制限した後重ね合わせ、全体集合上の前処理演算を定義することを表している。制約付条件付き問題に対しては、このようなオーバーラップ無しには安定した反復法の収束性が確保できないこと、さらに上述のようにもとの排他的節点分割に対して、背後にある要素集合を考慮したわずかなオーバーラップのみで飛躍的に収束性が改善することを数値実験で検証した。例えば、図 3.1.2-1 に示すような両心室モデルでの総自由度 250 万 (バブル節点消去後の自由度 50 万) の拍動解析では、1 回の反復解法において表 3.1.2-2 に示すような並列性能および収束性能を達成した。ここでは、前述の前処理を GMRES 法に適用した。このように分割数の増加にほとんど依存しない安定した収束性を少しのオーバーラップで実現することにより、高性能の並列ソルバを実現した。

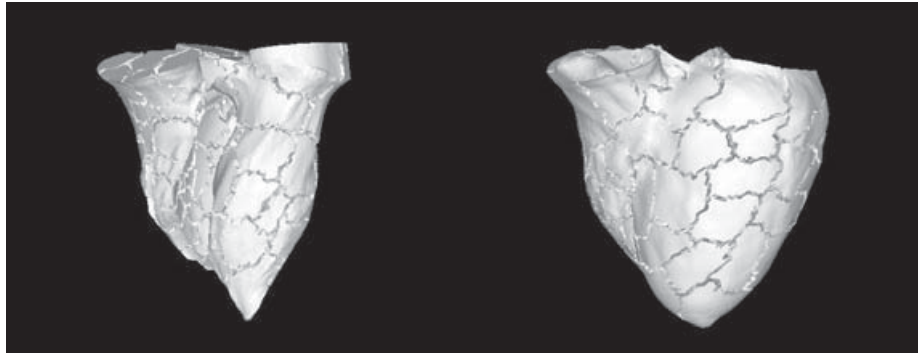


図 3. 1. 2-1 拍動解析における流体領域(左)と心筋領域(右)の領域分割

表 3. 1. 2-2 両心室モデルは拍動解析における流体構造連成並列反復ソルバの性能

分割数	10	20	40	60	80	100
反復回数	78	79	80	80	82	83
時間(秒)	23.1	13.3	5.7	4.6	3.8	2.8
速度向上	1	17.4	40.5	50.2	60.8	82.5

(ii) 心臓弁流体構造連成解析アルゴリズムの開発とその並列化  
記述を割愛する。

#### (iii) 興奮伝播解析マルチグリッドソルバの開発

心臓の興奮伝播解析を行う際に現れるバインドメイン方程式の高速解法とその並列計算機への実装法について述べる。本解析コードは心電図の理解や埋め込み型除細動器の設計における最適化などに用いており、このような理由から心臓上のみならず、図3. 1. 2-2に示すような胸郭部も含めたポテンシャル場を求める必要が生じる。心筋の興奮伝播解析においては、妥当な計算精度を達成するために非常に細かいメッシュを用いる必要がある。一方、心筋外のポテンシャル場の計算においては、各種臓器などを区別できる程度の解像度で十分である。このような理由から、図3. 1. 2-2右に示すように心臓まわりを細かいボクセルメッシュで、その外側をそれよりも粗いボクセルメッシュで有限要素離散化し、バインドメイン方程式を解く方法を採用した。このような大規模な複合メッシュ問題では、粒度の異なるメッシュ間の境界に存在するぶら下がり節点の取り扱いや、効率的なポテンシャル問題の数値解法、並列化における計算の分割法などが重要な事項となる。本プロジェクトでは、Lagrange未定乗数法を用いた保存型の離散化手法とそこから導出される方程式のマルチグリッド解法を考案し、並列計算機への実装を行った。さらに、心電図を再現する解析などでは、心臓内壁を走るプルキンエ繊維というネットワーク上の興奮伝播も同時に解析する必要がある。これは、心筋をモデル化したボクセルメッシュとは別に、分岐構造をもったネットワークとしてモデル化されるのでマルチグリッド解法においては、特別な取り扱いを必要とする。本プロジェクトで開発したマルチグリッド解法はこのような一次元の非構造メッシュも同時に扱うことのできるものである。



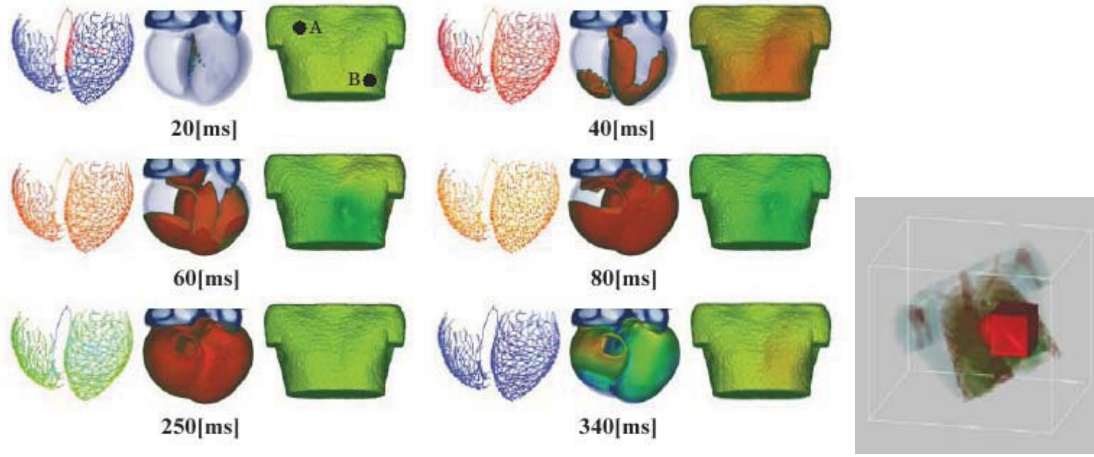


図3. 1. 2-2 プルキンエ繊維上および心筋上の興奮伝播の様子と体表面の電位分布(左)、心臓を覆う細かいボクセルメッシュ(赤い部分)と胸郭を覆う粗いメッシュ(右)。

バイドメイン方程式で現れる胸郭上のポテンシャル問題は、次のように定義されるエネルギーの変分問題と等価である。

$$E(\phi) = \int_{\Omega_T} \frac{1}{2} \nabla \phi \cdot (\sigma_e + \sigma_i) \cdot \nabla \phi dV + \int_{\Omega_H} \nabla \phi \cdot \sigma_i \cdot \nabla V_m dV \quad (3. 1. 2-3)$$

ここで、 $\Omega_T$  は胸郭領域、 $\Omega_H$  は心筋領域、 $\sigma_e$  は心筋細胞外および心臓外領域の電気伝導度、 $\sigma_i$  は細胞内領域の電気伝導度、 $V_m$  は各時刻における細胞膜電位である。この変分問題を有限要素離散化するにあたり、心臓周りの細かいボクセルメッシュを $\Omega^L$  (ローカルメッシュと呼ぶ)、胸郭領域を覆う粗いボクセルメッシュを $\Omega^G$  (グローバルメッシュと呼ぶ)、 $\Omega^L$  を除いた胸郭領域を覆う粗いボクセルメッシュ $\Omega_{out}^G$  とし、以下の制約条件付き第一変分式を立てる。

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega^L} \nabla \delta \phi^L \cdot \sigma \cdot \nabla \phi^L dV + \int_{\Omega_{out}^G} \nabla \delta \phi^G \cdot \sigma \cdot \nabla \phi^G dV + \int_{\Omega_H^L} \nabla \delta \phi^L \cdot \sigma_i \cdot \nabla V_m^L dV \\ & + (\delta \phi^L - I_G^L \delta \phi^G)_{\partial \Omega^L} \cdot \lambda^L + \delta \lambda^L \cdot (\phi^L - I_G^L \phi^G)_{\partial \Omega^L} = 0 \end{aligned} \quad (3. 1. 2-4)$$

ここで、 $\partial \Omega^L$  はローカルメッシュ $\Omega^L$  とグローバルメッシュ $\Omega_{out}^G$  の境界であり、 $I_G^L$  はその上でのグローバル変数からローカル変数への補間とする。左辺最終項は式(3. 1. 2-3)に課された $\partial \Omega^L$  上の制約条件式であり、 $\lambda^L$  は $\partial \Omega^L$  上での対応するLagrange未定定数である。また、 $\sigma = \sigma_e + \sigma_i$  とする。式(3. 1. 2-4)を離散化後の行列形式で表すと以下のようになる。

$$\begin{aligned} & \delta \phi^L \cdot (K^L \phi^L + K_i^L V_m^L) + \delta \phi^G \cdot K_{out}^G \phi^G \\ & + (\delta \phi^L - I_G^L \delta \phi^G)_{\partial \Omega^L} \cdot \lambda^L + \delta \lambda^L \cdot (\phi^L - I_G^L \phi^G)_{\partial \Omega^L} = 0 \end{aligned} \quad (3. 1. 2-5)$$

式(3. 1. 2-5)において、 $\lambda^L$  はローカル-グローバルメッシュ境界におけるフラックスを表し、左辺第三項は、境界におけるフラックスの保存を保証するものである。式(3. 1. 2-5)を階層的に解くために、 $\Omega^G$  において $\Omega^L$  にあたる要素集合 $\Omega_m^G$  上の伝導度 $\sigma$  から定まる行列を

$K_{in}^G$  とし、 $\Omega^G$  上の係数行列  $K^G$  を  $K^G = K_{in}^G + K_{out}^G$  により定め、以下のアルゴリズムを考案した。

(0) スタート

*set local mesh R.H.S*  $g^L = -K_i^L V_m^L$  ;

(1) グローバルメッシュ上解の更新とローカルメッシュ上の解の修正

*compute residual*  $r^L = g^L - K^L \phi^L$  on  $\Omega^L$  ;

*set global mesh R.H.S*  $\phi^G = \hat{I}_L^G \phi^L$  on  $\Omega_{in}^G$ ;  $\hat{\phi}^G = \phi^G$ ;  $g^G = K_{in}^G \hat{\phi}^G + I_G^{L^T} r^L$  ;

*solve*  $K^G \phi^G = g^G$  approximately by MG solver;

*correct local mesh solution*  $\phi^L = \phi^L + I_G^L (\phi^G - \hat{\phi}^G)$  on  $\Omega^L$

(2) ローカルメッシュ上での緩和法

*relaxation for*  $K^L \phi^L = g^L$  with the fixed boundary values on  $\partial\Omega^L$ ;

ここで、 $\hat{I}_L^G$  はローカルメッシュ上の節点値をその重なり部分においてグローバルメッシュ上の節点値に恒等的に移す写像である。上記アルゴリズム (1)、(2) におけるグローバルおよびローカルメッシュソルバとしては、図3. 1. 2-3に示すように各メッシュ上でのマルチグリッドソルバを適用する。

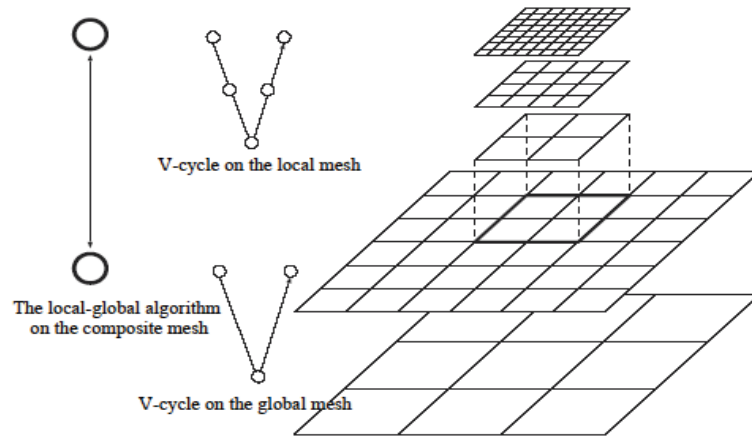


図3. 1. 2-3 複合メッシュ上のマルチグリッドソルバ

並列化は、ローカルおよびグローバルボクセルメッシュそれぞれを使用するプロセッサ数に規則的に分割することにより行った。この際、メッシュの切り替え時に大規模なデータの再分配が発生するが、MyrinetやInfinibandのような高速ネットワークで接続された並列計算機上では、このような通信時間のオーバーヘッドがほとんど問題にならないことがわかった。例として、表3. 1. 2-3に示すようなメッシュ規模の問題に対して、本アルゴリズムを適用した際の上記解法 1 反復に要する時間を表3. 1. 2-4に示す。表3. 1. 2-4においてL to Gはローカルメッシュからグローバルメッシュへ切り替わる際の通信時間、G to Lはグローバルメッシュからローカルメッシュへ切り替わる際の通信時間である。いずれの分割においても、これらの通信オーバーヘッドは数%以内におさまっていることがわかる。図3. 1. 2-4に80プロセス使用時の収束性を示す。各プロットが1反復に対応し、横軸は経過時間である。with Krylovは前述の2段階解法に対して、反復解の系列を利用して収束を加速した場合であ

る。このような加速法と組み合わせることにより、複雑な伝導度の分布を有する問題に対してもマルチグリッド法本来の問題規模に依存しない収束性を実現した。

表3.1.2-3 メッシュサイズ

ローカルメッシュ		グローバルメッシュ	
サイズ	幅	サイズ	幅
(268, 288, 368)	0.4mm	(256, 256, 288)	1.6mm

表3.1.2-4 各方向の分割数とメッシュ切り替え時の通信負荷

分割数	L to G	G to L	トータル(秒)
4, 4, 2	0.09 (3.5%)	0.13 (4.9%)	2.62
4, 4, 3	0.07 (3.4%)	0.09 (4.7%)	1.89
4, 4, 4	0.05 (3.4%)	0.07 (4.7%)	1.51
4, 4, 5	0.04 (3.3%)	0.06 (4.5%)	1.22

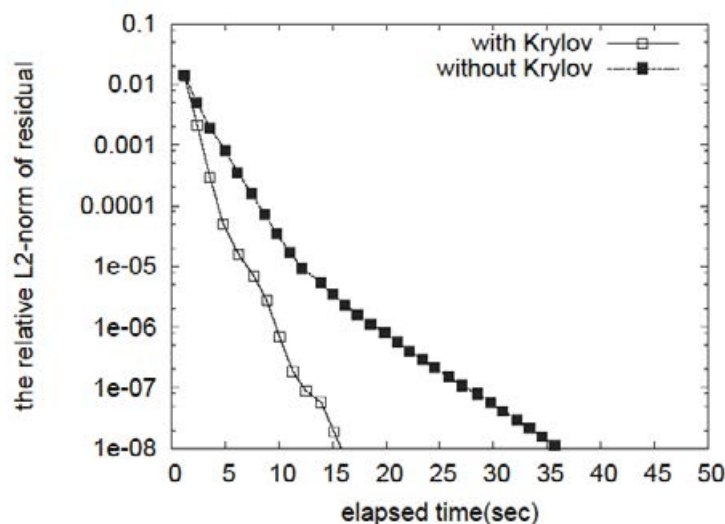


図3.1.2-4 マルチグリッドソルバの収束性

### 3.1.3 細胞3次元構造測定実験と数値心筋細胞の開発

本項ではマルチスケール心臓シミュレーションの基礎となる数値細胞の開発のための実験ならびに数値細胞の概要とシミュレーション結果を述べる。実験については、(i)心筋細胞興奮収縮連関の検討、(ii)共焦点顕微鏡による細胞微細構造の観察と細胞の物性との関係、(iii)原子間力顕微鏡による細胞の構造と物性評価、(iv)原子間力顕微鏡(AFM)像と共焦点顕微鏡像の3次元重ね合わせによる細胞構造の解明、の4項目に大別して説明する。その後、(v)数値心筋細胞の開発、について述べる。

### (i) 心筋細胞興奮収縮連関の検討

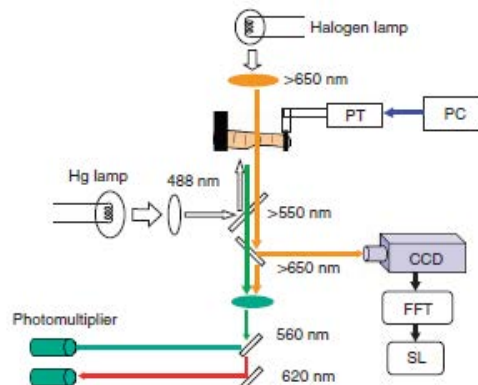


図 3.1.3-1 単一心筋細胞機能測定実験系

独自に開発したカーボンファイバーを応用した単一心筋細胞の張力-長さ制御測定装置に実時間 FFT によるサルコメア長測定系を加えることによって細胞長だけではなく分子レベルでの負荷の指標となるサルコメア長（実時間 F F T）を測定しながら心筋細胞の発生張力を記録することおよび細胞が心室壁の中で行う生理的な収縮を再現することを試みた（図 3.1.3-1）。さらに光電子増倍管（photomultiplier）による2波長蛍光測定系を加えることによって細胞内カルシウム濃度の測定も行い心筋細胞の興奮収縮連関の分子機構と機能との関係を多面的に評価することを目指した。次にこれらの実験系を応用して拡張型心筋症のモデル動物である心筋症ハムスター（T02-strain）から得た単一心室筋細胞の機能を評価し病態形成のメカニズムを考察した。細胞内の微細構造と細胞の弛緩時の特性との関係を明らかにする目的で細胞骨格を中心とした細胞内微細構造を共焦点顕微鏡を用いて観察し3次元構造を再構成した。また薬品による細胞骨格構成要素の選択的な破壊および過形成を誘導しその際の形態変化を観察した。さらにこうした構成要素の変化が細胞の物性に与える変化を細胞力学モデルに適用できる形式で評価するために従来生理学において行われてきた引張り試験のみでなく、押し込み、ずり（せん断）試験を単一細胞レベルで行うための実験系を新たに開発した。

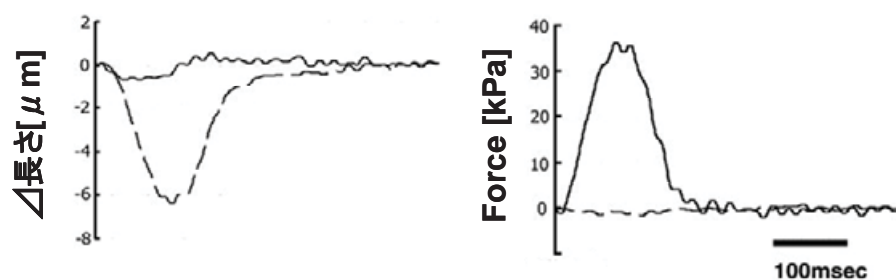


図 3.1.3-2 単一心筋細胞の収縮時の長さ-張力変化

図 3.1.3-2 に単一心筋細胞の長さ、発生張力（左から）を示す。最初の収縮は無負荷（力を発生しない）条件（破線）で2番目の収縮は逆に短縮をせず最大の力を発生する条件（等尺性収縮）（実線）で行ったものである。このような負荷条件の制御を行って単一細胞の機能を評価した研究は当研究グループのみである（Nishimura et al. Am J Physiol 2004）。さらにこの制御特性を活用して心筋細胞が心室壁内で行う生理学的収縮を in vitro で再現した。図 3.1.3-3 左に示すのがシミュレーション（左）によって計算された心室壁の各層における張力-長さループ（Watanabe et al. JSME International Journal Series C, 2004）と実験において記録された単一心室筋細胞の張力-長さループの比較である。実験では中層の細



胞と類似した挙動が再現された。心室壁内の心筋が発生する張力を測定する方法は現在でも存在せずシミュレーションモデルによる推定が唯一の手段であるが今回の実験結果は計算結果の妥当性の有力な検証となる。各種病態におけるシミュレーションと実験の比較に応用していけば病態の解明に大きく貢献できると考えている。この測定系を用いて細胞内の細胞骨格と膜の接着分子の異常 ( $\delta$ -sarcoglycan) が原因で心不全を発症するモデル動物 (T02 ハムスター) の心筋細胞の機能を測定したところ収縮機能の低下は短縮率、短縮速度などの無負荷条件での指標より 大発生張力、仕事量などの力発生に基く指標で顕著であり、細胞内の収縮装置 (サルコメア) から細胞膜への力の伝達の障害が病態発生に重要であること (Nishimura et al. J Mol Cell Cardiol 2005) とともに微細構造の解明としシミュレーションモデルへの導入の意義を示していた。細胞レベルでの力発生能力の評価は世

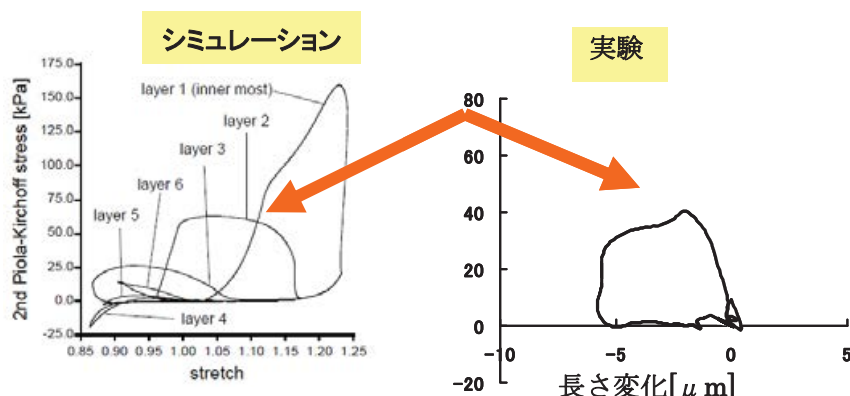


図 3.1.3-3 生理的収縮時の長さ-張力ループ

界初である。またヒトの心不全においては終末像として筋小胞体のカルシウムポンプの機能が低下し細胞内カルシウム濃度および発生張力下降脚の延長が起こることが報告されているが、この動物モデルにおいても同様の事実を確認しておりその後シミュレーションでの病態再現に用いた (図 3.1.3-4)。

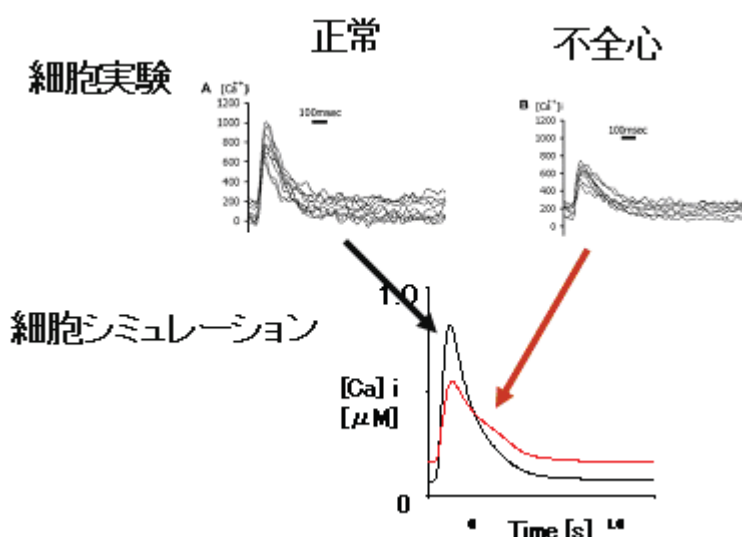


図 3.1.3-4 正常例と不全心における細胞内カルシウム濃度変化

この実験系を細胞の電気現象の検討にも応用した。不整脈研究は心臓シミュレーションの重要な応用分野であるが真に実用的なものとするためには機械-電気帰還現象と呼ばれる現象を定量化し取り込む必要がある。コントロールされた伸展に対する反応を記録する必

要があるため細胞レベルでの実験は限られた報告があるのみであった。細胞の長さを自由にコントロールできるカーボンファイバー実験系の特性を活用し伸展の大きさおよび速度を大きな範囲で変えそれに対する膜電位の応答を電位感受性蛍光色素を用いて記録した。

心筋細胞の膜電位は加えた伸展の大きさに依存した脱分極を起こし(図 3.1.3-5 左)、活動電位発生中に加えた伸展は活動電位を延長した(図 3.1.3-5 右)。このようなタイミングをコントロールした伸展に対する反応は単一細胞レベルでは初めて記録されたものである。また膜電位の変化は伸展速度にも依存していること、伸展の大きさにより活性化されるイオン電流の選択性があることなどを発見した。機械-電気帰還現象のモデルとして提唱されている Oxford 大学グループの数理モデルは極めて単純化されたものであるが今回見出されたイオン選択性、速度依存性を加え修正する必要があると考えられた。これらの結果は2篇の論文として発表した(Nishimura et al. Cardiovasc Res 2006, Nishimura et al. Prog Biophys Mol Biol 2008)。また膜電位測定を含めた微小メカニクス測定系は高く評価され海外を含め広く活用されている (Sugiura et al. Nature Protocols 2006)。

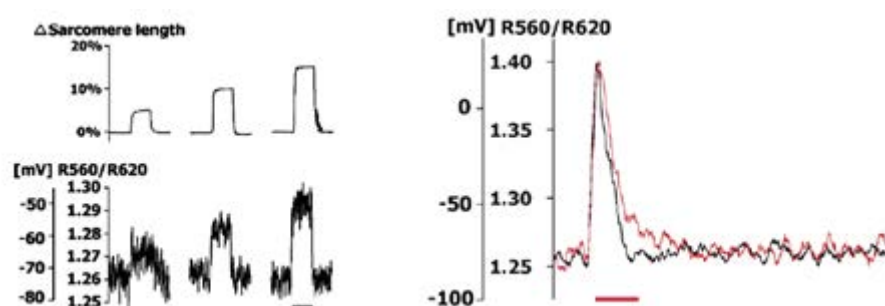


図 3.1.3-5 伸展に対する膜電位の応答

## (ii) 共焦点顕微鏡による細胞微細構造の観察と細胞の物性との関係

図 3.1.3-6 に共焦点顕微鏡による細胞内微細構造観察およびそれらに基づく3次元再構成像を示す。青が筋原線維(アクチン)赤が微小管(チューブリン)緑が核である。規則的なサルコメア構造を持った筋原線維とその間隙を走向する微小管が認められる。この微小管は心不全、心肥大などの病態で増加することが報告されているが、このような変化が機能に与える影響については完全に明らかにされていない。

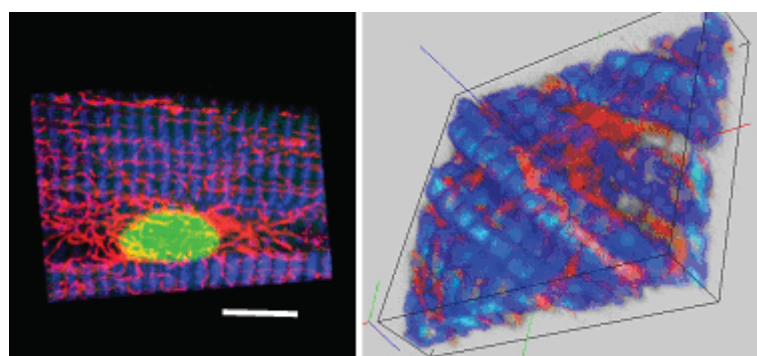


図 3.1.3-6 共焦点顕微鏡による細胞内微細構造の可視化

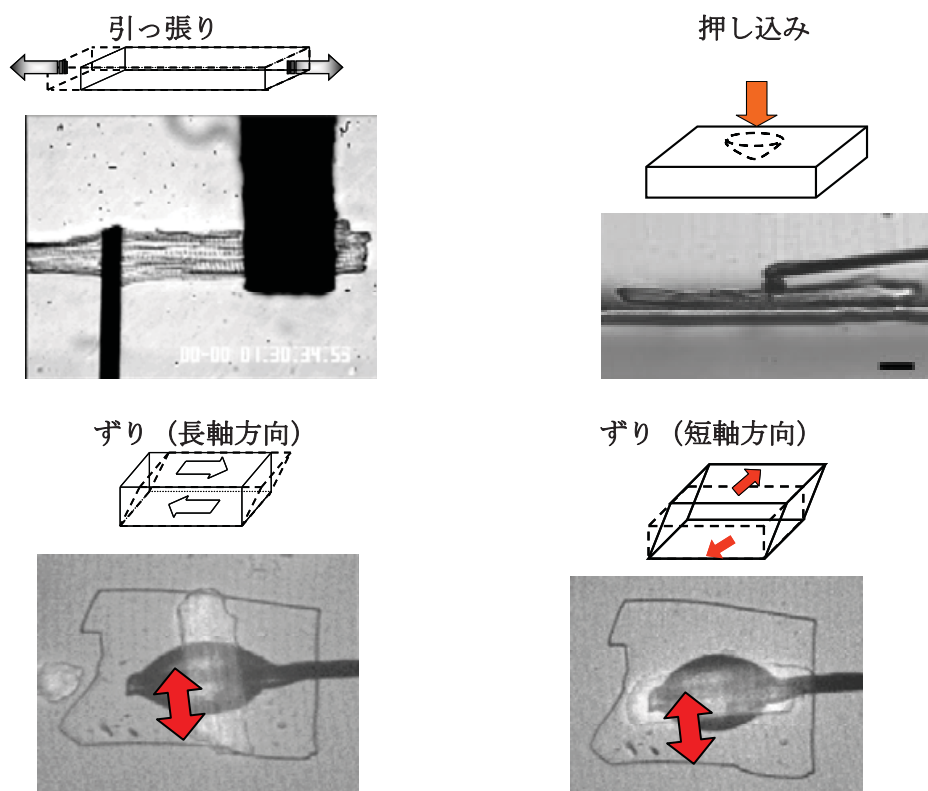


図 3.1.3-7 単一心筋細胞の物性試験

今回図 3.1.3-7 に示す新たな心筋細胞の物性測定系を開発するに当たって正常の物性を測定するのに加え微小管の細胞内での変化がもたらす影響を評価した。同図に示すように単一心筋細胞レベルで引っ張り、押し込み、せん断に対する剛性を測定することに成功した。これは世界初の試みであり細胞モデル作成のための重要な基礎データとなるものである。不全心筋細胞における微小管の増生は長軸方向のせん断剛性にのみ関与していることの発見と合せ論文発表した(Nishimura et al. Circ Res 2006)、掲載された号の Editorials において Oakland 大学グループの有力メンバーである UCSD の A. McCulloch 教授から心機能の予測に利用可能なマルチスケールモデル開発実現に寄与する独創的な仕事であるとのコメントを受けた。

### (iii) 原子間力顕微鏡による細胞の構造と物性評価

細胞内の要素の物性を評価する最初の試みとして心筋細胞から単一の筋原線維を単離しその形状および押し込み剛性を原子間力顕微鏡 (AFM: NanoWizard (JPK Instruments))を用いて評価した。通常の方法で単離を行い細胞接着分子で表面処理したカバーガラス (MAS コート、Matsunami) 上で観察を行った。また心筋収縮の影響を考察するために緩衝液のカルシウム濃度を変えて測定を行った。さらに 固定しない生細胞での細胞骨格観察に応用するため、図 3.1.3-8 に単一筋原線維の蛍光顕微鏡像および AFM 像を示す。Z 帯、A 帯、I 帯までを同定しておりさらにカルシウム濃度の変化に応じて押し込み固さの変化を認めた。細胞レベルでもサルコメアの周期に一致した押込剛性の変化を認めており、クロスブリッジ (分子) レベルの変化に基づく細胞モデルの開発に繋がる知見である。

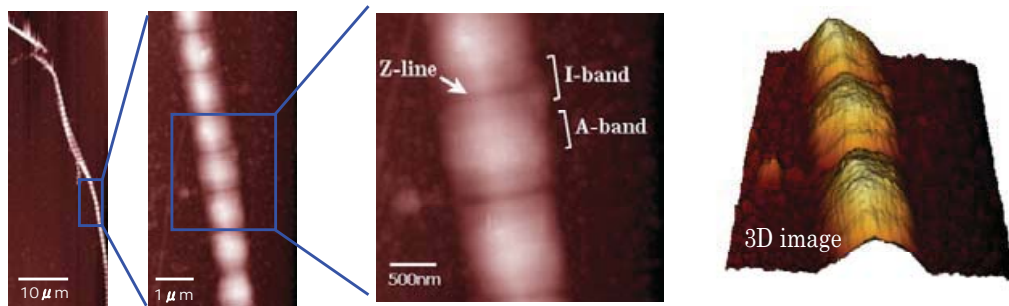


図 3.1.3-8 単一筋原線維の原子間力顕微鏡像

また将来遺伝子治療のシミュレーションを行うことを念頭に adeno-virus vector を用いて Green Fluorescent Protein (GFP) 遺伝子を導入しさらにそれらの細胞の機能測定を行った。その結果細胞全体に均一な GFP の蛍光を観察することができた。また GFP を発現した心筋細胞においては発生張力の低下を認め再び負荷の下で機能を評価することの重要性を支持する結果であった。また外来遺伝子発現のレポーターとして広く用いられる GFP の収縮機能に与える影響を初めて示したものであり論文として発表した(Nishimura et al. Mol Cell Biochem 2006)。

#### (iv) 原子間力顕微鏡(AFM)像と共焦点顕微鏡像の3次元重ね合わせによる細胞構造の解明

AFM と蛍光顕微鏡の同時観察を行い両者の座標を合せることによって精細な細胞の3次元構造再構成を行った。また AFM による押し込み試験を高い空間解像度で行い内部構造との関係を明らかにすることを試みた(図 3.1.3-9)。AFM による細胞表面の観察では2 μm間隔の格子と格子点における陥凹を認めた。一方膜染色による細胞の観察では規則的な3次元格子を形成する t-管系を画像化することができ今回開発した両画像化手法の合成方法によって膜の陥凹が内部の t-管系に連続していることを示した(図 3.1.3-10)。単一の方法での画像は既に報告されているが両者の3次元重ね合わせ画像の記録は初めてである。今後は複数波長の共焦点像との組み合わせによって詳細な構造解析を目指している。また AFM による押し込み試験によってクロスブリッジの形成に伴って細胞が短軸方向にも剛性を増すこと、その際の剛性増加は格子の部分で顕著であることを見出した。細胞骨格の染色に

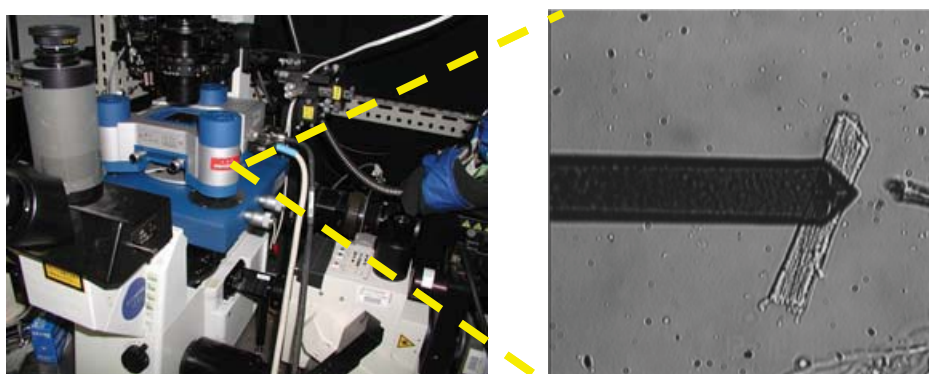


図 3.1.3-9 AFM と共焦点顕微鏡の同時観察システム

よる検討では t-管部分の細胞膜を裏打ちするスペクトリンなどの骨格要素と膜がこの剛性の基となる構造を形成していることが示唆された。これらの情報は細胞モデルに取り入れられ細胞骨格の異常を来たす先天性および後天性心疾病との関連を検討する予定である。現在論文を準備中であるが画像化手法については一部発表した(Nishimura et al. Bioimaging 2007)。さらに細胞内微細構造の変化が興奮収縮連関に及ぼす影響を観察する



ために T-管構造を欠く心房筋細胞および薬剤による処理 (Osmotic shock) によって T-管構造を破壊した心室筋細胞の細胞内カルシウム濃度 (Ca 指示薬) および細胞収縮 (細胞膜染色) を蛍光 2-波長同時測定によって画像記録した (図 3. 1. 3-11)。

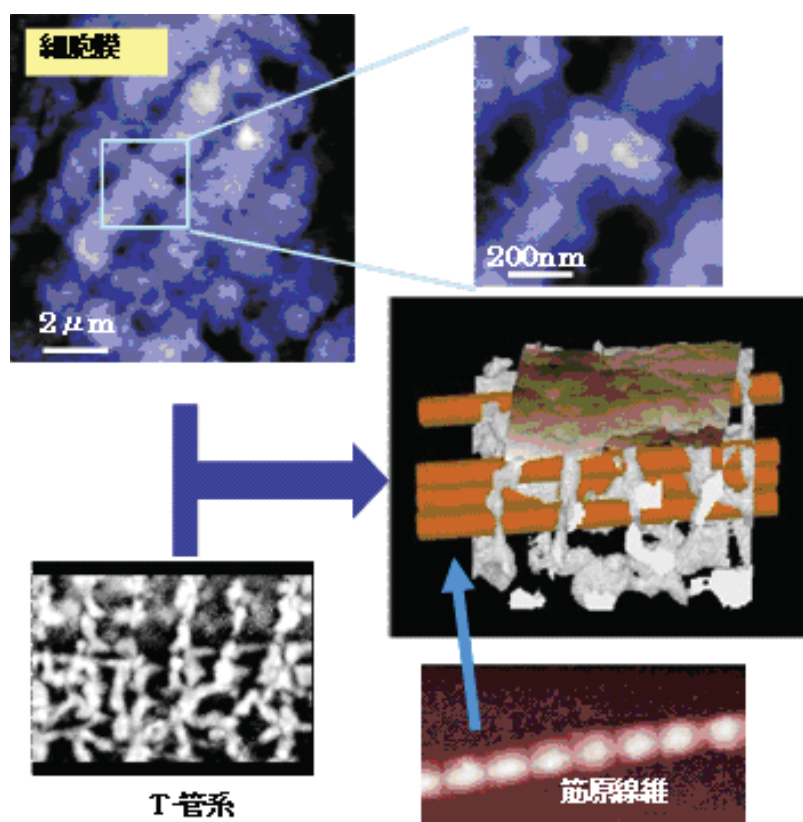


図 3. 1. 3-10 心筋細胞の 3 次元構造再構成

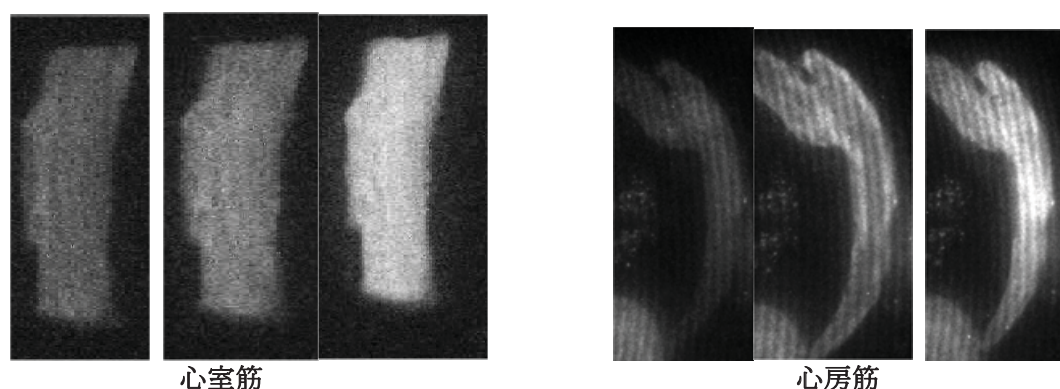


図 3. 1. 3-11 T-管の有無による細胞内カルシウム濃度変化の比較

細胞全体のカルシウム濃度 (白色蛍光) が同時に上昇する心室筋細胞に比べ心房筋においてはカルシウム濃度の上昇が細胞膜直下から開始していることが明らかであった (左図)。薬剤処理は心室筋細胞の T-管系を不均等に破壊したがこれによってカルシウム濃度および収縮の両方が局所的に障害された。このような不均等な T-管構造の変化は心不全などの疾患における心筋細胞で生じることが報告されており、心筋細胞の微細構造と機能との関係を実験的に明らかにしモデル化に反映させていくことの重要性を示している。現在詳細な検討を進めているが結果の一部は学会にて報告した (Fukano et al. 日本循環器学会 2008)。

### (v) 数値心筋細胞の開発

以上に示した検討で用いられた手法は電子顕微鏡の解像度には及ばないが、数値心筋細胞のモデル化に必要な3次元構造を明らかにすることができ、さらに物性情報まで得られるという利点がある。これらの情報と報告されているデータに基づき細胞内構造を取り入れた単一心筋細胞を作成した。数値心筋細胞モデルも心臓モデル同様有限要素法に基づいている。図3.1.3-12に概要を示す。形状は長さ104  $\mu\text{m}$  直径16  $\mu\text{m}$  の円筒で近似した。その中には径1  $\mu\text{m}$  の筋原線維を始めとして細胞骨格、デスミンなどがトラス要素でモデル化されている。サルコメア間隔は2  $\mu\text{m}$  とした。細胞膜はMITCシェル要素で、細胞質は6面体要素でモデル化しており5 $\times$ 10  $\mu\text{m}$  の核も存在する。筋原線維は113本で細胞全体の体積の47%を占めているがこれらの値は文献から得た。有限要素数は、6面体ソリッド要素15168、トラス要素16884、シェル要素5248である。カルシウムハンドリングの記述にはLuo-Rudyモデルを、調節・収縮タンパクの挙動再現にはNegroniモデルを使用した。前述の心臓モデルと異なりこのような機能モデルは微細構造に従い各サルコメアに分布しさらにカルシウムは拡散によって信号を伝えている。そこで筋小胞体、筋原線維などに対応する細胞内の各節点において拡散方程式：

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = \nabla \cdot (D_c \nabla [Ca^{2+}]) + (I_{in} - I_{out}) \quad (3.1.3-1)$$

を別途6面体ソリッド有限要素により解いている。ここで、 $D_c$ ：拡散係数行列、 $I_{in}$ ：節点に流入するカルシウム電流、 $I_{out}$ ：節点から流出するカルシウム電流であり、例えばz帯付近では $I_{in}$ は筋小胞体からのCaイオン放出であり、一方 $I_{out}$ は0である。筋原線維が存在する節点ではこの式によって決まるカルシウム濃度に応じてクロスブリッジが形成され、これによって細胞の収縮が実現される。

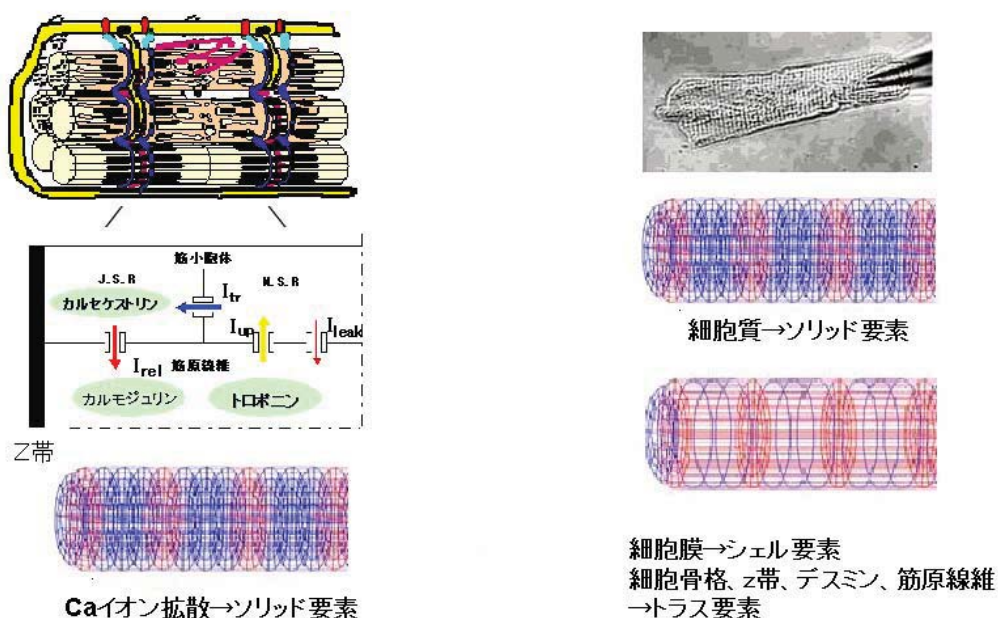


図3.1.3-12 実際の心筋細胞の内部微細構造に従って興奮-収縮連関モデルを配置した数値心筋細胞モデル

以下、図 3.1.3-13、3.1.3-14 では正常および傷害された心筋細胞でのカルシウムハンドリングおよびそれに伴う収縮をシミュレートし検証を行った。いずれも上段にシミュレーション結果を下段には実際の心筋細胞での観察結果を示す。実験には前述と同様にラット心室筋細胞を用い、カルシウム濃度測定にはFluo3を用いた。図 3.1.3-13 は電気刺激により誘発される正常の収縮を示している。すべてのサルコメアにおいて同期したカルシウム放出が起こる結果細胞全体で一様なカルシウム濃度の上昇と収縮が見られる。

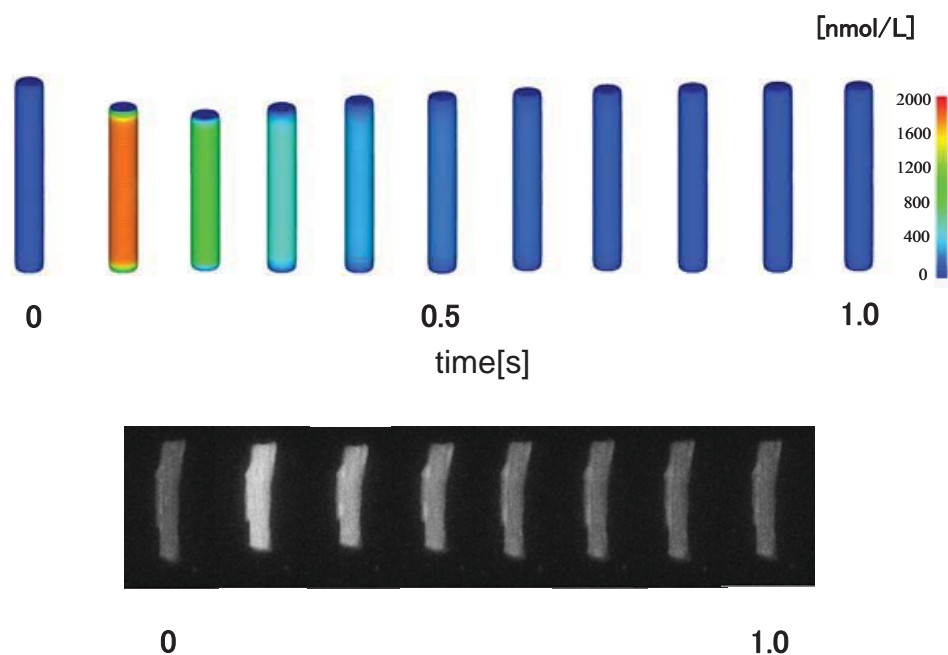


図 3.1.3-13 正常の収縮 上段:シミュレーション 細胞内カルシウム濃度をカラーコードで示す。下段:実験 色の変化はカルシウム指示薬の発光を示す。

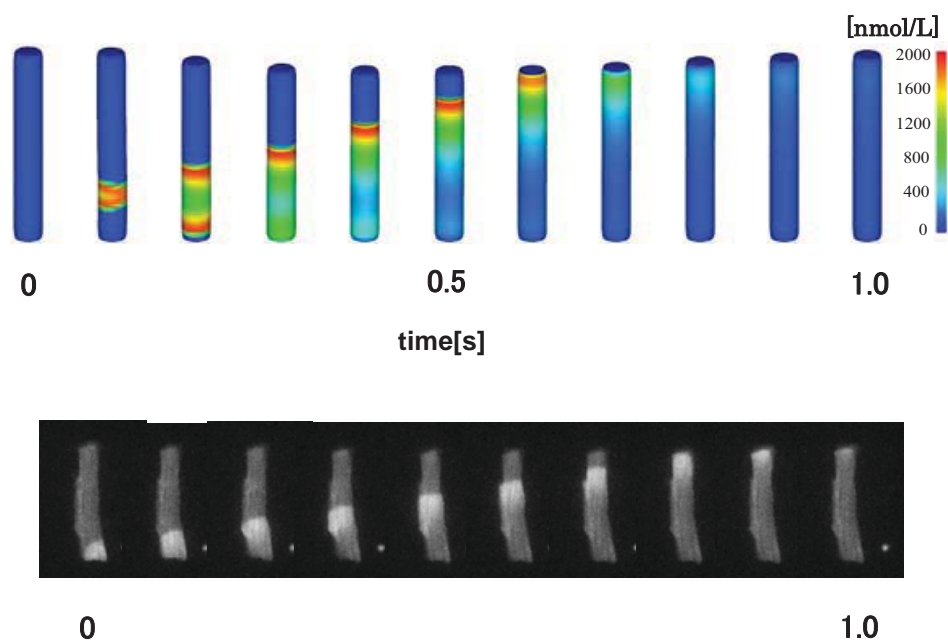


図 3.1.3-14 カルシウムウェーブ 上段:シミュレーション 下段:実験結果

図 3.1.3-14 では傷害された心筋細胞で起こりかつ不整脈発生との関係が注目されているカルシウムウェーブを再現するため細胞の下部にある筋小胞体の一箇所からカルシウム放出を起こした。下段は単離後約半日経過した心筋細胞で観察されたカルシウムウェーブである。図では明瞭でないがカルシウム濃度が上昇している部分でのみ収縮が起こるため正常収縮（図 3.1.3-13）に比べると小さな短縮が長時間持続する。ウェーブの伝播速度は約  $100\mu\text{m}/\text{s}$  であり、また図 3.1.3-15 に示すように SR 内の  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵量の増加に伴い  $\text{Ca}^{2+}$  wave 伝播速度はほぼ線形的に増加し、 $\text{Ca}^{2+}$ -TnC の親和性と伝播速度には負の相関関係がある事を確認した。これらの傾向は実験的に報告されている事実を再現している。

シミュレータの解析例を以下に示す。生体内では、各細胞は近接した細胞と接着しており、拘束された状態にある。そこで、等尺性収縮について解析しその影響について検討する。図に  $\text{Ca}^{2+}$  wave と Sarcomere 収縮の様子を無負荷状態、等尺状態について示す。 $\text{Ca}^{2+}$  wave は両方の状態において滑らかに伝播していく（図 3.1.3-16 A 左、図 3.1.3-B 左）。一方、Sarcomere 収縮波は、拘束条件によって異なる伝播形態を示す。無負荷状態においては滑らかに伝播するのに対し（図 3.1.3-16 A 右）、等尺状態では、Sarcomere 歪の分布は不均一な伝播を示す（図 3.1.3-16 B 右）。この Sarcomere 歪分布の不均一性は  $\text{Ca}^{2+}$  wave 伝播速度にも影響を及ぼす。精密に比較すると、等尺収縮での伝播経路に沿った  $\text{Ca}^{2+}$  wave 伝播速度履歴は、無負荷収縮に比べ不均一である事が分かる（図 3.1.3-17）。細胞シミュレータにより、心筋細胞収縮の影響により  $\text{Ca}^{2+}$  wave 伝播速度が不規則に変化する事が示唆された。

なおこのシミュレーションでは細胞膜を通じてのイオンの出入りは省略し筋小胞体からのカルシウム放出以降の過程をシミュレートしたが、細胞の内部の 3 次元構造まで取り入れた興奮収縮連関についての世界で最初のシミュレーションであり、既に米国生理学会誌に掲載されるに至っている（Okada et al, Am J Physiol, 2004）。生理学の分野においても計算科学に対する期待が高まっている。

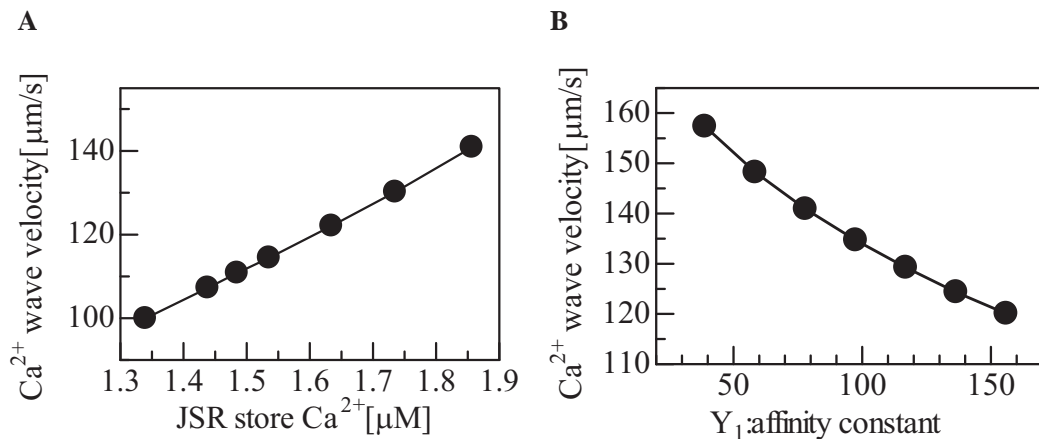


図 3.1.3-15 A. SR 内の  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵量と  $\text{Ca}^{2+}$  wave 伝播速度の関係. B. TnC と  $\text{Ca}^{2+}$  の親和性と  $\text{Ca}^{2+}$  wave 伝播速度の関係



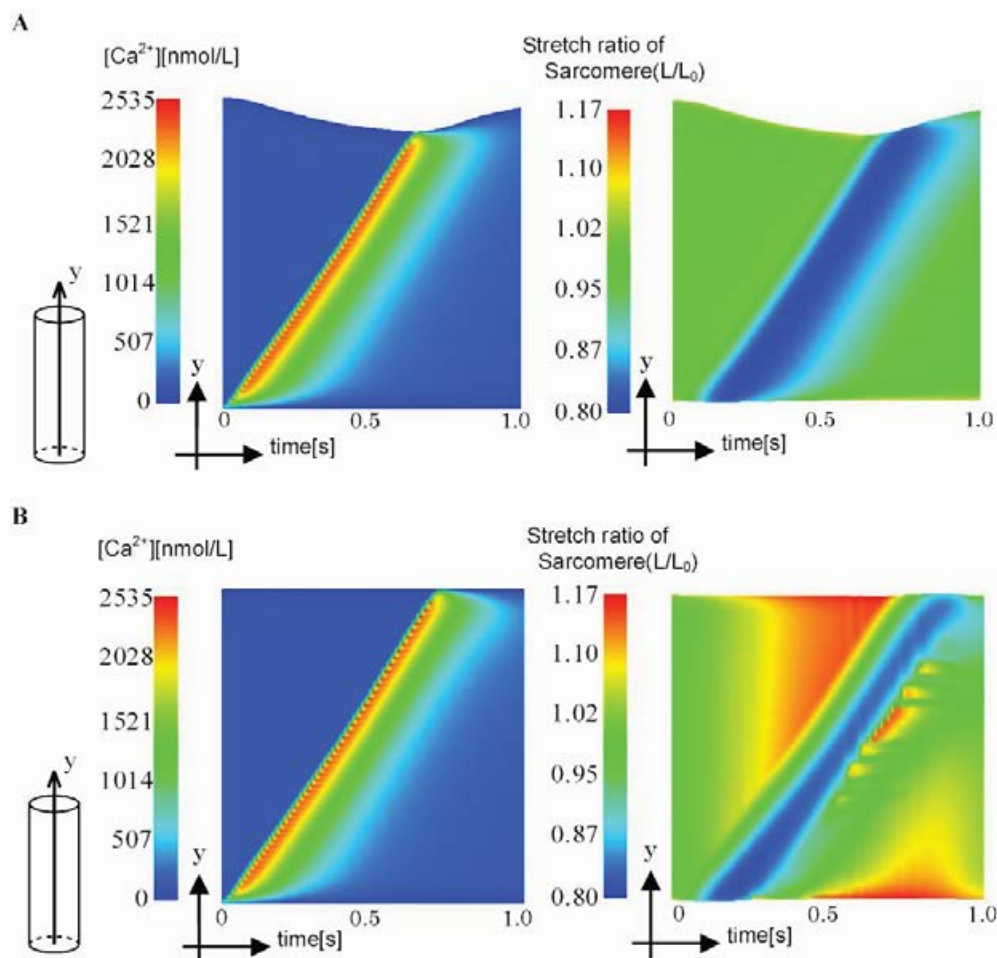


図 3.1.3-16 A. 無負荷収縮での  $\text{Ca}^{2+}$ (左図)と sarcomere 長変化(右図)の時間空間分布の Color coding 表示、B. 等尺性収縮での  $\text{Ca}^{2+}$ (左図)と sarcomere 長変化(右図)の時間空間分布の Color coding 表示

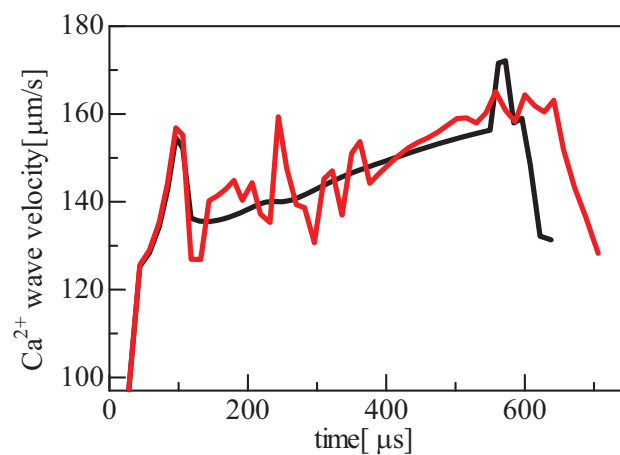


図 3.1.3-17  $\text{Ca}^{2+}$  wave 伝播速度の空間的変動(黒線:無負荷収縮、赤線:等尺性収縮)

### 3.1.4 マルチスケール心臓シミュレータの開発

後に示すように、心筋において細胞は局所的に見れば凡そ規則的に配置している。このような周期的配列は、均質化法 (homogenization method) と呼ばれるマルチスケール解析手法の適用を可能とする。すなわち、一つの有限要素内ではある定義されたマイクロ構造が無数に周期的に配置していると仮定し、その有限要素の力学的特性を数理的に導くことが出来る。これにより心臓⇄数値心筋細胞の架橋、即ちマルチスケール解析を行うことが原理的には可能となる。しかしこの手法はこれまで主に線形問題に対して研究開発が行われてきており、非線形問題においては実行不可能な程に膨大な計算量となるため、現実の問題にはほとんど用いられて来なかった。そこで当研究チームでは種々の検討を重ねた結果「高精度低負荷均質化アルゴリズム」を新たに考案し、精度を確保しつつ大幅に計算量を削減できることを示した。具体的方法については、割愛する。

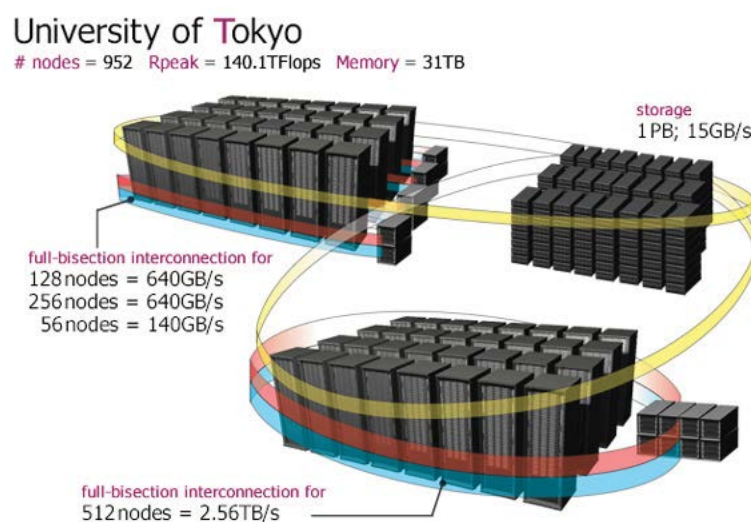


図 3.1.4-1 マルチスケール心臓シミュレータをテストした東京大学情報基盤センター超並列型スーパーコンピュータ HA8000

(<http://www.open-supercomputer.org/html/research2.html> より引用)

次に、東京大学情報基盤センターに新たに導入された、T2K オープンスパコン（東大）を試用する機会を得たので、より細かいメッシュのマイクロモデルによるシミュレーションを実施した。これは「T2K オープンスパコン（東大）HPC 特別プロジェクト」として、一般公開前に公募によって一定時間を占有する機会が与えられたものであり、計算実行等でお世話を頂いた情報基盤センター・中島研吾教授を始めとする関係各位に感謝の意を表す。なお T2K オープンスパコン（東大）の各ノードは HITACHI HA8000-tc/RS425 (2.3GHz Opteron 8356×4, 16cores/node) から構成される。

前節では、高々200～300 コア程度の規模の並列計算機において、数千個のマイクロモデルを取り扱う場合に 1 日程度の計算で解析が終了するよう、マイクロモデルの六面体要素数は1096、自由度は5275とした。また計算効率の良いLU分解を再利用する解法の場合には、1マイクロモデルあたりLU分解因子の3,042,526個の成分を記憶する必要があり、それに必要なメモリ容量は24Mbyte程度であった。しかし医学・生理学上の観点からは心筋細胞をより詳細にモデル化できる細かいメッシュで計算する必要があり、そのためには計算時間の制約のみならず、メモリ容量の観点からもより大規模な並列計算機が必要になる。ここで試したマイクロモデルにおける六面体要素数は5,736、自由度は26,121である。またスカイ

ライン法での LU 分解因子の成分数は 52,946,032 となり 1 ミクロモデルあたり 424Mbyte 程度のメモリ容量が必要となる。したがって、コアあたりのメモリ容量が 2Gbyte の場合には、1 コアに割り当てることができるミクロモデルの数は高々 4 個までとなる。図 3.1.4-2 左にミクロモデル数に等しい 6144 コアを用いた場合の収縮初期(0~50 回目までの時間ステップ)でのミクロモデル計算における主な処理の時間を、図 3.1.4-2 右に計算開始時から 1 周期半程度までの累積計算時間を示す。IBM JS22 による粗いモデルでの結果と比較すると、行列アセンブルに対する求解時間の比率が大幅に増加した。累積計算時間のグラフでは 30 ステップあたりから 160 ステップあたりまでの勾配が少し急になっている部分は、計算負荷が増す収縮期にあたる。ほとんどすべての時間をミクロモデル計算が占めていることが分かる。なお、1 周期半 (1.5 心拍=1.5 秒) のシミュレーションに 15.4 時間かかった。

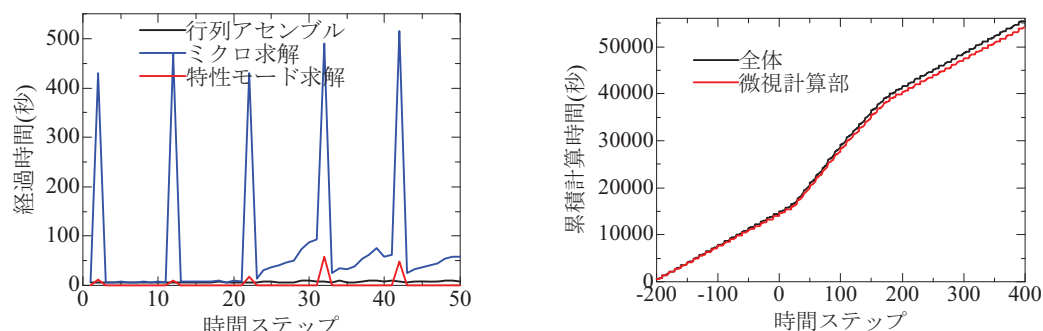


図 3.1.4-2 HA8000(T2K)6144 コアによる収縮初期の各時間ステップにおけるミクロモデル計算時間(左)と 1 周期半の累積計算時間

次に並列化効率について述べる。図 3.1.4-3 左は計算初期における累積時間を比較したものである。ミクロモデル数に等しい数のコアを用いた場合(6144 コア)と T2K 総コアの半分にあたる 4096 コアを用いた場合を比較した。赤線と青線はともに、各ノードにおいてすべてのコア(16 個)を用いた場合であり、黒は T2K の全ノード(512)を用い 1 ノードあたりのコア数を極力減らし 12 個とした場合である。4096 コアの場合は、ミクロモデルを 1 つまたは 2 つ受け持つコアが各ノードに混在し、1 つだけ受け持つコアは、他のコアの処理が終わるまで待つことになる。この待ち時間は無駄であるが、メモリアクセスの負荷が減少する分、2 ユニットを受け持つコアでの処理が速くなると考えられる。また、同じ総コア数でもノードあたりのコア数が少なくなるとかなり計算が速くなっていることがわかる。以上は、マルチコアを採用したシステムが共通して抱えるメモリアクセス競合時の性能劣化に関わる深刻な問題から生じる現象であり、果たしてマルチコアアーキテクチャがスーパーコンピューティングに適しているのかという疑問が生じる。図 3.1.4-3 右は総てのコアが 1 つ(6144 コア)、2 つ(3072 コア)、3 つ(2048 コア)、4 つ(1536 コア)のミクロモデルを均等に担当する場合の並列化性能を示したものである。1536 コアを基準にしたスピードアップで見ると、6144 コアの場合も 90%近い性能が得られていることが分かる。ミクロモデルの自由度が大きくなれば 6144 コアでも更に高い性能が期待できる。

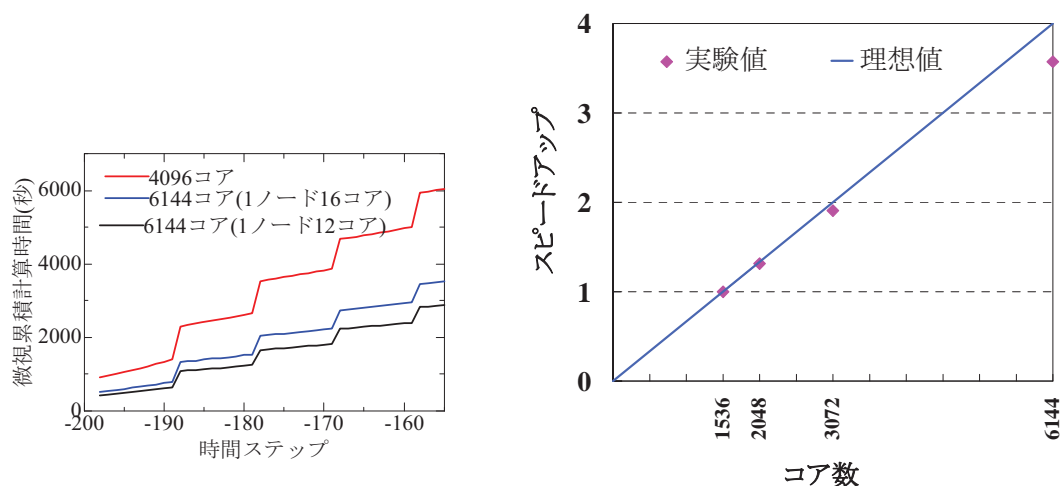


図 3. 1. 4-3 HA8000 (T2K) における性能

最後に、T2K による計算結果を図 3. 1. 4-4、3. 1. 4-5 に示す。図 3. 1. 4-4 には両心室の圧、流量の関係を 1 心拍分示すが、これらは定性的、定量的に正常な心臓を再現している。図 3. 1. 4-5 には収縮期をはさんだ幾つかの時刻における心室の変形と血液の流速ベクトル、および対応する時刻での心内膜側のある一つのマイクロモデル（細胞）の様子を可視化したものである。細胞の色は筋原線維の収縮力を表す。心筋細胞の生体内での (*in vivo*) 実験的計測は当然ながら困難であり、シミュレーションによってのみ知ることが出来ると言っても過言ではない。また細胞内部の諸状態も、細胞モデルを精密化すればより詳しく定量的に分析が可能となる。医学的応用の一例を 3. 2. 2 節（医療・創薬への応用）で示す。

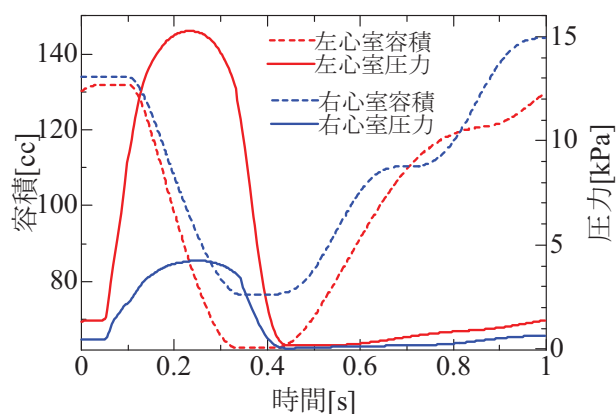


図 3. 1. 4-4 HA8000 (T2K) 6144 コアによるマルチスケールシミュレーションにより得られた両心室の圧・容積時刻歴



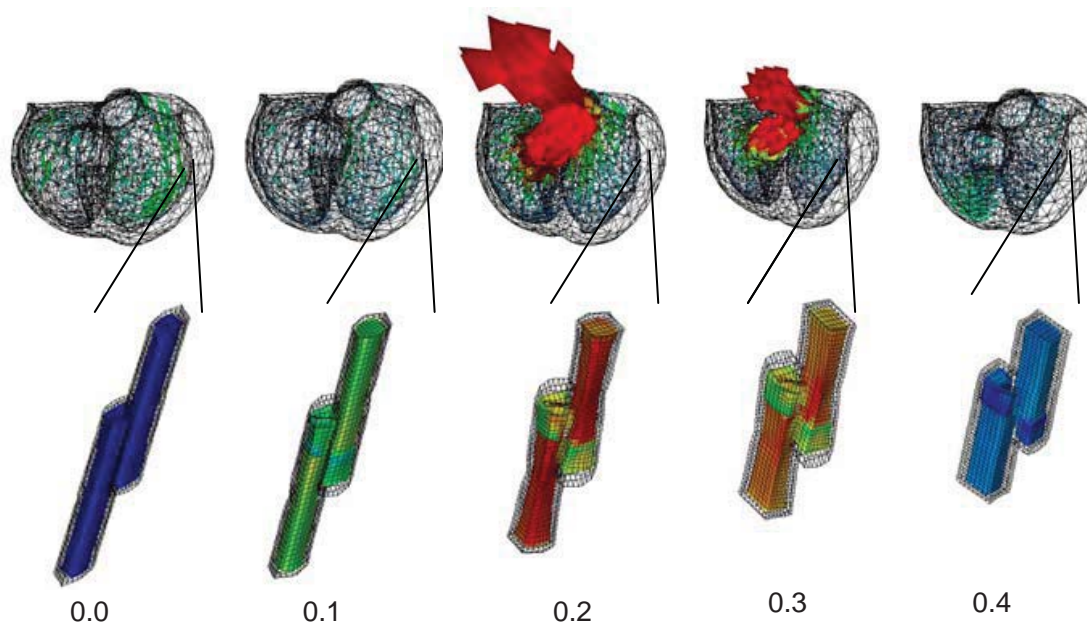


図 3.1.4-5 HA8000 (T2K) 6144 コアによるマルチスケールシミュレーションにより得られた両心室の収縮と血液の拍出、ならびに心内膜側細胞の様子 (数値の単位は s.)

## (2) 研究成果の今後期待される効果

CREST の 5 年間で集中的に開発を進めることが出来た心臓シミュレータは、各種の検証を経て、ほぼ実用レベルに到達している。次節で詳細を報告するように、植え込み型除細動装置 (ICD) の開発ではシミュレーションによって世界市場を独占する欧米の製品を大幅に上回る電極の設計に成功し、その性能はイヌを使った実験で検証された。今後の各種医療機器の開発への貢献が期待されている。心臓外科領域においては術前シミュレーション、内科的治療については合理的診断と最適な処方にシミュレータを活用することが可能な段階に到達している。創薬については、イオンチャンネルレベルでの既存の薬物の評価や新たな抗不整脈薬の開発などに応用可能である。さらに細胞内各種タンパク分子の意味を明らかにしゲノム情報や分子生物学の知見を活かすことの出来るマルチスケールシミュレーションプログラムも完成した。IBM JS22 (Power6 ブレードサーバ) 上で自由度を削減した細胞-心臓モデルによる解析の一例を示した。また別途、東京大学情報基盤センターに新たに導入されたスーパーコンピュータ HA8000 (T2K) において 6144 コアを用いたプログラムテストを行う機会を得た。その結果、予想通りの高い性能を示し、本シミュレータが超並列計算の実用に耐えることを実証した。現在、網羅的実験解析技術によって種々の条件下での細胞内のタンパク発現レベルの変化を容易に調べることが可能となっており、これらの知見を高度医療や創薬などに活かすために、今後は精密な細胞モデルに基づく短時間でのマルチスケールシミュレーションを現実のものとする必要がある。このため当プロジェクトは JST 産学協同シーズイノベーション化事業・育成ステージに引き継がれ、富士通株式会社と共に、数万コア以上の並列計算に向けてマルチスケール心臓シミュレータ実用化のための準備が進められている。本研究で開発した諸理論とプログラム並びにその超並列計算機への実装と実行結果の分析は、計算科学と計算機科学の発展に資するものになると考えられる。また本研究アプローチの骨格を抽出すれば、今後将来我が国で必要とされる汎用生体シミュレータのプラットフォームを構成することができると考えられる。

## 3.2 医学生理学的側面からの心臓シミュレータの開発とその検証・評価・医学応用、医療・創薬への応用(国立循環器病センターグループ)

### (1) 研究実施内容及び成果

以下では各種の研究項目を、3.2.1 医学生理学的側面からの心臓シミュレータの開発とその検証・評価・医学応用、3.2.2 医療・創薬への応用に大別して報告する。

#### 3.2.1 医学生理学的側面からの心臓シミュレータの開発とその検証・評価・医学応用

各階層における個々の生体現象に関してはこれまでに多くの数理モデルが提唱されているが、全階層を整合性を持って繋いだ心臓シミュレータ構築のためには、過去に提唱されてきた多数の数理モデルの取捨選択や修正、および新しいモデル化を行う必要がある。国立循環器病センターグループは経験と実績を有する 3 名の医学者から構成され、心臓シミュレータに用いる各階層のモデルおよびその接続について妥当性を詳細に検討した。また、心臓シミュレータの高度化のための心筋組織片レベルならびに心臓シミュレータに接続する前負荷モデルの基礎的研究を行った。さらに動物実験および臨床データによるシミュレータの検証を行った。以下では、(i) 心筋マクロモデルの高度化、(ii) 包括的循環系モデルの開発、(iii) イヌ心臓モデルによるシミュレータの検証、(iv) ヒト心臓シミュレータの検証 の各項目について報告する。

##### (i) 心筋マクロモデルの高度化

心臓の活動は、電気的興奮を引き金として機械的収縮が発生する一方で、機械的活動が電気的活動を修飾する双方向の現象である。心筋の機械的伸展によって心筋の活動電位が変化することも現象としては古くから知られており、機械－電気帰還現象 (mechano-electric feedback; MEF) と呼ばれている。MEF は、心筋梗塞後の心不全患者における心室性不整脈、大動脈弁狭窄症や僧帽弁逸脱症などの病態における心室性不整脈、野球や空手などのスポーツ中の胸部打撲による突然死の発生と密接な関係があり、医学的・生理学的に信頼性の高い心臓シミュレータを構築するためには MEF を導入した心筋モデルの確立が不可欠である。本研究では、これまでに開発してきた心筋の電気および興奮－収縮連関モデルに stretch activated channels (SAC) を導入し、MEF を再現可能な新たな心筋モデルを開発した。本モデルによる機械的刺激に対する心筋電気活動の応答は、動物実験の結果とよく一致した。また、開発したモデルを用いたシミュレーションおよび動物実験によって機械的刺激による致死性不整脈の発生機序について検討を行い、新たな知見を得た。

##### ① 電気機械統合心筋モデルの開発

心筋におけるイオンチャンネルを介した電気興奮現象・興奮収縮連関・心筋の機械現象・機械電気帰還現象を統合できるモデルを確立するため、各現象に関するモデルを網羅的に文献調査するとともに、各現象に関する実験データを独自の実験および文献調査によって取得した。実験データと矛盾しない範囲で各現象のモデルを選択・修正し、各モデルを結合することにより、統合的心筋モデルを開発した。心筋細胞の活動電位モデルは、Luo-Rudy (LRd) モデルまたはその改良モデルを使用した。心筋組織における興奮伝播にはモノドメインモデルを使用した。MEF を再現するために、これに Kohl らの SAC モデルを組み込んだ。この SAC モデルでは SAC のコンダクタンスが心筋の歪の関数になっている。また、この SAC モデルでは反転電位が -10mV になるようにコンダクタンスを設定した。この SAC モデルを活動電位モデルに組み合わせることで、心筋の伸展長から細胞内への流入電流量を計算し、膜電位変化をシミュレートすることが可能になる。細胞内カルシウム濃度をクロスブリッジの形成及び収縮力の発生へと結び付けるためには、Negroni と Lascano らの興奮収縮連関モデルを使用した。心筋組織は微圧縮異方性超弾性体 (弾性ポテンシャル関数  $W$  は Humphrey

らによって提唱された形を用いた) として扱った。ここで  $W$  を興奮収縮連関モデルから得られる収縮力の関数として定めることにより、細胞レベルでの収縮力を組織の変形に反映させた (図 3. 2. 1-1)。

本モデルによる心筋の電気機械統合シミュレータでは、電気現象に機械現象を反映させるために両者に同じtime step、mesh size を用いて解析を行っている。この場合、電気現象は短い尺度の現象であることから、陰解法で計算を行うと計算量が膨大になる。

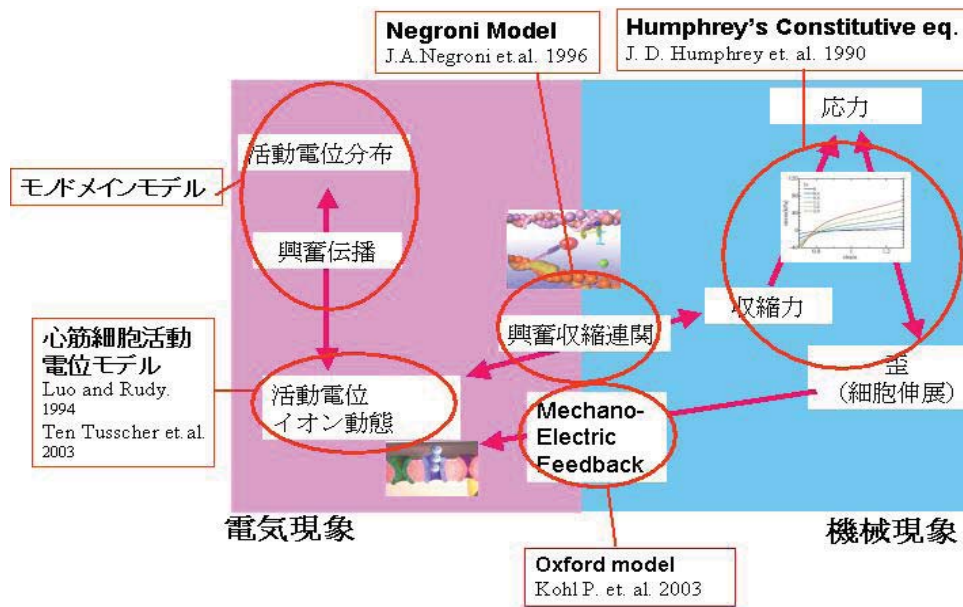


図3. 2. 1-1電気機械統合心筋モデル

しかしながら、心筋のモデルとなる微圧縮超弾性体を陽解法で解いた例は国内外にみあたらない。そこで、通常は流体解析で用いられる分離型有限要素法を応用し、これに収束性を考慮した工夫を加えて新しい陽的解析手法を開発して解析を行った。

本モデルを用いて、単純な伸展刺激に対する組織の電気生理学的応答 (膜電位変化、興奮伝導速度の変化、期外興奮の誘発等) をシミュレーションした結果、過去に報告されている実験データを定量性を持って再現することが可能であった (図 3. 2. 1-2)。

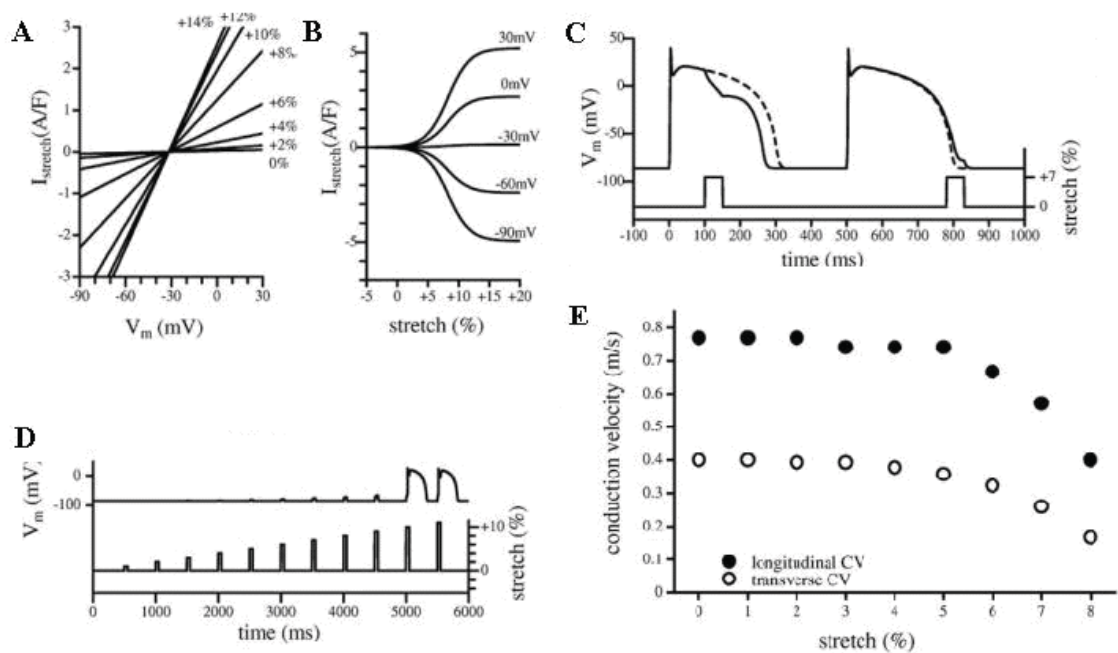


図 3.2.1-2 A: stretch activated channels (SAC) 電流の膜電位依存性 B: SAC 電流の伸展強度依存性 C: 伸展刺激に対する活動電位の応答 D: 伸展パルス刺激による期外興奮の誘発 E: 伸展刺激の興奮伝導速度に対する影響

## ② 機械刺激による心室細動発生の機序の検討

MEF とそれに起因する不整脈の機序解明のため、さまざまな動物種での臓器レベルでの実験が試みられてきた。一方、細胞レベルにおいても機械的刺激によって膜電位がどのように変化するのかについて詳細に研究が行われている。しかしながら、それら細胞レベルの電気生理学的応答と臓器レベルの不整脈の間の理解には已然として大きな溝がある。これは、電気および機械現象の連成した病態ではマルチスケールでの実験的計測も数値計算による解析も困難なことによっている。本研究では、不整脈の発生に MEF の直接的関与が示唆される胸部打撲による突然死（心臓震盪）を対象として、開発した心臓シミュレータおよび独自の光学的膜電位マッピング法を用いて、その発生機序の解析を行った。

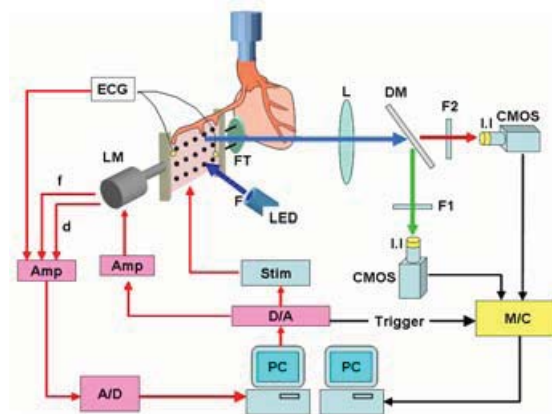


図 3.2.1-3 2 波長光学的膜電位マッピング装置 (CMOS: CMOS センサ、DM: ダイクロイックミラー、F1・F2: 光学フィルタ、I. I.: イメージインテンシファイア、L: 光学レンズ、LED: LED 光源)



ウサギの右室自由壁動脈灌流標本を作成し、リニアモータを用いて伸展刺激を加え、心表面の光学的膜電位マッピングを行った。これまでの光学的膜電位マッピングの方法では動きのある標本での計測は不可能であったが、2波長の蛍光強度比を計測し、マーカーを用いて標本変形を補正することにより、伸展刺激中の膜電位計測が可能な装置を開発し、計測に用いた（図 3.2.1-3）。また、心筋標本の形状をレーザー変位測定器により計測した。伸展により誘発される期外興奮と局所歪・組織形状関係を検討するとともに、伸展刺激の強度とタイミングを変え不整脈の発生を観察した。計測した心筋組織の形状をもとに心筋モデルを作成し、伸展により誘発される不整脈の特徴やその機序をより詳細に検討した。

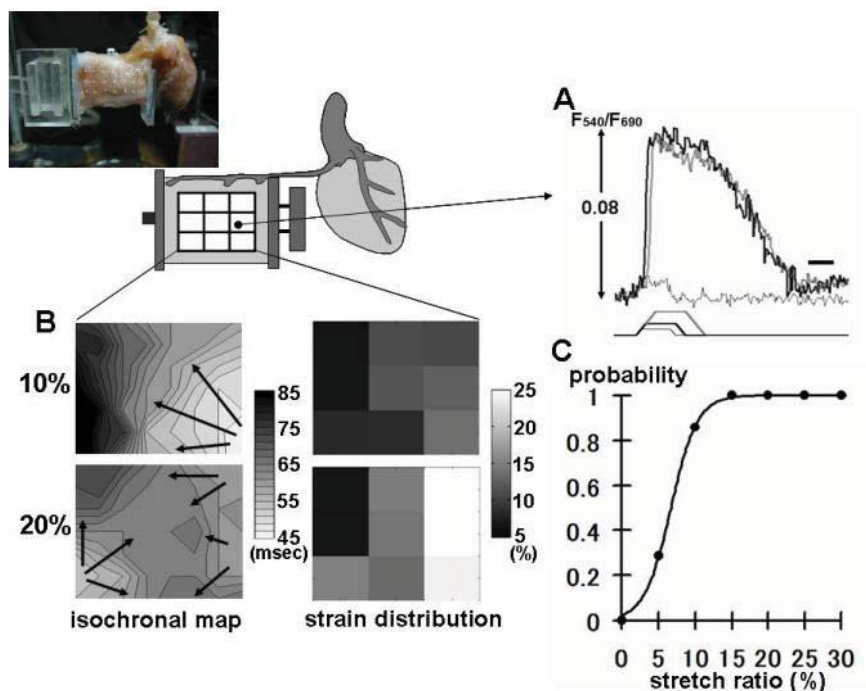


図 3.2.1-4 ウサギ右室自由壁動脈灌流標本。A: 伸展刺激による膜電位変化。B: 伸展刺激による歪分布（右）と興奮発生・伝播（左）の関係。C: 伸展強度と興奮発生確率の関係

小さな一軸方向伸展(5%)を加えた際には、心筋組織は僅かに脱分極するだけで、活動電位は発生しなかった（図 3.2.1-4A）。中等度の伸展(10~15%)によって局所からの興奮誘発が観察されたが（図 3.2.1-4A、B）、大きな伸展 ( $\geq 20\%$ )では組織の複数個所あるいは広域からの興奮誘発が観察され（図 3.2.1-4B）、伸展強度により興奮発生パターンは異なった。標本の興奮発生確率(全組織の少なくとも一部で興奮が生じる確率)は伸展率に依存して増加し、伸展率が 5~10%の間に急激な興奮確率の上昇が見られた（図 3.2.1-4C）。この伸展誘発性の興奮は SACs の阻害薬である gadolinium 投与によって抑制されたことから、伸展誘発性の興奮は SAC に依存していると考えられた。また、興奮は大きな歪箇所から誘発される傾向にあり（図 3.2.1-4B、上段: 下右領域 14%歪、下段: 下左領域 14%、上右 2 領域 23%・24%歪）、組織標本の各領域における局所歪と局所の興奮発生確率との間には、正の相関関係が見られた。さらに、組織形状（心室壁の厚み）と局所の歪の間には負の相関が見られた。数理組織モデルにおいても、実験と同様の伸展刺激を行った場合、心室壁厚の薄い部位で大きな歪が発生し、そこから興奮が発生した。

伸展刺激による興奮の誘発がどのようにして致死性不整脈（スパイラル・リエントリ）に進展するかを明らかにするため、心臓震盪を模擬して、電気刺激によるペーシングの後に種々の連結期と強度で伸展刺激を加えた。実験的には伸展刺激によってスパイラル・リエントリを誘発することは困難であった。シミュレーションでは、小さな伸展刺激（5%）で

はタイミングによらず興奮は誘発されなかったのに対し、中程度の伸展刺激（10%）を特定のタイミングで加えることによって下右部の厚みの薄い局所から興奮が誘発され（250msec時）、スパイラル・リエントリに発展した（図 3.2.1-5 A）。さらに大きな伸展刺激（20%）では、広範な領域で興奮が発生し（250 msec）、スパイラル・リエントリに発展せずに消失した（図 3.2.1-5 B）。連結期と伸展強度を網羅的に変えてスパイラル・リエントリ誘発の有無を検討したところ（図 3.2.1-5C）、大きな伸展刺激ではなく、むしろ中程度の伸展刺激を再分極相の適切なタイミングで加えた際に不均一な興奮が発生し、致死的不整脈が誘発されることが示唆された。また、致死性不整脈を誘発する伸展刺激強度は非常に限られた範囲の強度であることが示唆された。

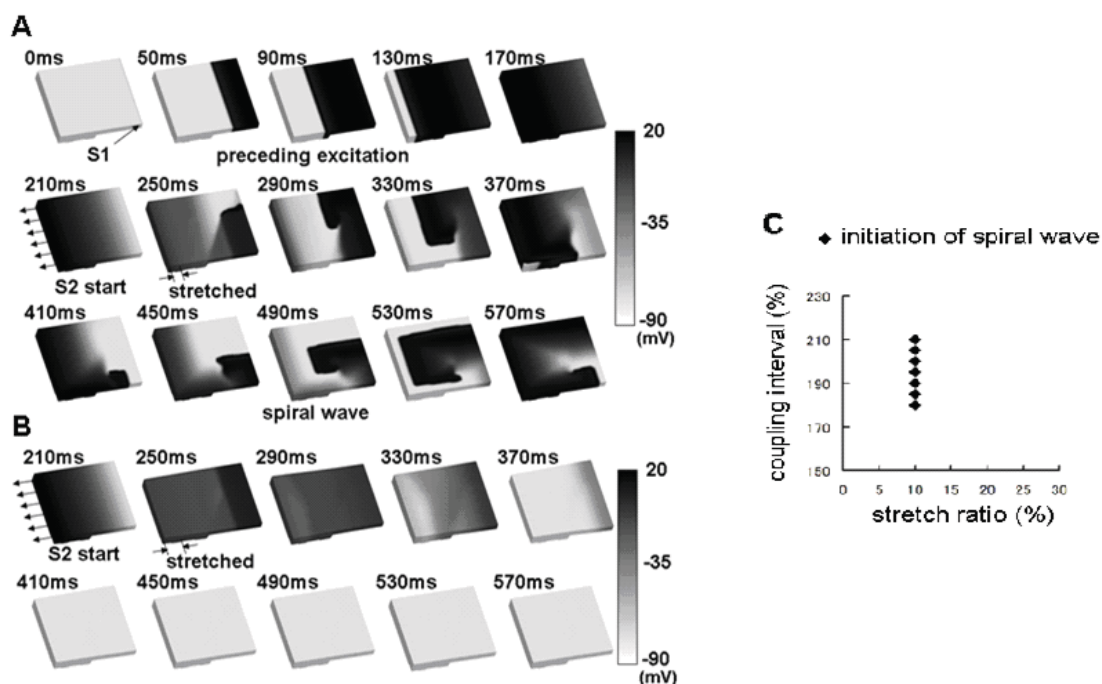


図 3.2.1-5 伸展刺激によるスパイラル・ウェーブの誘発（シミュレーション）。A: 中程度伸展刺激により誘発された、スパイラル・ウェーブ。B: 強い伸展刺激による標本全体の興奮。C: スパイラル・ウェーブが誘発される伸展強度と連結期の関係

### ③ 機械的負荷が心室細動（VF）の挙動に及ぼす影響の検討

心不全心などの心室内圧が上昇した病態では、心室細動中の興奮波が複雑化し、除細動閾値の上昇などにつながっていることが実験的に示されている。しかしながら、その機序については不明である。電気機械統合心筋モデルを用いたシミュレーションにより、心室内圧の上昇が心室細動の挙動に及ぼす影響を検討した。左心室は球核状であり、VF 中も面内に等方に歪が発生して球核形状を保つと仮定し、左室中層の心筋を対象として解析を行った。心筋の微圧縮性を考慮し、実験的に得られた無負荷無興奮状態及び VF 中の心筋体積と左室容積から幾何的に計算すると、左室中層は VF 中には約+6.0%伸展しており、この層では厚さは約 11%収縮していることが求められる。心筋が十分に厚みを持っていることから、厚み方向の変位はこの厚さで固定して計算を行い、心内圧は等価な面内方向応力を計算して与えた。心筋にかかる応力としては、心内圧の他に周囲の心筋の収縮力も考えられる。この値は VF 中の心内圧（8mmHg 程度）で面内の歪が 6%になるように調整することで与えた。このような条件で 75mm×75mm×0.2mm のシート状心筋組織における心室細動波（スパイラル・ウェーブ）の解析を行った。

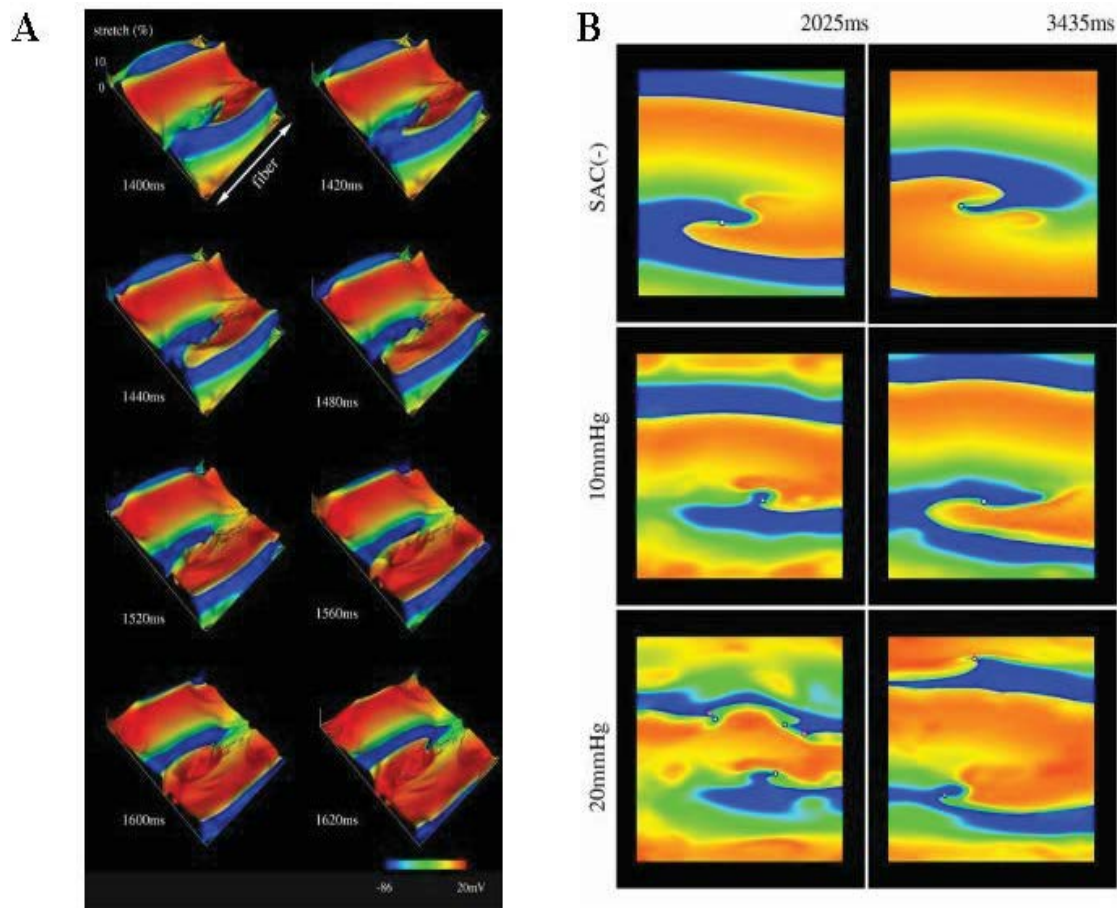


図 3.2.1-6 A:心室細動中のスパイラル・ウェーブの膜電位分布(青色:-86mV~赤色:20mV)と心筋の歪(Z軸)。B:心室内圧の上昇によるスパイラルウェーブの分裂

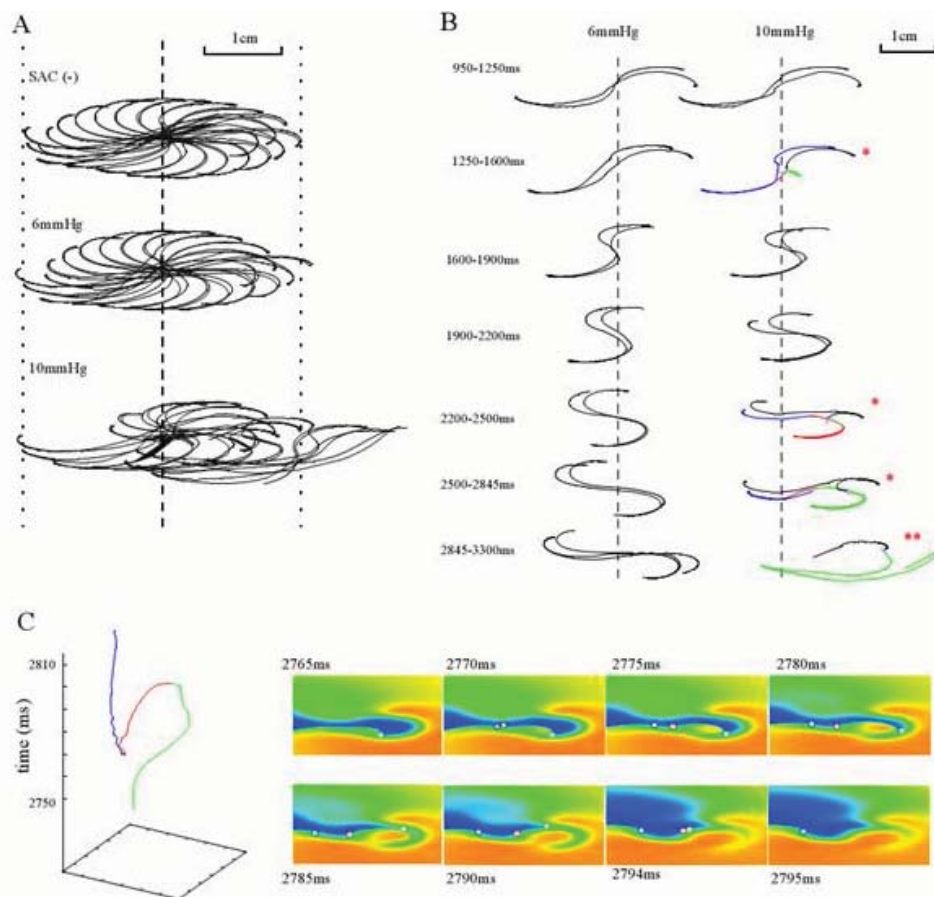


図 3.2.1-7 A:心室内圧の上昇に伴うスパイラル・ウェーブの tip 軌跡の変化 B:心室内圧の上昇に伴う分裂と tip 軌跡の変化 C:分裂と衝突による tip 軌跡の変化と膜電位分布

心室細動中のスパイラル・ウェーブの中心付近の歪は複雑に分布し、伸展されている部位と収縮している部位が近接して存在した。心室内圧の上昇によりスパイラル・ウェーブのミランダリングと分裂が起こり、心室細動波は複雑化した。これは、ウサギ心室で心室細動中に心内圧を上昇させた過去の実験報告とよく一致した（図 3.2.1-6）。

心室内圧上昇に伴うスパイラル・ウェーブの挙動、活動電位およびイオンチャンネル電流の変化を詳細に検討した。心室内圧の上によりスパイラル・ウェーブ中心付近で興奮波前面が伸展されると、内向き Na 電流の減少によって活動電位立ち上がり速度が減少し、L 型 Ca 電流の増加により活動電位持続時間が延長した。これにより、スパイラル・ウェーブの tip 軌跡が複雑化するとともに、活動電位の延長した興奮後面に興奮前面が衝突することによって、スパイラル・ウェーブが分裂することが示唆された（図 3.2.1-7）。

## (ii) 包括的循環系モデルの開発

心臓からの血液拍出をシミュレートするためには、心臓に適切な前負荷および後負荷モデルを接続する必要がある。これまでに後負荷に関する体系は確立しているが、前負荷は体系化されていない。本研究では、病態のモデル化に重要ではあるが体系化されていない前負荷のマクロなモデル化を行い、精度を動物実験で確認した。既に知られたガイトンの前負荷モデルでは、選択的な左心不全における体循環系・肺循環系間の血液移動を扱うことができず、肺鬱血を規定する左心房圧を明示的に表すことができなかった。



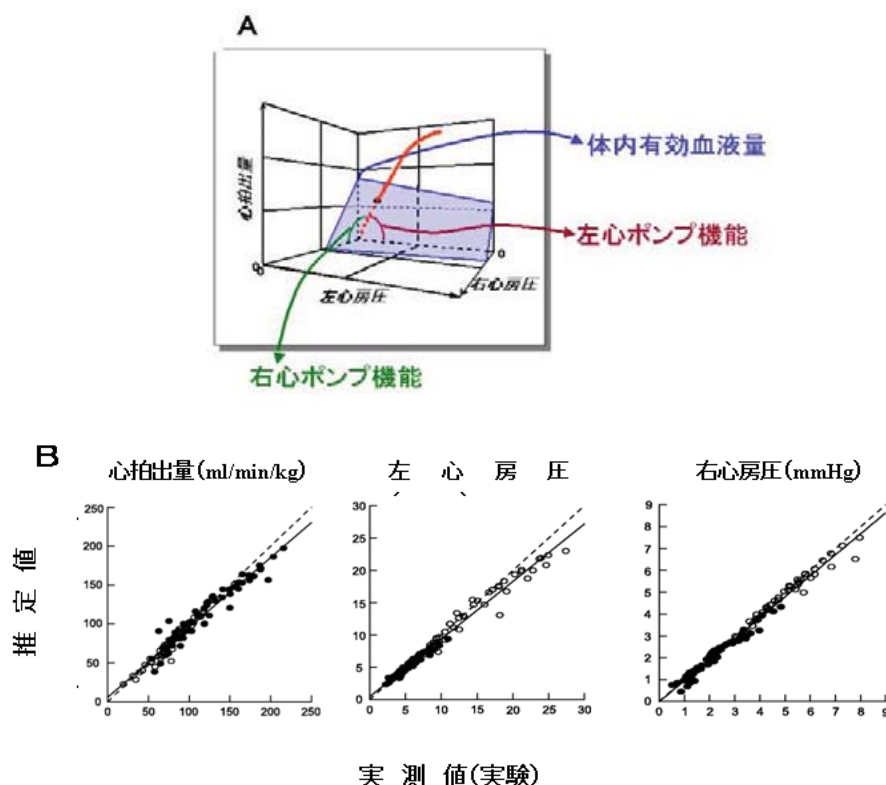


図 3.2.1-8 A : 包括的循環系モデル。B : 輸血および脱血時の血行動態のシミュレーション。

そこで、全身循環系を左心および右心のポンプ機能曲線、静脈還流平面（全身有効血液量の指標）で記載する新しい包括的な循環系モデルを開発した（図 3.2.1-8A）。理論解析を行い、一定の全身有効血液量（前負荷）では心拍出量、左房圧、右房圧の関係が3次元内の一平面（静脈還流平面）となり、輸血や脱血により平行移動することを明らかにした。イヌによる動物実験では、静脈還流平面は血液量の増減により平行に移動し、個体間でも平面の傾きの差は少なかった。静脈還流平面と心臓シミュレータが示す左右の心ポンプ機能によって、輸血や脱血時の血行動態の変化をシミュレートすることが可能となった（図 3.2.1-8B）。

### (iii) イヌ心臓モデルによるシミュレータの検証

医療・創薬に応用可能なシミュレータを開発するためには、シミュレーション結果と実際の生体現象を比較検討することが不可欠である。ヒト心臓シミュレータの開発のためには、ヒトで得られた生体データとの比較が必要であるが、臨床で得られるヒトの生体データは限られたものであり、シミュレーション結果との詳細な比較検討を行うに不十分である。開発したシミュレータの十分な検証を行うため、本研究では、イヌ心臓モデルを作成し、イヌ実験データとの比較を行った。このため、イヌ心臓モデルの作成に必要な基礎データを収集するとともに、細胞、組織、臓器の各階層において機械現象・電気現象の実験データを取得し、シミュレーション結果と詳細に比較検討した。

#### ① イヌ心臓モデル作成のための基礎形状データの取得

イヌの心臓シミュレータの開発に必要な心臓および胸部臓器の形状データをMRIにより取得した。心停止させた成犬において胸部MRIを撮影した（図 3.2.1-9A）。心臓の形状データについては、心臓の組織標本写真を撮影してMRI画像とともに形状データ作成に使用した（図 3.2.1-9B）。

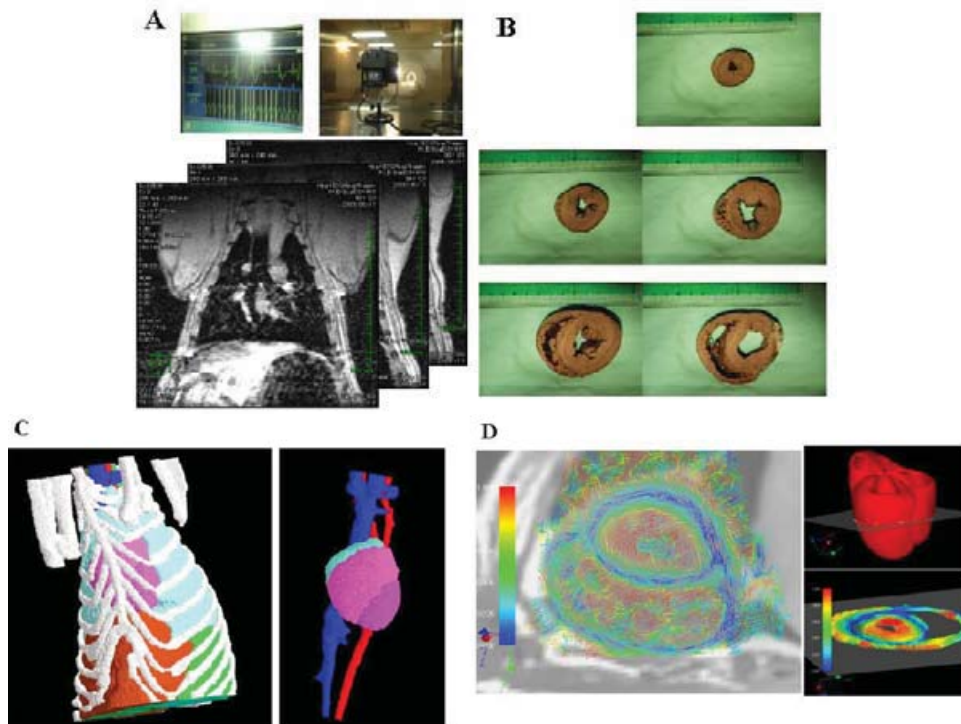


図 3.2.1-9 イヌ胸部形状データの取得。A:呼吸同期により撮影した MRI 画像。B:イヌ心臓標本（短軸断面）。C:MRI 画像をもとに作成したイヌ胸部モデル（左）、心臓血管モデル。D:拡散テンソル MRI により計測した心筋線維の走向。

撮影した MRI 画像から各臓器を分類してセグメンテーションを行った。セグメンテーションを行った全データから各臓器の 3 次元モデルを作成した（図 3.2.1-9C）。また、心臓については、心筋の異方性をモデルに組み込むため、拡張末期で心停止させた心臓から拡散テンソル MRI 画像を取得し、心臓モデルに心筋線維の走行を組み込んだ（図 3.2.1-9D）。拡散テンソル法によって計測された心筋の線維方向は、左室心筋中層で短軸断円周方向にほぼ一致し、心内膜層から心外膜層にかけて計測された心筋線維方向は、過去の報告と一致していた。

さらに、複数頭のイヌにおいて MRI の撮影を行って個体間で大きな差がないことを確認するとともに、麻酔下のイヌにおいて呼吸同期下に MRI を撮影して死亡したイヌから作成したモデルと大きな違いがないことを確認した。

イヌ心筋細胞の電気生理学的特性および機械特性については、文献的調査によって得た値をモデルに与えた。心臓以外の胸部臓器については、電気現象の解析を行うことを目的として、電気伝導率を与えた。各臓器の電気伝導率は、生体で実測された値を文献的に調査して得た。

## ② イヌ心臓によるシミュレーション結果と実験データの比較

イヌ心臓シミュレータの検証を行うために、イヌ心臓における電氣的・力学的特性に関する検証用実験データを取得した。イヌ心臓のマクロな電氣的特性に関しては、心表面心電図マッピングによって収集した。サポート犬を用いてイヌ動脈灌流心臓摘出標本を作成し、左室自由壁心表面にネット状心電図電極を装着して心表面心電図を計測した（図 3.2.1-10A）。正常および脚ブロックモデルにおける心表面興奮伝播様式、容量負荷による興奮伝播および心室再分極時間の空間分布の変化、心室細動誘発時の興奮伝播様式を計測し、シミュレーション結果と比較検討した。

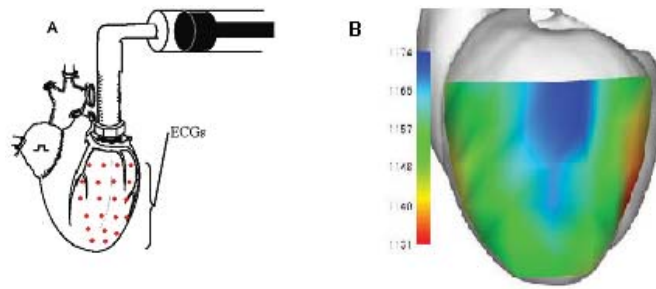


図 3.2.1-10 イヌ心臓における心表面マッピング A：イヌ摘出心臓標本と心電図電極の配置 B：心表面興奮順序（正常イヌ、赤：早期興奮部位）。

正常心においては、左室前壁中下方および左室後側壁中上方から興奮が開始し、左室高位側壁で興奮が終了した（図 3.2.1-10B）。左脚ブロックモデルでは、前壁中隔から興奮が開始し側壁に伝播した。右脚ブロックモデルでは、左室心表面の興奮は正常心と明確な違いを認めなかった。収縮期に容量負荷を加えると、心室の興奮伝播は均一に遅延した。また、活動電位持続時間はほぼ均一に短縮した。また、カテコラミン投与によって心室興奮伝播速度は上昇したが興奮順序には変化は無く、活動電位持続時間は更に短縮したが短縮の程度にバラツキが生じ不均一性は大きくなった。イヌの心室細動中の心表面心電図の周波数解析では 6Hz～9Hz の成分が優位を示した。これらの実験結果は、イヌ心臓シミュレータによるシミュレーション結果とよく一致した。

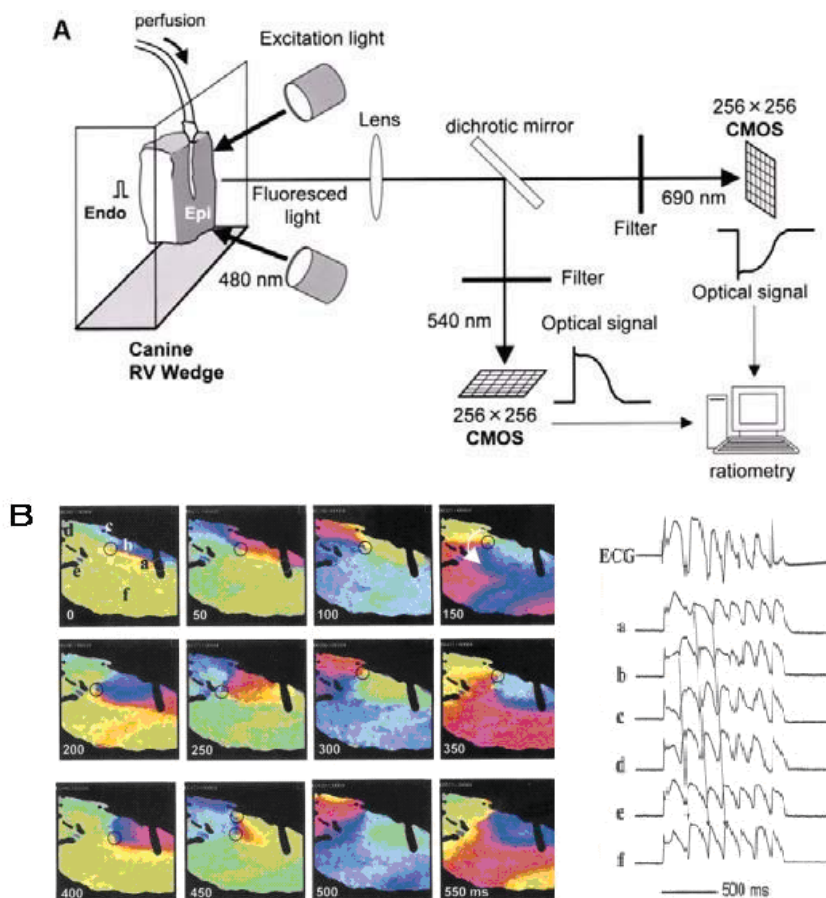


図 3.2.1-11 薬剤により誘発されたイヌ心室細動（VF） A：イヌ右室動脈灌流組織標本 B：VF時の渦巻き様興奮伝播（左）と膜電位（右）



イヌ心臓の細胞から組織レベルでの電気的特性については、薬剤に対する膜電位の応答と不整脈の誘発を比較検討した。イヌ右室動脈灌注標本において光学的膜電位マッピングを行い、臨床不整脈を模擬するために pilsicainide (Na 電流阻害)、terfenadine (Ca および Na 電流阻害)、pinacidil (ATP 感受性 K 電流増強) の薬剤の負荷を行い活動電位と不整脈発生時の興奮伝播を観察した (図 3.2.1-11A)。薬剤の負荷により活動電位持続時間が延長したが薬剤の増量により心筋の一部で突然活動電位持続時間が短縮した。活動電位持続時間が短縮する部位の近辺では大きな膜電位勾配が発生し、膜電位勾配によって自発的に期外興奮が発生した。発生した期外興奮は、心室細動中に見られる渦巻き様興奮波へと発展した (図 3.2.1-11B)。渦巻き様興奮波は多くは自然停止したが、伝導遅延が強い場合には、渦巻き様興奮波は分裂して長時間持続した。イヌの 2 次元心筋組織モデルにおいては、各イオンチャネル電流を均一に阻害および増強することによっては自発的期外興奮の発生や渦巻き様興奮波の発生を再現することはできなかった。しかしながら、各イオンチャネル電流の阻害および増強を不均一に行うことによって、実験同様の期外興奮および渦巻き様興奮波の発生を再現できた。さらに、Na 電流阻害を強く行い興奮伝導遅延を強くすることによって、渦巻き様興奮波の分裂をよく再現することができた。不整脈のシミュレーションを行う場合には、心筋組織の不均一性を導入することがきわめて重要であることが示された。

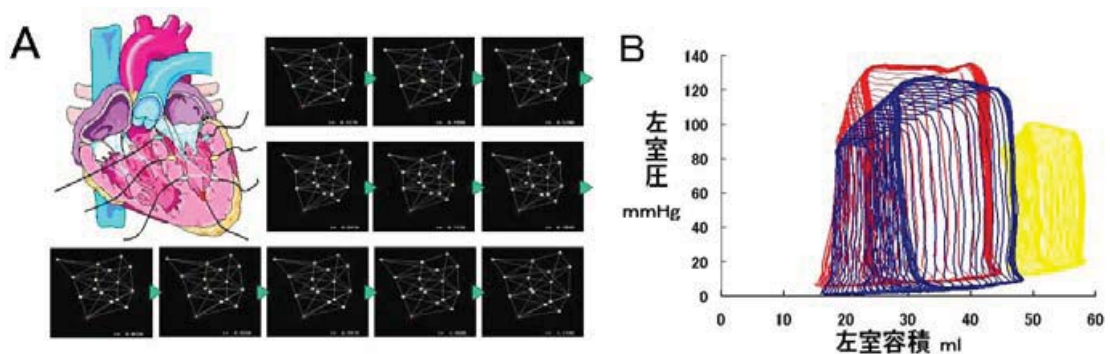


図 3.2.1-12 超音波クリスタル法によるイヌの左室圧容積関係の計測 A：クリスタル素子の位置の経時的変化 B：イヌ左心室の圧容積関係（青：正常心、赤：ドブタミンによる心収縮増強、黄：心筋梗塞による心収縮力低下）

イヌ心臓のマクロな力学的特性に関して、超音波クリスタル法による心室局所の変位計測と心室圧測定を行った。6 から 16 個の変位計測クリスタルを心表面に装着し、心拍動中の各クリスタル間の距離を超音波計測した。三角測量の原理によって各クリスタルの位置を計算し、その経時的変化から心臓の拍動の様子を計測した (図 3.2.1-12A)。また、クリスタル法によって求めた心室容積と心室内圧の関係を求めた (図 3.2.1-12B)。正常心、薬剤（ドブタミン）による心収縮力増強心、心筋梗塞モデル、カテーテルアブレーションにより作成した左脚ブロックモデルについて計測を行った。薬剤（ドブタミン）による心収縮力増強心では左室収縮末期エラストンスが増大し、心筋梗塞モデルでは左室収縮末期エラストンスが減少した。また、左脚ブロックモデルと心筋梗塞モデルでは、局所の収縮タイミングが遅延して心拍出量が低下することを確認した。イヌ心臓モデルによって正常および各病態の心臓機械現象のシミュレーションを行い、各病態の設定によって、定性的に実験データをよく再現することができた。

#### (iv) ヒト心臓シミュレータの検証

ヒト心臓シミュレータの検証のため、臨床検査によってヒトで得られた生体データとの比較を行った。電気現象に関しては、体表面心電図マッピングによって得られた心電図との比較を行った。現在、心内心電図、加算平均心電図、心磁図による検証が進行中である。



機械現象に関しては、コンダクタンス法によって得られた圧容積関係との比較を行った。

#### ① ヒト心臓電気活動シミュレーションの検証

健常、右脚ブロック、左脚ブロックの各ボランティアにおいて87点体表面電位マッピングを行った(図3.2.1-13A、B)。心電図から、各時相における等電位図、等時線図を作成し、ヒト心臓シミュレータによるシミュレーション結果と比較した。健常者の等電位図では、心室脱分極早期に前胸部中央に極大が存在し、左側胸部位から背部に極小が存在した。その後、極大は左前胸部に、極小は背部に移動した。引き続いて、極大は左側胸部から背部に移動し、新たな極小が正中部位に出現して右前胸部上方の極小と融合した。健常者の興奮到達時間等時線図では右背部で最も早く、左背部で最も遅かった。左脚ブロックでは、QRS初期から終期まで右前胸部に負領域が左側胸部から左背部に正領域が広がり、パターンの時間的変化は乏しかった。右脚ブロックでは、QRS初期の電位図は健常例とほぼ同様であったが、QRS後期に右前胸部、背部が正領域で覆われた。ヒト心臓シミュレータによってこれらの変化を再現することが可能であった。

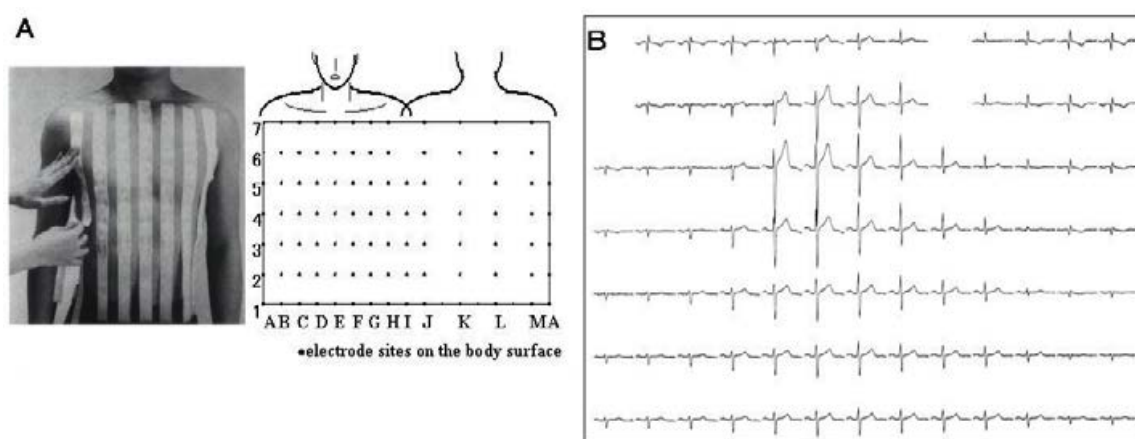


図 3.2.1-13 体表面心電図マッピング A:マッピング電極の配置 B:マッピング心電図(健常者)

#### ② ヒト心臓機械的活動シミュレーションの検証

心臓病の診断目的で心臓カテーテル検査を行った無記名化されたデータベースからデータを取得した。心臓カテーテル検査中にコンダクタンスカテーテルを左心室に挿入し、左室容積と左心室圧を同時に計測した。コンダクタンス法では、左心室先端の電極と大動脈弁付近の電極間で高周波励起電流を通電し、左室内の複数の2電極間の電圧から左室容積を計算する(図3.2.1-14A、B)。

下大静脈の閉塞により、左室容積を変化させ左室収縮末期エラストランスを求めた。本研究では、正常心機能と考えられる例を対象として、ヒト心臓シミュレータのシミュレーション結果と比較検討した。得られたデータは症例による差が大きかったが、全例で圧容積曲線の形状はほぼ長方形を呈した。収縮末期エラストランスは1.65~3.25 (mmHg/ml)と変動を認めた。ヒト心臓シミュレータによってシミュレーションした圧容積曲線は臨床データによく一致した。

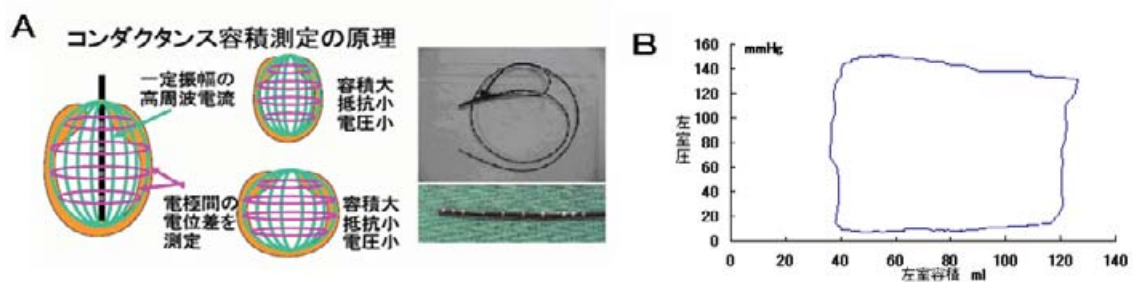


図 3.2.1-14 コンダクタンス法によるヒト心室圧容積関係の計測 A：コンダクタンス法の実理（左）とコンダクタンス測定カテーテル（右） B：ヒトの左室圧容積関係（心機能正常例）

### ③ ヒト心室流入血流シミュレーションの検証

心室筋の弛緩の異常に起因する拡張機能障害の診断には、心室への流入血の流速測定に基づくカラーMモードドップラー法が有用であるとされる。これは僧帽弁から左心室への流入波の波頭速度を、僧帽弁からの距離と時間に対してカラー表示するものである。本心臓シミュレータは心臓壁の運動を血流と連成させて再現するところに特徴があり、血液の流れ場についても検証を行っておく必要がある。そこで正常心臓と左心室に拡張機能障害がある場合について、カラーMモードドップラーによる臨床例での計測結果と、左心室モデルにおける流速分布からエコー方向成分を求め仮想的に同様のカラー表示を行ったものを比較した。シミュレーションにおいては心筋の細胞内カルシウム濃度調節機構を病的に変化させることおよび受動的構成則を心筋が硬化する側に調節することで拡張機能障害を再現することが出来る。図 3.2.1-15 上段は正常心を、下段は拡張機能障害のある場合を表すが、シミュレーション(左側)は実際の計測結果(右側)と良く一致することが示される。

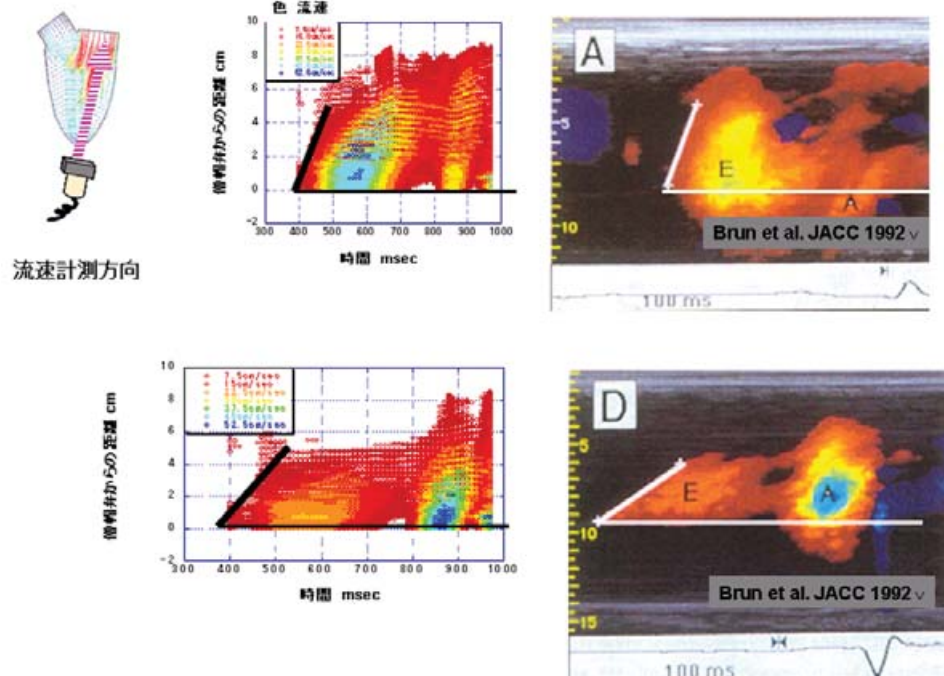


図 3.2.1-15 心エコー（カラーMモードドップラー）による左心室への流入速度の計測結果（右図 Brun et al. JACC 1992 より引用）とシミュレーション（左図）の比較 上段は正常、下段は心室弛緩障害

### 3.2.2 医療・創薬への応用

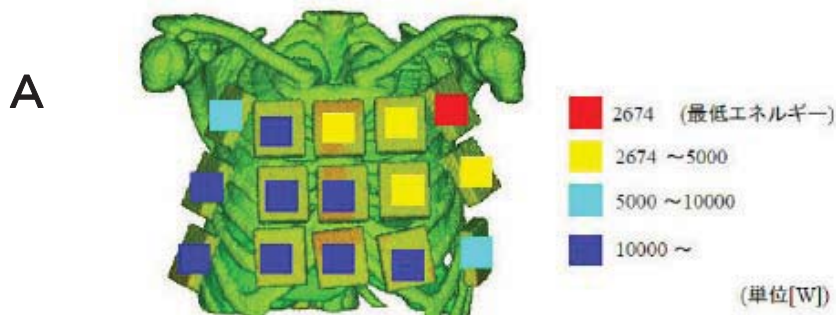
本項では、心臓病の二大死因である心不全と不整脈の診断・治療に関わる臨床医学上重要な幾つかの課題を対象として、開発した心臓シミュレータの医療・創薬への応用例を示す。特に植え込み型除細動装置（ICD）への応用では、計算機シミュレーションが研究開発におけるブレークスルーをもたらし、これが契機となって我が国初の ICD 実用化プロジェクトへと発展した。またマクロ構成則に基づく心臓シミュレータについては外科的応用は勿論、既に創薬への貢献が可能なレベルに到達しており、さらにマルチスケールシミュレーションでは、分子生物学と医学・医療を繋ぐ新局面の展開が可能となる。以下では、(i) 植え込み型除細動器における効率的通電方法の開発、(ii) 刺激伝導系障害 — 完全左脚ブロックの再現と分析、(iii) 梗塞心の Dor 手術における切除領域の最適化、(iv) 創薬への応用 — QT 延長症候群に対する投薬試験、(v) マルチスケールシミュレーション — 細胞介在板接着タンパクの影響度解析 の各項目について報告する。

#### (i) 植え込み型除細動器における効率的通電方法の開発

最近の大規模臨床試験によって植え込み型除細動器（ICD）が致死性不整脈に対して極めて高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後の低心機能患者に対しては突然死の一次予防効果を持つことも報告されている。しかしながら、高エネルギーショックによる除細動は患者に大きな不快感を与え、生活の質（QOL）を低下させる。また、高エネルギーショックによる心筋傷害は低心機能患者にとっては時に致命的になる。このため、より低エネルギーの通電による新しい除細動法の開発が求められている。ICDにおける効率的通電方法について、胸部を含むヒトおよびイヌ心臓シミュレータを用いて検討した。シミュレーションから従来の除細動エネルギーを大幅に低減可能な電極配置を設計し、実験によりその効果を確認した。

##### ① ICDにおける最適なCan電極位置の検討

現在、臨床で使用されているICDでは、右室内の電極と左前胸部皮下に植え込んだ本体（Can電極）の間で通電が行われている。しかしながら、このような電極配置による通電が最適な通電方法かどうかは明らかでない。本研究では、右室（RV）電極を固定して、胸部に植え込むCan電極の位置を様々に変化させ、さいてきなCan電極の位置について検討した。除細動閾値は5V/cmの電位勾配を95%以上の心表面で実現するための仕事率として、各位置での除細動閾値を静電場解析により比較した。除細動閾値はCan電極が左側胸部上方の場合に小さく、そこから離れるにしたがって増加する傾向にあった（図3.2.2-1A）。このため、左側胸部周辺で最適な位置を詳細に検討した（図3.2.2-1B）。その結果、現在臨床的に使用されている植え込み位置がほぼ最適な位置であることが明らかとなった。RV電極に上大静脈電極を加えた場合の通電についても、現在のCan電極植え込み位置がほぼ最適位置であった。また、この部位で除細動シミュレーションを行った結果、除細動閾値は、単相性通電では18 J、二相性通電では10 Jとなり臨床データとよく一致した。





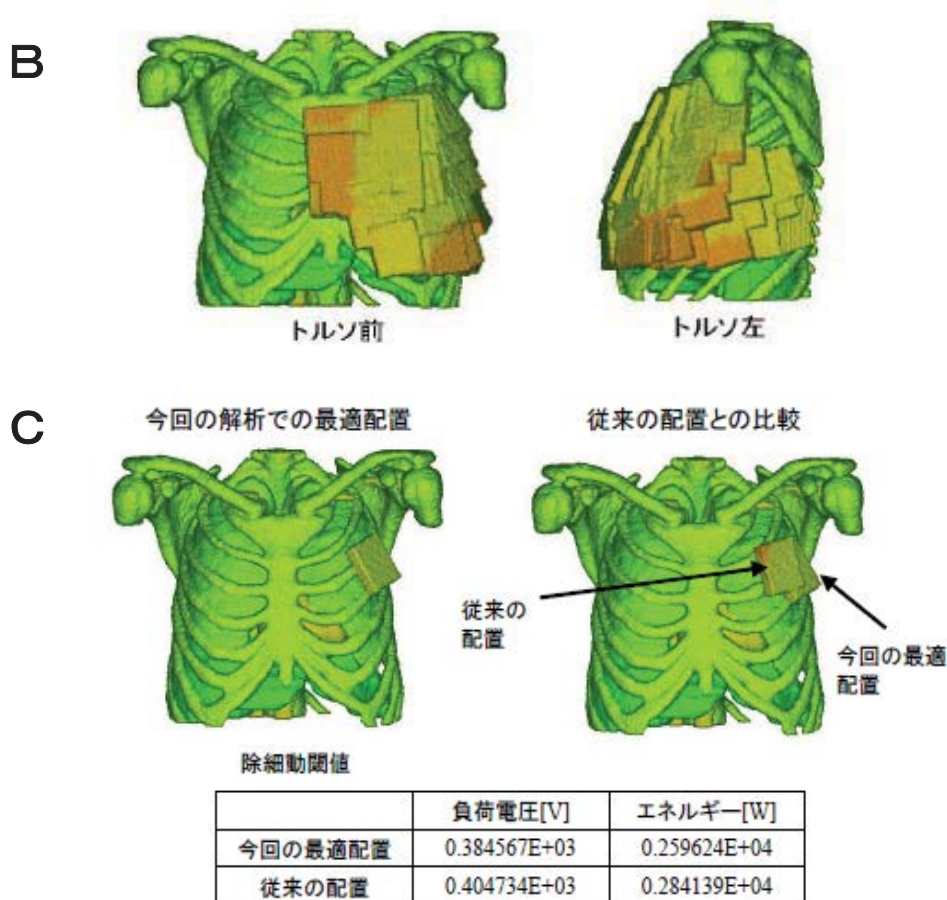


図 3.2.2-1 Can 電極の最適位置 A：除細動閾値の広範な前胸部での調査 B：左側胸部での詳細な調査 C：現在の臨床での植え込み位置とシミュレーションからの最適位置。

## ② 冠静脈内除細動電極の開発

冠静脈は左室心表面を走向しているため、冠静脈内に電極を配置することによって心外膜電極と同様に低い除細動閾値を達成できる可能性がある。本研究では、シミュレーションにより最適な冠静脈内電極は位置を設計し、イヌによる実験で確認した。解析対象の冠静脈は臨床的に電極を挿入できる血管（AV;anterior vein, LMV;left marginal vein, MV;middle vein, CS;coronary sinus）とした（図 3.2.2-2A）。シミュレーションによる解析では、RV 電極と LMV 電極間の通電により、最も良好な除細動閾値（6.3J）を得た（図 3.2.2-2B）。動物実験（麻酔下イヌ）でも同様に、RV 電極と LMV 電極間の通電で除細動閾値が低い傾向にあった。しかしながら、RV-LMV 間の通電により、RV-Can 間の通電よりも除細動閾値が上昇する例、変化しない例も存在した（図 3.2.2-2C）。これらの例では、RV 電極が心尖部まで到達しておらず、左室心尖部に十分な電位勾配を作れなかった可能性が考えられた。

これらの結果をもとに、冠静脈内除細動電極を試作し、覚醒下のイヌにおいてその除細動効果を評価した。冠静脈内除細動電極を有する試作 ICD の慢性植え込みを行い、覚醒下に右室ペーシングによって心室細動を誘発した。心室細動が誘発されたイヌは失神し転倒したが、RV-LMV 電極間の直流通電（8J～10J）にて心室細動は除細動された。洞調律に復したイヌは、間もなく覚醒し自力で起立した。



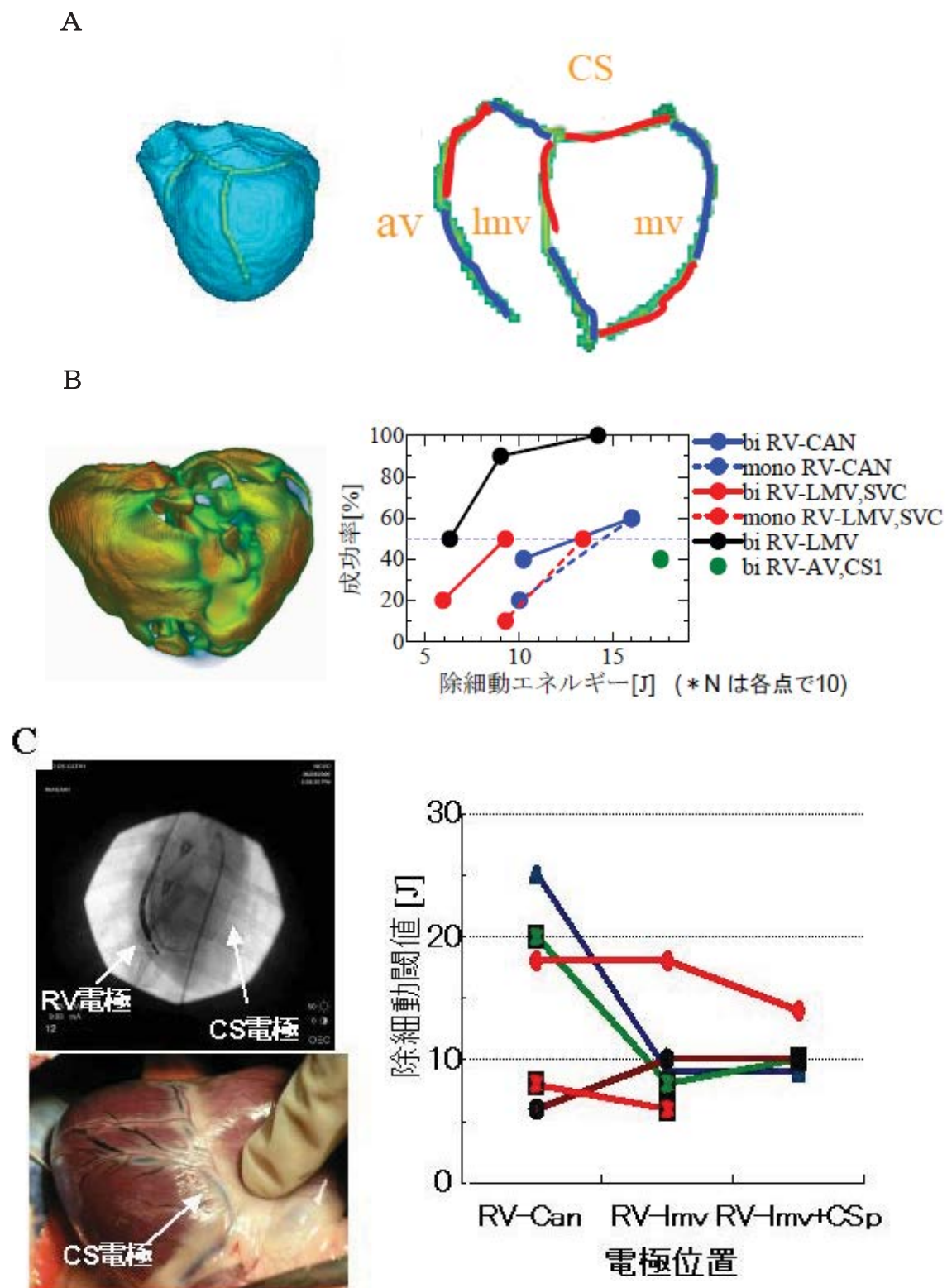


図 3.2.2-2 冠静脈内除細動法の開発 A:解析対象冠静脈 B:各電極配置でのシミュレーションによる除細動閾値 C:冠静脈内除細動電極と動物実験による除細動閾値(右)。

③ 新型電極の設計と検証  
記述を割愛する。

#### (ii) 刺激伝導系障害 —完全左脚ブロックの再現と分析

図 3.2.2-3 は刺激伝導系における障害の一つである完全左脚ブロックを、左脚近位部での伝導ブロックとしてモデル化したものである。上段に示すように、興奮はまず右室側に広がり、その後心尖部側から左室に到達した後、比較的速やかに心基部側まで到達した。伝導遅延が大幅に生じなかったのは、固有心筋のみを経た興奮伝播だけでなく、プルキンエ線維の逆伝導に助けられ特に心内膜側が早期に興奮したことによるものである。本シミュレータではプルキンエ線維も細胞モデルと1次元有限要素を用いてモデル化してあるため、このような現象の再現が可能となる。図中段は血液拍出の様子を示すが、左右両心室間に異常な収縮・拍出の位相差が認められる。またこのため、心室は激しく左右に振動した。また下段左に示すように心電図は左脚ブロックに特徴的な wide QRS パターンを呈している。さらにポンプ機能を圧・容積曲線(下段右)で評価してみると正常例(黒線)に比べ左脚ブロック(赤線)では圧、一回拍出量とも低下している。最近、伝導障害を伴う心不全症例に対する両心室ペーシング(心室再同期)療法が開始され、その効果が注目されているが、本シミュレータはペーシングの電極配置・刺激方法などの最適化にも応用可能である。

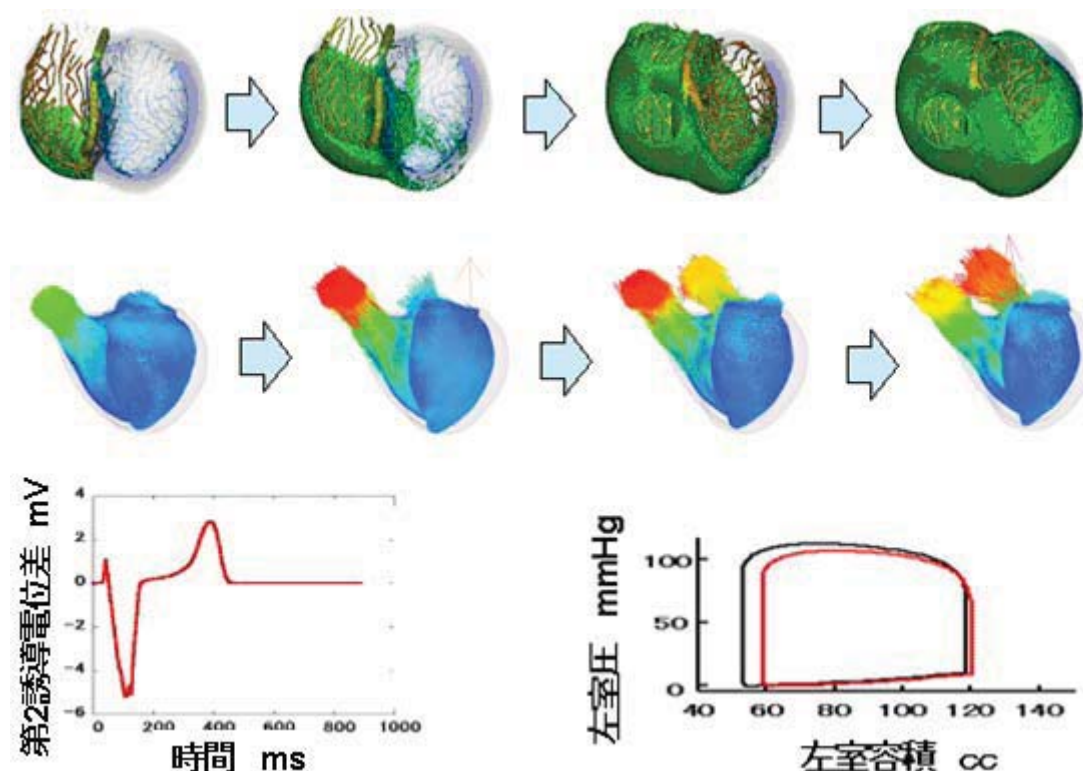


図 3.2.2-3 完全左脚ブロック時の興奮伝播(上段)と血液拍出(中段)ならびに心電図と圧・容積曲線(下段)

#### (iii) 梗塞心の Dor 手術における切除領域の最適化

冠状動脈の血流の途絶によって起きる心筋梗塞においては責任冠動脈の灌流域は壊死し慢性期には線維化し収縮機能が弱まる。そのため血液の拍出量が不十分となるだけでなく、重症な場合には心室瘤を形成し梗塞部周辺の健全な心筋の収縮力の一部が血液拍出に使われず、収縮力の弱まった領域を引き伸ばすためのエネルギーとして使われるようになり治療抵抗性の心不全の原因となる。治療法としては、内科的療法に加え補助循環、心移植な

どの適応も考えられるが、それらに代わるものとして左室形成術（Dor 手術）が注目されている。左室形成手術においては梗塞領域を切除して縫合することにより、心室容積は減少するが比較的健全な心筋だけで効率よく血液拍出が行えるため、心筋の消費するエネルギーに対し血液拍出量が増加することを期待している。しかし一方で心室容積減少による左室拡張能の低下とのトレードオフとなるため、梗塞部近傍の心筋領域をどの程度まで切除すればよいかを決めることは心臓外科医にとって難しい判断となる。これに対し心臓シミュレータを用いれば、術前に切除領域を種々変えた場合の心臓の収縮運動や血液拍出を予測できるため、予め最適な切除領域を決定することができる。図 3.2.2-4 は心臓シミュレータにより、先ず心筋梗塞領域と心室瘤を再現し、次に切除領域を幾通りかに変えて仮想的に縫合し、拍動解析を行ったものである。これより、例えば心室の圧・容積関係は、同図右上に示すように黒線から青または赤線のように変化し、血液拍出量が改善されることを示している。また心筋内部の応力の変化や心室瘤に生じる血流のよどみについても改善していることが分かる。このように心臓シミュレータは外科領域において様々な実用に応用することが可能である。また心筋症に対して行われる同様の術式である Batista 手術についても全く同じ方針のシミュレーションが可能である。

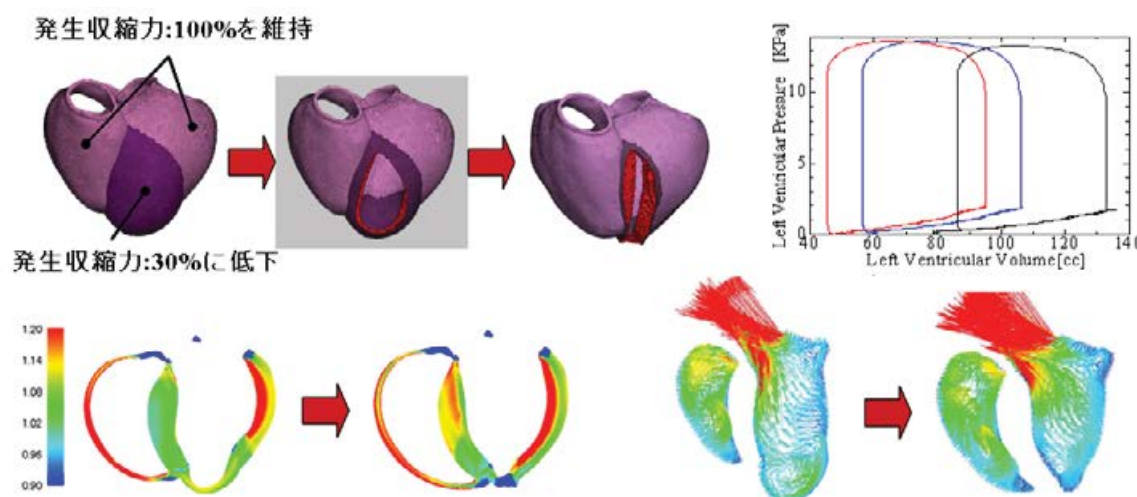


図 3.2.2-4 外科領域への心臓シミュレータの応用：左室形成手術における機能回復予測

#### (iv) 創薬への応用 —QT 延長症候群に対する投薬試験

抗不整脈薬投与が却って不整脈による死亡を増加したという CAST 試験の結果以来、薬剤治療の見直しが行われ有効性の確認された薬剤は複数のイオンチャンネルに作用する効果を多様なスペクトラムで持つことが明らかにされつつあるが、依然として副作用の問題も解決されていない。副作用を抑えつつ最大の薬効を実現すること、すなわち最適なチャンネル調節の組み合わせを同定することは急務となっているが、現在用いられている動物実験、臨床試験のスループットの低さはその障害となっている。従って、複数のイオンチャンネルの対する作用の組み合わせ効果を心臓シミュレータにより予測し、最適な薬物治療戦略を見出すことができれば、動物実験から臨床試験の一部までを代替することが可能になり、新薬開発の過程を大幅に短縮することができる。更には仮想的な条件を自由に設定して効果的な新薬の発見に繋げることが可能である。記述を割愛するが、このような創薬の分野における心臓シミュレータ応用の一例として、QT 延長症候群に対する投薬試験で既に成果をあげている。



# (v) マルチスケールシミュレーション —細胞介在板接着タンパクの影響度解析

心筋細胞を構成する幾つものタンパク質はそれぞれ役割を持ち、細胞はそれらが正常に機能することにより長軸方向には最大で 10–20%収縮する。また心臓においては、細胞は近傍の細胞と協調運動し、これによって一拍で心室内腔血液の 50%–60%を拍出する優れたポンプ機能を実現する。図 3. 2. 2-5 左の 2 葉は心筋組織片の顕微鏡写真であるが、細胞は方向性を持って半ば規則的に並び互いに接続している。右の 2 葉は単離した細胞と細胞外のコラーゲン線維組織を示す。細胞の長手方向の寸法はヒトの場合 100  $\mu$  m 程度であり、細胞周囲はコラーゲン線維で囲まれている。サルコメアタンパク関連の遺伝子異常が主な病因である家族性肥大型心筋症では細胞は錯綜した配列になることが観察されており、そのため協調運動が損なわれると考えられる。一方、拡張型心筋症の多くは細胞骨格および接着分子として分類されるタンパクの異常と関連があることが遺伝子解析から明らかにされている。しかし各タンパク分子の変化が、細胞、組織を経て臓器のポンプ機能にどのような影響を与えるか、また逆に、臓器全体の運動との相互作用から結果的に定まる個々の細胞の環境がどのようなものになっているかは、代謝や遺伝子発現に大きく影響する重要な因子であるにも拘わらず不明である。これらを生体内における (*in vivo*) 実験的手段で明らかにすることは困難であり、細胞内の機能を再現した数値細胞に基づくマルチスケールシミュレーションを活用することによって初めて理解が可能になるものと期待される。

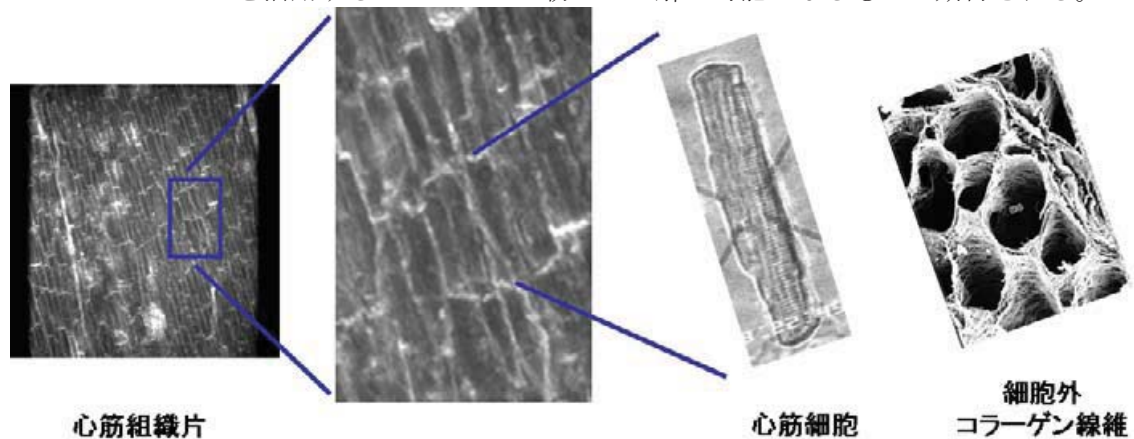


図 3. 2. 2-5 心筋組織片の顕微鏡写真と単離した細胞および細胞外のコラーゲン線維

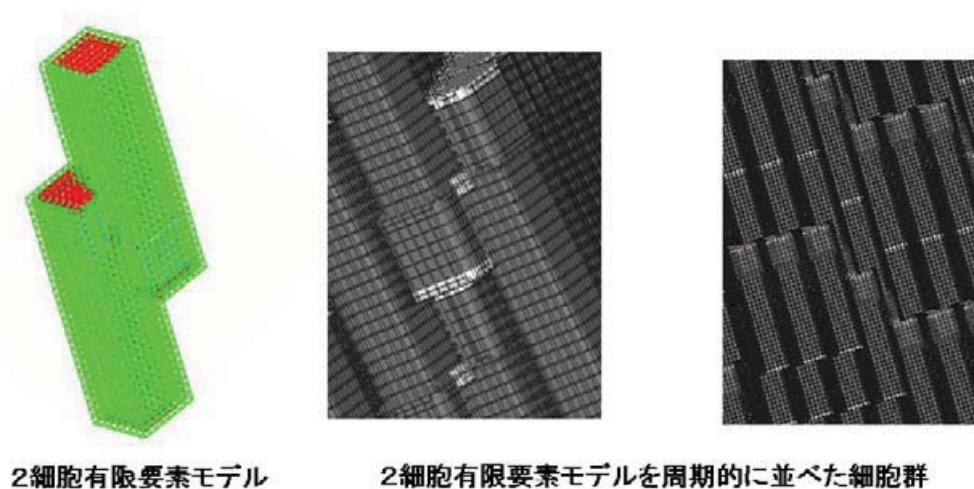


図 3. 2. 2-6 二つの数値細胞が周期的に接続された細胞群



図 3.2.2-6 は実際の配列を模擬して二つの数値細胞を周期的に接続した細胞群を表す。緑の領域は細胞外コラーゲン組織を表し、その内部には筋原線維などで構成される細胞がモデル化されている。赤く示した箇所は細胞と細胞を繋ぐ介在板を現す。ここに存在する分子 integrin は細胞間をつなぐ接着タンパクであり、vinculin を含むタンパク複合体を介して収縮装置と細胞膜をアンカーすることが知られている。vinculin 遺伝子をノックアウトしたマウスの実験では 49%が突然死し、また突然死を免れた場合も拡張型心筋症を発症するが、前述のように因果関係については良く分かっていない。そこで vinculin 遺伝子のノックアウトを模擬して介在板での有限要素の物性値を大幅に低下させ、マルチスケールシミュレーションを実施した。但し、2細胞モデルの総自由度は 26121 であり、これを大幅に粗くしたとはいえ 7000 要素程度ある両心室有限要素モデルに対応させると一心拍に対し IBM JS22 では数週間の計算時間がかかると見込まれるため、3.1.4 項で述べた計算高速化の手法を用いた。その結果、JS22 60 ノード (240 コア) を用いて計算を行った場合、1 心拍を模擬するのに要した時間は約 6 時間となった。

圧と容積の変化を図 3.2.2-7 に、シミュレーションのスナップショットを図 3.2.2-8 に示す。主要な指標の一つである拍出率(Ejection Fraction)で見ると、介在板の力学的機能がほぼ喪失した場合、正常の 54%から 34%まで低下することが分かる。このように、ミクロの変化がマクロにどう現れるかを定量的に評価出来るが、それだけでなくマクロモデルとの相互作用の結果定まるミクロモデルの環境を知ること出来る。図 3.2.2-9 は細胞群の運動を左心室内膜側で比較したものであり、筋原線維の機能が同一であるにも拘わらず変形パターンに特徴的な違いが見出される。同図には細胞モデル変形の断面図 (カラーは筋原線維収縮力を表す) も合わせて示す。このように代謝や遺伝子発現へ影響を及ぼす、細胞の置かれた環境を定量的に評価出来ることもマルチスケール解析の長所である。本解析例では、ミクロモデル、マクロモデル共に分解能が十分とは言えないため議論には限界があるが、近い将来超並列計算機の普及によって精密なマルチスケールシミュレーションが可能になり、医療や創薬に新たな局面が展開されるものと期待される。

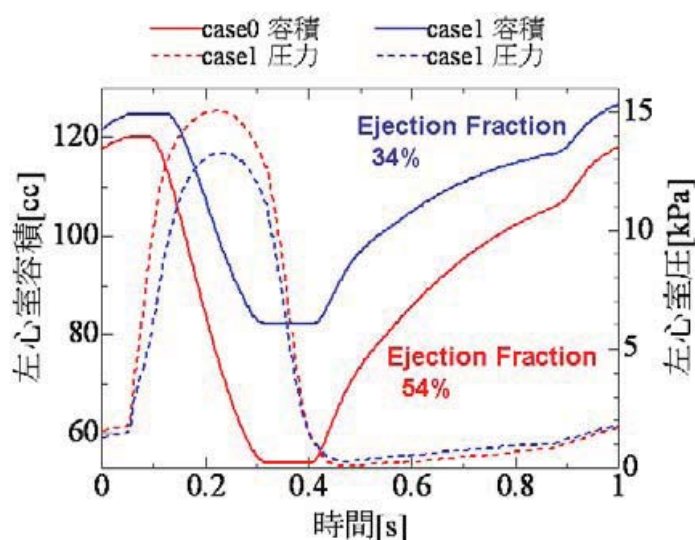


図 3.2.2-7 マルチスケール解析から得られた左心室圧・容積の変化 (上段：正常、下段：介在板接着タンパク喪失)

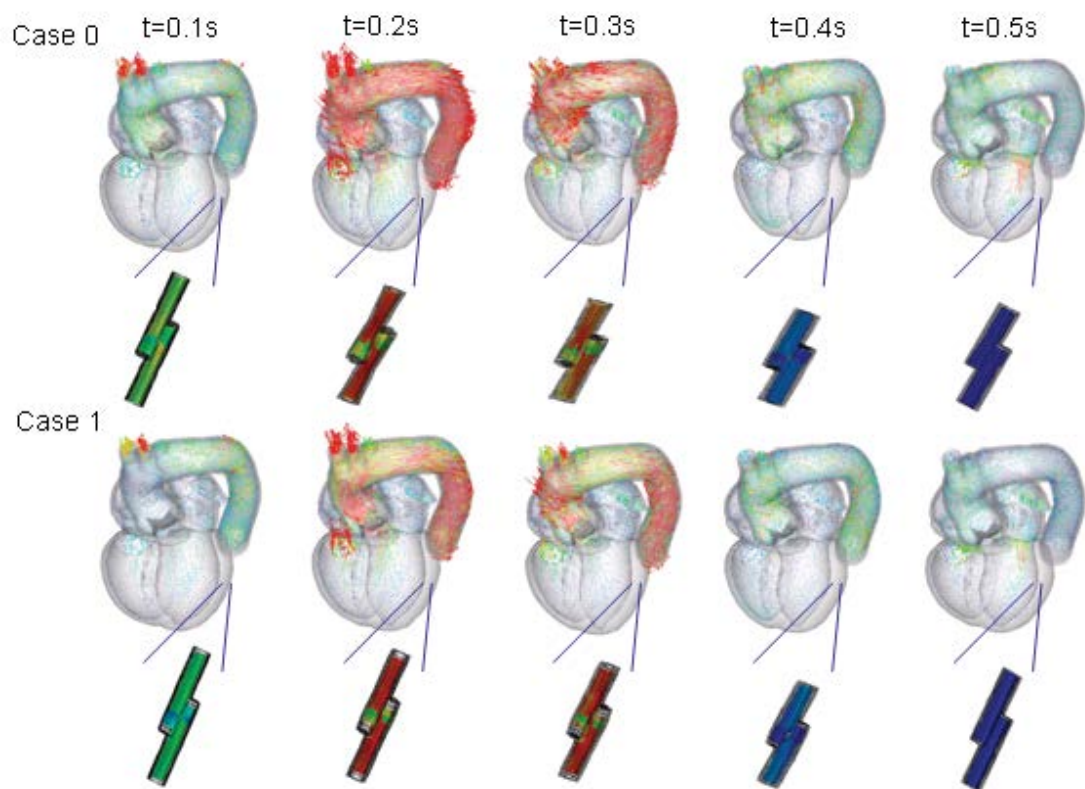


図 3.2.2-8 マルチスケールシミュレーションによる心臓の拍動（上段：正常、下段：介在板接着タンパク喪失）

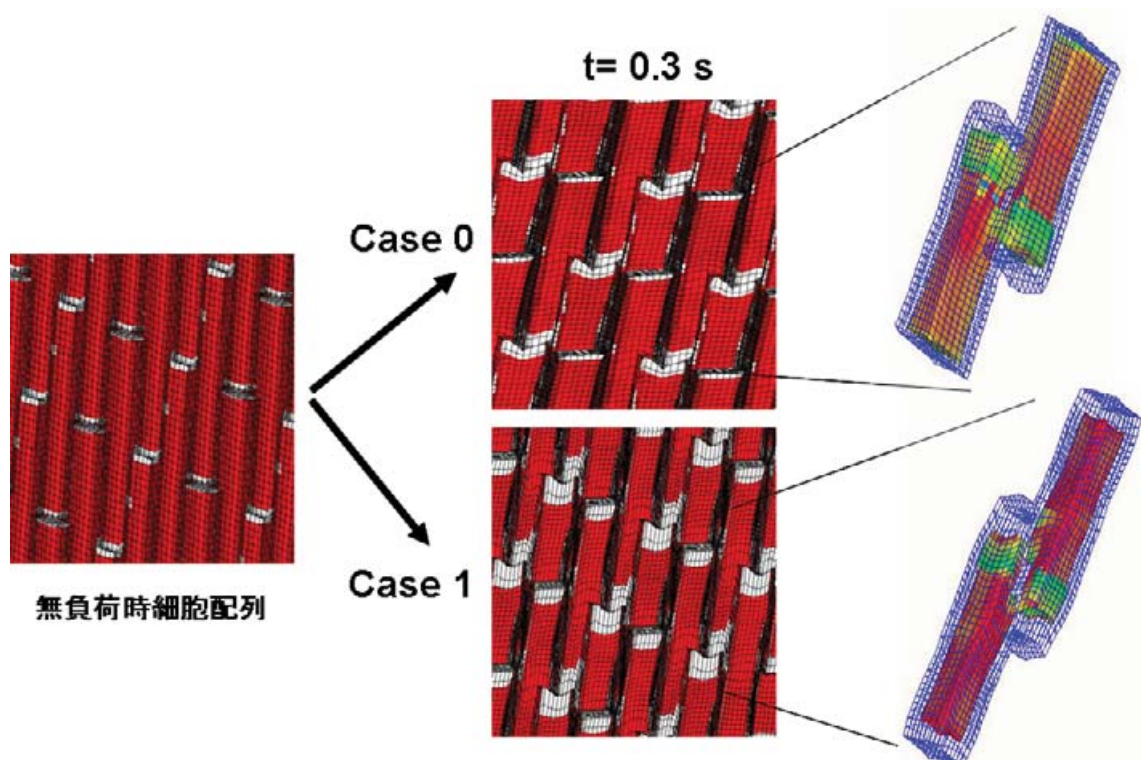


図 3.2.2-9 等位置・等方向から観察した  $t = 0.3 \text{ s}$  での細胞群の変形（Case 0: 正常、Case 1: 介在板接着タンパク喪失） 2 細胞のカラーは筋原線維表面での収縮力を表示したもの

## (2) 研究成果の今後期待される効果

心臓シミュレータに用いる各階層のモデルおよびその接続について妥当性を詳細に検討した。また、シミュレータ高度化のための心筋組織片レベルならびにシミュレータに接続する前負荷モデルの基礎的研究を行った。さらに動物実験および臨床データによるシミュレータの検証を行った。これらはシミュレータの信頼性・精度を担保する上で極めて重要な基礎研究であり、これらに立脚して初めて以下に纏めるような応用研究が可能となっている。

医療・創薬への応用については、先ず植え込み型除房室装置開発への応用を行った。心臓シミュレータによるブレークスルーが契機となり、現在、国と企業が共同し無痛で除細動が可能な新型 ICD の開発が進められるに至っている。ICD は年間 10 万人以上の患者に植え込まれているが、除細動時の激痛はこれらの患者の QOL を大きく低下させている。無痛性 ICD が開発されれば、ICD 植え込み患者の QOL が劇的に改善し、植え込み患者のさらなる予後改善が期待できるため、その医学的インパクトは極めて大きい。また、現在 ICD 市場（約 1 兆円）は欧米企業に寡占されているが、画期的な低エネルギー ICD の開発によって我が国の企業が ICD 市場に参入し大きなシェアを占めることが可能となる。このように付加価値の高い医療機器開発は、国内の医療機器産業の育成に直結し、国家的戦略である科学技術立国を実現する。心臓シミュレータの各種医療機器開発への貢献が期待されている。心臓外科領域においては梗塞心の Dor 手術を例に取って示したが、大動脈基部のグラフトへの置換術シミュレーションも実施済みであり、この種の術前シミュレーションによる最適手術計画の立案は相当容易な段階に達している。このため今後は患者個人ごとの心臓モデルを短時間で製作し解析できる環境を整えることが必要である。内科的治療については、より慢性的な時間尺度での応用となるため外科領域より慎重な応用が必要となるが、基本的には同様に合理的診断と最適な処方にシミュレータを活用することが可能である。これら外科・内科領域における実応用の開始時期は、今後急速に進むと見込まれている医療制度の改革によって、近々到来すると考えられる。創薬の領域については、QT 延長症候群を例に取り、イオンチャンネルに作用する既存の薬剤や複数の薬剤の組み合わせの効果を検証したが、ここで明らかになったことは、イオンチャンネルへの効果を細胞単位で実験的あるいは数理的に調べたとしても、それが臓器としての活動にどのような効果をもたらすかを知ることは出来ないということである。この点、心臓シミュレータはイオンチャンネルレベルの現象が臓器レベルの機能に及ぼす薬理効果を予測することが出来る。従って、これまで新薬の開発に長時間を要していた動物実験を心臓シミュレータが代替して開発を加速し、さらには仮想的な条件を自在に設定して効果的な新薬の発見に繋げることが可能となる。最後に、細胞内各種タンパク分子の意味を明らかにしゲノム情報や分子生物学の知見を活かすことの出来るマルチスケールシミュレータも完成した。本報告では細胞における接着タンパクの効果が血液拍出に及ぼす影響を調べたが、現在、網羅的実験解析技術によって種々の条件下での細胞内のタンパク発現レベルの変化を容易に調べることが可能となっており、これらの知見を高度医療や創薬などに活かすために、今後は精密な細胞モデルに基づく短時間でのマルチスケールシミュレーションを現実のものとする必要がある。これにより従来の医学研究の手法では解決できなかった問題を突破する新しい手法を提供することになると思われる。我が国が開発を進める次世代スーパーコンピュータを始めとするペタフロップス級コンピュータの普及がマルチスケール心臓シミュレーションの実用化を加速することになると考えられる。



## § 4 研究参加者

### ① 東京大学グループ

	氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
○	久田俊明	東京大学大学院新領域創成科学研究科	教授	研究統括、理論開発全般	H15.10～H21.3
○	杉浦清了	東京大学大学院新領域創成科学研究科	教授	心臓・細胞モデル化 心筋細胞実験	H15.10～H21.3
○	陳 献	九州大学 デジタルメディシン・イニシアティブ	教授	三相理論	H15.10～H18.3
○	広田光一	東京大学大学院新領域創成科学研究科	准教授	計算結果可視化ソフト開発	H18.4～H21.3
○	渡邊浩志	東京大学大学院新領域創成科学研究科	講師	プログラム開発	H15.10～H21.3
○ *	山本雅史	東京大学大学院新領域創成科学研究科	CREST 研究員	均質化法理論	H15.10～H18.3
○ *	鷺尾 巧	東京大学大学院新領域創成科学研究科	CREST 研究員	ソルバー開発、並列計算	H15.10～H20.9
○ *	岡田純一	東京大学大学院新領域創成科学研究科	CREST 研究員	数値細胞開発、マルチスケール解析	H16.4～H20.9
○ *	澤田有弘	東京大学大学院新領域創成科学研究科	CREST 研究員	流体構造連成解析	H16.5～H18.2
○ *	陳 媛	東京大学大学院新領域創成科学研究科	東大客員研究員	心臓モデル化と可視化	H16.9～H19.3

### ② 国立循環器病センターグループ

	氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
○	杉町 勝	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部	部長	研究総括、心臓シミュレータの検証と性能評価	H15.10～H21.3
○	稲垣正司	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部	室長	心臓モデルの開発と高度化	H15.10～H21.3
○	砂川賢二	九州大学医学研究院 循環器内科学	教授	医薬創薬への応用	H15.10～H21.3



③ 日本電気(株)研究グループ

	氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
○	土肥 俊	日本電気(株)基礎研究所	研究統括 マネージャー	研究統括	H15.10～H16.3
○	鷺尾 巧 (H16.4 から CREST 研究 員(専任))	C&CResearch Laboratories, NEC Europe Ltd.	Principal Researcher, Manager Liaison Japan	反復ソルバー開発 並列計算	H15.10～H16.3

## § 6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 9 件、国際(欧文)誌 86 件)

- 1) 陳 猷, 陳 媛, 久田俊明, 非線形有限要素解析による二相理論に基づく軟組織力学モデル化に関する検討, 日本機械学会論文集 A 編, 70(697), pp. 1208-1215, 2004
- 2) 陳 猷, 陳 媛, 久田俊明, 3相理論に基づく非線形有限要素法による生体軟組織の力学・電気化学挙動に関する検討, 日本機械学会論文集 A 編, 70(697), pp. 1216-1223, 2004
- 3) Chui C, Kobayashi E, Chen X, Hisada T, Sakuma I, Combined Compression and Elongation Experiments and Non-linear Modelling of Liver Tissue for Surgical Simulation, Med Biol Eng Comput, 42 (6), pp. 787-79, 2004
- 4) Saeki Y, Kobayashi T, Yasuda S, Nishimura S, Sugiura S, Yamashita H, Sugi H, Role of Ca<sup>2+</sup> in determining the rate of tension development and relaxation in rat skinned myocardium, J Mol Cell Cardiol, 36, pp. 371-380, 2004
- 5) Kato M, Matsumoto A, Nakajima T, Hirose K, Iwasawa K, Takenaka K, Yamashita H, Sugiura S, Hirata Y, Nagai R, Amlodipine Increases Nitric Oxide Production in Exhaled Air during Exercise in Patients with Essential Hypertension, Am J Hyperten, 17, pp. 729-733, 2004
- 6) Watanabe H, Sugiura S, Kafuku H, Hisada T, Multi-physics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method, Biophys J, 87, pp. 2074-2085, 2004
- 7) Watanabe H, Sugano T, Sugiura S, Hisada T, Finite element analysis of ventricular wall motion and intra-ventricular blood flow in heart with myocardial infarction, JSME Int J Ser C, 47(4), pp. 1019-1026, 2004
- 8) Nishimura S, Yasuda S, Katoh M, Yamada KP, Yamashita H, Saeki Y, Sunagawa K, Nagai R, Hisada T, Sugiura S, Single cell mechanics of rat cardiomyocytes under isometric, unloaded and physiologically loaded conditions, Am J Physiol, 287, pp. 196-202, 2004
- 9) Okada J, Sugiura S, Nishimura S, Hisada T, 3D simulation of calcium waves and contraction in cardiomyocytes using the finite element method, Am J Physiol, 288, pp. 510-522, 2004
- 10) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K, Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286(4), pp. 1382-1388, 2004
- 11) Kawada T, Uemura K, Kashiara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K, A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286, pp. 2272- 2279, 2004
- 12) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashiara K, Sunagawa K, A novel framework of circulatory equilibrium, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286, pp. 2376- 2385, 2004
- 13) Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K, Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287(2), pp. 860-865, 2004
- 14) Sugimachi M, Okamoto H, Hoka S, Sunagawa K, Faster oscillometric manometry does not sacrifice the accuracy of blood pressure determination, Blood Press Monit, 9, pp. 135-141, 2004
- 15) Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Kashiara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K, Effects of neuronal norepinephrine uptake blockade on baroreflex neural and peripheral arc transfer characteristics, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 286(6), pp. 1110-1120, 2004
- 16) Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K, Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation

- during orthostasis, *J Appl Physiol*, 97(3), pp. 984–990, 2004
- 17) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S, Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone, *Pacing Clin Electrophysiol*, 27, pp. 901–909, 2004
  - 18) Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K, Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo, *Circulation*, 110, pp. 3055–3061, 2004
  - 19) Washio T, Hisada T, Watanabe H, Tezduyar T E, A robust preconditioner for fluid–structure interaction problems, *Comput Methods Appl Mech Engrg*, 194, pp. 4027–4047, 2005
  - 20) Chen X, Chen Y, Hisada T, Development of a finite element procedure of contact analysis for articular cartilage with large deformation based on the biphasic theory, *JSME Int J SerA*, 48 pp. 537–546, 2005
  - 21) Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Yamada K P, Sunagawa K, Saeki Y, Ohnuki Y, Nagai R, Sugiura S, Contractile dysfunction of cardiomyopathic hamster myocytes is pronounced under high load conditions, *J Mol Cell Cardiol*, 39, pp. 231–239, 2005
  - 22) Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Aiba T, Hidaka I, Sunagawa K, Sugimachi M, Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(1), pp. 301–307, 2005
  - 23) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Sugimachi M, Sunagawa K, Mori H, Microdialysis separately monitors myocardial interstitial myoglobin during ischemia and reperfusion, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(2), pp. 924–930, 2005
  - 24) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K, Static interaction between muscle mechanoreflex and arterial baroreflex in determining efferent sympathetic nerve activity, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(4), pp. 1604–1609, 2005
  - 25) Kamiya A, Hayano J, Kawada T, Michikami D, Yamamoto K, Ariumi H, Shimizu S, Uemura K, Miyamoto T, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M, Low-frequency oscillation of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope preceding sympathetic withdrawal and bradycardia, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(4), pp. 1758–1769, 2005
  - 26) Matsusaka H, Ikeuchi M, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Feldman AM, Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H, Selective disruption of MMP-2 gene exacerbates myocardial inflammation and dysfunction in mice with cytokine-induced cardiomyopathy, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(5), pp. 1858–1864, 2005
  - 27) Sakai K, Hirooka Y, Shigematsu H, Kishi T, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K, Overexpression of eNOS in brain stem reduces enhanced sympathetic drive in mice with myocardial infarction, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(5), pp. 2159–2166, 2005
  - 28) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Shimizu S, Uemura K, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M, Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(6), pp. 2641–2648, 2005
  - 29) Ikeuchi M, Matsusaka H, Kang D, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Fujiwara T, Hamasaki N, Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H, Overexpression of mitochondrial transcription factor a ameliorates mitochondrial deficiencies and cardiac failure after myocardial infarction, *Circulation*, 2, 112(5), pp. 683–690, 2005
  - 30) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K, Muscle sympathetic nerve activity averaged over 1 minute parallels renal and cardiac sympathetic nerve activity in response to a forced baroreceptor pressure change, *Circulation*, 19, 112(3), pp. 384–386, 2005

- 31) Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, Ito K, Kimura Y, Inokuchi K, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K, Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure, *Circulation*, 31, 111(21), pp. 2741–2747, 2005
- 32) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, Zankov DP, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Sunagawa K, Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil, *J Am Coll Cardiol*, 45(2), pp. 300–307, 2005
- 33) Traub M, Aochi T, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K, Knuepfer MM, Contribution of baroreflex sensitivity and vascular reactivity to variable haemodynamic responses to cocaine in conscious rats, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32(11), pp. 911–918, 2005
- 34) Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K, Postexercise VO(2) "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction, *Int J Cardiol*, 111, pp. 67–74, 2005
- 35) Mashiba J, Koike G, Kamiunten H, Ikeda M, Sunagawa K, Vasospastic angina and microvascular angina are differentially influenced by PON1 A632G polymorphism in the Japanese, *Circ J*, 69(12), pp. 1466–1471, 2005
- 36) Sun H, Fukumoto Y, Ito A, Shimokawa H, Sunagawa K, Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count, *J Cardiovasc Pharmacol*, 46(5), pp. 622–626, 2005
- 37) Sugimachi M, Sunagawa K, Bionic cardiovascular medicine. Functional replacement of native cardiovascular regulation and the correction of its abnormality, *IEEE Eng Med Biol Mag*, 24, pp. 24–31, 2005
- 38) Kawada T, Yamamoto K, Kamiya A, Ariumi H, Michikami D, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M, Dynamic characteristics of carotid sinus pressure–nerve activity transduction in rabbits, *Jpn J Physiol*, 55(3), pp. 157–163, 2005
- 39) Ito K, Hirooka Y, Hori N, Kimura Y, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K, Inhibition of rho-kinase in the nucleus tractus solitarius enhances glutamate sensitivity in rats, *Hypertension*, 46(2), pp. 360–365, 2005
- 40) Ono H, Ichiki T, Ohtsubo H, Fukuyama K, Imayama I, Hashiguchi Y, Sadoshima J, Sunagawa K, Critical role of Mst1 in vascular remodeling after injury, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(9), pp. 1871–1876, 2005
- 41) Kawamura N, Kubota T, Kawano S, Monden Y, Feldman AM, Tsutsui H, Takeshita A, Sunagawa K, Blockade of NF- $\kappa$ B improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF- $\alpha$ -induced cardiomyopathy, *Cardiovasc Res*, 1, 66(3), pp. 520–529, 2005
- 42) Kawano S, Kubota T, Monden Y, Kawamura N, Tsutsui H, Takeshita A, Sunagawa K, Blockade of NF- $\kappa$ B ameliorates myocardial hypertrophy in response to chronic infusion of angiotensin II, *Cardiovasc Res*, 67(4), pp. 689–698, 2005
- 43) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Uemura K, Zheng C, Shimizu S, Aiba T, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K, Resetting of the arterial baroreflex increases orthostatic sympathetic activation and prevents postural hypotension in rabbits, *J Physiol*, 566(Pt1), pp. 237–246, 2005
- 44) Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Talukder MA, Matoba T, Takeshita A, Sunagawa K, Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in mice, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(4), pp. 766–771, 2005
- 45) Nishimura S, Nagai S, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Okada J, Hisada T, Nagai R, Sugiura S, Microtubules modulate the stiffness of cardiomyocytes against shear stress, *Circ Res*, 98, pp.



- 81-87, 2006
- 46) Nishimura S, Nagai S, Sata M, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Nagai R, Sugiura S, Expression of green fluorescent protein impairs the force-generating ability of isolated rat ventricular cardiomyocytes, *Mol Cell Biochem*, 286, pp. 59-65, 2006
  - 47) Sawada T, Hisada T, Fluid-structure interaction analysis of a two-dimensional flag-in-wind problem by the ALE finite element method, *JSME Int J Ser A*, 49(2), pp. 170-179, 2006
  - 48) Chen X, Hisada T, Development of a Finite Element Contact Analysis Algorithm to Pass the Patch Test, *JSME Int J Ser A*, 49(4), pp. 483-491, 2006
  - 49) 陳 献, 久田俊明, 接触問題 PATCH TEST をパスする有限要素解析アルゴリズムの開発, *日本機械学会論文集 A*, 72(713), pp. 39-46, 2006
  - 50) Chen Y, Chen X, Hisada T, Non-linear Finite Element Analysis of Mechanical Electrochemical Phenomena in Hydrated Soft Tissues Based on Triphasic Theory, *Int J Numer Meth Eng*, 65, pp. 147-173, 2006
  - 51) Bachtar F, Chen X, Hisada T, Finite Element Contact Analysis of the Hip Joint, *Med Biol Eng Comput*, 44, pp. 643-651, 2006
  - 52) 久田俊明, 鷺尾 巧, 心臓弁の流体構造連成シミュレーション法に関する数理的考察, *応用数理*, 16(2), pp. 36-50, 2006
  - 53) Nishimura S, Kawai Y, Nakajima T, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Nagai R, Sugiura S, Membrane potential of rat ventricular myocytes responds to axial stretch in phase, amplitude and speed dependent manners, *Cardiovasc Res*, 72, pp. 403-411, 2006
  - 54) Sugiura S, Nishimura S, Yasuda SI, Hosoya Y, Katoh K, Carbon fiber technique for the investigation of single cell mechanics in intact cardiac myocytes, *Nature Protocols*, 3, pp. 1453-1457, 2006
  - 55) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M, Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release, *Life Sci*, 78(8), pp. 882-887, 2006
  - 56) Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, Takeshita A, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease, *Coron Artery Dis*, 17(1), pp. 63-70, 2006
  - 57) Hamamoto M, Tomita S, Inagaki M, Yutani C, Yamashiro S, Sunagawa K, Nakatani T, Kitamura S, Bone marrow cell transplantation into the heart is not a critical factor of ventricular fibrillation in a rat doxorubicin-induced cardiomyopathy model, *J Arrhythmia*, 22, pp. 86-91, 2006
  - 58) Matsushima S, Ide T, Yamato M, Matsusaka H, Hattori F, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Hasegawa Y, Kurihara T, Oikawa S, Kinugawa S, Tsutsui H, Overexpression of mitochondrial peroxiredoxin-3 prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice, *Circulation*, 113(14), pp. 1779-1786, 2006
  - 59) Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Kinugawa S, Tsutsui H, Targeted deletion of matrix metalloproteinase 2 ameliorates myocardial remodeling in mice with chronic pressure overload, *Hypertension*, 47(4), pp. 711-717, 2006
  - 60) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study, *J AM Coll Cardiol*, 47(10), pp. 2074-2085, 2006
  - 61) Kawano S, Kubota T, Monden Y, Tsutsumi T, Inoue T, Kawamura N, Tsutsui H, Sunagawa K, Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3), pp. 1337-1344, 2006
  - 62) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M, Effects of Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced

- myocardial interstitial acetylcholine release in cats, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291, pp. 2187-2191, 2006
- 63) Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Matsusaka H, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Sunagawa K, Tsutsui H, Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(5), pp. 2237-2245, 2006
  - 64) Chui C, Kobayashi E, Chen X, Hisada T, Sakuma I, Transversely isotropic properties of porcine liver tissue: experiments and constitutive modelling, *Med Biol Eng Comput*, 45 (1), pp. 99-106, 2007
  - 65) Koshiha N, Ando J, Chen X, Hisada T, Multiphysics Simulation of Blood Flow and LDL Transport in a Porohyperelastic Arterial Wall Model, *J Biomech Eng ASME*, 129, pp.374-385, 2007
  - 66) 岡田純一, 久田俊明, 混合型有限要素法を用いた均質化法における超弾性体の圧縮性制御に関する研究, *日本機械学会論文集 A 編*, 73(735), pp. 1201-1208, 2007
  - 67) Nishimura S, Nishimura M, Hosoya Y, Fujita H, Kato M, Yamashita H, Manabe I, Tobe K, Kadowaki T, Naga R, Sugiura S, Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels, *Diabetes*, 56, pp. 1517-1526, 2007
  - 68) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S, Adipose tissue remodeling and malfunctioning in obesity revealed by in vivo molecular imaging, *Bioimaging*, 15, pp. 9-15, 2007
  - 69) Monden Y, Kubota T, Tsutsumi T, Inoue T, Kawano S, Kawamura N, Ide T, Egashira K, Tsutsui H, Sunagawa K, Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction, *Cardiovasc Res*, 73(4), pp. 794-805, 2007
  - 70) Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M, Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings, *Acta Physiol*, 191, pp. 275-284, 2007
  - 71) Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K, Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(2), pp. 921-927, 2007
  - 72) Monden Y, Kubota T, Inoue T, Tsutsumi T, Kawano S, Ide T, Tsutsui H, Sunagawa K, Tumor necrosis factor- $\alpha$  is toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, pp. 743-753, 2007
  - 73) Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M, Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, pp. 2254-2261, 2007
  - 74) Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M, Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, pp. 1564-1570, 2007
  - 75) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M, Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, pp. 2516-2522, 2007
  - 76) Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M, Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases, *J Appl Physiol*, 102, pp. 622-627, 2007
  - 77) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M, Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and

- acetylcholine releases, *Auton Neurosci*, 137, pp. 44–50, 2007
- 78) 陳 献, 杉浦清了, 砂川賢二, 久田俊明, 混合体理論に基づく冠循環数理モデルの定式化, *日本機械学会論文集 A*, 74(747), 2008
  - 79) 岡田純一, 鷺尾 巧, 久田俊明, 非線形問題に対する低計算負荷均質化法の提案, *日本機械学会論文集 A*, 74(738), pp. 191–200, 2008
  - 80) Washio T, Okada J, Hisada T, A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model, *SIAM J Sci Comput*, 30(6), pp. 2855–2881, 2008
  - 81) Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T, Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: A simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19(7), pp. 730–739, 2008
  - 82) 澤田有弘, 手塚 明, 久田俊明, 流体・シェル連成重合メッシュ法と Immersed boundary 法の性能比較, *日本計算工学会論文集*, 20080005, pp.1–14, 2008
  - 83) Chen X, Sunagawa K, Hisada T, Development of a Finite Element Contact Analysis Algorithm for Charged-Hydrated Soft Tissues with Large Sliding, *Int J Numer Meth Eng*, Published Online:18Nov. 2008
  - 84) Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294(5), pp. 2191–2196, 2008
  - 85) Katayama S, Umetani N, Sugiura S, Hisada T, The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136(6), pp. 1528–1535, 2008
  - 86) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S, In vivo imaging revealed local cell dynamics in obese adipose tissue inflammation, *J Clin Invest*, 118, pp. 710–721, 2008
  - 87) Nishimura S, Seo K, Hosoya Y, Nagasaki M, Yamashita H, Fujita H, Nagai N, Sugiura S, Responses of single ventricular myocytes to dynamic axial stretching, *Prog Biophys Mol Biol*, 97, pp. 282–297, 2008
  - 88) Ohnuki Y, Nishimura S, Sugiura S, Saeki Y, Phosphorylation Status of Regulatory Proteins and Functional Characteristics in Myocardium of Dilated Cardiomyopathy of Syrian Hamsters, *J Physiol Sci*, 58, pp. 15–20, 2008
  - 89) Sugi H, Minoda H, Inayoshi Y, Yumoto F, Miyakawa T, Miyauchi Y, Tanokura M, Akimoto T, Kobayashi T, Chaen S, Sugiura S, Direct demonstration of the cross-bridge recovery stroke in muscle thick filaments in aqueous solution by using the hydration chamber, *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, pp. 17396–17401, 2008
  - 90) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M, Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295, pp. 1081–1089, 2008
  - 91) Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K, Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction, *Cardiovasc Res*, 77, pp. 713–721, 2008
  - 92) Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M, Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control, *J Physiol Sci*, 58, pp. 189–198, 2008
  - 93) Okada J, Hisada T, Study on Compressibility Control of Hyperelastic Material for Homogenization Method Using Mixed Finite Element Analysis, *JCST*, 3(1), pp. 89–100, 2009
  - 94) Okada J, Washio T, Hisada T, Nonlinear Homogenization Algorithms with Low Computational Cost, *JCST*, 3(1), pp. 101–114, 2009
  - 95) 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 高 一郎, 杉町 勝, 杉浦清了, 久田俊明, 機械的伸展

に対する心筋組織の膜電位応答とその数理モデルによる不整脈シミュレーション, 生体医工学, 47(1), pp. 77-87, 2009

(2)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

① 招待講演 (国内会議 19 件、国際会議 18 件)

- 1) Sugiura S, Hisada T, Watanabe H, Okada J, Computer simulation of failing heart, XVIII World Congress International Society for Heart Research Symposium, Brisbane, Aug. 2004
- 2) Hisada T, Heart Simulator – A multi-scale multi-physics problem, IWACOM, Plenary Lecture, Tokyo, Nov. 2004
- 3) 杉浦清了, 私の研究 分子機能に基づく心臓シミュレータの開発, 第 27 回心筋代謝研究会, 大阪, July 2004
- 4) 杉町 勝, 中沢一雄, 久田俊明, 稲垣正司, 砂川賢二, In silico 心臓病学による多階層心臓現象の統合, 第 44 回日本生体医工学会大会, 日本エム・イー学会, つくば, Apr. 2005
- 5) 久田俊明, バイオメカニクスにおける連成問題, 日本機械学会年次大会, 基調講演, 調布, Sep. 2005
- 6) Kitabatake A, Onozuka H, Mikami T, Tsutsui H, Hisada T, Sugiura S, Odyssey 2005 of Diastology in Doppler-Echocardiography The 1st Sino-Japan Cardiovascular Forum, Beijing, Nov. 2005
- 7) 杉浦清了, 単一心筋細胞の機能測定, サイエнтиフィックフロンティアセミナーシリーズ第16回, 横浜, July 2005
- 8) 杉浦清了, 分子メカニズムに基づく心血管シミュレータの開発, 第 17 回循環基礎研究会, 特別講演, 千葉, Sep. 2005
- 9) Sugiura S, Cardiovascular Physiome- Heart simulator in the University of Tokyo, 6th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, Tsukuba, Apr. 2005
- 10) Sunagawa K, Left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension: Roles of arterial pressure waveform revisited, The Role of CCB on Diastolic Function and Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension, Seoul, Sep. 2005
- 11) 久田俊明, 東京大学におけるマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの開発の現状, 第4回 北大シミュレーションサロン・ワークショップ, 特別講演, 札幌, Mar. 2006
- 12) 久田俊明, バイオメカニクスにおける連成問題と解析手法, 日本機械学会バイオエンジニアリング部門・バイオサロン, 東京, Mar. 2006
- 13) Sugiura S, Hisada T, Watanabe H, Multi-physics, multi-scale simulator for heart research: Integration of knowledge on molecular dynamics to solve the clinical problems, The 70th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
- 14) Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Multiphysics Simulation of Left Ventricular Filling Dynamics Using Fluid-Structure Interaction Finite Element Method, First Korea-Japan Joint Workshop on Computational Engineering, Osaka University, June 2006
- 15) 久田俊明, 心臓シミュレータの計算力学上の困難さと医療における意義, 日本機械学会年次大会, 基調講演, 熊本, Sep. 2006
- 16) 久田俊明, 杉浦清了, 渡邊浩志, 鷺尾 巧, 岡田純一, 東京大学で開発中のマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ, 理研シンポジウム生体力学シミュレーション研究, 特別講演, 和光, Nov. 2006
- 17) 杉浦清了, 心筋細胞のマイクロメカニクス測定からマクロの心臓力学へ, 第 54 回循環力学研究会, 東京, May 2006
- 18) Sugiura S, Multi-scale multi-physics heart simulator for the in silico physiology, 2nd World Congress 2006 International Academy of Cardiovascular Sciences, Sapporo, July 2006



- 19) Sugiura S, Mini lecture by award nominee for Norman Alpert Award, 2nd World Congress 2006 International Academy of Cardiovascular Sciences, Sapporo, July 2006
- 20) 杉浦清了, 心臓のマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション, 第二回大阪大学臨床医工学融合研究教育センターシンポジウム, 特別講演, Oct. 2006
- 21) Sugiura S, Multi-physics, Multi-scale Heart Simulator 3rd International Symposium of Cell/Biodynamics Simulation Project, Kyoto University Medical Systems Biology of the Heart, Kyoto, Dec. 2006
- 22) Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido T, Kawada T, Comprehensive Identification of Cardiovascular Regulation Enables to Resyore and Correct, Pathological Regulation WC, Seoul, Aug. 2006
- 23) Sugiura S, Katayama S, Umetani N, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T, Simulation study of aortic valve function using the fluid-structure interaction finite element method, 8th annual international symposium of advances in understanding aortic diseases, Tokyo, Oct. 2007
- 24) 久田俊明, マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション, 日本機械学会第 20 回計算力学講演会, 基調講演, 京都, Dec. 2007
- 25) 久田俊明, マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ, 第 21 回数値流体力学シンポジウム, 秋葉原, Dec. 2007
- 26) Sugiura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale and multiphysics simulation of the heart, The 2nd MEI International Symposium The Worldwide Challenge to Physiome and Systems Biology, Osaka, Dec. 2007
- 27) Sunagawa K, Bionic Medicine Revolutionizes Clinical Cardiology in the 21st Century, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 28) Sugimachi M, Management of Hemodynamically Unstable Patients with an Automatic Robotic Control System, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 29) 上村和紀, 神谷厚範, 杉町 勝, 砂川賢二, 包括的循環平衡モデルの開発とその有用性, 第 28 回日本循環制御医学会総会, 和歌山, May 2007
- 30) 杉町 勝, 上村和紀, 神谷厚範, 清水秀二, 宍戸稔聡, 砂川賢二, 包括循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理, 第28回日本循環制御医学会総会, 和歌山, May 2007
- 31) 杉町 勝, 上村和紀, 神谷厚範, 宍戸稔聡, オートパイロットで心不全を治療する, 第52回日本透析医学会 学会・学術企画, 透析会誌, 4, 6, pp. 363-364, June 2007
- 32) Sugimachi M, Cardiac Contractility is Only One of Various Determinants of Hemodynamics, The 11<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, Urayasu, Sep. 2007
- 33) 久田俊明, 杉浦清了, 渡邊浩志, 鷺尾 巧, 岡田純一, 心臓シミュレータ並列計算技術の開発とマルチスケール解析手法の理論的検討, 理研シンポジウム 生体力学シミュレーション, 埼玉, Mar. 2008
- 34) 鷺尾 巧, 岡田純一, 久田俊明, 非線形マルチスケール解析における線形計算と心臓シミュレータでの応用例について, 先駆的科学計算に関するフォーラム 2008～線形計算を中心に, 九州大学情報基盤研究開発センター主催, 福岡, Sep. 2008
- 35) 久田俊明, 実用化を目指す心臓シミュレータ: UT-HearT, 日本応用数理学会総合講演年会, 総合講演, 柏, Sep. 2008
- 36) Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale, multi-physics heart simulator of the University of Tokyo, 2009 Systems Biology speaker Series at the NIH, Washington, May 2009
- 37) Washio T, Okada J, Hosoi A, Hisada T, Multiscale finite element approach for heart simulation, 原子力機構第 14 回 NEXT 研究会, Kyoto, Mar. 2009

② 口頭発表 (国内会議 107 件、国際会議 97 件)

- 1) Sugiura S, Watanabe H, Okada J, Fukunari H, Chen Xian, Hisada T, Virtual Echocardiography; A realistic 3D finite element model of blood flow and left ventricular wall motion, AHA, Orlando, Nov. 2003
- 2) 鷺尾 巧, 久田俊明, 混合有限要素解析用不完全ブロックLU前処理付き反復法の収束性理論について, 第9回日本計算工学講演会, 代々木, May 2004
- 3) 渡邊浩志, 佐藤順子, 杉浦清了, 久田俊明, 流体構造連成有限要素法による左心室の不整脈シミュレーション, 第9回日本計算工学講演会, 代々木, May 2004
- 4) 岡田純一, 久田俊明, 杉浦清了, 心筋細胞の  $Ca^{++}$  wave 伝播と収縮のマルチフィジックス有限要素解析, 日本機械学会第17回計算力学講演会, 仙台, Nov. 2004
- 5) 平林智子, 久田俊明, 稲垣正司, 機械-電気帰還現象が不整脈発生におよぼす影響の動的有限要素法解析, 日本機械学会第17回計算力学講演会, 仙台, Nov. 2004
- 6) 渡邊浩志, 菅野 剛, 杉浦清了, 久田俊明, 心筋梗塞における壁運動および心腔内血流の流体構造連成有限要素解析, 日本機械学会第17回計算力学講演会, 仙台, Nov. 2004
- 7) 鷺尾 巧, 久田俊明, 弱形式にもとづく重合メッシュ離散化法とそのマルチレベルの数値解法について, 日本機械学会第17回計算力学講演会, 仙台, Nov. 2004
- 8) 岡田純一, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾 巧, 心臓電気機械現象の大規模シミュレーション, 第18回日本エム・イー学会秋季大会オーガナイズドセッション, 松山, Nov. 2004
- 9) Sugiura S, Integration of cardiac function by multi-level experiments and simulation, 43<sup>rd</sup> Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, Kanazawa, May 2004
- 10) 杉町 勝, 稲垣正司, 川田徹, 高木 洋, 佐藤隆幸, 砂川賢二, 完全植込型のバイオニック治療機器の開発, 第43回日本エム・イー学会大会 医用電子と生体工学, 金沢, May 2004
- 11) 上村和紀, 柏原考爾, 川田 徹, 杉町 勝, 砂川賢二, 血行動態の解析および予測を正確にする, 新たな統合的循環平衡の枠組み, 第43回日本エム・イー学会大会 医用電子と生体工学, 金沢, May 2004
- 12) 稲垣正司, 杉町 勝, 砂川賢二, 超 ICD 開発プロジェクト, 第43回日本エム・イー学会大会 医用電子と生体工学, 金沢, May 2004
- 13) Sugimachi M, Uemura K, Kashihara K, Kawada T, Sunagawa K, Construction of comprehensive cardiovascular model to guide optimal treatment of acute left heart failure, The Proceedings of the 81<sup>th</sup> Annual Meeting, Japanese Journal of Physiology, 54, Sapporo, June 2004
- 14) Sugimachi M, Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, A comprehensive physiological model of circulation enables automatic piloting of hemodynamics in patients with acute heart failure, Cardiovascular System Dynamics Society, XVI International Congress, Banff, July 2004
- 15) Inagaki M, Hidaka I, Aiba T, Tatewaki T, Sunagawa K, Sugimachi M, High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts, 26<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, Sep. 2004
- 16) Sugimachi M, A comprehensive Physiological model of circulation enables automatic piloting of hemodynamics in patients with acute heart failure, 26<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, Sep. 2004
- 17) 杉町 勝, 超 ICD による植込み除細動治療の問題点克服戦略, 第21回日本心電学会学術集会, 心電図 24, 京都, Sep. 2004
- 18) 稲垣正司, 杉町 勝, 日高一郎, 野田 崇, 相庭武司, 立脇禎二, 砂川賢二, 肺静脈入口部付近の解剖学的構造と心房細動の機序: コンピューター・シミュレーションによる検討, 第21回日本心電学会学術集会, 心電図 24, 京都, Sep. 2004
- 19) 日高一郎, 稲垣正司, 杉町 勝, 砂川賢二, 多点オーバードライブペーシングを用いた超低電流除細動法の開発, 第21回日本心電学会学術集会, 心電図 24, 京都, Sep. 2004

- 20) 立脇禎二, 稲垣正司, 交感神経緊張様式の違いが交感神経緊張時の心筋活動電位持続時間(APD)の過渡応答に及ぼす影響, 第21回日本心電学会学術集会, 心電図 24, 京都, Sep. 2004
- 21) 稲垣正司, 平林智子, 久田俊明, 日高一郎, 野田崇, 相庭武司, 立脇禎二, 砂川賢二, 杉町 勝, 心臓の機械-電気帰還現象と機械的刺激により誘発される不整脈, 第18回日本エム・イー学会秋季大会, 生体医工学, 42, 特別号II 87, 松山, Nov. 2004
- 22) Inagaki M, Hidaka I, Aiba T, Tatewaki T, High Resolution Optical Mapping of Cardiac Action Potentials in Freely Beating Rabbit Hearts, AHA, Circulation, Supplement III, 110(17)III-194, New Orleans, Nov. 2004
- 23) Aiba T, Hidaka I, Shimizu W, Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Steep Repolarization Gradient is Required for Development of Phase 2 Reentry and Subsequent Ventricular Tachyarrhythmias in a Model of the Brugada Syndrome: High-Resolution Optical Mapping Study, AHA, Circulation, Supplement III, 110(17)III-318, New Orleans, Nov. 2004
- 24) Lee W S, Kato M, Yamashita H, Tominaga K, Kohama K, Nishimura S, Nagai R, Hisada T, Sugiura S, Carboxy-terminal fragment of myosin light chain kinase increases actin translocation velocity of cardiac muscle myosin, The 6<sup>th</sup> Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, Tsukuba, Apr. 2005
- 25) 鷺尾 巧, 久田俊明, 非圧縮性流体問題におけるロバストな重合メッシュ解法について, 第10回日本計算工学講演会, 代々木, May 2005
- 26) 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 心腔内血流と心室壁繊維方向に関する検討, 第10回日本計算工学講演会, 代々木, May 2005
- 27) 鈴木健二, 鷺尾 巧, 久田俊明, 混合型有限要素解析用のオーバーラップ前処理の最適化について, 第10回日本計算工学講演会, 代々木, May 2005
- 28) 平林智子, 久田俊明, 稲垣正司, 心臓における機械-電気帰還現象の動的有限要素法解析, 第10回日本計算工学会講演会, 代々木, May 2005
- 29) 澤田有弘, 久田俊明, 重合 ALE メッシュによる流体・構造連成問題の数値解法, 第10回日本計算工学講演会, 代々木, May 2005
- 30) 岡田純一, 水本直志, 久田俊明, 杉浦清了, 細胞内部構造に基づく心筋の力学特性に関する有限要素均質化解析, 第10回日本計算工学講演会, 代々木, May 2005
- 31) Sawada T, Hisada T, Overlaying ALE mesh approach to computation of fluid-structure interactions, CD-R Proceedings of the 5th International Conference on Computation of Shell and Spatial Structures, IASS IACM, Salzburg, June 2005
- 32) Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Nagai R, Sugiura S, Single-cell-mechanics analyses revealed complex abnormalities in mechanical properties of cardiomyopathic hamster myocytes, International Academy of Cardiovascular Sciences Japan Section Meeting, Hamamatu, July 2005
- 33) 久田俊明, 杉浦清了, 渡邊浩志, 山本雅史, 鷺尾 巧, 岡田純一, 流体構造連成有限要素法に基づくマルチスケール・マルチフジックス心臓シミュレータの開発, 日本機械学会年次大会, 先端技術フォーラム, 調布, Sep. 2005
- 34) 平林智子, 久田俊明, 稲垣正司, 陽的有限要素法による心筋の電気機械連成解析, 日本機械学会年次大会, 調布, Sep. 2005
- 35) 岡田純一, 生体シミュレーションにおける立体可視化の意義, 手軽にできる立体視の産業応用から最先端の活用まで, 機械学会講習会, 調布, Sep. 2005
- 36) 西村 智, 永井良三, 杉浦清了, 伸展刺激に対する単一心筋細胞の活動電位・静止膜電位の応答, 第53回日本心臓病学会学術集会, 大阪, Sep. 2005
- 37) 鷺尾 巧, 久田俊明, 連続の式からなる制約条件に基づく Fictitious Domain 法について, 日本機械学会第18回計算力学講演会, 筑波, Nov. 2005
- 38) 澤田有弘, 久田俊明, 重合 ALE メッシュによる流体・構造連成問題の数値解法, 日本機械学会第18回計算力学講演会, 筑波, Nov. 2005

- 39) 黒川 洋, 久田俊明, 界面近傍で選点法を活用する流体構造連成有限要素解析に関する検討, 日本機械学会第18回計算力学講演会, 筑波, Nov. 2005
- 40) 梅谷信行, 久田俊明, 流体領域の分離融合に対応した時間積分におけるメッシュ切り替え連成解析アルゴリズム, 日本機械学会第18回計算力学講演会, 筑波, Nov. 2005
- 41) 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 超音波ドップラー法による流体構造連成心臓シミュレータの検証, 日本機械学会第18回計算力学講演会, 筑波, Nov. 2005
- 42) 平林智子, 久田俊明, 稲垣正司, 動的有限要素法による不整脈動態の心内圧依存性評価, 日本機械学会第18回計算力学講演会, 筑波, Nov. 2005
- 43) 鷲尾 巧, 鈴木健二, 久田俊明, 心臓の流体構造連成問題における並列反復ソルバについて, 日本応用数理学会環瀬戸内応用数理研究部会第9回シンポジウム講演, 金沢, Nov. 2005
- 44) Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Saeki Y, Ohnuki Y, Sugiura S, Myocardial contractile dysfunction of dilated cardiomyopathic hamster is pronounced under loaded conditions, XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego, Mar. 2005
- 45) Katoh M, Yamashita H, Lee W S, Nishimura S, Fujita H, Tominaga K, Sugi H, Ikebe M, Sugiura S, Myosin subfragment-2 (S-2) is important for the motor function of the molecule, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 46) Katoh M, Yamashita H, Lee W S, Nishimura S, Fujita H, Tominaga K, Takano-Omuro H, Nakamura A, Kohama K, Sugiura S, Non-kinase modulation of actin-myosin interaction by carboxyl-terminal fragment of myosin light chain kinase, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 47) Nishimura S, Kato M, Yamashita H, Sugiura S, Microtubules modulate the mechanical property of isolated rat cardiomyocytes only against shear stress in long axis direction, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 48) Nishimura S, Kato M, Yamashita H, Sugiura S, Contractile dysfunction of the cardiomyopathic hamster (BIO-TO2 strain) myocytes is pronounced under high load conditions, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 49) Kato M, Yamashita H, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Ikebe M, Myosin subfragment-2 (S-2) is important for the motor function of the molecule, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 50) Kato M, Yamashita H, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Carboxy-terminal fragment of myosin light chain kinase increases actin translocation velocity without altering ATPase activity or unitary displacement, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 51) Nagai S, Nishimura S, Kato M, Yamashita H, Sugiura S, Measurement of transverse stiffness during contraction and relaxation of a single cardiomyocyte, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 52) Aiba T, Hidaka I, Shimizu W, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K, Steep repolarization gradient in the epicardium develops phase-2 reentry and subsequent ventricular tachyarrhythmias in a model of the brugada syndrome, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 53) Tatewaki T, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Intravascular parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute coronary ischemia, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 54) Noda T, Inagaki M, Aiba T, Hidaka I, Tatewaki T, Zheng C, Shimizu W, Sunagawa K, Sugimachi M, Ischemia induced conduction delay plays a key role in predisposing the heart to ventricular fibrillation, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
- 55) Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M, Effects of abdominal



- vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction, The 26<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine, Nagasaki, May 2005
- 56) 上村和紀, 神谷厚範, 川田徹, 杉町 勝, 砂川賢二, 急性非代償性心不全の循環管理を支援する、血行動態自動制御システムの開発, 第 26 回日本循環制御医学会総会, 長崎, May 2005
  - 57) 杉町 勝, 自律神経活動の電子的な是正による慢性心不全の治療, 第 20 回日本心臓ペーシング・電気生理学会, 不整脈 21, May 2005
  - 58) Noda T, Inagaki M, Aiba T, Hidaka I, Zheng C, Shimizu W, Sunagawa K, Sugimachi M, Conduction delay plays a key role in predisposing the heart to ventricular fibrillation in acute regional ischemia, Europace Supplements, Czech, June 2005
  - 59) Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Li M, Sunagawa K, Sugimachi M, Transfer Function Analysis of Carotid Sinus Baroreceptor Transduction, 27<sup>th</sup> IEEE Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, Sep. 2005
  - 60) Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Li M, Sunagawa K, Sugimachi M, Insignificant Effects of Plasma Catecholamines on Dynamic Heart Rate Regulation by the Cardiac Sympathetic Nerve, 27<sup>th</sup> IEEE Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, Sep. 2005
  - 61) Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M, Chronic Vagal Stimulation Decreased Vasopressin Secretion and Sodium Ingestion in Heart Failure Rats after Myocardial Infarction, 27<sup>th</sup> IEEE Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, Sep. 2005
  - 62) Zheng C, Li M, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M, Vagal Stimulation Markedly Suppresses Arrhythmias in Conscious Rats with Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction, 27<sup>th</sup> IEEE Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, Sep. 2005
  - 63) Inagaki M, Kawada T, Li M, Zheng C, Sunagawa K, Sugimachi M, Intravascular Parasympathetic Cardiac Nerve Stimulation Prevents Ventricular Arrhythmias During Acute Myocardial Ischemia, 27<sup>th</sup> IEEE Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, Sep. 2005
  - 64) Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K, Development of Detection Algorithm of Fatal Arrhythmia for a New Implantable Cardioverter Defibrillator, 27<sup>th</sup> IEEE Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, Sep. 2005
  - 65) Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Ito K, Kishi T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K, Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress, The 28<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of Japanese Society of Hypertension, Asahikawa, Sep. 2005
  - 66) Ohtani K, Egashira K, Hiasa K, Zhao Q, Kitamoto S, Ishibashi M, Usui M, Inoue S, Yonemitsu Y, Sueishi K, Sata M, Shibuya M, Sunagawa K, Blockade of vascular endothelial growth factor suppresses experimental restenosis after intraluminal injury by inhibiting recruitment of monocyte lineage cells, The 28<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of Japanese Society of Hypertension, Asahikawa, Sep. 2005
  - 67) 山元健太, 道上大策, 宍戸稔聡, 川田 徹, 神谷厚範, 高木 洋, 砂川賢二, 杉町 勝, 交感神経調節における筋機械受容器反射と動脈圧受容器反射との静的相互作用のモデル化, 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 103, 市ヶ谷, Sep. 2005
  - 68) 道上大策, 川田 徹, 神谷厚範, 宍戸稔聡, 山元健太, 有海秀人, 砂川賢二, 杉町 勝, 鍼刺激の動脈圧反射の静特性および動特性に及ぼす影響, 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 233, 市ヶ谷, Sep. 2005
  - 69) 相庭武司, 豊田 太, 丁 維光, P Zankov Dimitar, 松浦 博, 堀江 稔, 野田 崇, 清水 渉, 稲垣正司, 杉町 勝, ネコ心筋細胞における急速活性型遅延整流性 K<sup>+</sup> 電流 (I<sub>Kr</sub>) の機能解析, 第 22 回日本心電学会学術集会, 心電図 25(5)388, 富山, Oct. 2005
  - 70) 野田 崇, 稲垣正司, 相庭武司, 日高一郎, 清水 渉, 砂川賢二, 杉町 勝, 急性心筋虚血時における心室細動興奮波の特徴, 第 22 回日本心電学会学術集会, 心電図 25(5)408, 富山, Oct. 2005

- 71) Inagaki M, Sugimachi M, Chronic vagal stimulation prevents electrophysiologic remodeling in heart failure rats after myocardial infarction, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 72) Inagaki M, Takaki H, Transvenous parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 73) Matsusaka H, Ikeuchi M, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Sunagawa K, Tsutsui H, Target deletion of matrix metalloproteinase-2 attenuates cardiac remodeling and failure in mice with chronic pressure overload, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 74) Sagara Y, Hirooka Y, Kimura Y, Nozoe M, Sunagawa K, Increased reactive oxygen species via rac1-dependent pathway in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 75) Matsushima S, Matsusaka H, Ikeuchi M, Ide T, Kubota T, Sunagawa K, Hattori F, Hasegawa Y, Kurihara T, Oikawa S, Tsutsui H, Overexpression of mitochondrial peroxiredoxin-3 ameliorates left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 76) Ohtani K, Egashira K, Nakano K, Zhao G, Iwata E, Yamamoto M, Sunagawa K, Anti-monocyte chemoattractant protein-1 strategy via local gene transfer with gene-eluting stents inhibits in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits and monkeys, AHA 78<sup>th</sup> Scientific Meeting, Dallas, Nov. 2005
- 77) 杉浦清了, 渡邊浩志, 岡田純一, 鷺尾 巧, 久田俊明, 分子メカニズムに基づくマルチフィジックス, マルチスケール心臓シミュレータの開発, 第45回日本生体医工学会, 福岡, May 2006
- 78) 陳 献, フジアンシャ バクタル, 久田俊明, 砂川賢二, 日常動作における股関節内接触応力の有限要素解析, 第45回日本医工学会大会, 生体医工学, 44, p. 287, 福岡, May 2006
- 79) 稲垣正司, 吉澤 誠, 久田俊明, 砂川賢二, 杉町 勝, 心不全患者のための超ICDの開発, 第45回日本生体医工学会大会, 福岡, May 2006
- 80) 梅谷信行, 久田俊明, メッシュ切り替え内蔵時間積分による心臓弁の開閉解析, 第11回日本計算工学会講演会, 大阪, June 2006
- 81) 鷺尾 巧, 久田俊明, 循環モデルを伴う大動脈弁の Lagrange 乗数法による流体構造連成解析について, 第11回計算工学講演会, 大阪, June 2006
- 82) 澤田有弘, 久田俊明, Immersed boundary 型の重合 ALE メッシュ法による流体・構造連成解析手法に関する検討, 第11回計算工学講演会, 大阪, June 2006
- 83) 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 心筋弛緩速度と流入血液の波動伝播速度に関する検討, 第11回計算工学講演会, 大阪, June 2006
- 84) 黒川 洋, 久田俊明, 粒子法を利用したバックグラウンド流体と構造の連成有限要素解析, 第11回日本計算工学会講演会, 大阪, June 2006
- 85) 岡田 純一, 久田俊明, 非圧縮超弾性体の混合型有限要素解析のための均質化法, 第11回日本計算工学会講演会, 大阪, June 2006
- 86) Okada J, Sugiura S, Washio T, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale, Multi-physics Heart Simulator Using Finite Element Model, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Seoul, Aug. 2006
- 87) Nishimura S, Hosoya Y, Nagai R, Sugiura S, Close interplay between angiogenesis and adipogenesis in obesity, 29<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese working group Cardiac Structure and Metabolism, Sapporo, July 2006
- 88) Nishimura S, Hosoya Y, Nagai R, Sugiura S, The effect of stretch on membrane potential of rat ventricular myocytes, 29<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese working group Cardiac Structure and Metabolism, Sapporo, July 2006
- 89) Hosoya Y, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Visualization of GLUT4 vesicle trafficking in living

- differentiated adipocyte revealed the molecular basis of insulin resistance, 29<sup>th</sup> Annual meeting meeting of the Japanese working group Cardiac Structure and Metabolism, Sapporo, July 2006
- 90) 杉浦清了, 百村伸一, 土肥智孝, 葛西隆敏, 成井浩司, 閉塞型無呼吸時の血行動態シミュレーション, 第5回循環器 SAS 研究会, 東京, Oct. 2006
  - 91) 陳 献, 野口裕久, 久田俊明, 有限要素解析における接触問題 patch test に関する検討, 日本機械学会 第 19 回計算力学講演会, 名古屋, Nov. 2006
  - 92) 岡田純一, 久田俊明, 非圧縮粘弾性体の混合型有限要素解析のための均質化法, 日本機械学会 第 19 回計算力学講演会, 名古屋, Nov. 2006
  - 93) 鷺尾 巧, 久田俊明, 心臓の流体構造連成解析コードの並列化方法について, 日本機械学会 第 19 回計算力学講演会, 名古屋, Nov. 2006
  - 94) 梅谷信行, 久田俊明, メッシュ切り替え内蔵時間積分による心臓弁の開閉解析, 日本機械学会 第 19 回計算力学講演会, 名古屋, Nov. 2006
  - 95) 福成 洋, 大島まり, 鷺尾 巧, 渡邊浩志, 久田俊明, 脳動脈瘤における内部血流に対する血管壁特性の影響, 日本機械学会 第 19 回計算力学講演会, 名古屋, Nov. 2006
  - 96) 渡邊浩志, 陳 媛, 陳 献, 鷺尾 巧, 杉浦清了, 久田俊明, 多孔質超弾性理論に基づく冠循環系と左右両心室の流体構造連成解析, 日本機械学会 第 19 回計算力学講演会, 名古屋, Nov. 2006
  - 97) 澤田有弘, 久田俊明, Immersed Boundary 型の流体・シェル連成解析手法に関する研究, 日本機械学会 第 19 回計算力学講演会, 名古屋, Nov. 2006
  - 98) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Nagai R, Sugiura S, Adipogenesis in obesity is coupled with angiogenesis by circulating endothelial progenitor cells, AHA annual meeting, Chicago, Nov. 2006
  - 99) Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Adipogenesis in obesity is coupled with angiogenesis, The 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the International Society of Heart Research Japanese Section, Makuhari, Dec. 2006
  - 100) Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, The effect of stretch on action potential of rat ventricular myocytes, The 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the International Society of Heart Research Japanese Section, Makuhari, Dec. 2006
  - 101) Hosoya Y, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Analysis of GLUT4 vesicle trafficking in living adipocyte, The 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the International Society of Heart Research Japanese Section, Makuhari, Dec. 2006
  - 102) Nishimura S, Hosoya S, Yamashita H, Manabe I, Nagai R, Sugiura S, Close relationship between angiogenesis and adipogenesis in obesity revealed by a novel visualization technique of living adipose tissue, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
  - 103) Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T, The Effects of Wall Stress on the Dynamics of Ventricular Fibrillation: A Simulation Study Using a Dynamic Mechano-Electric Coupling Model, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
  - 104) Uemura K, Kamiya A, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K, Development of Autopilot System for Cardiac Care, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
  - 105) Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Artificial bioregulation, Exceeding that by brain, enables novel treatment strategy for cardiovascular diseases, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
  - 106) Takaki H, Noguchi T, Higo T, Goto Y, Sugimachi M, Early improvement in abnormal breathing patterns (reduced variations) during exercise after heart transplantation, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
  - 107) Miyamoto T, Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Presynaptic  $\alpha$  2-adrenergic negative feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response,

- The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
- 108) 川田 徹, 神谷厚範, 宍戸稔聡, 杉町 勝, ニューラルカスケードによる動脈圧反射システムの動的及び静的特性の同定, 第 83 回日本生理学会大会, 群馬, Mar. 2006
  - 109) 杉町 勝, 川田 徹, 宍戸稔聡, 李 梅花, 鄭 燦, 佐藤隆幸, 砂川賢二, バイオニック心臓病学:循環調節の機能再建と異常是正, 第 45 回日本生体医工学会大会, 福岡, May 2006
  - 110) 日高一郎, 稲垣正司, 宍戸稔聡, 杉町 勝, 自己組織化マップを用いた心筋シートモデルにおける虚血領域の検出, 第 45 回日本生体医工学会大会, 福岡, May 2006
  - 111) 木下広幸, 吉澤誠誠, 稲垣正司, 上村和紀, 杉町 勝, 砂川賢二, 自己組織化マップを用いた ICD 用致死性不整脈早期検出アルゴリズムの開発, 第 45 回日本生体医工学会大会, 福岡, May 2006
  - 112) 清水秀二, 宍戸稔聡, 上村和紀, 神谷厚範, 杉町 勝, 右心低形成症候群に対する術式決定のためのシミュレーション, 第 45 回日本生体医工学会大会, 福岡, May 2006
  - 113) 川田 徹, 李 梅花, 有海 秀人, 杉町 勝, ニューラルカスケードによる動脈圧反射系の静特性及び動特性の一括同定, 第 27 回日本循環制御医学会総会, 循環制御, 51, 東京, May 2006
  - 114) Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K, Comprehensive Physiological Cardiovascular Model Enables Automatic Correction of Hemodynamics in Patients with Acute Life-Threatening Heart Failure, IEEE EMBC, pp.198-201, Aug. 2006
  - 115) Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K, Development of an Algorithm for Detection of Fatal Cardiac Arrhythmia for Implantable Cardioverter-Defibrillator Using a Self-Organizing Map, IEEE EMBC, pp.4370-4373, Aug. 2006
  - 116) Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Sano S, Sugimachi M, Use Of Model Analysis To Predict Cardiovascular Dynamics In One And A Half Ventricle Repair, Cardiovascular System Dynamics Society, Vaals, Sep. 2006
  - 117) Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Fluid-structure interaction analysis of the relationship between the inflow angle and energetic efficiency of the left ventricle, The International Conference on Computational Methods, Hiroshima, Apr. 2007
  - 118) Washio T, Okada J, Hisada T, Parallel Computing techniques for the multiphysics heart simulator, The International Conference on Computational Methods, Hiroshima, Apr. 2007
  - 119) Okada J, Hisada T, Finite Element Homogenization Methods for the Analysis of Myocardial Mechanical Characteristics Based on Intracellular Structures, The International Conference on Computational Methods, Hiroshima, Apr. 2007
  - 120) Washio T, Hisada T, Lagrange Multiplier Approach to Fluid-Structure Interaction Problems of Heart Valves , The International Conference on Computational Methods, Hiroshima, Apr. 2007
  - 121) Sugiura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale multi-physics heart simulator, The 46<sup>th</sup> Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering , Sendai, Apr. 2007
  - 122) Sugiura S, Nishimura S, Hosoya Y, Yamashita H, Hisada T, Dynamic stretch of a single cardiac myocyte, 4<sup>th</sup> International Workshop on Cardiac Mechano-Electric Feedback and Arrhythmias, Oxford , Apr. 2007
  - 123) 杉浦清了, 渡邊浩志, 岡田純一, 鷺尾 巧, 久田俊明, 冠循環のシミュレーション, 第46回日本生体医工学会, 仙台, Apr. 2007
  - 124) 藤田英雄, 杉浦清了, 永井良三, Douglas E. V, Kume T, 転写因子を介した新たな血管内皮・脂肪細胞の病因論的機能, 第46回日本生体医工学会大会, 仙台, Apr. 2007
  - 125) 瀬尾欣也, 黒川 洋, 西村 智, 細谷弓子, 久田俊明, 杉浦清了, 原子間力顕微鏡による単一心筋細胞及び単一筋原線維の短軸押し込み試験, 日本顕微鏡学会第63回学術講演会, 新潟, May 2007



- 126) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了, 肥満脂肪組織リモデリングと機能異常 生組織イメージングを用いて, 日本顕微鏡学会第63回学術講演会, 新潟, May 2007
- 127) 細谷弓子, 西村 智, 永井良三, 杉浦清了, 表層アクチンリモデリングは脂肪細胞において GLUT4による糖取り込みに寄与する, 第50回糖尿病学会年次学術集会, 仙台, May 2007
- 128) 西村智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 戸辺一之, 大杉 満, 永井良三, 杉浦清了, 肥満における脂肪組織リモデリング・脂肪細胞分化・血管新生・組織血流異常 分子イメージング手法を用いて, 第50回糖尿病学会年次学術集会, 仙台, May 2007
- 129) 片山 進, 梅谷信行, 杉浦清了, 久田俊明, メッシュ切り替え内蔵型積分による大動脈弁の流体構造連成解析ーバルサルバ洞の役割に関する考察ー, 第12回日本計算工学講演会, 代々木, May 2007
- 130) 岡田純一, 久田俊明, 非線形均質化問題における高精度・低計算負荷近似解法の提案, 第12回日本計算工学講演会, 代々木, May 2007
- 131) 鷺尾 巧, 岡田純一, 久田俊明, 胸郭モデルを含む心臓の興奮伝播解析における複合メッシュ上の並列マルチグリッドソルバについて, 第12回日本計算工学講演, 代々木, May 2007
- 132) 西村 智, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了, 組織イメージングによる肥満脂肪細胞組織リモデリングの可視化, 第46回日本生体医工学会大会, 仙台, Apr. 2007
- 133) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了, 生体内組織イメージングを用いた肥満に伴う脂肪組織リモデリング・機能異常の解明, 日本適応学会第11回学術集会, 札幌, June 2007
- 134) 西村 智, 長崎実佳, 細谷弓子, 山下尋史, 永井良三, 杉浦清了, 単離心筋細胞レベル微小計測システムを用いたmechanoelectrical feedbackの解明, 日本適応学会第11回学術集会, 札幌, June 2007
- 135) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷 弓子, 永井 良三, 杉浦清了, 肥満脂肪組織リモデリングと機能異常: 生体内分子イメージング手法を用いた解析, 生命科学研究ネットワーク・シンポジウム, 東京, Sep. 2007
- 136) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 永井良三, 杉浦清了, 生体内分子イメージング手法による脂肪組織機能異常の解析, 第 48 回日本組織細胞化学会総会・第 39 回日本臨床分子形態学会総会, 山梨, Sep. 2007
- 137) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 永井良三, 杉浦清了, 肥満脂肪組織におけるリモデリング: 脂肪細胞分化・血管新生, 第 48 回日本組織細胞化学会総会・第 39 回日本臨床分子形態学会総会, 山梨, Sep. 2007
- 138) 細谷弓子, 西村 智, 永井良三, 杉浦清了, GLUT4による糖取り込みにおける表層アクチンリモデリングの役割の検討, 第 28 回日本肥満学会, 東京, Oct. 2007
- 139) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了 肥満脂肪組織リモデリングと機能異常: 生体内分子イメージング手法による解析, 第 28 回日本肥満学会, 東京, Oct. 2007
- 140) 西村 智, 長崎実佳, 真鍋一郎, 細谷弓子, 永井 良三, 杉浦清了, 生体内分子イメージングによる肥満に伴う血管機能異常・リモデリングの可視化, 第48回日本脈管学会 (基礎部門最優秀賞), 松本, Oct. 2007
- 141) 西村 智, 長崎実佳, 真鍋一郎, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了, 分子イメージングに向けた分光技術の展開 生体内組織イメージング手法によるメタボリックシンドロームの病態解明, 平成 19 年度日本分光学会 顕微鏡分光部会シンポジウム, 東京, Oct. 2007
- 142) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了, 生体内分子イメージング手法による肥満脂肪組織リモデリングと機能異常の解明, 第 16 回日本バイオイメージング学会 学術集会, 野田, Oct. 2007
- 143) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了, 生体内分子イメージング手法を用いたメタボリックシンドロームにおける血管機能異常・リモデリングの可視化, 第 11 回日本心血管内分泌代謝学会, 品川, Nov. 2007

- 144) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦 清了, 生体内分子イメージング手法を用いたメタボリックシンドロームにおける脂肪組織リモデリング・機能異常の解明, 横浜, 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会合同大会, Dec. 2007
- 145) Washio T, Hisada T, Parallel fluid-structure interaction solver with Lagrange multiplier approach for heart valve simulations, APCOM'07-EPMESC XI, Kyoto, Dec. 2007
- 146) 鷺尾 巧, 久田俊明, 心臓弁を含む全心臓流体構造連成解析における並列計算の最適化について, 第12回数値流体力学シンポジウム(宇宙航空研究開発機構), 秋葉原, Dec. 2007
- 147) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Ymashita H, Fujita H, Nagai R, Sugiura S, Adipogenesis in obesity requires interplay between differentiating adipocytes stromal cells and blood vessels, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 148) Komamura K, Kawai J, Miyamoto M, Adachi Y, Uehara G, Haruta Y, Sugimachi M, Nanoscale SQUID Technology for High Throughput Screening of Magnetocardiogram for Preclinical Evaluation of Drug-induced QT Prolongation in Small Rodents, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 149) Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M, Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Improves Longterm Survival in Rats with Incurably Severe Heart Failure, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 150) Uemura K, Li M, Zheng C, Kawada T, Sugimachi M, Kamiya A, Yamazaki T, Sugimachi M, Efferent Vagal Nerve Stimulation Suppresses Matrix Metalloproteinase Activity in Myocardial Ischemia-reperfusion Injury in Rabbit, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 151) Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M, Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Prevents Progression of Ventricular Remodeling and Dysfunction in Rats With Extensive Myocardial Infarction, 56<sup>th</sup> Annual Scientific Session ACC.07, New Orleans, Mar. 2007
- 152) 川田 徹, 山崎登自, 秋山 剛, 穴戸稔聡, 神谷厚範, 水野正樹, 杉町 勝, アンジオテンシン II は迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する, 第 84 回日本生理学会大会, 大阪, Mar. 2007
- 153) 水野正樹, 神谷厚範, 川田 徹, 杉町 勝, KACH チャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する, 第 84 回日本生理学会大会, 大阪, Mar. 2007
- 154) 水野正樹, 神谷厚範, 川田 徹, 杉町 勝, ムスカリン性 K<sup>+</sup>チャンネルは迷走神経刺激に対する心拍応答を高速化し倍化する, 第46回日本生体工学会大会, 仙台, Apr. 2007
- 155) 清水秀二, 穴戸稔聡, 上村和紀, 神谷厚範, 杉町 勝, Norwood 手術のシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響, 第46回日本生体工学会大会, 仙台, Apr. 2007
- 156) Li M, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Uemura K, Nagaya N, Sugimachi M, Chronic Vagal Stimulation Enhances Survival of Transplanted Mesenchymal Stem Cells and its Therapeutic Potency in a Rat Model of Myocardial Infarction, AHA, Orlando, Apr. 2007
- 157) Kakinuma Y, Katare R G, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Li M, Zheng C, Sugimachi M, Sato T, Donepezil, an Acetylcholinesterase inhibitor Against Alzheimer's Dementia, Promotes Angiogenesis in an Ischemic Limb Model of Nicotinic  $\alpha 7$  KO Mice, AHA, Orlando, Apr. 2007
- 158) Masuda S, Egashira K, Nakano K, Tsukie N, Funakoshi K, Iwata E, Tsujimoto H, Hara K, Kawashima Y, Sunagawa K, Nanoparticle-Mediated Intracellular Delivery of Imatinib, a PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Porcine Coronary Arteries from Nanoparticle-Eluting Stent Attenuates Neointimal Formation, AHA, Orlando, Apr. 2007
- 159) Ohtsubo H, Ichiki T, Sadoshima J, Sunagawa K, Inducible cAMP Early Repressor Inhibits Growth of Vascular Smooth Muscle Cell, AHA, Orlando, Apr. 2007
- 160) 李 梅花, 鄭 燦, 川田 徹, 稲垣正司, 穴戸稔聡, 佐藤隆幸, 杉町 勝, アセチルコリンエ

- ステラーゼ阻害薬ドネペジルは心筋梗塞後ラットの心臓リモデリングと心機能低下を防止する, 第28回日本循環制御医学会総会, 和歌山, May 2007
- 161) 井上敬測, 井手友美, 大和真由実, 吉田昌義, 堤 孝樹, 筒井裕之, 砂川賢二, プラバスタチンは心筋の GPx 活性を増加させることにより、心筋梗塞後の左心室リモデリングおよび心不全を改善する, 第 29 回日本フリーラジカル学会, 名古屋, June 2007
- 162) 水野正樹, 宮本忠吉, ムスカリン K + チャンネルは迷走神経刺激に対する動的心拍応答を増大させる, 第62回日本体力医学会大会, 秋田, Sep. 2007
- 163) Inoue T, Ide T, Yamato M, Tsutsumi T, Yoshida M, Andou M, Sunagawa Ki, Pravastatin increases glutathion peroxidase activity, resulting in decreased reactive oxidative stress and improved cardiac remodeling after MI, The 11<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, Urayasu, Sep. 2007
- 164) Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kamiya A, Inoue, Yoshida , Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Sunagawa K, Vagal stimulation suppresses free radicals in failing heart, The 11<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, Urayasu, Sep. 2007
- 165) Komamura K, Adachi Y, Kawai, Miyamoto M, Inagaki M, Sugimachi M, Uehara G, Drug-induced QT Prolongation in Guinea Pig Is Automatically Analyzed by Micro-magnetocardiography System with Superconducting Quantum Interference Device: Comparison with ECG, APCC, Oct. 2007
- 166) Komamura K, Adachi Y, Kawai J, Miyamoto M, Uehara G, Inagaki M, Sugimachi M, Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG, ICPEs, Rome, Dec. 2007
- 167) 西村 智, 真鍋一郎, 長崎実佳, 細谷弓子, 門脇 孝, 永井良三, 杉浦清了, 生体内分子イメージング手法による肥満脂肪組織リモデリングと機能異常の解明, 第 22 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 東京, Feb. 2008
- 168) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Kadowaki T, Sugiura S, Nagai R, In vivo imaging revealed inflammatory cell dynamics in obese adipose tissue microcirculation, The 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of Japanese Society for Microcirculation, Tokyo, Feb. 2008
- 169) 瀬尾欣也, 黒川洋, 西村智, 細谷弓子, 久田俊明, 杉浦清了, 原子間力顕微鏡・共焦点顕微鏡の重ね合わせによる心筋細胞の T 管構造の可視化, 日本顕微鏡学会 第 64 回学術講演会, 京都, May 2008
- 170) 鷺尾 巧, 久田俊明, ILU 分解の安定性評価を有限要素解析の安定化にフィードバックする方法について, 第13回日本計算工学講演会, 仙台, May 2008
- 171) 布引英治, 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 大動脈有限要素モデルによる異方性超弾性構成式の検討, 第13回日本計算工学講演会, 仙台, May 2008
- 172) Sugirua S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale heart simulation by supercomputer, ULTRA-HIGH FIELD WHOLE-BODY MRI: Concepts and Applications NeuroSpin/CEA-University of Tokyo Workshop, France, May, 2008
- 173) 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾 巧, 渡邊浩志, 久田俊明, 冠循環と心筋収縮の関係へのモデルによるアプローチ, 第 47 回日本生体医工学会, 神戸, May 2008
- 174) Seo K, Inagagi M, Sugirua S, Structural heterogeneity of the ventricular wall bridges the stretch-induced excitation of cardiac myocytes to the arrhythmias, 第 31 回心筋代謝研究会, Tokyo, July 2008
- 175) 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 日高一郎, 杉町 勝, 杉浦清了, 久田俊明, 心臓の機械的伸展により誘発される不整脈の機序解明のための医工学的アプローチ, 生体医工学シンポジウム, 大阪, Sep. 2008
- 176) Washio T, Hisada T, A measure of extendability of Krylov subspaces and its relation to residual reduction rate, International Kyoto-Forum on Krylov Subspace method, Kyoto, Sep. 2008

- 177) Seo K, Inagagi M, Nishimura S, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S, Contribution of structural heterogeneity to stretch-induced arrhythmias examined in ventricular tissues and isolated myocytes, Yokohama, Dec. 2008
- 178) Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada, T Multi-scale, multi-physics heart simulator as a tool to link bench and bedside, Mendel Symposium II Genes and the Heart, from bench to bedside, Czech Republic, Sep. 2008
- 179) 鷺尾 巧, 久田俊明, 超弾性体解析で現れる剛性行列の性質とその解法に関して, 日本応用数理学会, 行列・固有値問題の解法とその応用研究部会 第6回研究会, 千代田区, Nov. 2008
- 180) Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Nishimura S, Hirabayashi S, Sugimachi M, Sugiura S, Hisada T, Complex structure of ventricular wall modulates the globally applied stretch to create heterogeneous strain distribution and trigger the fatal arrhythmia, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 181) Fukano H, Seo K, Nishimura S, Hosoya Y, Yamashita H, Sugiura S, Simultaneous imaging of Ca<sup>2+</sup> signal and t-tubule structure during contraction of cardiomyocytes for the study of local excitation-contraction coupling, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 182) Kurokawa H, Seo K, Nishimura S, Hosoya Y, Yamashita H, Sugiura S, T-tubule System is a Major Supporting Structure Against the Transverse Mechanical Stress in Cardiac Myocytes, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 183) Nishimura S, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Nagai R, Sugiura S, Responses of Single Ventricular Myocytes to Dynamic Axial Stretching, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 184) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Nagai R, Sugiura S, Local Cell Dynamics and Vascular Malfunction in Obese Adipose Tissue Inflammation, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 185) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Nagai R, Sugiura S, Adipogenesis and Angiogenesis in Obesity Requires Close Interplay Between Differentiating Adipocytes, Macrophages, and Endothelial Cells, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 186) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Hosoya Y, Yamashita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S, Vascular malfunction and inflammatory cell dynamics in obese adipose tissue revealed by in vivo molecular imaging, Young Investigator's Award, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 187) Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M, Novel technique to monitor cardiac output by measuring left pulmonary impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization/defibrillation device, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 188) Li M, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Uemura K, Shishido T, Sato T, Sugimachi M, Both Acute and Chronic-phase Vagal Stimulation Markedly Suppressed Arrhythmic Death and Prevented Remodeling in Rats after Large Myocardial Infarction, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 189) Inagaki M, Li Meihua, Zheng C, Uemura K, Kawada T, Sato T, Nagaya N, Sugimachi M, Chronic Vagal Stimulation Enhances Survival of Transplanted Mesenchymal Stem Cells (MSCs) and its Therapeutic Potency after Myocardial Infarction in Rats, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 190) Inoue T, Ide T, Yoshida M, Tynismaa H, Ando M, Tsutsumi T, Anu S, Sunagawa K, Overexpression of Twinkle, a mitochondria DNA helicase, protects from cardiac remodeling and failure in mice, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,



Hukuoka, Mar. 2008

- 191) Komamura K, Adachi Y, Kawai J, Miyamoto M, Inagaki M, Sugimachi M, Uehara G, High Throughput Screening of Drug-induced QT Prolongation in Small Animals by Micro-magnetocardiography System With Superconducting Quantum Interference Device: Comparison With Electrocardiography, ACC, Chicago, Mar. 2008
- 192) Komamura K, Adachi Y, Kawai J, Miyamoto M, Inagaki M, Sugimachi M, Uehara G, High Throughput screening of quinidine-induced QT prolongation in quinea pig by automatic magnetocardiography analyzing system: Comparison with ECG, The 81st Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society, Yokohama, Mar. 2008
- 193) 水野正樹, 神谷厚範, 川田 徹, 宍戸稔聡, 杉町 勝, ムスカリン性 K<sup>+</sup>チャネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的な心拍応答に貢献している, 第 85 回日本生理学会総会, Mar. 2008
- 194) Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M, Muscarinic potassium channels play a significant role in the negative chronotropic response with or without background sympathetic tone, Experimental Biology, San Diego, Apr. 2008
- 195) 川田 徹, 李 梅花, 杉町 勝, 電気鍼を利用した血圧制御システムの開発, 第29回日本循環制御医学会総会, 横浜, May 2008
- 196) 李 梅花, 鄭 燦, 川田 徹, 稲垣正司, 佐藤隆幸, 杉町 勝, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ロサルタン)とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル)の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能, 心臓リモデリングの改善作用, 第 29 回日本循環制御医学会総会, 横浜, May 2008
- 197) 杉町 勝, 複雑ネットワーク理論は複雑な生物系の解明に必須である, 第 47 回日本生体医工学会大会, 神戸, May 2008
- 198) 神谷厚範, 杉町 勝, 自律神経活動をモニター且つ刺激するマルチ電極 MEMS 神経装置の開発, 第 47 回日本生体医工学会大会, 神戸, May 2008
- 199) 畠 大, 清水秀二, 宍戸稔聡, 杉町 勝, 吉鷹秀範, 杭ノ瀬昌彦, 冠動脈バイパス術中に測定されたグラフト血流は何を意味するのか?, 第 47 回日本生体医工学会大会, 神戸, May 2008
- 200) 水野正樹, 神谷厚範, 川田 徹, 宍戸稔聡, 杉町 勝, 交感神経緊張はムスカリン K<sup>+</sup>チャネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない, 第 47 回日本生体医工学会大会, May 2008
- 201) 清水秀二, 宍戸稔聡, 川田 徹, 水野正樹, 日高一郎, 上村和紀, 神谷厚範, 杉町 勝, Ebstein 奇形における右房化右室が2心室修復術後の心機能に与える影響, 第 47 回日本生体医工学会大会, 神戸, May 2008
- 202) 川田 徹, 清水秀二, 水野正樹, 神谷厚範, 宍戸稔聡, 杉町 勝, 血圧制御のための電気鍼の刺激強度調節システムの開発, 第 47 回日本生体医工学会大会, 神戸, May 2008
- 203) Shimizu S, Shishido T, Kawada T, Sano S, Sugimachi M, Presence of PA to PV Regurgitation Minimally Affects Postoperative Hemodynamics of Norwood Procedure: A Theoretical Analysis with Valved RV-PA Conduit , 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of The Association for European Paediatric Cardiology, Venice, May 2008
- 204) Yoshida M, Chishaki A, Murayama Y, Sunagawa K, Noninvasive Transcutaneous Bionic Baroreflex System Prevents Severe Orthostatic Hypotension in Patients with Spinal Cord Injury , 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vancouver, Aug. 2008

③ ポスター発表 (国内会議 16 件、国際会議 40 件)

- 1) Inagaki M, Hidaka I, Aiba T, Tatewaki T, High Resolution Optical Mapping of Cardiac Action Potentials in Freely Beating Rabbit Hearts, AHA, New Orleans, Nov. 2004
- 2) Aiba T, Hidaka I, Shimizu W, Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Steep

- Repolarization Gradient is Required for Development of Phase 2 Reentry and Subsequent Ventricular Tachyarrhythmias in a Model of the Brugada Syndrome: High-Resolution Optical Mapping Study, AHA, New Orleans, Nov. 2004,
- 3) Nishimura S, Kato M, Yamashita H, Sugiura S, Microtubules modulate the mechanical property of isolated rat cardiomyocytes only against shear stress in long axis direction, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
  - 4) Nishimura S, Kato M, Yamashita H, Sugiura S, Contractile dysfunction of the cardiomyopathic hamster myocytes is pronounced under high load conditions, The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2005
  - 5) 杉浦清了, 渡邊浩志, 鷺尾 巧, 岡田純一, 久田俊明, 高沖英二, 西村 智, 細胞内分子メカニズムから血流までを結ぶ3次元心臓シミュレータの開発, 第24回日本医用画像工学会大会, 東京大学, July 2005
  - 6) Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Saeki Y, Ohnuki Y, Sugiura S, Myocardial contractile dysfunction of dilated cardiomyopathic hamster is pronounced under loaded conditions, Experimental Biology and XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego, Apr. 2005
  - 7) Kamiya A, Ariumi H, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K, Aortic depressor nerve stimulation markedly improved survival after acute myocardial infarction in rats, Experimental Biology and XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego, Apr. 2005
  - 8) Kawada Toru, Miyamoto T, Kamiya A, Sugimachi M, Plasma norepinephrine does not affect dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve, Experimental Biology and XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego, Apr. 2005
  - 9) Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Nozoe M, Sunagawa K, Activation of the Rho/rho-kinase pathway in the brainstem is involved in enhanced sympathetic drive in mice with myocardial infarction, Experimental Biology and XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego, Apr. 2005
  - 10) Mashiba J, Koike G, Inoue S, Kamiunten H, Ikeda M, Tsutsui H, Egashira K, Sunagawa K, GATA specifically regulates cardiac hypertrophy related L-NAME-induced actin cytoskeleton related protein gene expression in cardiomyocytes, Experimental Biology and XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego, Apr. 2005
  - 11) Sagara Y, Hirooka Y, Kimura Y, Nozoe M, Sunagawa K, Effect of long-term treatment with telmisartan on reactive oxygen species in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats, Experimental Biology and XXXV International Congress of Physiological Sciences, San Diego, Apr. 2005
  - 12) 立脇禎二, 稲垣正司, 穴戸稔聡, 杉町 勝, 血管内心臓副交感神経刺激は心筋梗塞急性期における致死性不整脈を抑制する, 第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会), つくば, Apr. 2005
  - 13) 日高一郎, 稲垣正司, 杉町 勝, 砂川賢二, オーバードライブペーシングを用いた超低電流除細動法の開発, 第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会), つくば, Apr. 2005
  - 14) 古澤 誠, 稲垣正司, 上村和紀, 杉町 勝, 砂川賢二, 左心室容積信号を用いたICD用致死性不整脈検出アルゴリズムの開発, 第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会), つくば, Apr. 2005
  - 15) Ariumi H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M, Aortic depressor nerve stimulation markedly improves the survival rate after acute myocardial infarction in rats, 6<sup>th</sup> Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering, Tukuba, 2005
  - 16) 細谷弓子, 西村 智, 永井良三, 杉浦清了, インスリン抵抗性と細胞内 GLUT4 の挙動, 第49回日本糖尿病学会, 東京, May 2006
  - 17) Nishimura S, Hosoya Y, Manabe I, Nagai R, Sugiura S, Angiogenesis and adipogenesis are coupled in obesity revealed by a visualization technique of living adipose tissue, the 49<sup>th</sup> Annual

Meeting of the Japan Diabetes Society, Tokyo, May 2006

- 18) Nishimura S, Nagasaki M, Nagai R, Sugiura S, Angiogenesis and adipogenesis in obesity revealed by a visualization technique of living adipose tissue, 第7回 日米合同組織細胞化学会議, Hawaii, Aug. 2006
- 19) 細谷弓子, 西村 智, 永井良三, 杉浦清了, GLUT4 の細胞内挙動に関する動的解析, 第27回日本肥満学会, 神戸, Oct. 2006
- 20) 西村 智, 真鍋一郎, 細谷弓子, 長崎実佳, 戸辺一之, 門脇 孝, 永井良三, 杉浦清了, Hot Topics: 肥満における脂肪細胞分化・血管新生の可視化, 第27回日本肥満学会, 神戸, Oct. 2006
- 21) 西村 智, 真鍋一郎, 細谷弓子, 長崎実佳, 永井良三, 杉浦清了, 生組織イメージングによる肥満における血管新生・脂肪細胞分化の可視化, 第15回バイオイメーjing学会 学術集会, 盛岡, Oct. 2006
- 22) 細谷弓子, 西村 智, 永井良三, 杉浦清了, GLUT4 の細胞内挙動および細胞骨格の関与についての解析, 第15回バイオイメーjing学会 学術集会, 盛岡, Oct. 2006
- 23) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Nagai R, Sugiura S, Close interplay between angiogenesis and adipogenesis in obesity revealed by a visualization technique of living adipose tissue UT symposium on NanoBio Integration, Tokyo, Dec. 2006
- 24) Hosoya Y, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Analysis of glucose transporter redistribution using live cell imaging of adipocyte UT symposium on NanoBio Integration, Tokyo, Dec. 2006
- 25) Seo K, Inagaki M, Sugimachi M, Hisada T, Inhomogeneous Structure of Ventricular Walls Contributes to Stretch-Induced Arrhythmias, AHA, Chicago, Nov. 2006
- 26) Yokokawa M, Ohnishi S, Ishibashi H, Inagaki M, Obata H, M Yoshinori, Tanaka K, Shimizu W, Kangawa K, Komamura S, Kitamura S, Nagaya N, Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Atrioventricular Conduction in a Rat Model of Complete Atrioventricular Block , AHA, Chicago, Nov. 2006
- 27) Zheng C, Li M, Sato T, Sugimachi M, Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, augmented vagal tone accompanied with suppression of arrhythmias in rats with chronic heart failure, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
- 28) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M, Vagal stimulation during ischemic period but not reperfusion period reduces myocardial myoglobin release in the ischemic region, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
- 29) Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M, Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
- 30) Sasaki H, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Sugimachi M, High-resolution measurements of exercise-induced U-wave amplitude changes can accurately localize myocardial ischemia, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
- 31) Inagaki M, Li M, Zheng C, Hidaka I, Aiba T, Noda T, Sugimachi M, Chronic vagal stimulation prevents electrophysiologic remodeling in heart failure rats after myocardial infarction, The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Nagoya, Mar. 2006
- 32) 西村 智, 長崎実佳, 細谷弓子, 永井良三, 杉浦清了, 単離心筋細胞における微小力学的特性と細胞骨格の関与, 第46回日本生体医工学会大会, 仙台, Apr. 2007
- 33) 黒川 洋, 瀬尾欣也, 西村 智, 細谷弓子, 杉浦清了, 原子力顕微鏡を用いたラット単一心筋細胞表面形状のイメージング, 日本顕微鏡学会第63回学術講演会, 新潟, May 2007
- 34) 細谷弓子, 西村智, 永井良三, 杉浦清了, GLUT4による糖取込みにおける表層アクチンリモデリングの役割の検討, 第11回Molecular Cardiovascular Conference, キロロ, Sep. 2007

- 35) 細谷弓子, 西村 智, 永井良三, 杉浦清了, 脂肪細胞におけるGlucose Transporter 4の細胞膜融合と表層アクチンリモデリングの関与, 第16回 日本バイオイメーjing学会 学術集会, 野田, Oct. 2007
- 36) 瀬尾欣也, 黒川 洋, 西村 智, 細谷弓子, 久田俊明, 杉浦清了, AFM・CLSM重ね合わせによる心筋細胞のT管構造の可視化, 第16回 日本バイオイメーjing学会 学術集会, 野田, Oct. 2007
- 37) 佐山 慶, 鷺尾 巧, 杉浦清了, 久田俊明, ヒト心臓の僧帽弁開閉シミュレーション, 日本機械学会, 第20回計算力学講演会CMD2007, 同志社大学京田辺キャンパス, Nov. 2007
- 38) 布引英治, 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 大動脈解離の成因に関する力学的検討, 日本機械学会, 第20回計算力学講演会CMD2007, 同志社大学京田辺キャンパス, Nov. 2007
- 39) Hosoya Y, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Analysis of GLUT4 translocation and cortical actin remodeling by live-cell imaging provided clues to treatment for insulin resistance, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 40) Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M, Donepezil Exerts its Preventive Effect on Ventricular Dysfunction on Top of Losartan in Rats with Extensive Myocardial Infarction, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 41) Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano Shunji, Sugimachi M, We Should Assess the Physiological Characteristics of Hypoplastic Right Ventricle for Surgical Management of Pulmonary Atresia With Infact Ventricular Septum, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 42) Inoue T, Ide T, Yamato M, Tsutsumi T, Yoshida M, Andou M, Tsutsui H, Sunagawa K, water-soluble statin, pravastatin increases glutathion peroxidase activity, resulting in decreased reactive oxidative stress and improved cardiac remodeling after MI, The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Mar. 2007
- 43) Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M, Orthostatic stress increases thirst in congestive heart failure rats, Experimental Biology, Washington, Apr. 2007
- 44) Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M, Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure, Experimental Biology, Washington, Apr. 2007
- 45) Kawada T, Miyamoto T, Li M, Kamiya A, Sugimachi M, Dynamic characteristics of sympathetic nerve activity response to Electroacupuncture at Zusanli in anesthetized cat, Experimental Biology, Washington, Apr. 2007
- 46) Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M, Right ventricle-pulmonary artery shunt for Norwood procedure is beneficial in reducing pressure-volume area and myocardial oxygen consumption compared to Blalock-Taussing Shunt: an in-silico analysis, European Society of Cardiology, Munich, Aug. 2007
- 47) Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K, Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction, The 80th Annual Scientific Meeting of the AHA, Orlando, Nov. 2007
- 48) Hosoya Y, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Analysis of glucose transporter redistribution in adipocytes by live-cell imaging, The American Society for Cell Biology annual meeting, Washington, Dec. 2007
- 49) Hosoya Y, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Analysis of the fusion process of glucose transporter 4 (GLUT4) in adipocytes by live-cell imaging, Biophysical Society Meeting Long Beach, CA, Feb. 2008
- 50) Hatano A, Okada J, Washio T, Sugiura S, Hisada T, Finite element model of the cardiomyocyte for the realistic simulation of cardiac energetics and excitation-contraction coupling



pling, National Institutes of Health Mitochondrial Biology in Cardiovascular Health and Diseases, Washington, Oct. 2008

- 51) Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S, Contribution of structural heterogeneity to stretch-induced excitation and arrhythmia examined in ventricular wall tissue and isolated myocyte, The 81st Annual Scientific Meeting of the AHA, New Orleans, Nov. 2008
- 52) Fukano H, Seo K, Nishimura S, Yamashita H, Sugiura S, Is the contractile dysfunction of detubulated cardiomyocytes caused only by the asynchrony of  $Ca^{2+}$  regulation?, The 25th Annual Meeting of International Heart Research Japanese Section, Yokohama, Dec. 2008
- 53) Hosoya Y, Nishimura S, Nagai R, Sugiura S, Insulin regulates glucose uptake in adipocytes through cortical actin remodeling and activating the fusion process of GLUT4 vesicles with plasma membrane, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 54) Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M, Addition of acetylcholinesterase inhibitor, donepezil improves neurohumoral states further than losartan alone in rats with extensive myocardial infarction, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 55) Yoshida M, Ide T, Yamato M, Tsutsumi T, Inoue T, Andou M, Tanaka A, Utsumi H, Sunagawa K, Overexpression of mitochondrial transcription factor A protects failing myocardium from oxidative stress, The 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Hukuoka, Mar. 2008
- 56) Yoshida M, Chishaki A, Kimura S, Andoh M, Tsutsumi T, Murayama Y, Sunagawa K, Noninvasive Transcutaneous Bionic Baroreflex System Prevents Severe Orthostatic Hypotension in Spinal Cord Injury, Experimental Biology, San Diego, Apr. 2008

### (3)特許出願

#### ①国内出願 (1 件)

発明の名称:モデリング装置、プログラム、及びコンピュータ読み取り可能な記録媒体、並びに対応付け方法及びモデリング方法

出願日 2005 年 1 月 26 日

出願番号 特願 2005-018949

特許番号 第 3836487 号

登録日 2006 年 8 月 4 日

#### ②海外出願 (1 件)

発明の名称:モデリング装置、プログラム、及びコンピュータ読み取り可能な記録媒体、並びに対応付け方法

出願日 2006 年 1 月 25 日

JST 整理番号 A281-04US(PCT)

出願番号 PCT/JS2006/301142

出願国 米国、EP(英、独)、中国

### (4)受賞等

#### ① 受賞

- ・ 日本機械学会計算力学部門業績賞, 久田俊明, 2005 年 12 月
- ・ Norman Alpert Award, 2nd World Congress of International Academy of Cardiovascular Sciences,杉浦清了, 2006 年7月

- ・平成 20 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門), マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの研究, 久田俊明, 杉浦清了, 渡辺浩志, 鷺尾 巧, 岡田純一, 2008 年 4 月
- ・日本応用数学会論文部門ベストオーサー賞, 心臓弁の流体構造連成シミュレーション法に関する数理的考察, 久田俊明, 鷺尾 巧, 2008 年 9 月
- ・生体医工学シンポジウム 2008 ベストリサーチアワード, 心臓の機械的伸展により誘発される不整脈の機序解明のための医工学的アプローチ, 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 日高一郎, 杉町 勝, 杉浦清了, 久田俊明, 2008 年 9 月
- ・第 25 回国際心臓研究学会日本部会 YIA 賞 1 位, Contribution of structural heterogeneity to stretch-induced arrhythmias examined in ventricular tissues and isolated myocytes, Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S, 2008 年 12 月

## ② 新聞報道

- ・日経産業新聞, 心臓の動きを模擬実験, 2003 年 11 月 4 日
- ・朝日新聞夕刊, 新科論, 2005 年 7 月 19 日
- ・日本経済新聞夕刊, 東大、心臓をCGで精密再現・治療支援へ応用見込む, 2007 年 2 月 2 日
- ・東京大学新聞, 心臓の拍動仮想的に再現 細胞モデルから組成, 2007 年 3 月 10 日

## ③ その他

- ・日経ナノビジネス No. 27, pp. 26, 心拍を精密に模擬できるシミュレータ 心筋こうそくなど疾患予防に利用, 2005 年 12 月 12 日
- ・NHK ためしてガッテン, 死なないための心臓学, 2005 年 2 月 9 日
- ・NHK 今日の健康, あなたもできる救急蘇生法, 2006 年 4 月 19 日
- ・NHK ためしてガッテン, 不整脈, 2006 年 11 月 1 日
- ・NHK オンデマンドためしてガッテン, 2008 年 12 月

## (5)その他特記事項

- ・植え込み型除細動装置(ICD)の基本設計を心臓シミュレータによって行った結果、欧米の製品の性能を大きく上回る低電力・低侵襲の電極を見出した。その性能は動物実験により検証された。このため厚生労働省の実用化研究プロジェクトが開始された。
- ・心臓シミュレータの医療への実用化研究が JST 産学共同シーズイノベーション化事業・育成ステージとして富士通株式会社と共に開始された。

## § 7 研究期間中の主な活動

ワークショップ・シンポジウム等

特にワークショップ、シンポジウムは開催しておりません。東京大学、国立循環器病センター、九州大学は日常的にテレビ会議システムによる打ち合わせを行ってきました。

## § 8 結び

本研究は、領域の戦略目標である「医療・情報産業における原子・分子レベルの現象に基づく精密製品設計・高度治療実現のための次世代統合シミュレーション技術の確立(平成 14 年度設定)」に対し、特に高度医療実現の観点から研究を実施した。

また具体的な達成目標として掲げられている、

- 1 マルチスケール・シミュレーション技術の確立
- 2 マルチフィジックス・シミュレーション技術の確立
- 3 ネットワーク上に分散した多数のソフトウェア・データベース等を有機的に統合し、複雑問題を解析するシステム構築手法(データベースシステム技術等)の確立
- 4 革新的アルゴリズムの開発

に対しては、

- 1 細胞イオンチャンネルや収縮タンパク分子のミクロスケールから心臓の拍動・血液拍出のマクロスケールまでを架橋したマルチスケールシミュレーション手法およびそのプログラムの開発
- 2 細胞の電気化学現象に基づく収縮から、心臓の電氣的興奮伝播、心臓の拍動・血液拍出の力学現象までを相互作用を含めて再現
- 3 並列計算技術の開発と実装を行い、最大 6144 コア(T2K)の並列計算機で予測どおりの性能を実証
- 4 心臓弁周りの高度な流体構造連成解析技術の開発、実用規模の非線形問題を取り扱うことが出来る均質化アルゴリズムの開発

を通じて貢献に努めた。

CRESTは理論的手法の開発や新しい学問分野の確立を通じて社会の要請に応えようとする、基礎研究にも配慮した優れた事業であると考えてきた。実際、従来の古典的理論解析、実験とは異なる新しい研究手法である「シミュレーション」にブレークスルーをもたらすには、基礎研究が欠かせないと考えられる。またそうしない限り国際競争力の強化には繋がらない。本研究でも 5 年間その観点からの努力を惜しまないで来た。これを高い見識をもって支えて頂いた本領域に感謝の意を表す。

本プロジェクトで開発された心臓シミュレータは、既に一部が実用に供されると共に、JST 産学共同シーズイノベーション化事業・育成ステージに引き継がれ、富士通株式会社と共に実用化研究が進められている。当シミュレーション領域での研究成果が真の実用化に繋がることを示し、医療を通じて社会に貢献すると共に、従来にない産業分野を形成する一助としたい。