

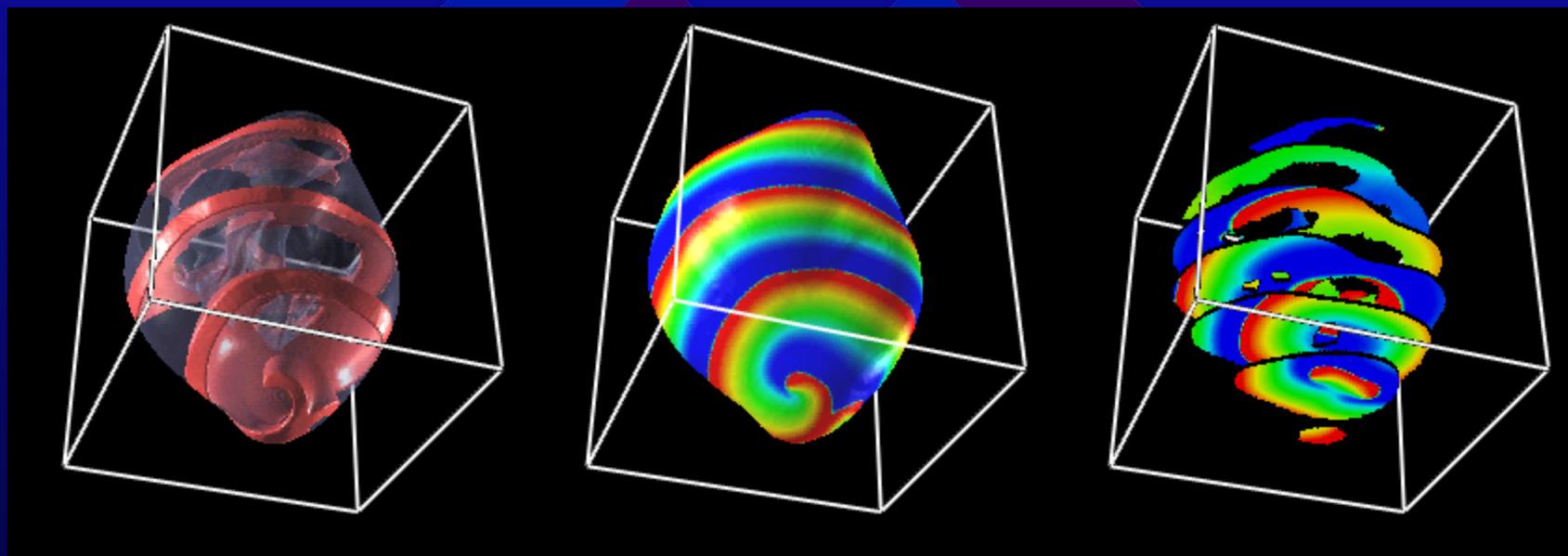
「計算生命科学の基礎」

医療における計算生命科学：
不整脈における興奮伝播現象を中心に

国立循環器病研究センター研究所

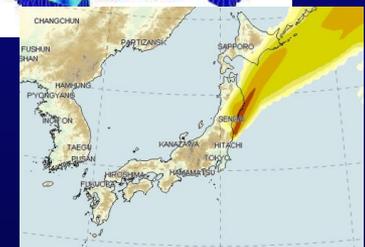
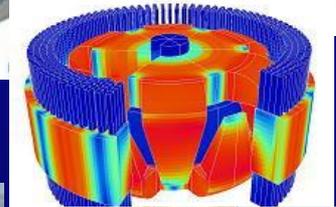
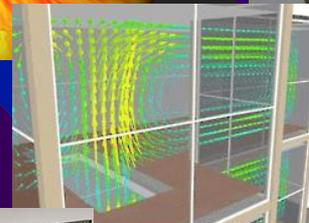
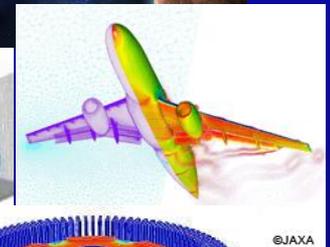
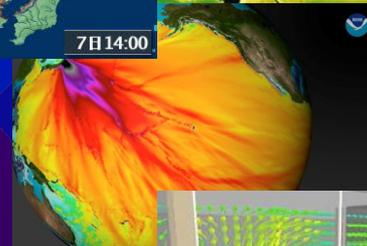
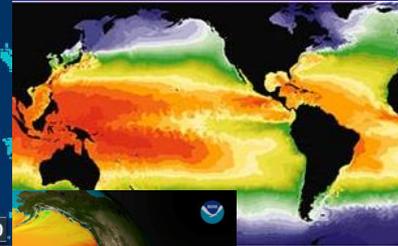
中沢 一雄 ・ 稲田 慎

2015年2月3日(火) 17:00~18:30



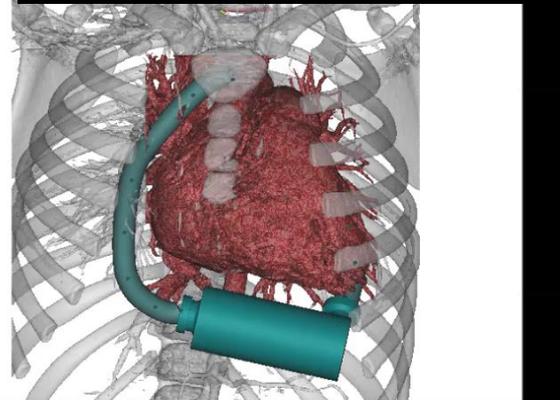
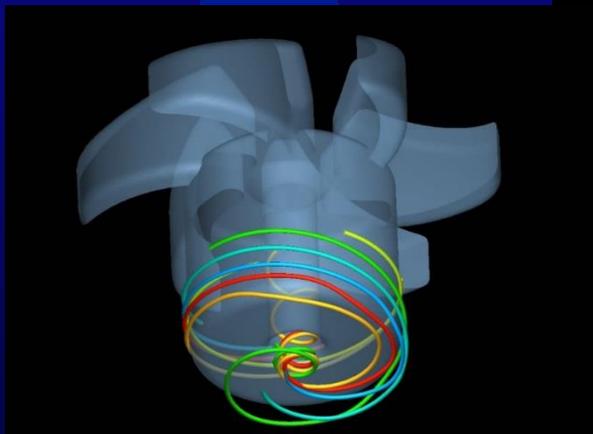
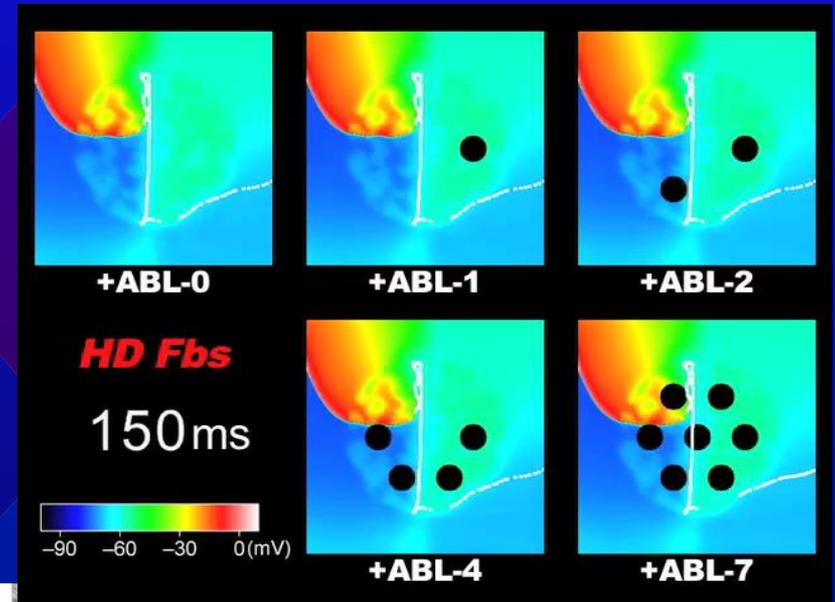
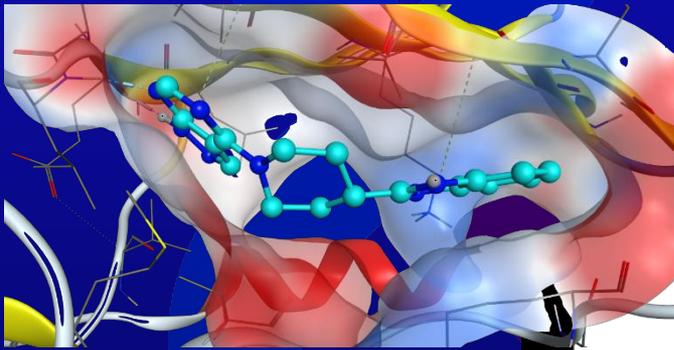
計算科学； コンピュータシミュレーションは 実験の難しい様々な分野で応用されている

- 気象
 - 地球環境
 - 天体・宇宙
 - 地震・津波
 - 飛行機・自動車
 - エンジン
 - 建築・ビル解体
 - ストレステスト（原発）
- などなど…



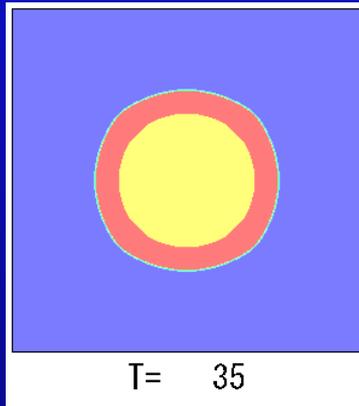
医療分野におけるコンピュータシミュレーション

- ・創薬(ドッキングシミュレーション)
- ・医療機器設計(人工心臓など)
- ・不整脈アブレーション
などなど…

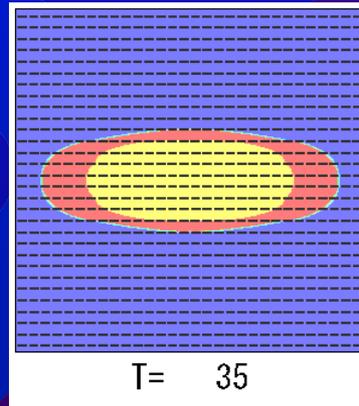


興奮伝播(でんぱ)とは ①

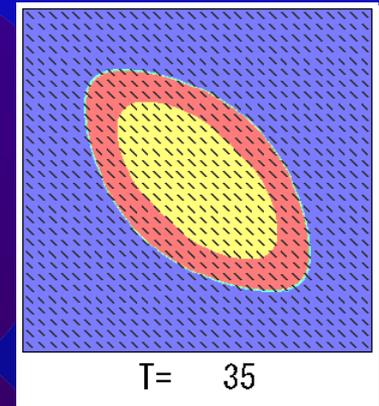
伝わり広まること. 広く伝わること. 特に波動が広がっていくこと.



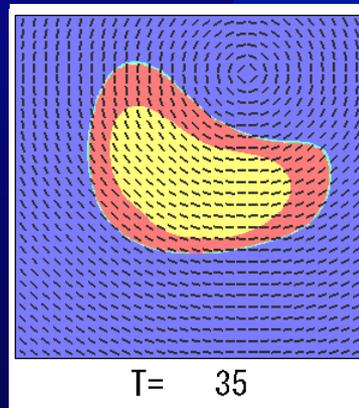
線維方向なし



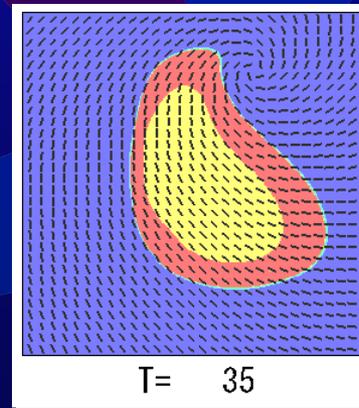
線維方向: 0°



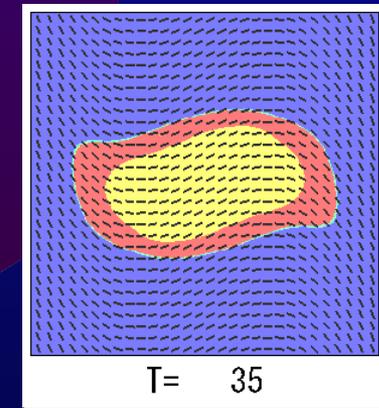
線維方向: 45°



同心円状

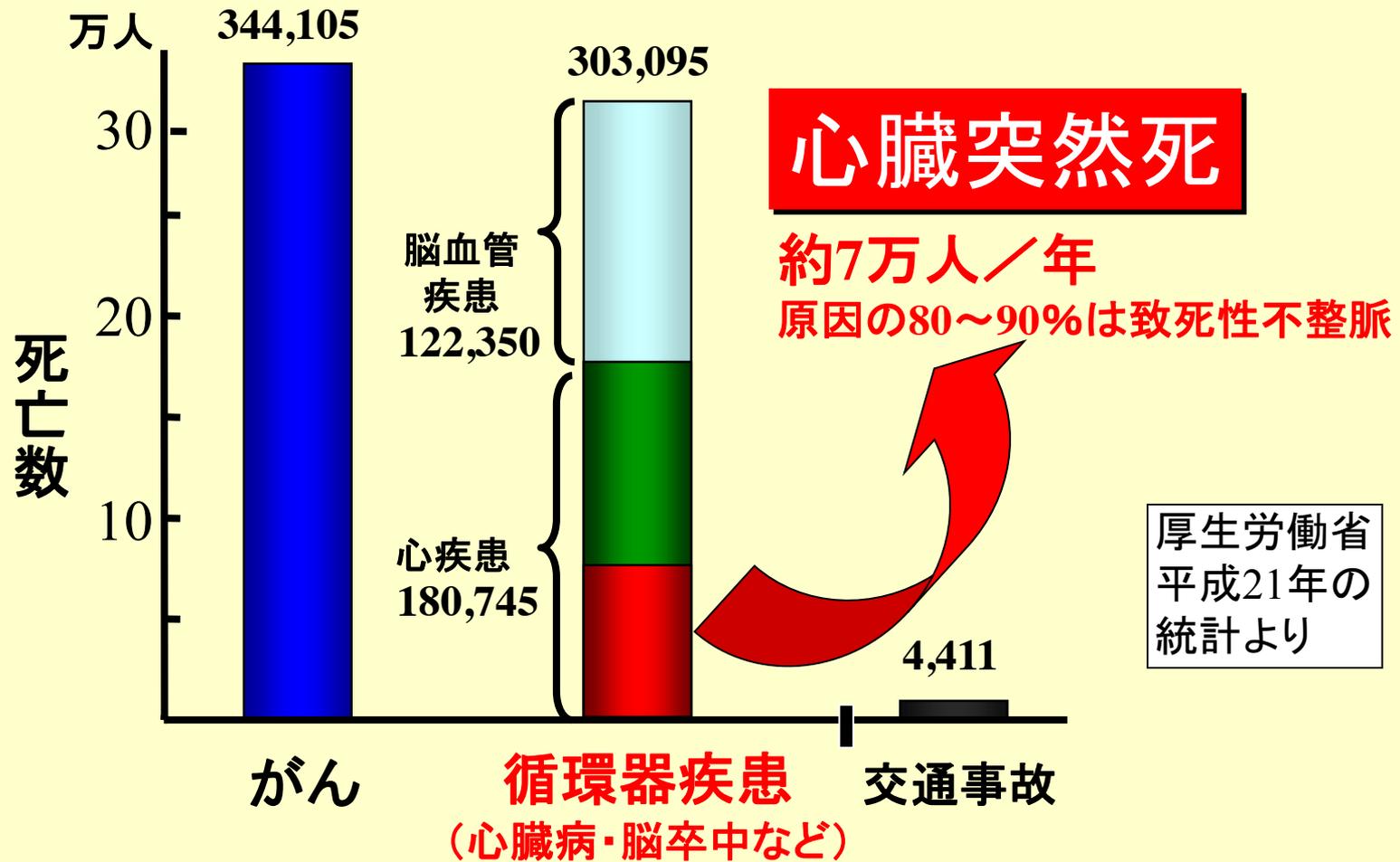


渦巻き状

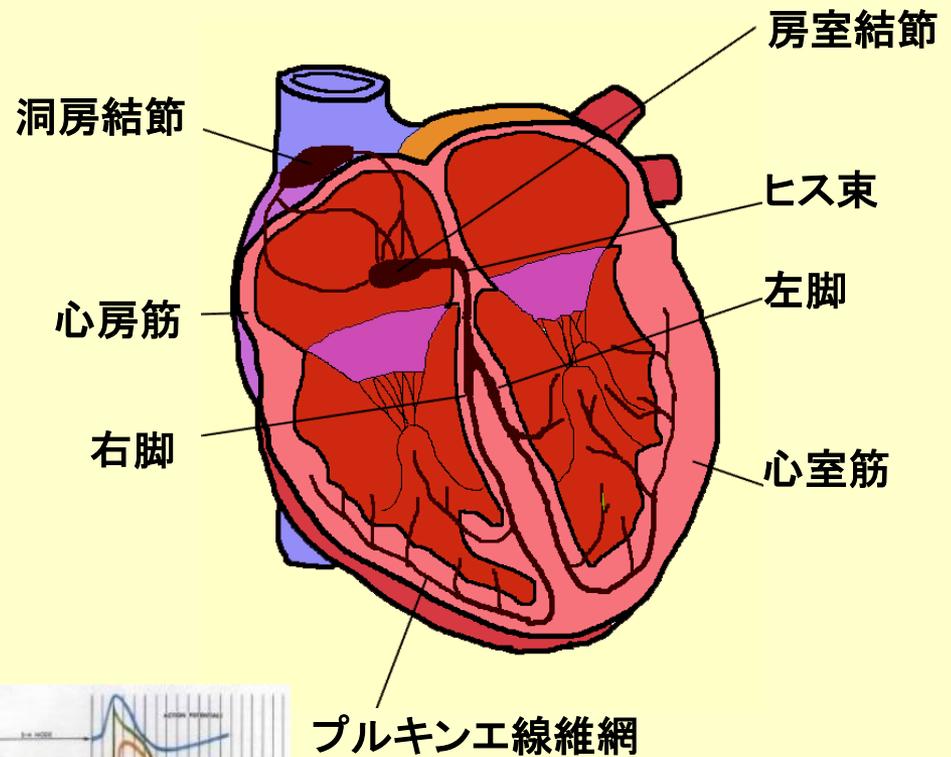
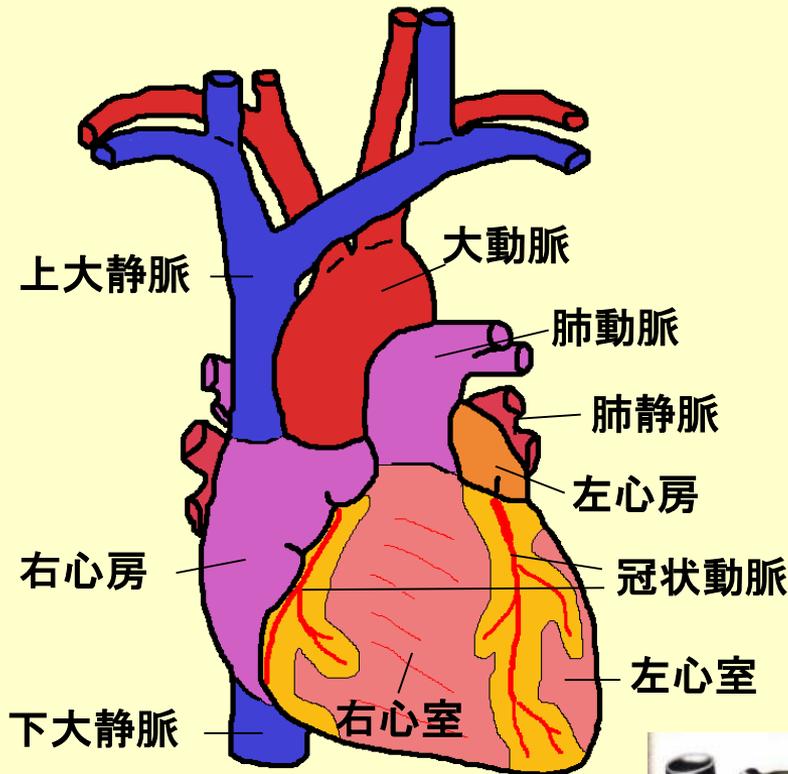


3次曲線状

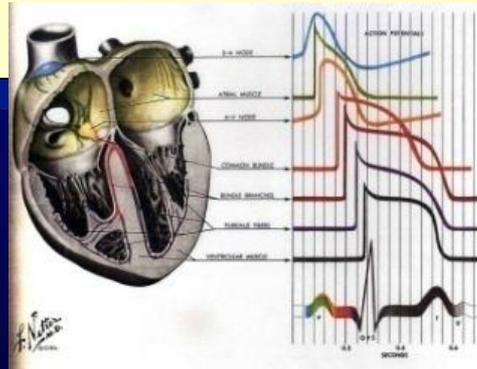
心臓突然死による年間死亡者数



不整脈とは？（心臓と刺激伝導系）

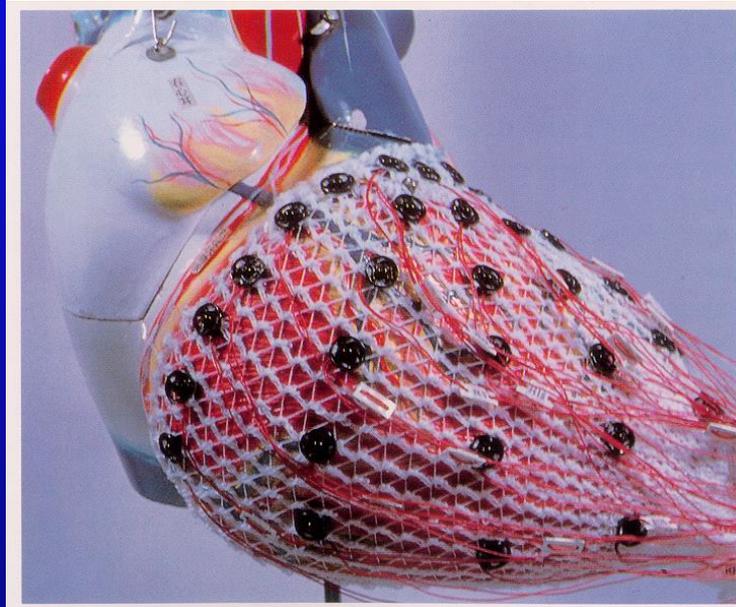


心臓の各部位における活動
電位波形はそれぞれ異なる

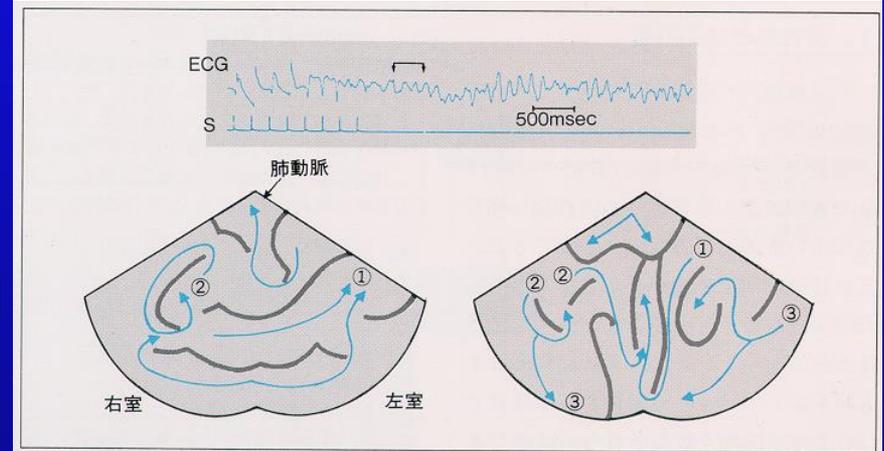


FH Netter, The CIBA Collection of
Medical Illustrations, CIBA

心表面マッピング

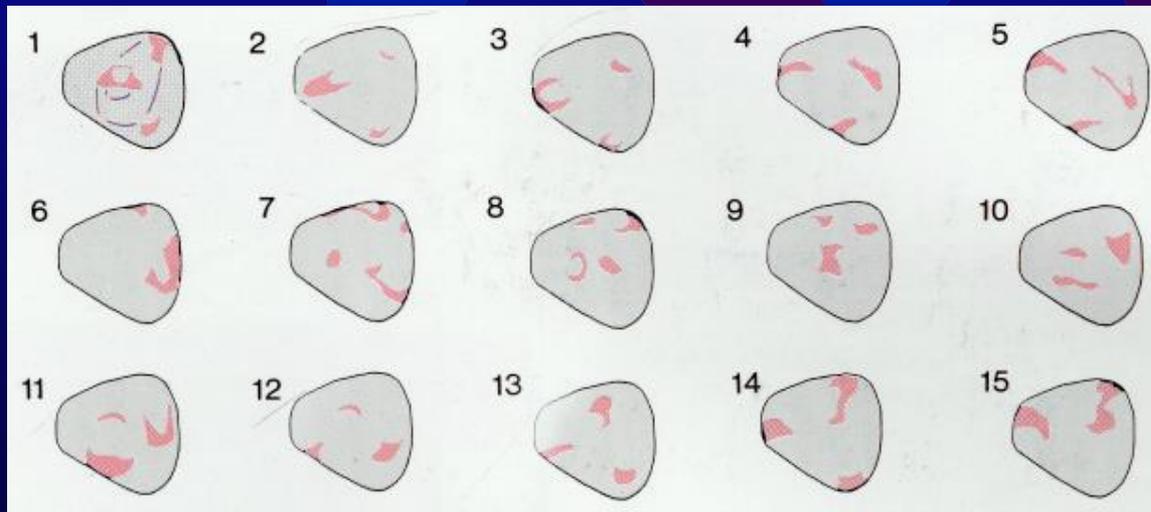


sock & snap 電極



心室細動時の興奮伝播

(N. El-Sherif et al. : Cir. Res. 51:152, 1982)

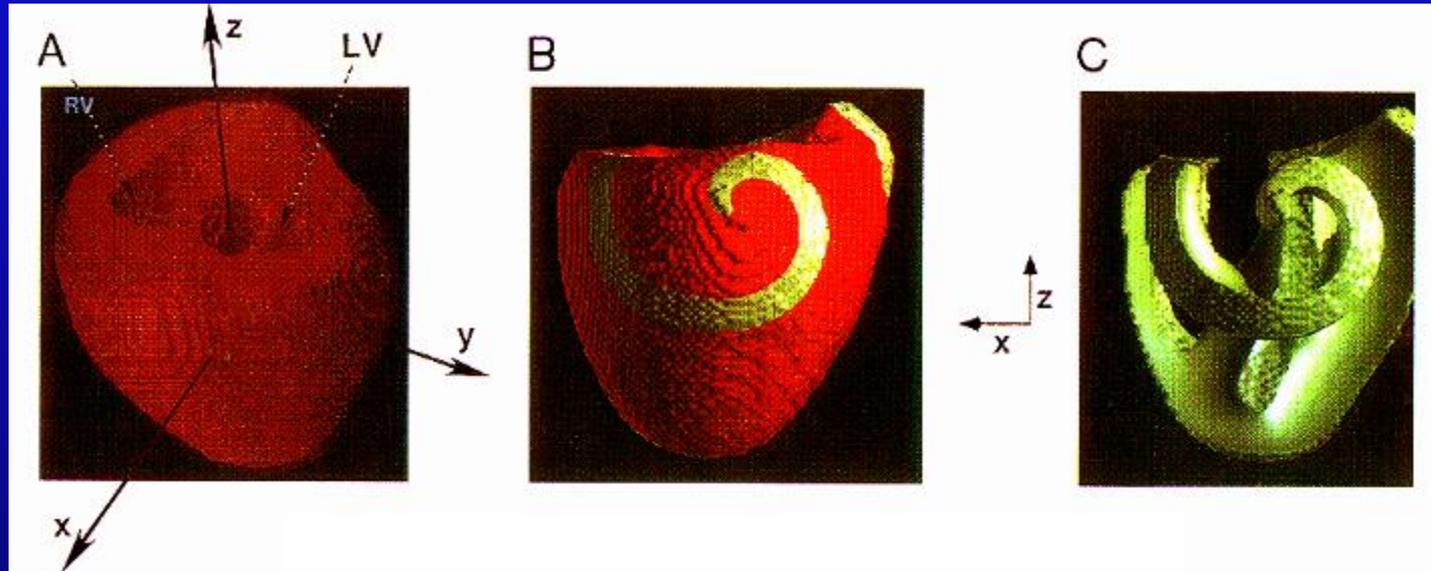


心房細動時の興奮伝播過程

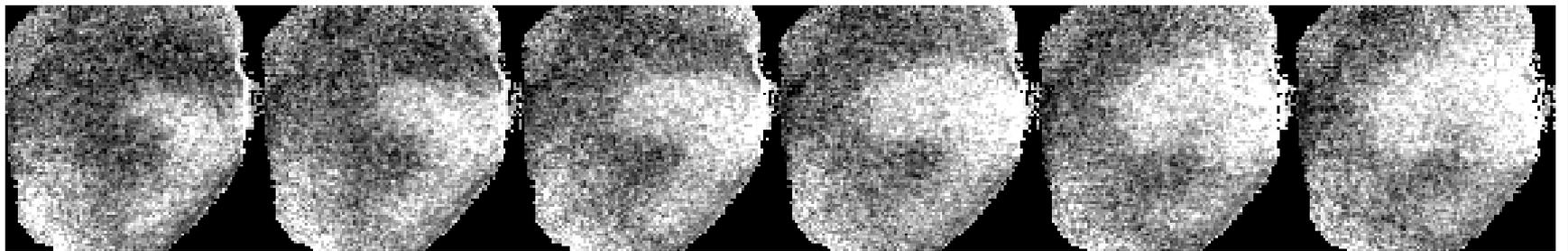
(M. A. Allesie et al.:
Cardiac Electrophysiology
and Arrhythmias. Grune
& Stratton, 1985)

スパイラルリエントリー (Spiral Wave Reentry)

心臓の中に生じる台風？



(R. A. Gray, J. Jalife et al. : Circulation, Vol. 91, No. 9, May 1, 1995)



東大

国循

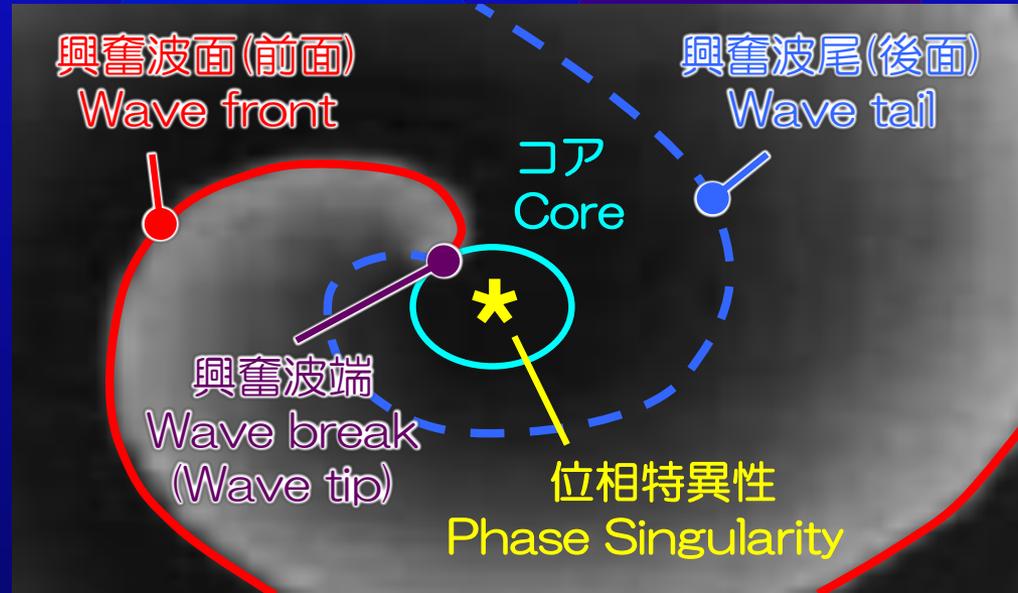
optical mapping

(I. Sakuma, A. Mishima et al.)

2015.2.3 計算生命科学の基礎

Spiral Wave (Rotor)の特徴

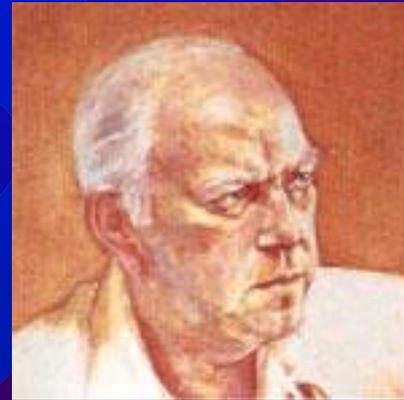
非線形興奮性媒質における興奮伝播の様式



- ・ 興奮前面の曲率はスパイラルの中心に近づくにつれて大きくなる
- ・ Source-sink mismatch により, 凸形状で曲率の大きな部分で伝導速度が低下する.
- ・ スパイラル興奮波の旋回中心付近では, 興奮前面の強い湾曲のため, 興奮伝導が維持できなくなり, 興奮波の断端 (wave break)が生じる.
- ・ 位相特異性 (phase singularity)
- ・ 端が途切れた興奮波は旋回を始め, 興奮波の断端が存在する限り旋回が持続する.

スパイラルリエントリーに関わる古典的研究

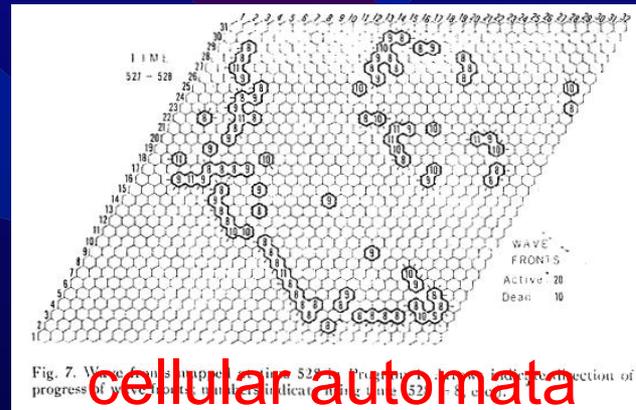
Atrial Fibrillation



Dr. Gordon K. Moe
Am Heart J 1964



Dr. Art T. Winfree
Science 1972



cellular automata



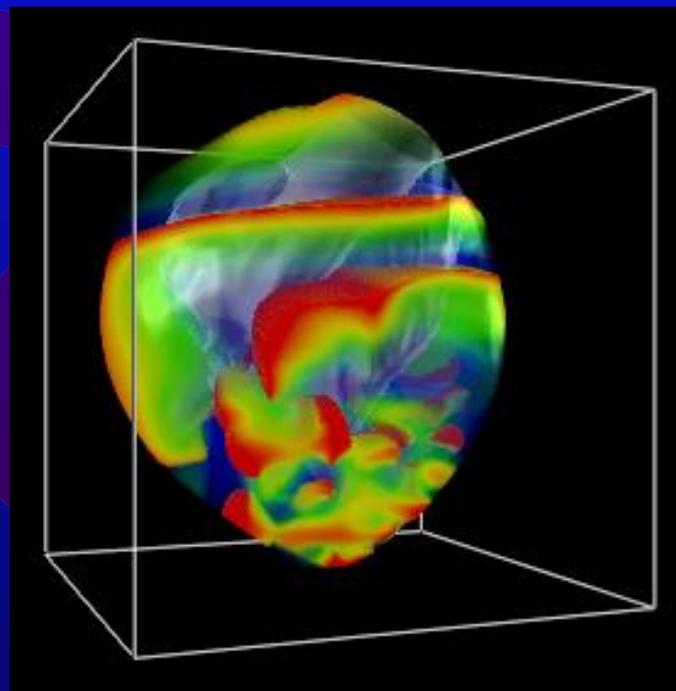
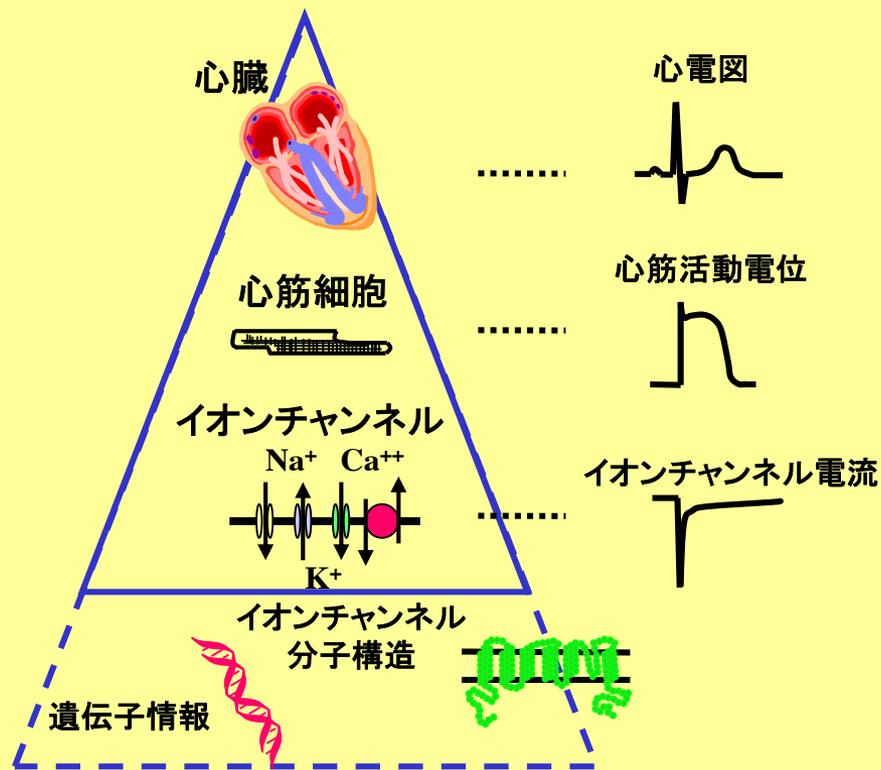
Belousov-Zhabotinsky
chemical reactions
1951

Moe GK and Abildskov JA.
Am Heart J 1959

Self-organized reentrant
multiple wavelet

バーチャルハートプロジェクト (In silico study)

シミュレーションを利用した統合的理解



致死性不整脈の 興奮伝播の映像化

スーパーコンピュータ上に仮想の心臓モデルを構成し、電気生理学的シミュレーションを行うことで、致死性不整脈のメカニズムの解明や、予防・診断・治療に役立てる(2000年～)。

バーチャルハート

スーパーコンピュータ上に仮想的な心臓”バーチャルハート”を構成し、コンピュータシミュレーションおよび可視化の技術を用いることで、致死性不整脈発生時の異常な興奮伝播の様子を、Spiral Wave 理論に基づいて3次元的に映像化する。

不整脈の研究に なぜシミュレーションなのか？

不整脈を治療するには、不整脈を知る必要あり。

不整脈を知るためのアプローチは…

臨床医 → 患者の不整脈を調べる

実験科学者 → 動物で不整脈を起こして調べる (wet)

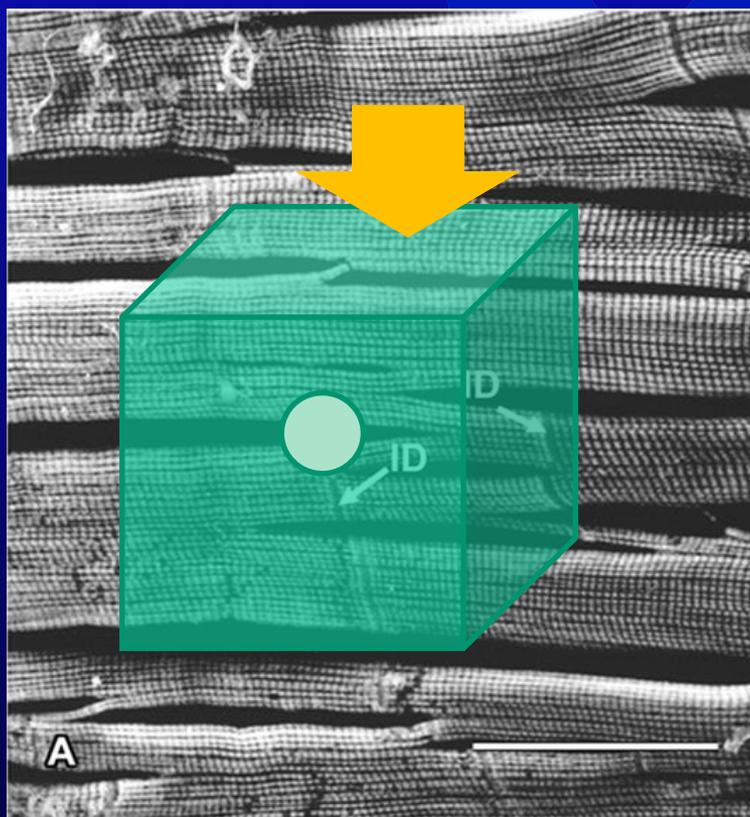
◎理論科学者 → 理論で不整脈をつかって調べる (dry)
(理屈)



コンピュータシミュレーション

興奮伝播現象のモデル化

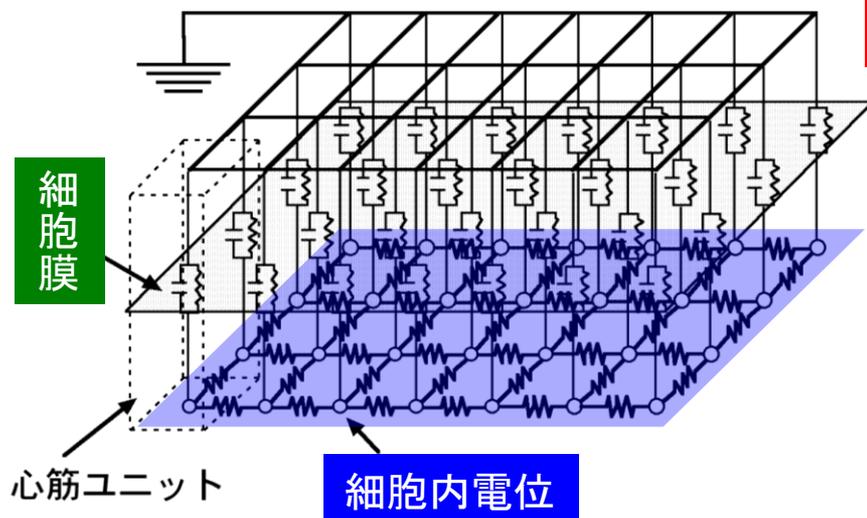
Cable model (Unit model)



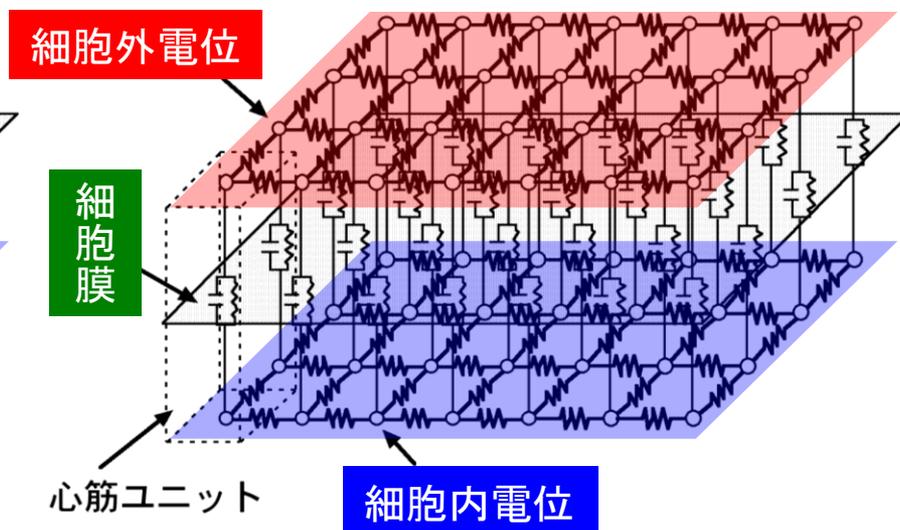
1. 適切なサイズで心筋組織を切り出す (空間の差分化)
2. 代表点に適切な心筋細胞モデルを割り当てる(ユニットモデル)
3. ユニットモデルを電氣的に1次元的に結合し、ケーブルモデルが完成
4. ケーブルモデルの2次元・3次元的な拡張により組織・臓器モデルが完成

モノドメインモデル・バイドメインモデル

モノドメインモデル



バイドメインモデル



バイドメインモデル

- ・細胞内領域と細胞外領域を独立に計算して、連立させる必要がある
- ・電気ショックなどの外部からの電気刺激を再現するために必要
- ・モノドメインモデルと比較して、計算量が2桁以上多い

Demonstration Movie

movie

The image is a collage of screenshots from a demonstration movie, showing various 3D cardiac models and plots. The screenshots are arranged in a grid-like fashion, with some overlapping. The models shown include:

- A realistic 3D model of a heart.
- A blue, semi-transparent 3D model of a heart.
- A 3D model of a heart with a rainbow-colored surface potential map.
- A 3D model of a heart with a horizontal section cut.
- A 3D model of a heart with a vertical section cut.
- A 3D model of a heart with a grid shape overlay.
- A 3D model of a heart with a translucent shape overlay.
- A 3D model of a heart with a volume rendering overlay.
- A 3D model of a heart with a membrane potential map.
- A 3D model of a heart with Na current, I_{Na} overlay.
- A 3D model of a heart with Ca current, I_{Ca} overlay.
- A 3D model of a heart with K current, I_K overlay.
- A 3D model of a heart with a standard 12-lead ECG overlay.
- A 3D model of a heart with a complex, multi-colored overlay.

The screenshots also show various software windows, including Windows Media Player, Microsoft PowerPoint, and Paint Shop Pro. The text "standard 12-lead" is visible in one of the screenshots. The text "T= 1515 msec" is visible in another screenshot. The text "membrane potential", "Na current; I_{Na} ", "Ca current; I_{Ca} ", and "K current; I_K " are visible in another screenshot. The text "surface potential", "horizontal section", "vertical section", "grid shape", "translucent shape", and "volume rendering" are visible in another screenshot.

まとめ①

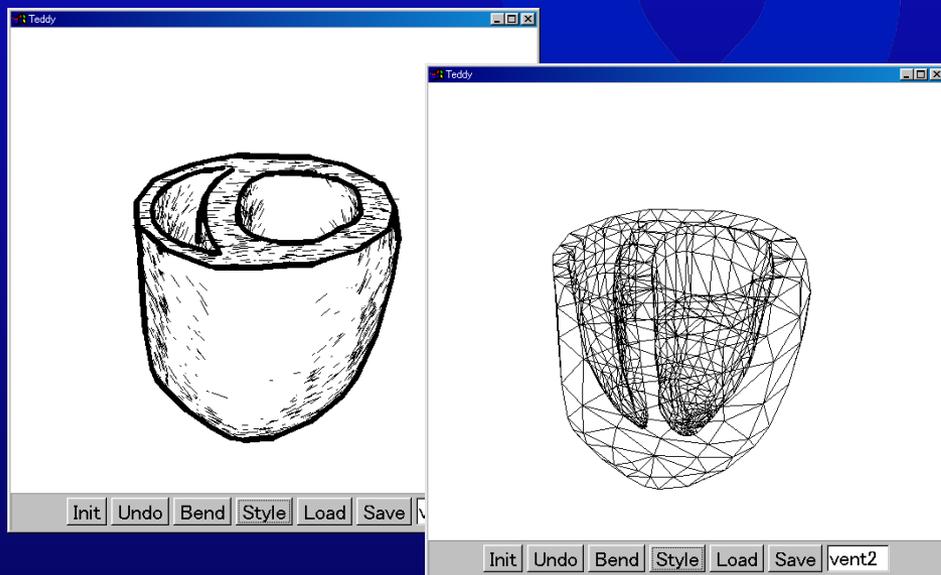
致死性不整脈において、従来、心電図や心表面の多点マッピングデータなどから推測していた心臓の異常な興奮伝播の様子を、コンピュータシミュレーションを用いた3次元可視化技術により、きわめて直感的に表現できた。

リミテーションと課題（2002年当時）

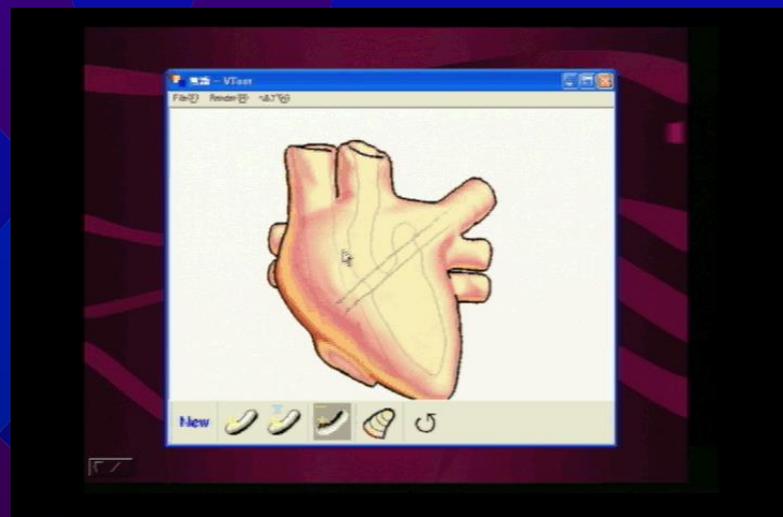
1. 均質・等方向性伝導モデルから不均質・異方向性伝導モデルへ
ex. 刺激伝導系、心室較差 (M cell)、線維方向…
2. モーションへの対応 → 心臓ポンプ機能の評価
3. 患者個別心臓形状への対応 ← MRI・CT…
ex. 拡張型心筋症、肥大型心筋症…
4. 心房モデル
5. 細胞モデルの改良・ユニット数の増加
6. 心臓モデル作成の重要性（手間がかかる）
7. 簡易モデル・自動化の必要性
⇒ 細密モデルの更新継続は困難
8. 臨床に役立たせるためには、
スーパーコンピュータ依存では無理がある

Teddyによる簡易心臓形状モデリング

スケッチするように3次元心臓形状を簡単に作ることができる



T. Igarashi, et al., "Teddy: A Sketching Interface for 3D Freeform Design", ACM SIGGRAPH'99 (Impact Paper) Los Angeles, August, 1999.



S. Owada et al., "A Sketching Interface for Modeling the Internal Structures of 3D Shapes", Smart Graphics 2003, Lecture Notes in Computer Science (LNCS) vol.2733, pp.49-57, Springer-Verlag

デモ

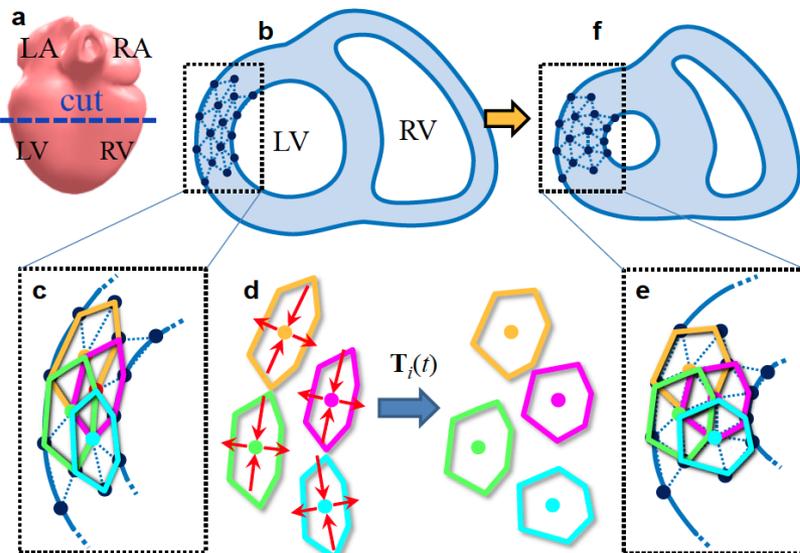


心臓拍動のシミュレーション

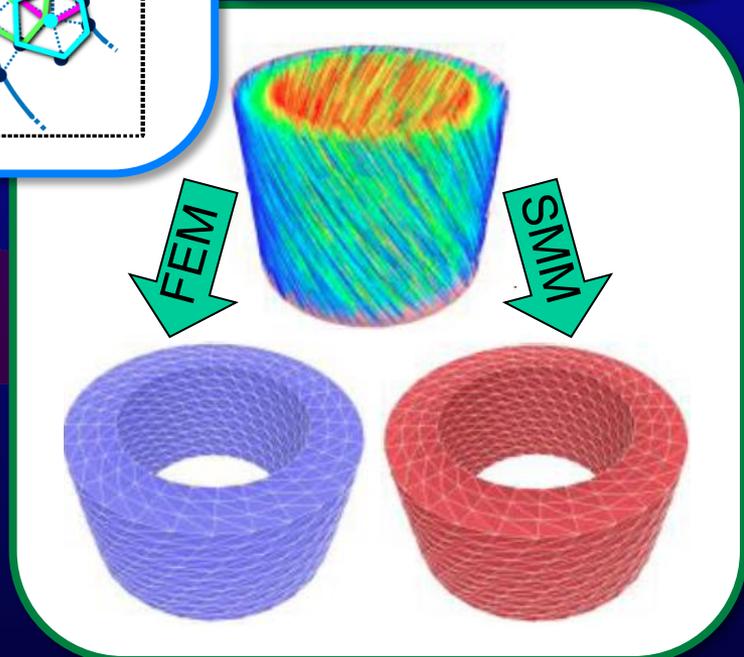
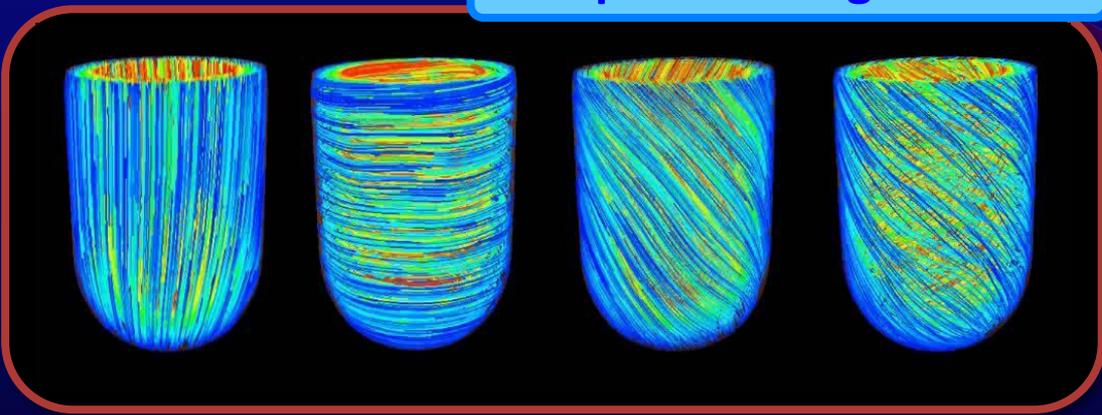
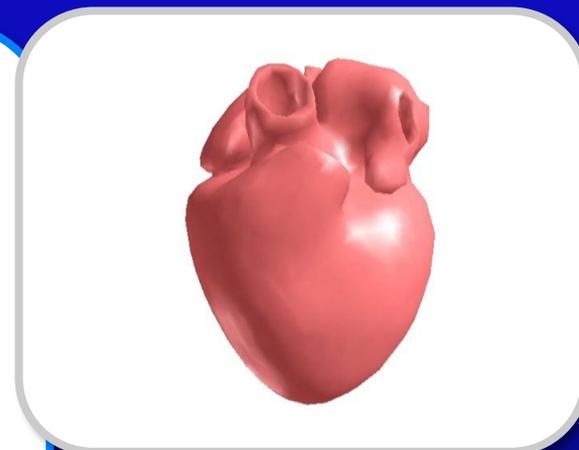
FEMを用いないリアルタイム収縮モデル



井尻 敬
(理化学研究所)

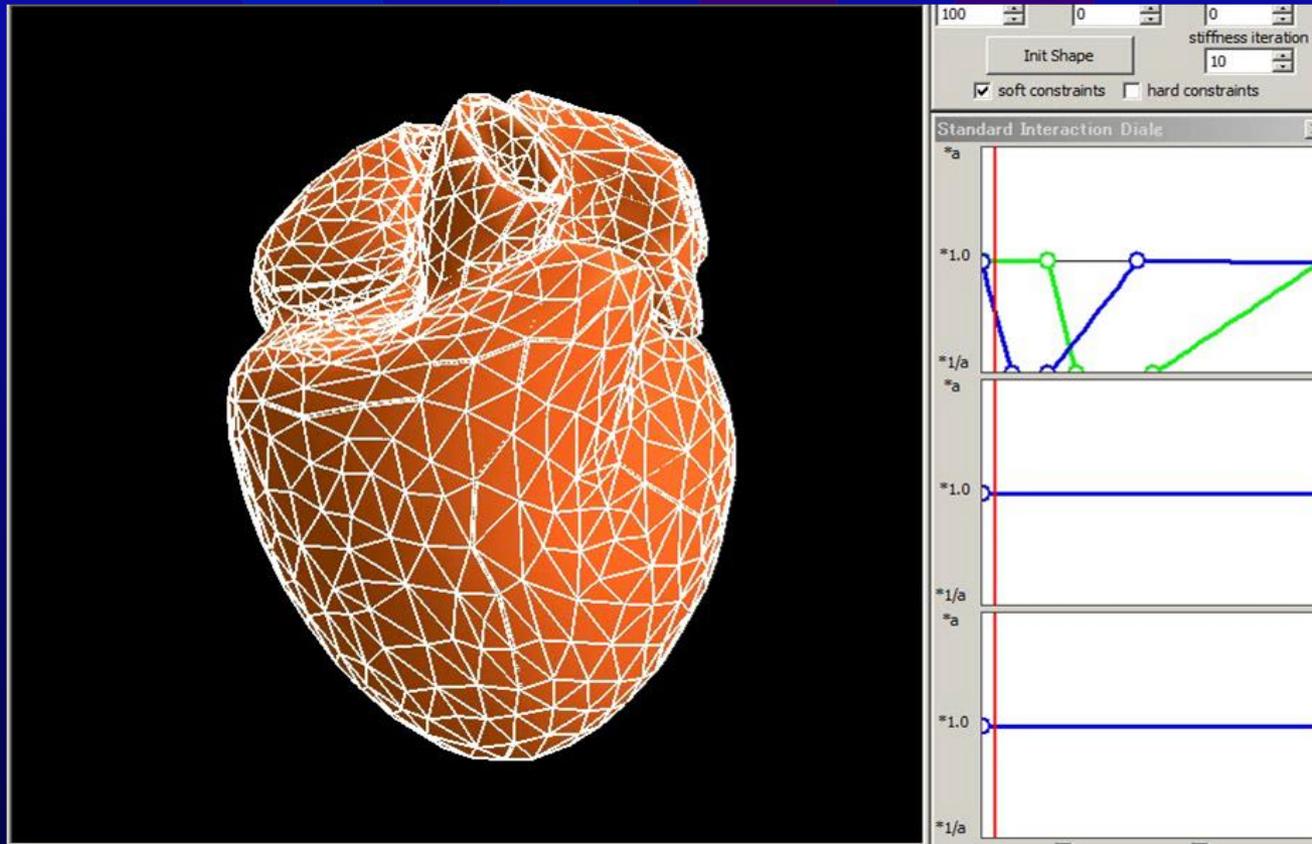


Shape Matching Method



心房も含めた 心臓の変形アニメーション

- これまでは、心室のみのモデルであったものが、新しく、心房も含めたシミュレーションも可能となる

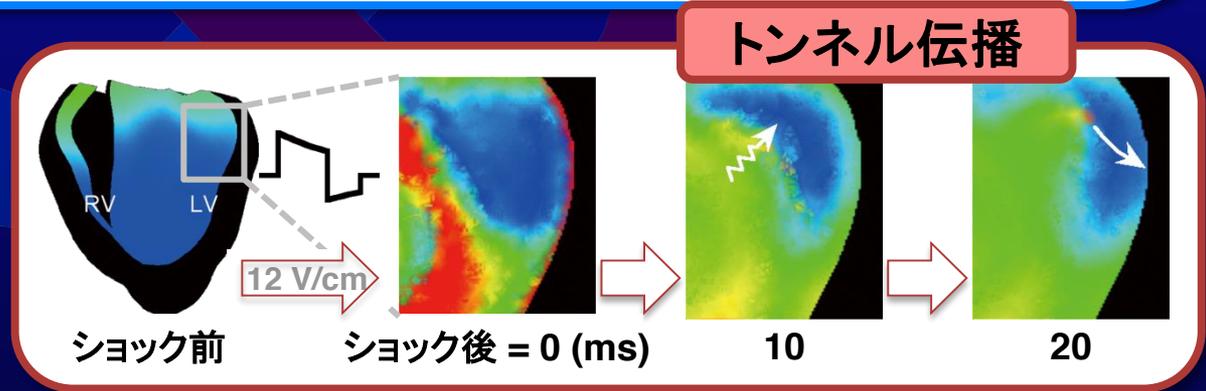
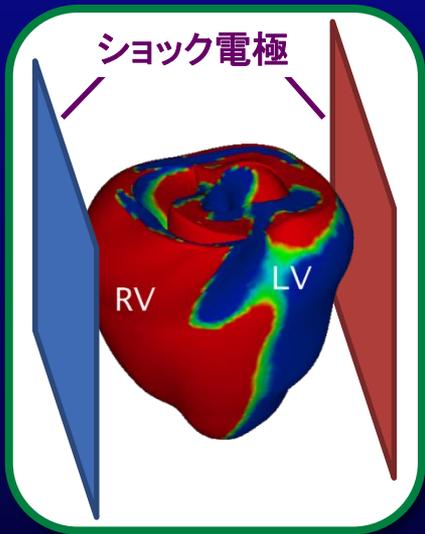
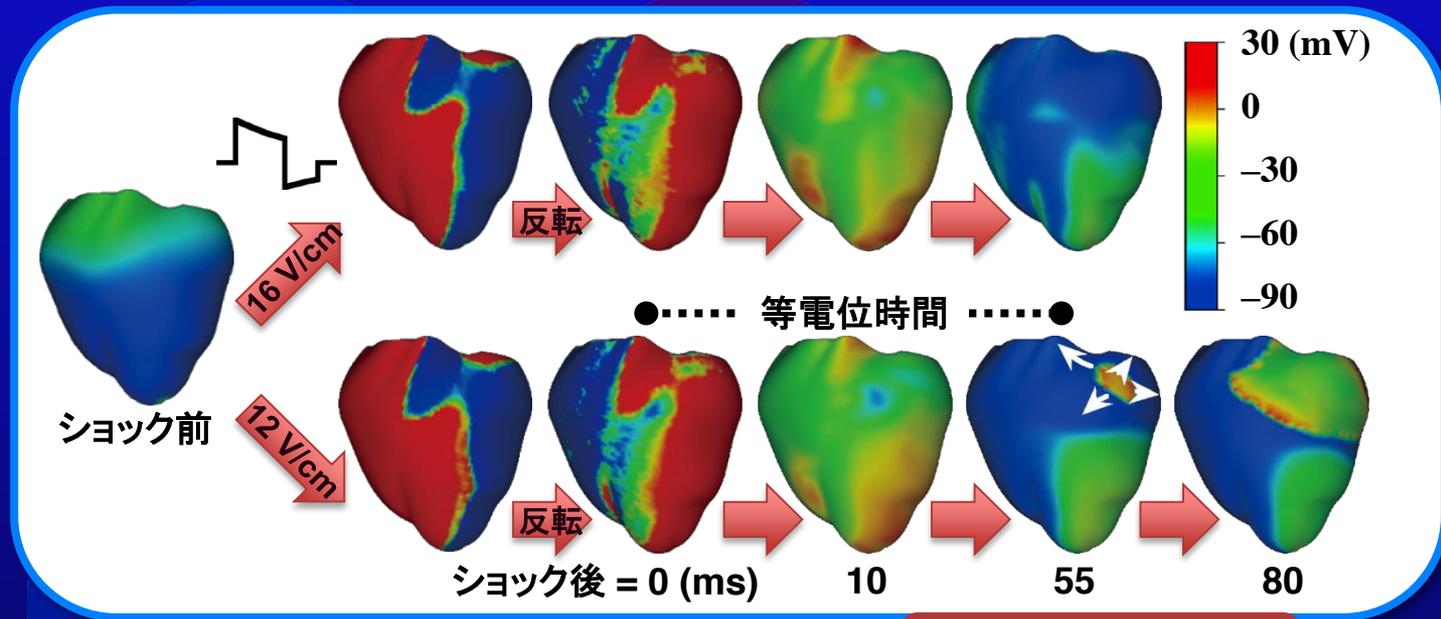


電氣的除細動のメカニズム

トンネル伝播仮説



芦原貴司
(滋賀医大)



Ashihara T, et al. *Circ Res* 2008;102:737-745.

Constantino J, Ashihara T, et al. *Heart Rhythm* 2010;7:953-961.

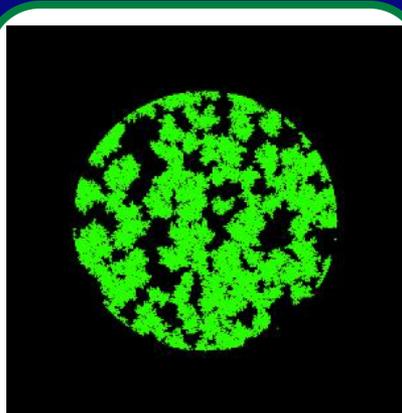
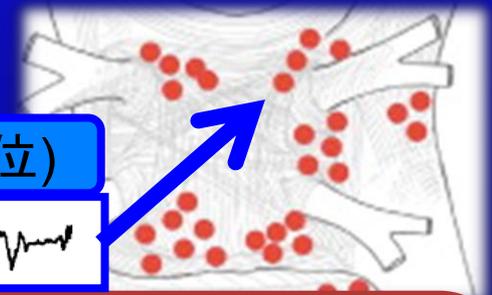
CFAE標的アブレーションのメカニズム 線維芽細胞仮説



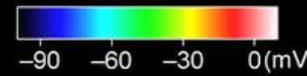
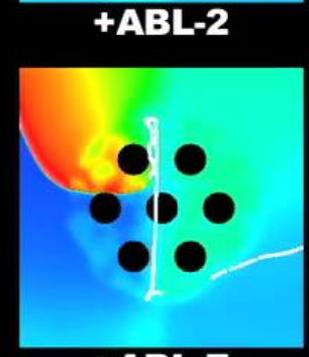
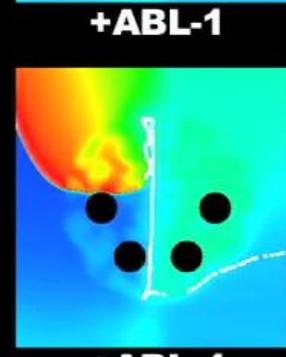
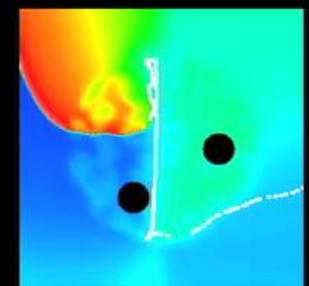
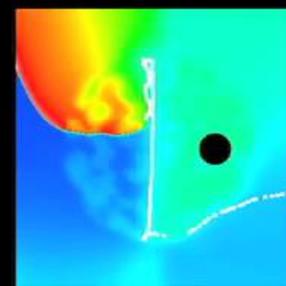
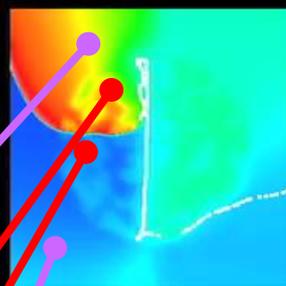
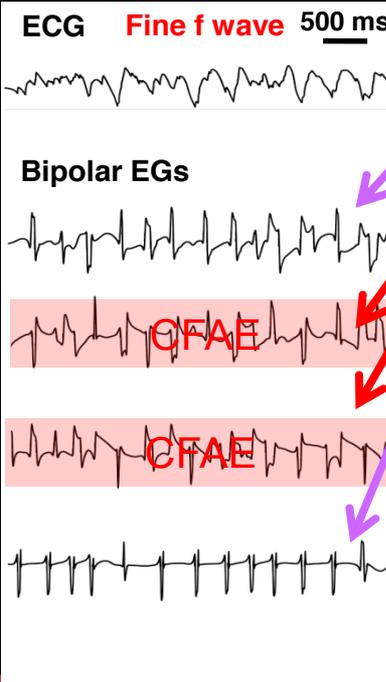
芦原貴司
(滋賀医大)



CFAE (分裂電位)



線維芽細胞の分布

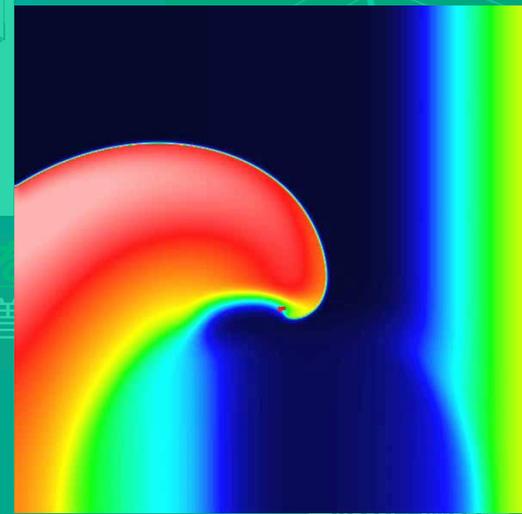
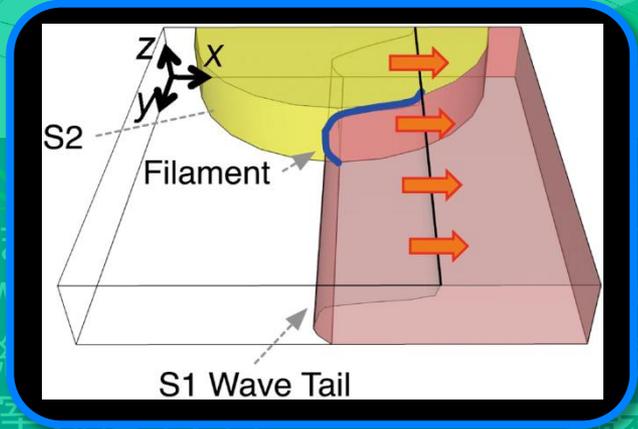
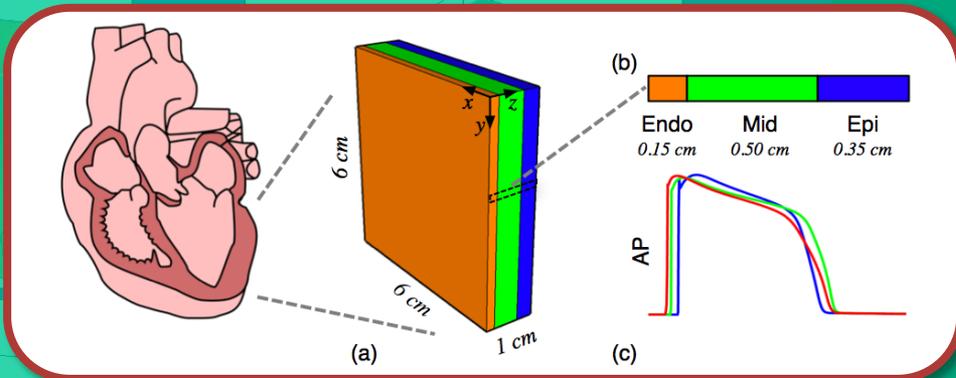


スパイラルリエントリーのフィラメント解析

3次元心室壁モデルを用いたコンピュータシミュレーションにおいて、複雑な挙動を示す3次元スパイラルリエントリーを、**フィラメント**（ひも状に連続した位相特異点）により動態解析する。



原口 亮
(国循研究所)

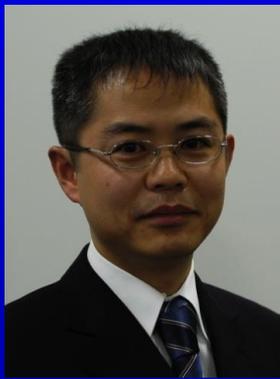


裂序

まとめ②

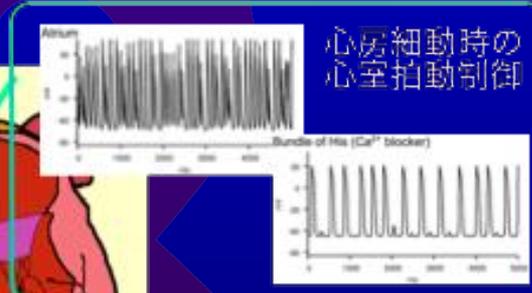
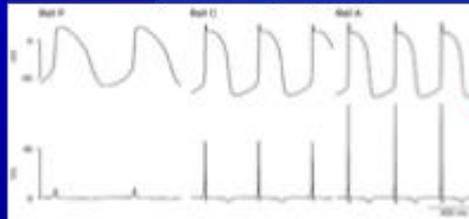
1. すでに多くの分野においてコンピュータシミュレーションは必須の技術となっている。
2. 医学・医療分野においても、様々な応用が試みられている。
3. 私たちはできるだけ早く臨床に役立たせるため、コンシューマレベルのPCにおいてコンピュータグラフィックスを応用し、リアルタイムのシミュレーションを実現する心臓シミュレータの技術開発を行ってきた。
4. 多様なコンピュータプラットフォームにおいて、それぞれの目的に合ったシミュレーションの実現が重要と考える。

心臓の興奮伝播シミュレーション ～洞房結節から心室まで～

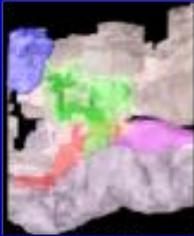


稲田 慎
(国循研究所)

洞結節の自発興奮

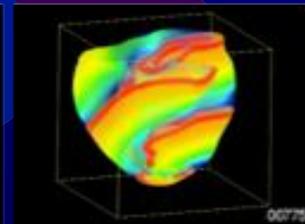
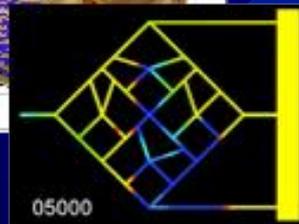
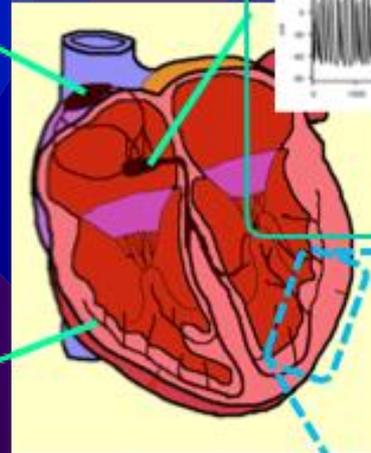
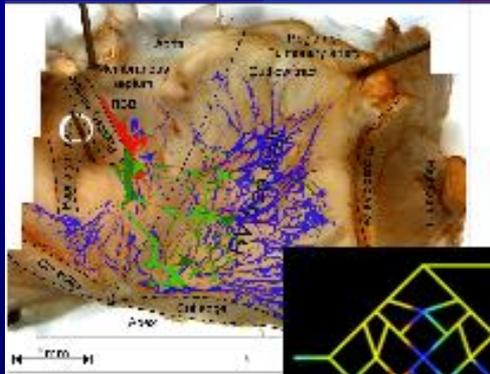


心房細動時の
心室拍動制御

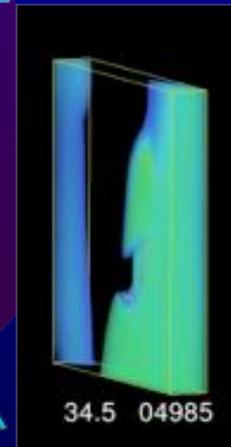


房室結節の
興奮伝播

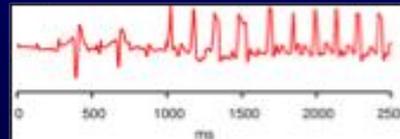
ブルキンエ線維モデル



心室の
興奮伝播



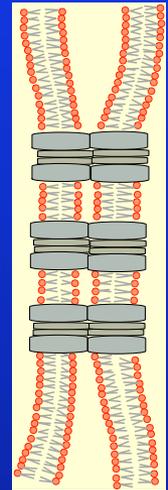
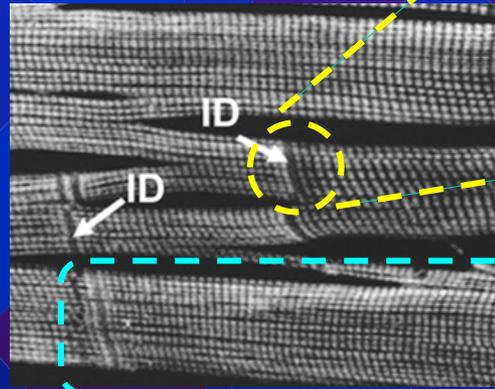
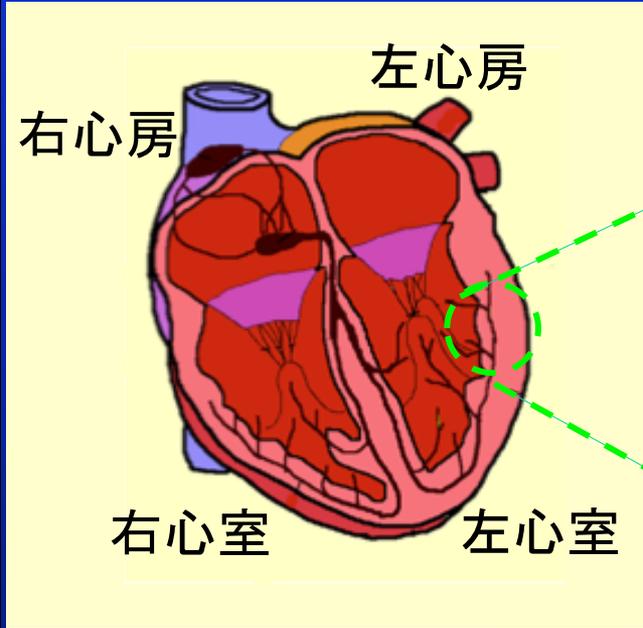
心臓冷却による除細動





電気生理学の基礎

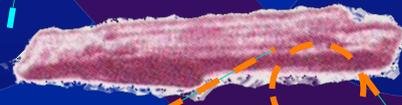
心臓の階層構造



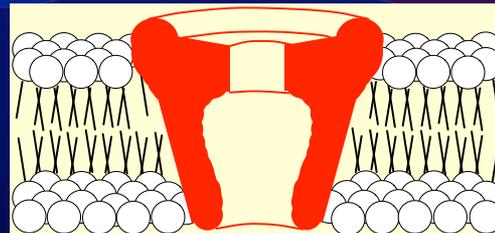
細胞間
ギャップ結合

心筋組織

Kanzaki et al.,
Circulation (2010)

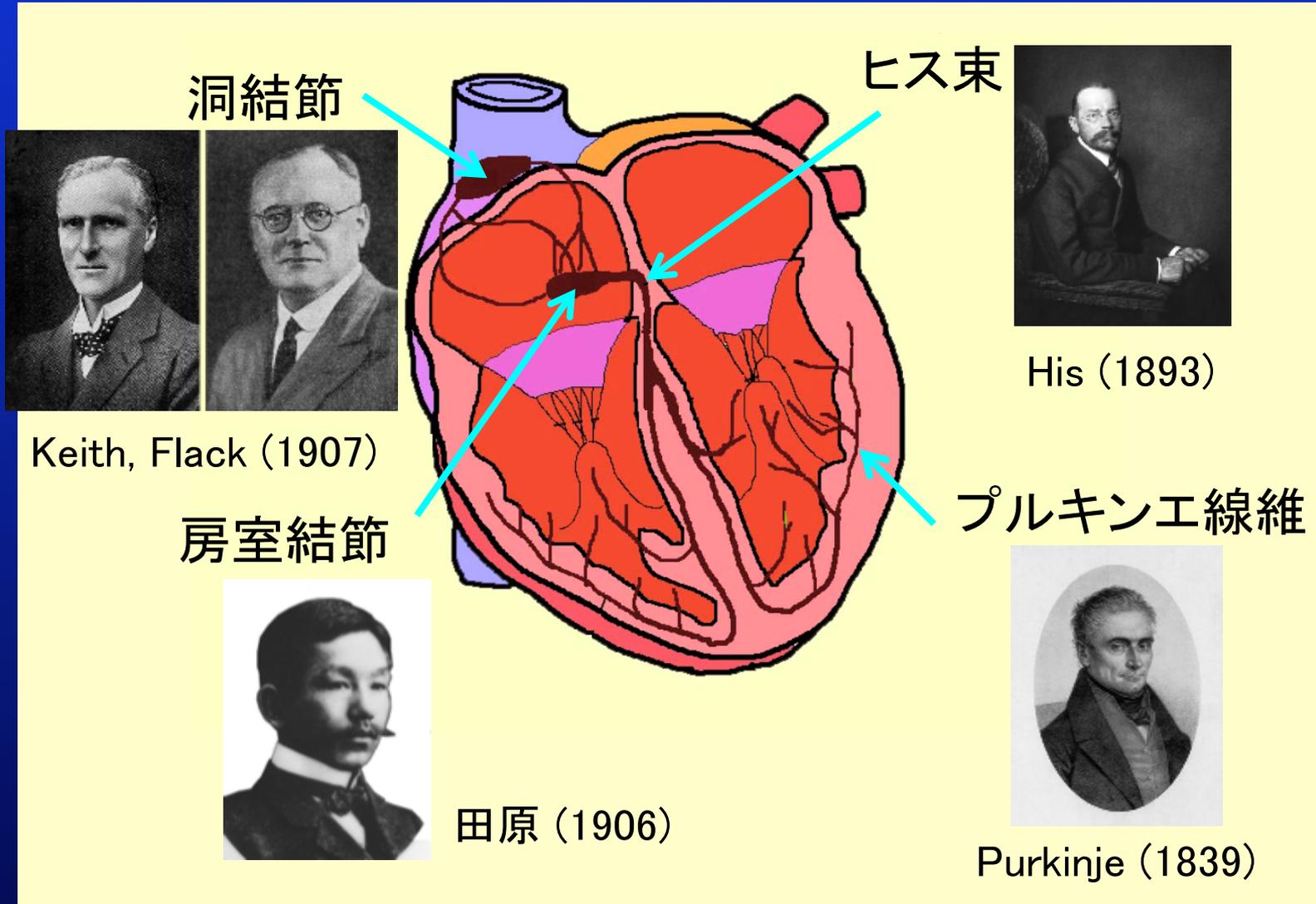


心筋細胞



イオンチャネル

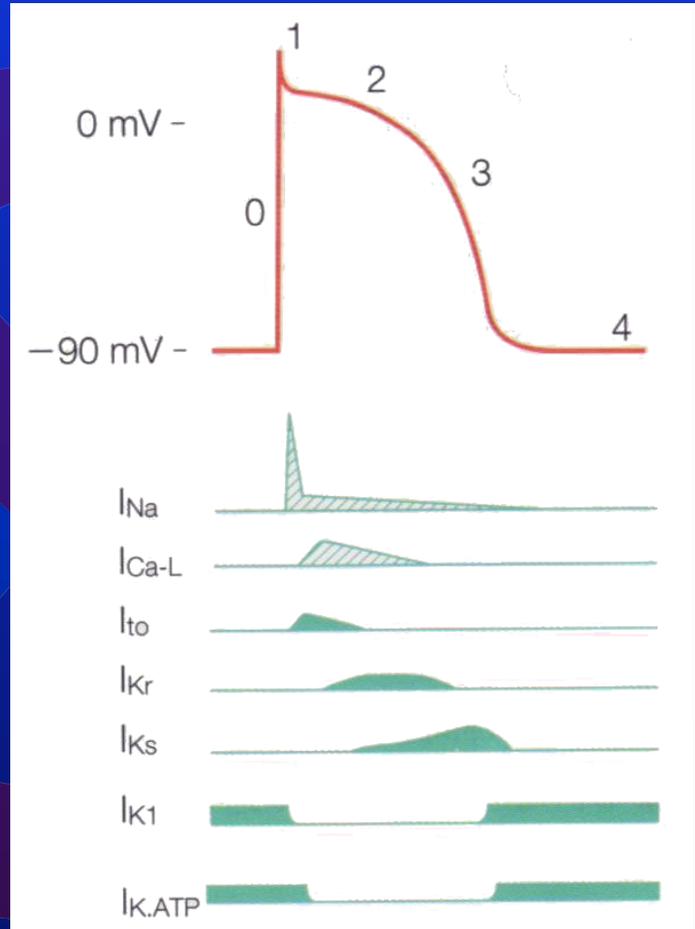
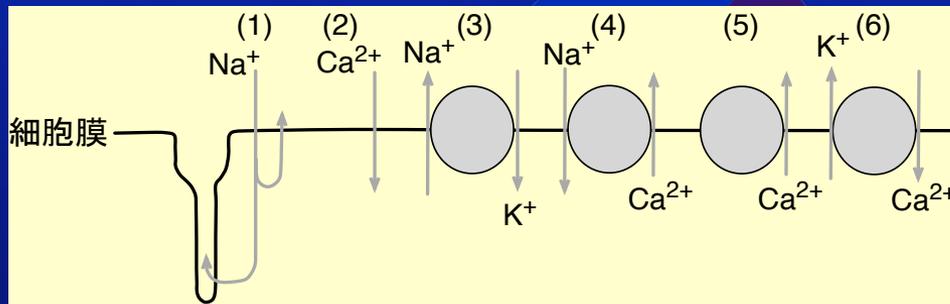
刺激伝導系



イオンチャンネル



心筋細胞

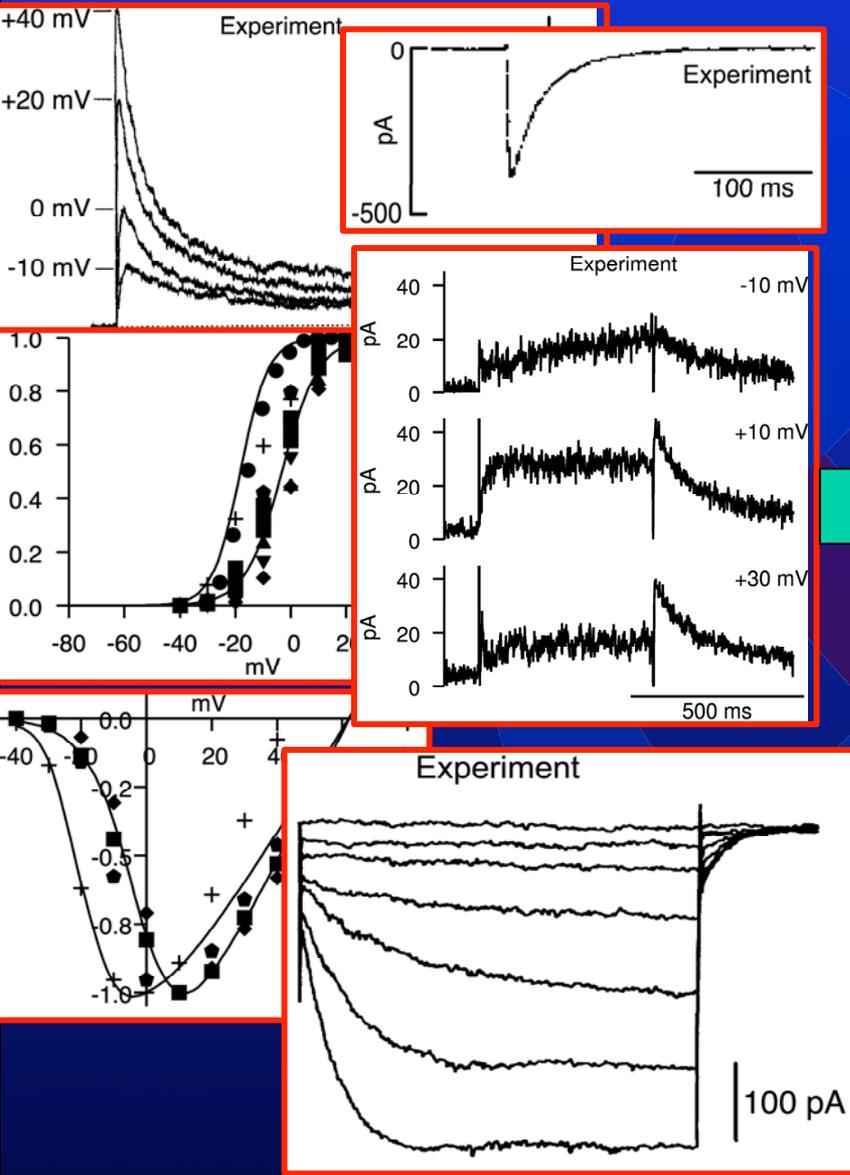


興奮性細胞の電位変化は、細胞膜をイオンが通過することによって起こる。細胞膜には特定のイオンのみが通過できる通路がある。これをイオンチャンネルという。

活動電位とイオン電流

小澤、福田編：標準生理学(医学書院)

活動電位モデルの作成



$$r_{\infty}(V) = \frac{1.0}{1.0 + \exp((V - 7.44)/-16.4)}$$

$$\tau_r(V) = (0.596 \times 10^{-3}) + \frac{3.188 \times 10^{-3}}{1.037 \exp(0.09(V + 30.61)) + 0.396 \exp(-0.12(V + 23.84))}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty} - r}{\tau_r}$$

$$q_{\infty}(V) = \frac{1.0}{1.0 + \exp((V + 33.8)/6.12)}$$

$$\tau_{q_{\text{fast}}}(V) = 0.1266 + \frac{4.72716}{1.0 + \exp((V + 154.5)/23.96)}$$

$$\tau_{q_{\text{slow}}}(V) = 0.100 + 4.000 \exp(-(V + 65.0)^2 / 500.0)$$

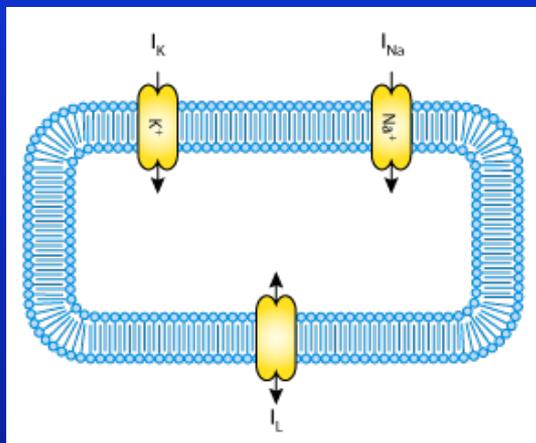
$$\frac{dq_{\text{fast}}}{dt} = \frac{q_{\infty} - q_{\text{fast}}}{\tau_{q_{\text{fast}}}}$$

$$\frac{dq_{\text{slow}}}{dt} = \frac{q_{\infty} - q_{\text{slow}}}{\tau_{q_{\text{slow}}}}$$

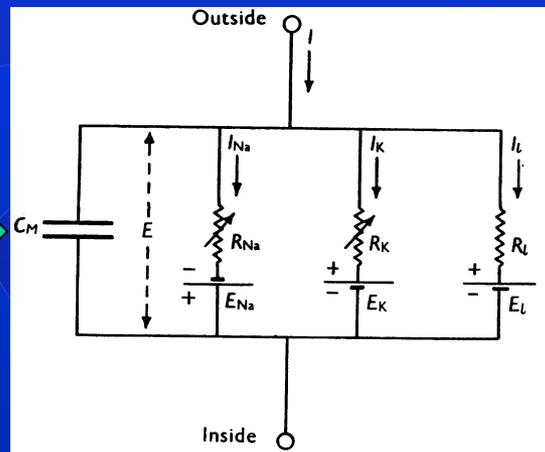
$$I_{\text{to}} = g_{\text{to}} r (0.45 q_{\text{fast}} + 0.55 q_{\text{slow}}) (V - E_K)$$

細胞の電気生理学的特性を計測し、計測データを基に、活動電位を再現することができる数学モデルを作成する。

Hodgkin-Huxley model (1952)



細胞膜とイオンチャネルの
模式図

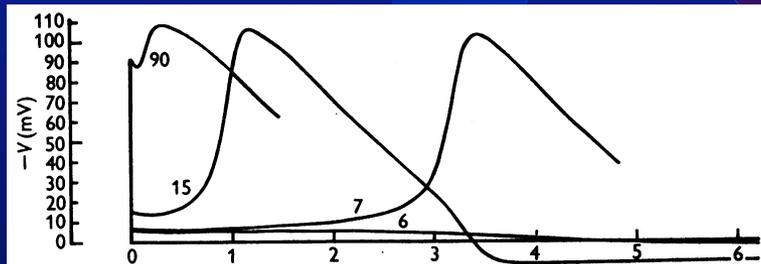


電気回路によるモデル化

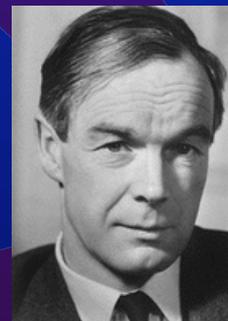
$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} (I_{Na} + I_K + I_l)$$

微分方程式による表現

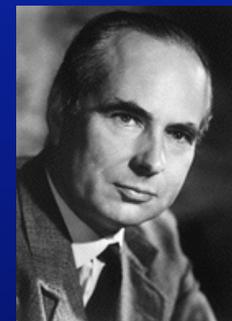
V_m : 活動電位
 I_{Na} : Na⁺電流, I_K : K⁺電流,
 I_l : その他の電流



計算により得られた活動電位



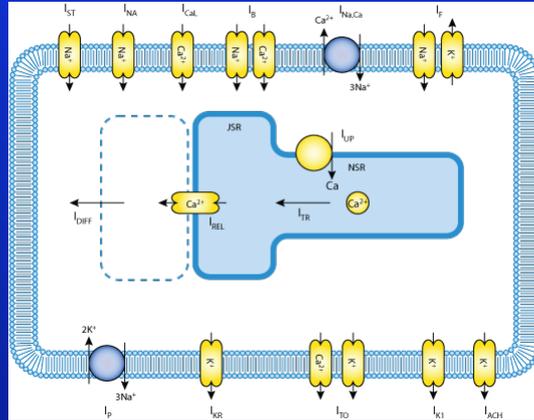
Hodgkin



Huxley

世界で初めて構築された活動電位
モデル(神経細胞)。活動電位、
イオン電流モデルの基礎である。

心筋細胞活動電位モデル



各イオンの役割

Na⁺: 活動電位の上昇(脱分極)

→興奮の伝導・伝播に重要

Ca²⁺: 興奮した活動電位の維持,
心筋細胞の収縮

K⁺: 活動電位を下降させる(再分極)

I. Cell geometry

- Dimensions: length (L)=100 μm; radius (r)=11 μm
- Cell volume: $V_{cell} = \pi r^2 L = 38 \times 10^{-4} \mu\text{m}^3$
- Geometric membrane area: $A_{cell} = 2\pi r^2 + 2\pi rL = 0.767 \times 10^{-4} \text{cm}^2$
- Capacitive membrane area: $A_{cap} = R_{cell} \cdot A_{cell} = 1.534 \times 10^{-4} \text{cm}^2$
- Myoplasm volume: $V_{myo} = V_{cell} \cdot 68\% = 25.84 \times 10^{-4} \mu\text{m}^3$
- Mitochondria volume: $V_{mito} = V_{myo} \cdot 20\% = 5.168 \times 10^{-4} \mu\text{m}^3$
- SR volume: $V_{SR} = V_{myo} \cdot 6\% = 2.28 \times 10^{-4} \mu\text{m}^3$
- NSR volume: $V_{NSR} = V_{SR} \cdot 5.52\% = 2.098 \times 10^{-4} \mu\text{m}^3$
- JSR volume: $V_{JSR} = V_{SR} \cdot 0.48\% = 0.112 \times 10^{-4} \mu\text{m}^3$
- Cleft volume: $V_{cleft} = (V_{mito}/88\%) \cdot 12\% = 5.182 \times 10^{-4} \mu\text{m}^3$

II. Standard ionic concentrations
 $[K^+]_i = 5.4 \text{ mmol/L}$; $[K^+]_o = 145 \text{ mmol/L}$; $[Na^+]_i = 10 \text{ mmol/L}$; $[Ca^{2+}]_i = 1.8 \text{ μmol/L}$; and $[Ca^{2+}]_o = 0.12 \text{ μmol/L}$.

III. Ionic currents in the sarcolemma

a. Fast sodium current: I_{Na}
 $I_{Na} = G_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na})$
 $E_{Na} = (RT/F) \cdot \ln([Na^+]_o/[Na^+]_i)$; and $G_{Na} = 16 \text{ mS/cm}^2/\mu\text{m}^2$.

For $V \geq -40 \text{ mV}$,
 $\alpha_m = \alpha = 0$; $\beta_m = 1 / (0.131 + \exp((V + 10.66) - 11.1))$;
and $\beta_h = 0.3 \cdot \exp(-2.535 \times 10^{-4} V) / (1 + \exp(-0.1(V + 32)))$.

For $V < -40 \text{ mV}$,
 $\alpha_m = 0.135 \cdot \exp(80 \cdot V - 6.8)$;
 $\beta_m = 3.56 \cdot \exp(0.079V + 3.1) \cdot 10^4 \cdot \exp(0.25V)$;
 $\alpha_h = 1 - (1.2718 \times 10^4 \cdot \exp(2.44V) + 3.474 \times 10^3 \cdot \exp(-0.04391V)) \cdot (V + 37.78) / (1 + \exp(0.311 \cdot (V + 79.23)))$;
and $\beta_h = 0.1212 \cdot \exp(-0.01022V) / (1 + \exp(-0.1378(V + 40.14)))$.

And, for all range of V ,
 $\alpha_j = 0.32V + 47.13$; $\beta_j = 1 - \exp(-0.1(V + 47.13))$;
 $\beta_h = 0.08 \cdot \exp(-V/11)$.

b. Currents through the L-type Ca^{2+} channel
 $I_{CaL} = I_{Ca} + I_{CaS} + I_{CaNS}$
 $I_{Ca} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot I_{CaL}$; $I_{CaS} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot I_{CaS}$; and $I_{CaNS} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot I_{CaNS}$.

For ion S, including Ca^{2+} , Na^+ , and K^+ ,

$$I_S = P_S \cdot \frac{V^2}{RT} \cdot \frac{\gamma_S \cdot [S] \cdot \exp(\gamma_S V/RT) - \gamma_S}{\exp(\gamma_S V/RT) - 1}$$

$$P_S = 5.4 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}; \gamma_{Ca} = 1; \gamma_{Na} = 0.341;$$

$$P_{Ca} = 6.75 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}; \gamma_{Ca} = \gamma_{Na} = 0.75;$$

$$P_{K} = 1.93 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}; \gamma_{Ca} = \gamma_{Na} = 0.75;$$

$$d_{Ca} = 1 / (1 + \exp(-V/10) + 0.24) / (0.035 \cdot (V + 10));$$

$$d_{Na} = 1 / (1 + \exp(-V + 10) + 0.24) / (0.035 \cdot (V + 10));$$

$$d_{K} = 1 / (1 + \exp((V + 35.06)/8.6)) + 0.65 / (1 + \exp(50 \cdot (V - 20)));$$

$$\tau_{Ca} = 1 / (0.0197 \cdot \exp(-0.0337 \cdot (V + 10)) + 0.02);$$

$$\alpha_{Ca} = d_{Ca} \cdot \beta_{Ca}; \beta_{Ca} = (1 - d_{Ca}) / \tau_{Ca}; \alpha_{Na} = d_{Na} \cdot \beta_{Na}; \beta_{Na} = (1 - d_{Na}) / \tau_{Na};$$

c. Time-dependent K^+ current: I_{Kt}
 $I_{Kt} = G_{Kt} \cdot X \cdot X' \cdot (V - E_{Kt})$; $E_{Kt} = (RT/F) \cdot \ln([K^+]_o/[K^+]_i)$;
 $E_{Kt} = (RT/F) \cdot \ln([K^+]_o/[K^+]_i + P_{Na} \cdot [Na^+]_o/[Na^+]_i)$;
 $G_{Kt} = 0.282 \cdot \sqrt{[K^+]_o}$; $P_{Na} = 5.4 \text{ mS/cm}^2/\mu\text{m}^2$;
 $X = 1 / (1 + \exp((V - 56.26)/32.1))$;
 $X' = 7.19 \times 10^{-3} \cdot (V + 30) / (1 - \exp(-0.148 \cdot (V + 30)))$;
and $\beta_{Kt} = 1.31 \times 10^{-4} \cdot (V + 30) / (1 + \exp(0.0857 \cdot (V + 30)))$.

d. Time-independent K^+ current: I_{K1}
 $I_{K1} = G_{K1} \cdot K_1 \cdot (V - E_{K1})$; $E_{K1} = (RT/F) \cdot \ln([K^+]_o/[K^+]_i)$;
 $G_{K1} = 0.75 \cdot \sqrt{[K^+]_o}$; $P_{Na} = 5.4 \text{ mS/cm}^2/\mu\text{m}^2$;
 $\alpha_{K1} = 1.02 / (1 + \exp(0.2385 \cdot (V - E_{K1} - 59.215)))$;
and $\beta_{K1} = 0.49124 \cdot \exp(0.08032 \cdot (V - E_{K1} + 54.76)) / (\exp(0.06175 \cdot (V - E_{K1} - 59.431)) / (1 + \exp(-0.5143 \cdot (V - E_{K1} + 4.753)))$.

e. Plateau K^+ current: I_{Kp}
 $I_{Kp} = G_{Kp} \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp})$; $E_{Kp} = 0.0183 \text{ mS/cm}^2/\mu\text{m}^2$;
 $E_{Kp} = E_{K1}$; and $K_p = 1 / (1 + \exp(7.488 \cdot (V - 55.98)))$.

f. Na^+ - Ca^{2+} exchanger: I_{NaCa}

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \cdot \frac{1}{K_{NaCa} + [Na^+]_i} \cdot \frac{1}{K_{CaCa} + [Ca^{2+}]_i} \cdot \frac{1}{1 + K_{Na} \cdot \exp((\eta - 1) \cdot V / RT)}$$

$$\cdot \left[\exp(\eta \cdot V / RT) [Na^+]_i \cdot [Ca^{2+}]_o - \exp((\eta - 1) \cdot V / RT) [Na^+]_o \cdot [Ca^{2+}]_i \right]$$

$$k_{NaCa} = 2000 \mu\text{M}/\mu\text{M}^2$$
; $K_{NaCa} = 87.5 \text{ mmol/L}$; $K_{CaCa} = 1.38 \text{ mmol/L}$; $k_{Na} = 0.1$; and $\eta = 0.35$.

g. Na^+ - K^+ pump: I_{NaK}

$$I_{NaK} = I_{NaK} \cdot f_{NaK} \cdot \frac{1}{1 + (K_{NaNa}/[Na^+]_i)^2} \cdot \frac{[K^+]_o}{1 + K_{CaK}}$$

$$I_{NaK} = 1.5 \mu\text{A}/\mu\text{m}^2$$
; $K_{NaNa} = 10 \text{ mmol/L}$; $K_{CaK} = 1.5 \text{ mmol/L}$;
and $f_{NaK} = \frac{1}{1 + 0.1245 \cdot \exp(-0.1 \cdot V / RT) + 0.0365 \cdot \sigma \cdot \exp(-V / RT)}$;

$$\sigma = \frac{1}{\sigma_0} \left[\frac{(\exp(V / RT) - 1)}{\exp(V / RT) + 1} \right]$$

h. Nonspecific Ca^{2+} -activated current: I_{CaNS}

$$I_{CaNS} = I_{CaNS} \cdot \frac{1}{1 + (K_{CaNS}/[Ca^{2+}]_i)^2}$$

$$I_{CaNS} = I_{Ca} + I_{CaS} + I_{CaNS}$$
;
 $P_{CaNS} = 1.75 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$; $K_{CaNS} = 1.2 \mu\text{mol/L}$; and
 $E_{CaNS} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_o + [Na^+]_o}{[K^+]_i + [Na^+]_i} \right)$;
(L₁ is computed from P_{Na} using the relation in IIB of this appendix with the same γ values).

i. Sarcolemmal Ca^{2+} pump: I_{CaP}

$$I_{CaP} = I_{CaP} \cdot \frac{1}{K_{CaP} + [Ca^{2+}]_i}$$

$$I_{CaP} = 1.15 \mu\text{A}/\mu\text{m}^2$$
; $K_{CaP} = 0.5 \text{ mmol/L}$.

j. Ca^{2+} background current: I_{CaB}
 $I_{CaB} = G_{CaB} \cdot (V - E_{CaB})$;
 $E_{CaB} = (RT/2F) \cdot \ln([Ca^{2+}]_o/[Ca^{2+}]_i)$; and $G_{CaB} = 0.00316 \text{ mS/cm}^2/\mu\text{m}^2$.

k. Na^+ background current: I_{NaB}
 $I_{NaB} = G_{NaB} \cdot (V - E_{NaB})$; $E_{NaB} = E_{Na}$; and $G_{NaB} = 0.00141 \text{ mS/cm}^2/\mu\text{m}^2$.

l. Total time-independent current: I_{l}
 $I_{l} = I_{Na} + I_{CaL} + I_{CaS} + I_{CaNS} + I_{K1} + I_{Kp}$

IV. Ca^{2+} buffers in the myoplasm
Tropoin (TRPN) and calmodulin (CMDN);
buffered [TRPN] = [TRPN]; $[Ca^{2+}]_i = [Ca^{2+}]_i + K_{CaTRPN}$;
buffered [CMDN] = [CMDN]; $[Ca^{2+}]_i = [Ca^{2+}]_i + K_{CaCMDN}$;
[TRPN] = 70 μmol/L; [CMDN] = 50 μmol/L; $K_{CaTRPN} = 0.5 \mu\text{mol/L}$; and $K_{CaCMDN} = 2.38 \mu\text{mol/L}$.

V. Ca^{2+} fluxes in the sarcoplasmic reticulum

a. Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release of JSR
 $I_{CaJSR} = G_{CaJSR} \cdot ([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_o) \text{ mmol/L per millisecond}$
If $\Delta[Ca^{2+}]_i > \Delta[Ca^{2+}]_{th}$ 2 milliseconds after the time of V_{max} ,

$$G_{CaJSR} = \frac{\Delta[Ca^{2+}]_i - \Delta[Ca^{2+}]_{th}}{K_{CaJSR} + \Delta[Ca^{2+}]_i - \Delta[Ca^{2+}]_{th}} \cdot (1 - \exp(-t/\tau_{CaJSR})) \cdot \exp(-t/\tau_{CaJSR})$$

$$\Delta[Ca^{2+}]_{th} = 0.18 \mu\text{mol/L}$$
; $K_{CaJSR} = 0.8 \mu\text{mol/L}$; $\tau_{CaJSR} = 2 \text{ milliseconds}$; $t=0$ at time of CICR;
 $G_{CaJSR} = 18 \text{ ms}^{-1}$ for voltage clamp simulations; and
 $G_{CaJSR} = 60 \text{ ms}^{-1}$ for action potential simulations.

If $\Delta[Ca^{2+}]_i < \Delta[Ca^{2+}]_{th}$ at 2 milliseconds, $G_{CaJSR} = 0$.

b. Ca^{2+} release of JSR under Ca^{2+} -overload conditions
 $I_{CaJSR} = G_{CaJSR} \cdot ([Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_o) \text{ mmol/L per millisecond}$
If buffered [CSQN] = [CSQN]₀;
 $G_{CaJSR} = G_{CaJSR} \cdot (1 - \exp(-t/\tau_{CaJSR})) \cdot \exp(-t/\tau_{CaJSR})$;
 $G_{CaJSR} = 4 \text{ ms}^{-1}$; [CSQN]₀ = 0.7 or higher; and $\tau_{CaJSR} = 2 \text{ milliseconds}$; and $t=0$ at time of spontaneous release.

If buffered [CSQN] = [CSQN]₀;
 $G_{CaJSR} = 4 \text{ ms}^{-1}$; [CSQN]₀ = 0.7 or higher; and $\tau_{CaJSR} = 2 \text{ milliseconds}$; and $t=0$ at time of spontaneous release.

c. Ca^{2+} buffer in JSR and CSQN
Buffered [CSQN] = [CSQN]₀; $[Ca^{2+}]_{JSR} = [Ca^{2+}]_{JSR} + K_{CaCSQN}$;
[CSQN]₀ = 10 mmol/L; and $K_{CaCSQN} = 0.8 \text{ mmol/L}$.

d. Ca^{2+} uptake and leakage of NSR: I_{CaNSR} and I_{CaNS}
 $I_{CaNSR} = I_{CaNSR} \cdot ([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_o) \text{ mmol/L per millisecond}$; $I_{CaNSR} = K_{CaNSR} \cdot [Ca^{2+}]_{NSR} \text{ mmol/L per millisecond}$;
 $K_{CaNSR} = 0.92 \mu\text{mol/L}$; $I_{CaNS} = 0.005 \text{ mmol/L per millisecond}$;
 $K_{CaNS} = I_{CaNS} / ([Ca^{2+}]_{NSR} - [Ca^{2+}]_o)$; and $[Ca^{2+}]_{NSR} = 15 \text{ mmol/L}$.

e. Translocation of Ca^{2+} ions from NSR to JSR: I_{CaNSR}
 $I_{CaNSR} = ([Ca^{2+}]_{NSR} - [Ca^{2+}]_{JSR}) / \tau_{CaNSR}$; $\tau_{CaNSR} = 180 \text{ milliseconds}$.

Modifications for FSK model

$$I_{CaNSR}^{FSK} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot (I_{CaNSR} + I_{CaNSR}^{FSK})$$

$$d_{CaNSR} = \frac{1.0}{1.0 + \exp(-\frac{V - 19.4}{6.0})}$$

$$\tau_{CaNSR} = \frac{1.0 - \exp(-\frac{V - 19.4}{6.0})}{-0.035(V_{max} + 3.0)}$$

$$f_{CaNSR} = \frac{1.0}{1.0 + \exp(\frac{V - 19.4}{6.0})}$$

$$f_{CaNSR} = \frac{1.0}{1.0 + \exp(\frac{V - 19.4}{6.0})}$$

$$\tau_1 = \frac{1.0}{1.0 + \exp(\frac{V - 19.4}{6.0})}$$

$$\tau_2 = \frac{1.0}{1.0 + \exp(\frac{V - 19.4}{6.0})}$$

$$I_{CaNSR}^{FSK} = \frac{194.0 - 387.0 - 194.0}{1.0 + \exp(\frac{V - 19.4}{6.0})}$$

$$I_{CaNSR}^{FSK} = \frac{V_{max} FSK [Ca^{2+}]_i \exp(2V_{max} FSK / RT) - 0.341 [Ca^{2+}]_i}{RT \exp(2V_{max} FSK / RT) - 1.0}$$

$$\tau_{CaNSR}^{FSK} = \frac{540.0 \text{ ms} (V_{max} - E_{CaNSR})}{1.0 - I_{CaNSR} / 1.227}$$

$$I_{CaNSR}^{FSK} = 0.903 \cdot \tau_{CaNSR} (V_{max} - E_{CaNSR})$$

$$\frac{d\beta_1}{dt} = \beta_{1\infty} - \beta_1$$

$$\beta_{1\infty} = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \beta_1}$$

$$\tau_{1\infty} = \frac{1.0}{\alpha_1 + \beta_1}$$

$$\beta_{1\infty}^{FSK} = \frac{0.5716 + 0.7322 \exp(0.05094V_{max})}{0.7322 \exp(0.05094V_{max}) + 1.0}$$

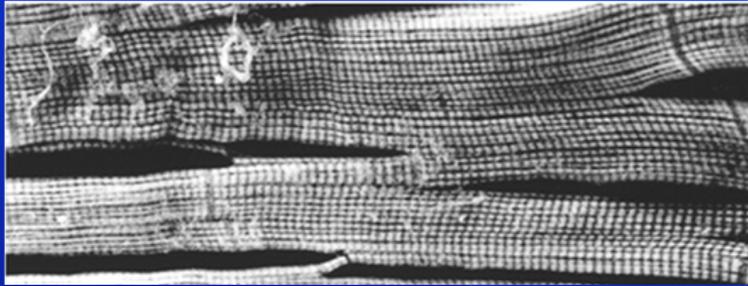
$$\tau_{1\infty}^{FSK} = \frac{1.0}{0.7322 \exp(0.05094V_{max}) + 1.0}$$

$$\beta_{CaNSR}^{FSK} = 0.5 \left(\frac{1.0 - \exp(-\frac{V - 19.4}{6.0})}{1.0 + \exp(-\frac{V - 19.4}{6.0})} - 1.0 \right)$$

$$\beta_{CaNSR}^{FSK} = 0.035 \times 10^3 \cdot \frac{1.0}{1.0 + \exp(-\frac{V - 19.4}{6.0})} + 1.0$$

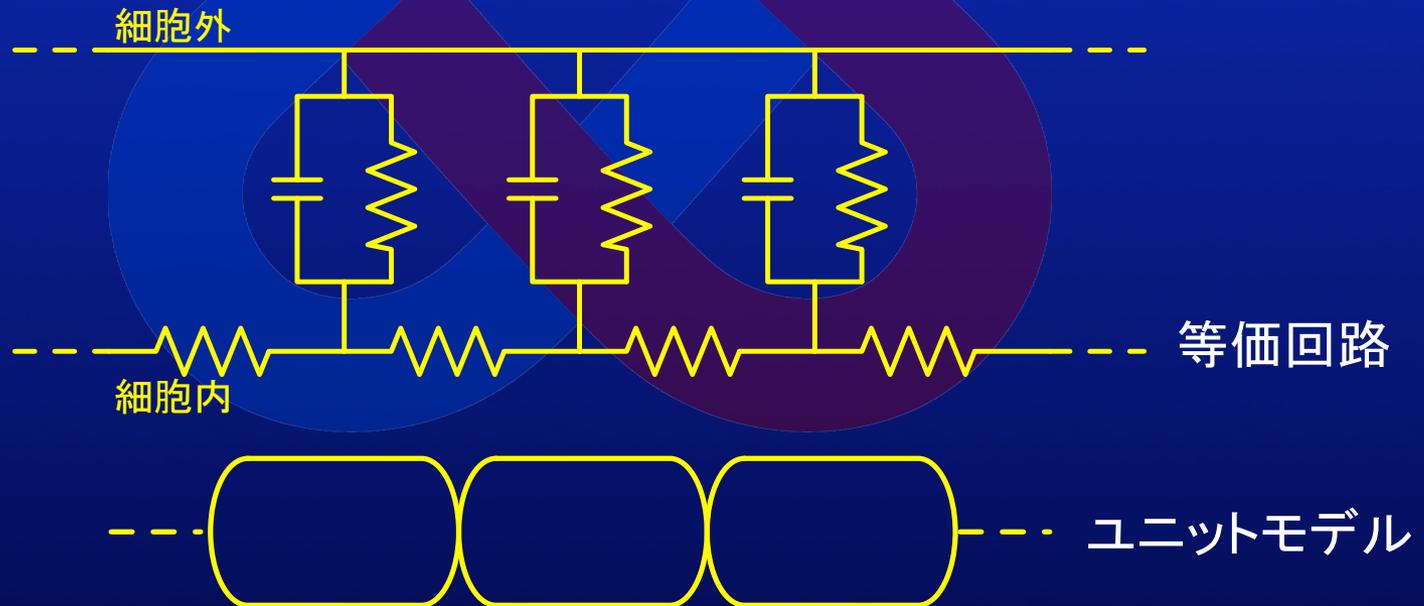
$$\beta_{CaNSR}^{FSK} = 8.20 \times 10^3 \cdot \frac{1.0}{1.0 + \exp(-\frac{V - 19.4}{6.0})} + 1.0$$

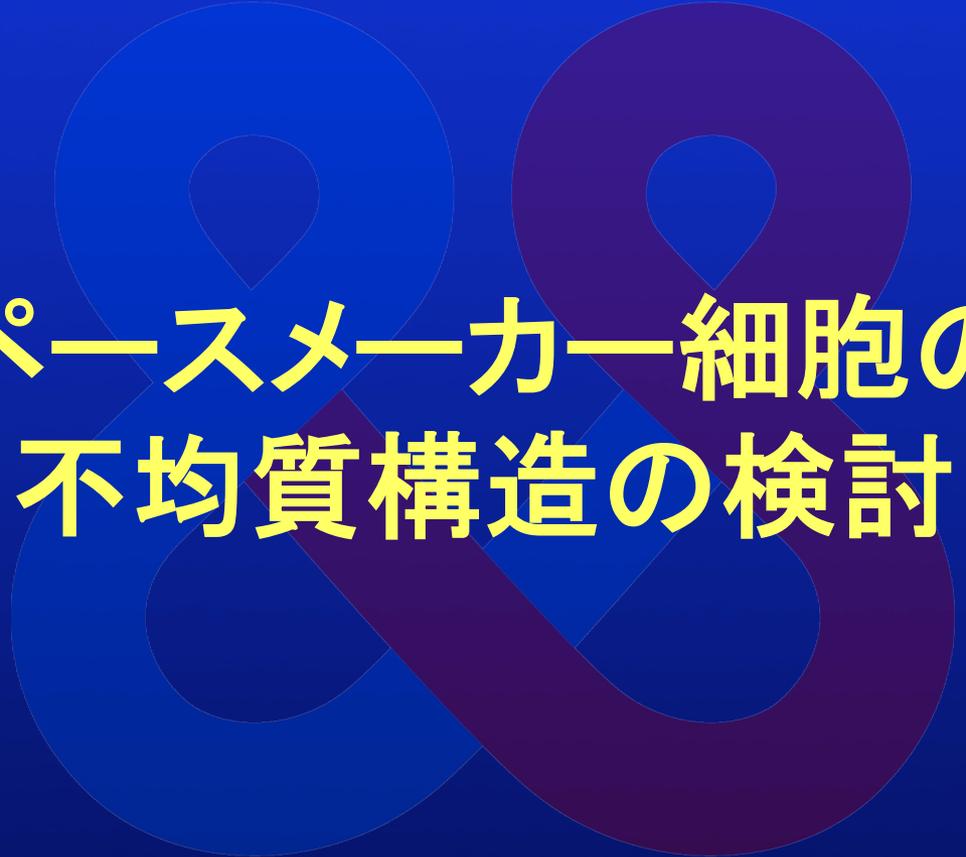
組織モデルの作成 (ケーブルモデル)



Kanzaki et al., Circulation (2010)

- (1) 細胞の集合に活動電位モデルを割り当てる。これをユニットと呼ぶ。
- (2) 隣接するユニット間を細胞内同士で電氣的に接続する。

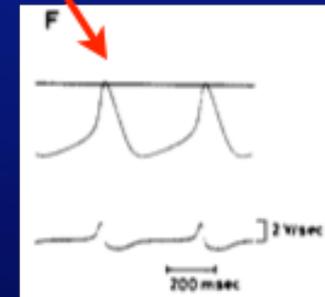
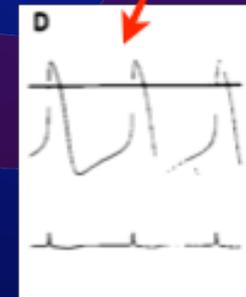
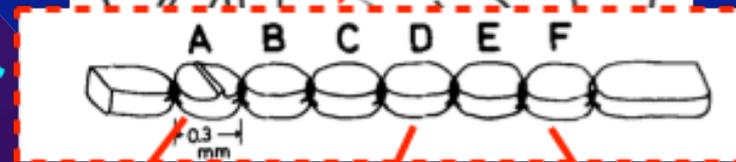
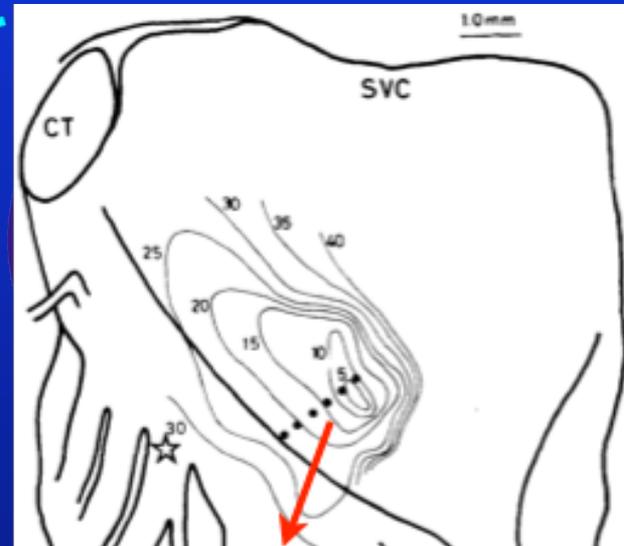
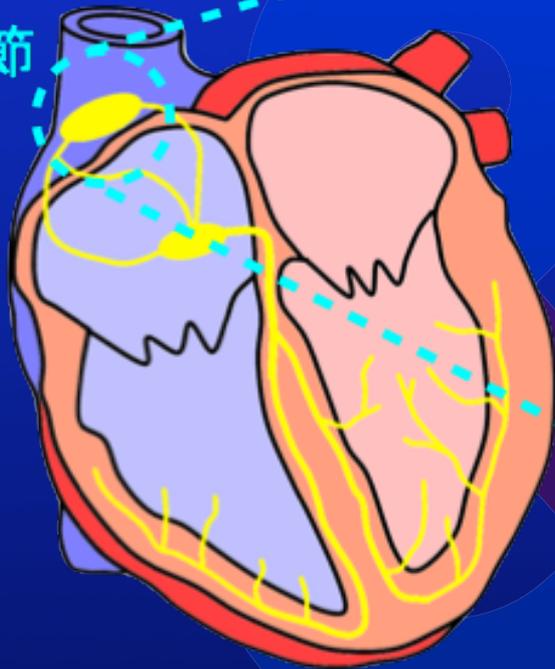




ペースメーカー細胞の 不均質構造の検討

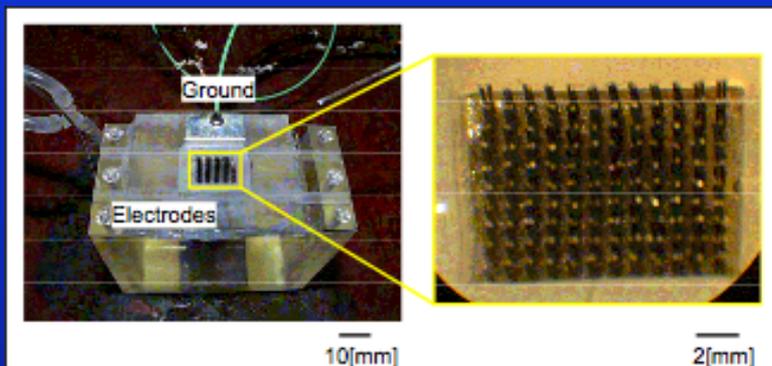
洞結節の不均質構造

洞結節

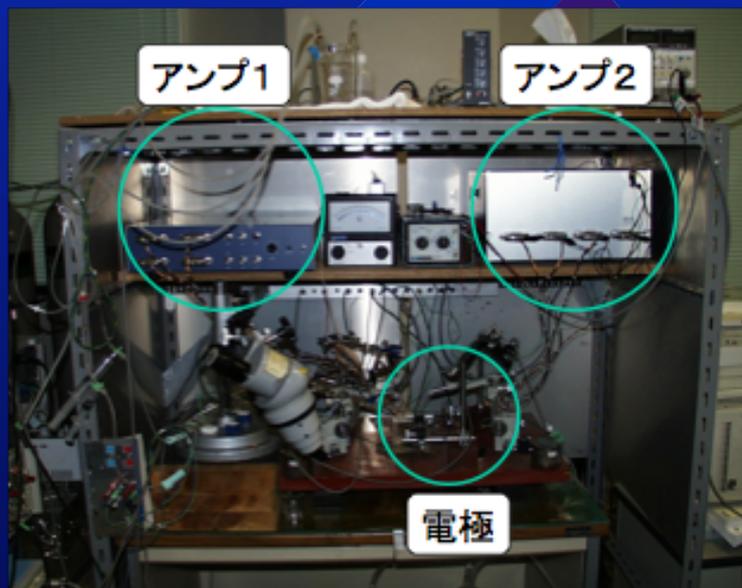


Kodama and Boyett, Pflügers Arch (1985)

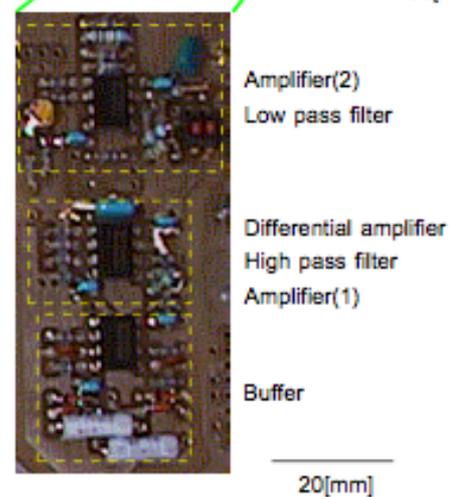
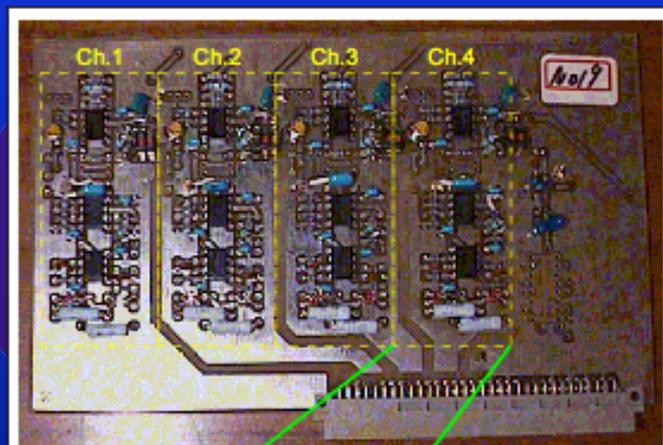
計測システムの開発



計測用電極

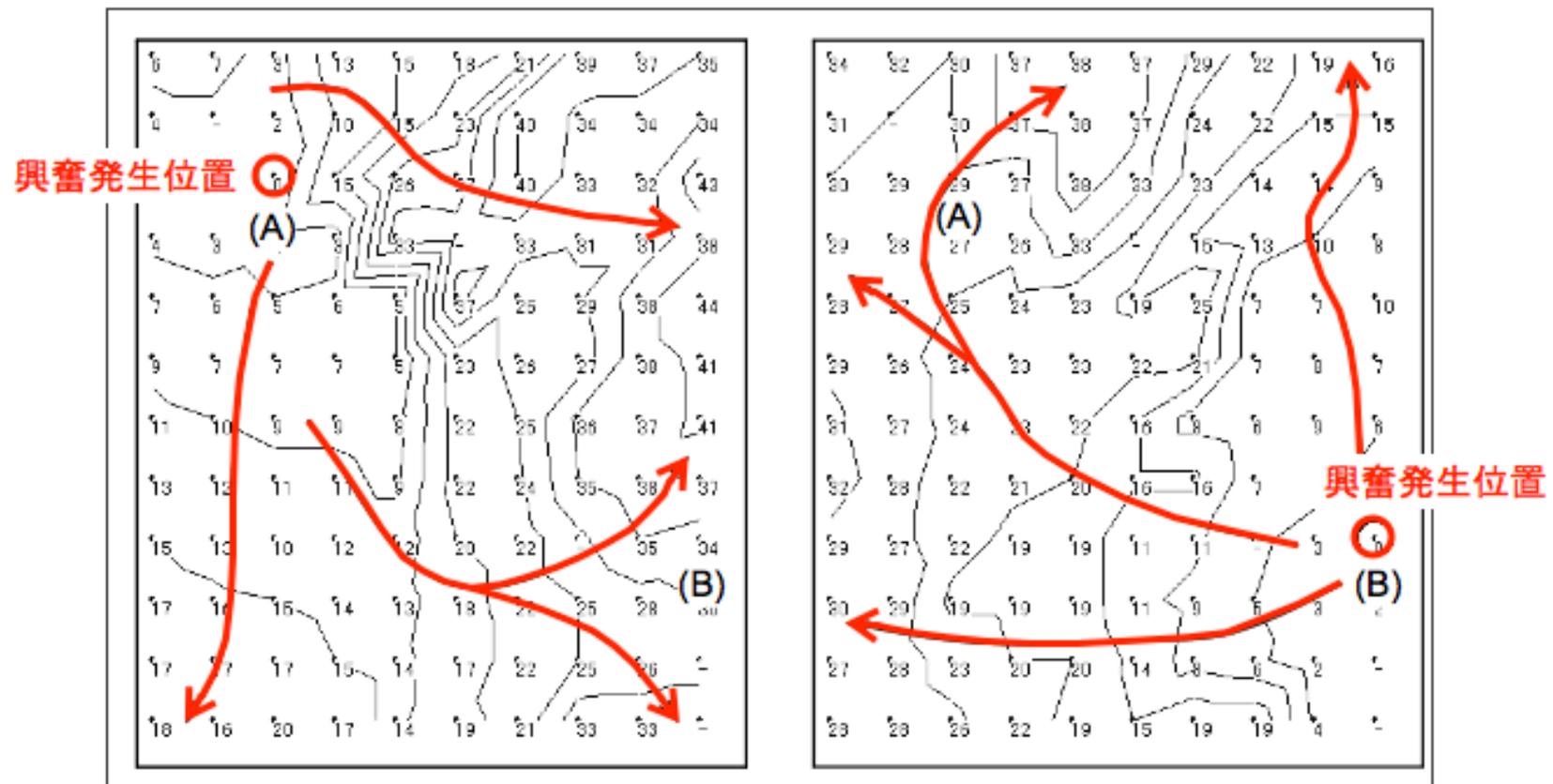


システム外観



アンプ回路

洞結節内の不整脈

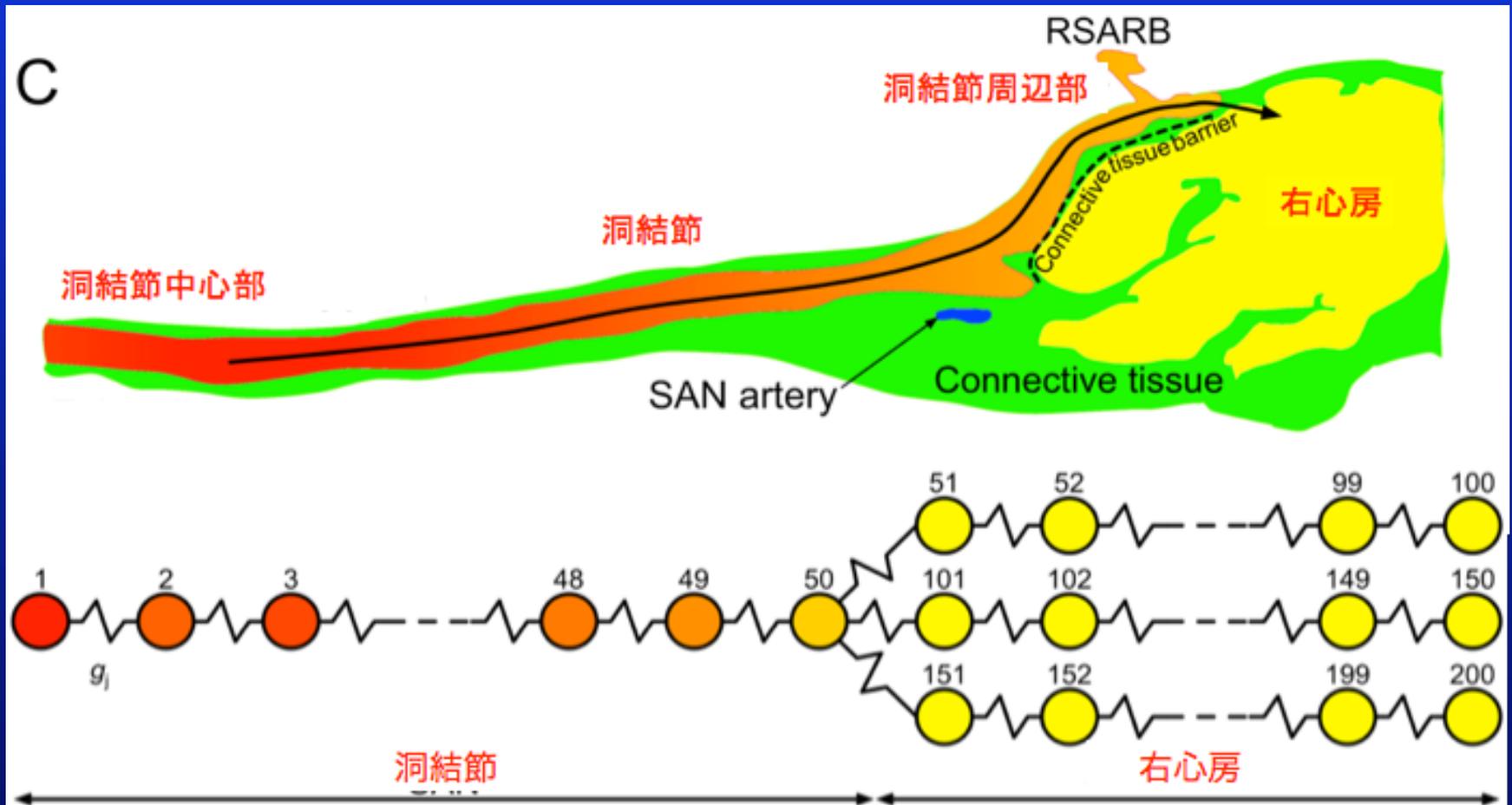


正常時の興奮伝播

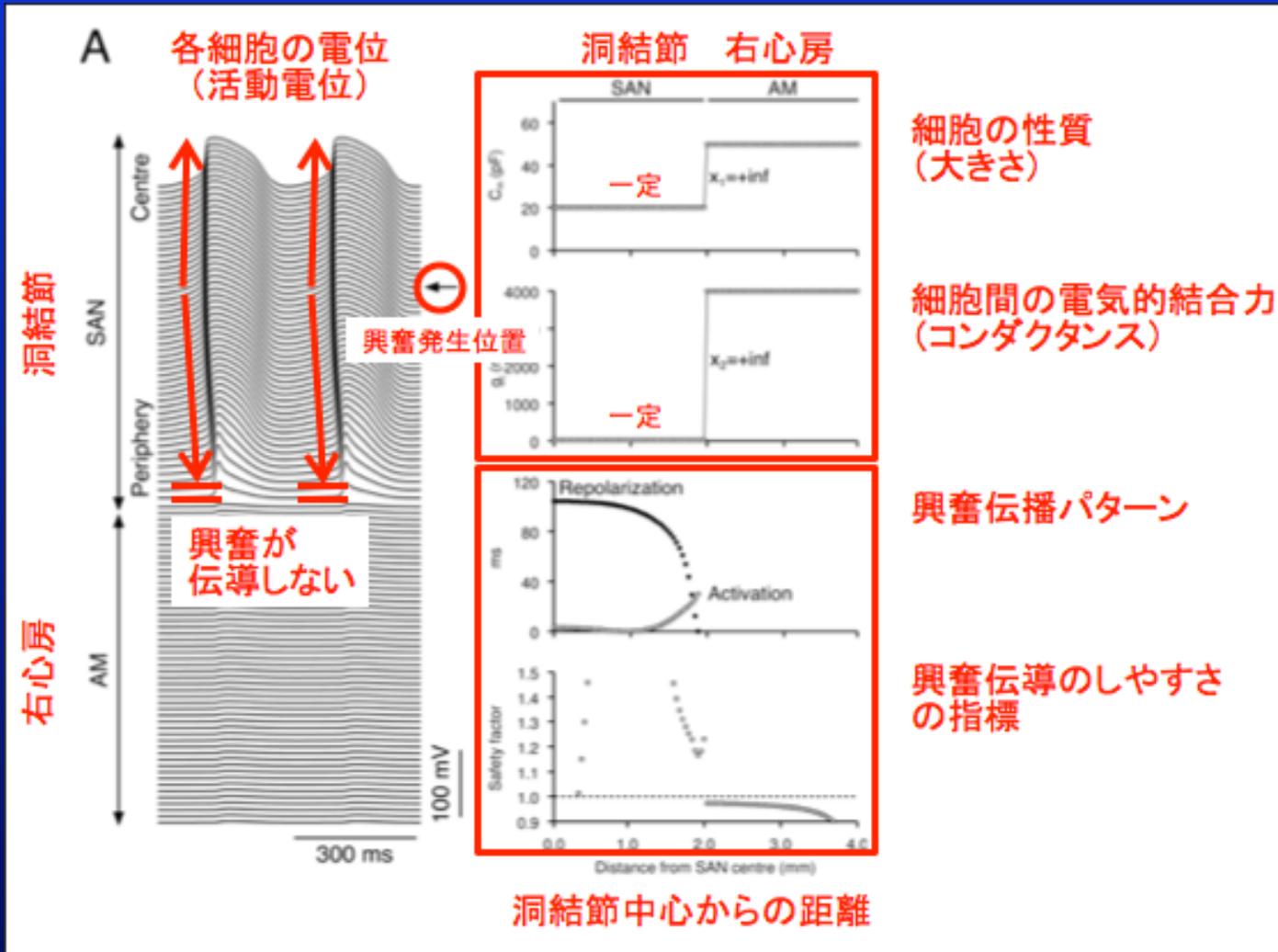
不整脈時の興奮伝播

→興奮発生位置が移動する

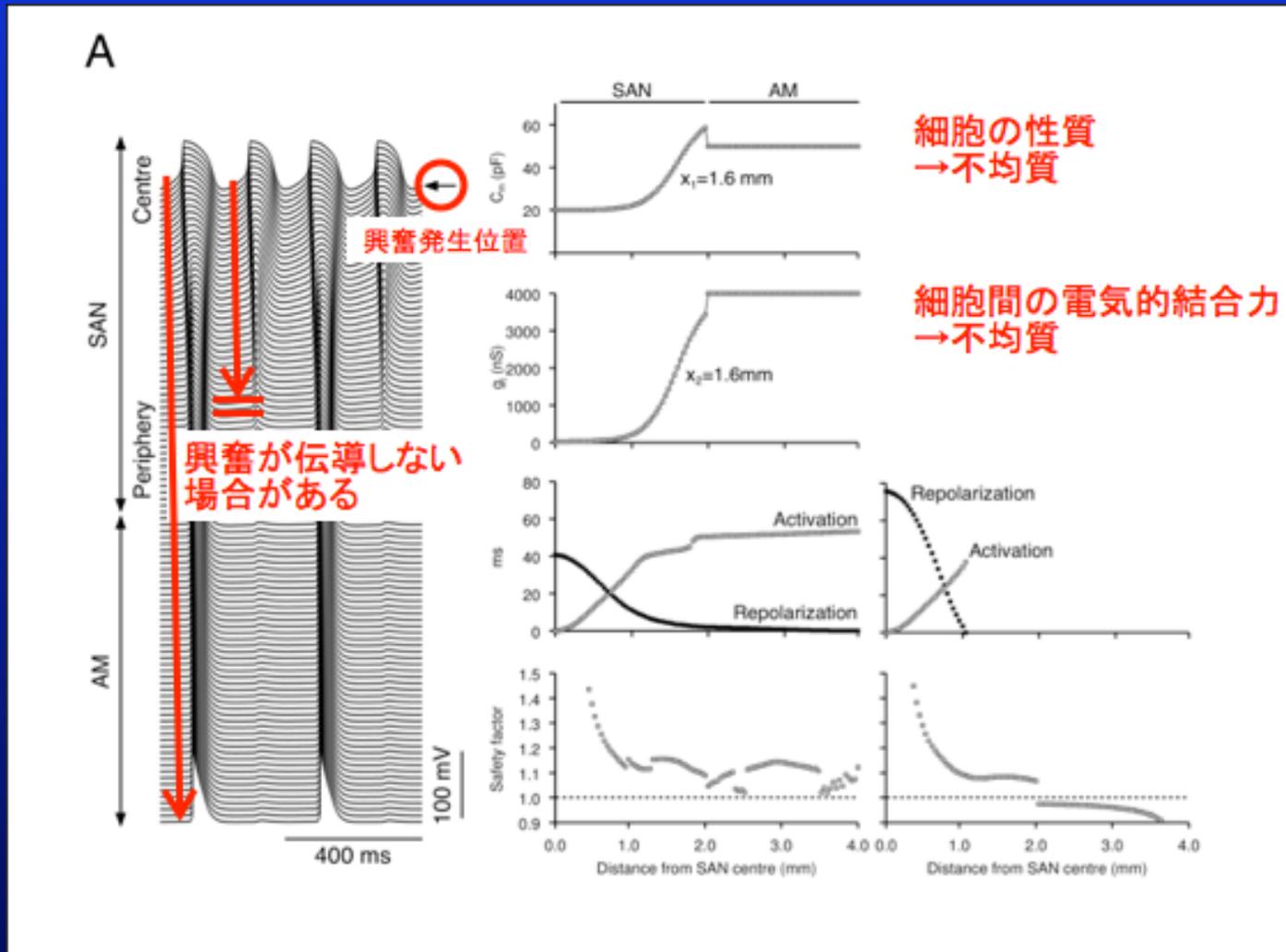
洞結節モデルの構築



均質モデル(非正常例)

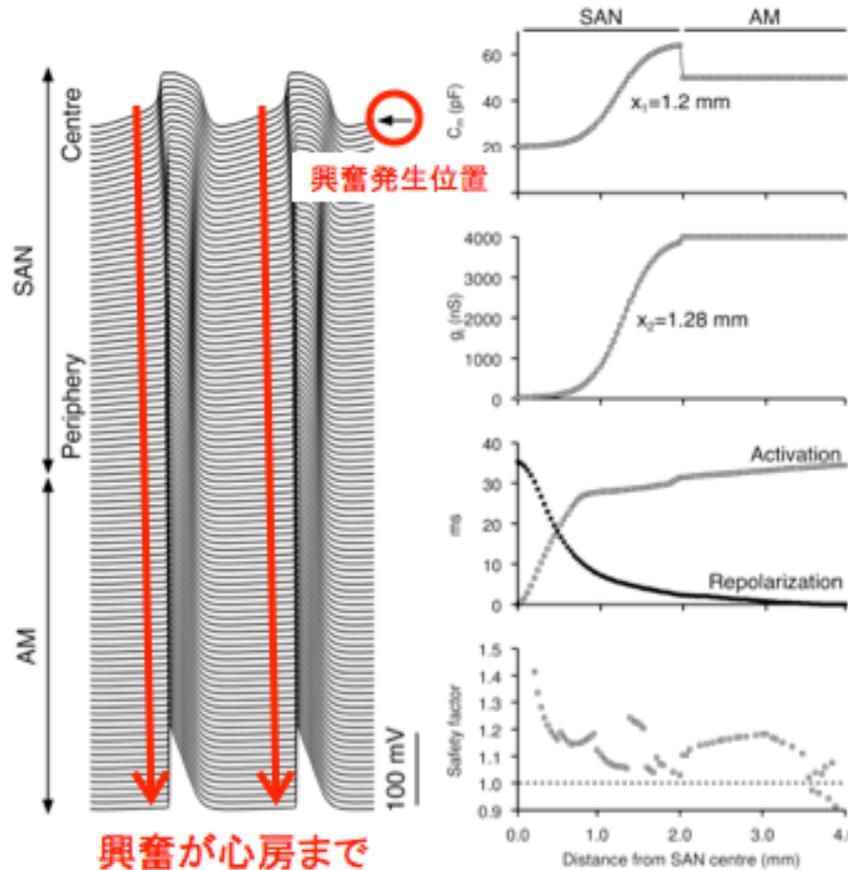


不均質モデル(非正常例)



不均質モデル(正常例)

A



興奮が心房まで伝導する

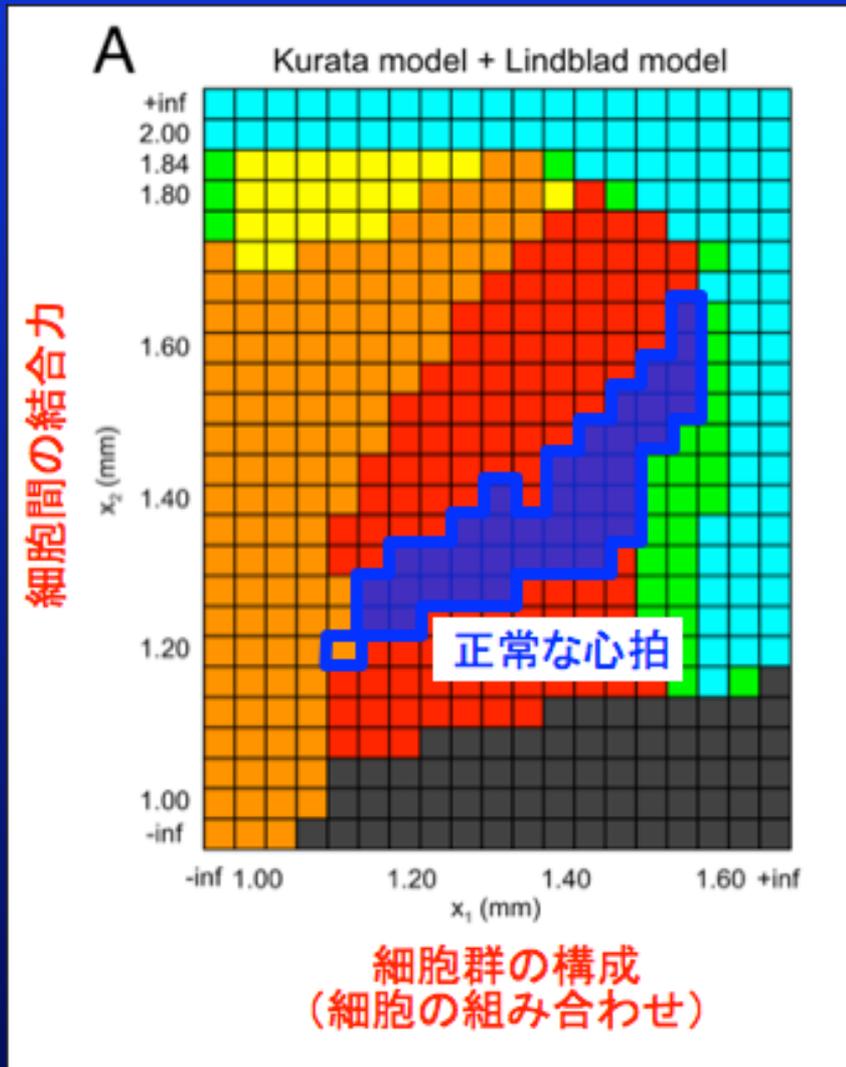
細胞の性質
→不均質

細胞間の電気的結合力
→不均質

興奮伝導パターン

興奮終了パターン

正常な心拍の条件



- 洞結節中心から興奮発生
- 洞結節周辺から興奮発生
- 興奮伝導の異常
- 興奮が伝導しない
- 細胞群全体が同時に興奮する
- 興奮が発生しない

まとめ

- ・ 洞結節構造の不均一性の重要性をコンピュータシミュレーションで示した
 - ・ 自動能の発生
 - ・ 心房への興奮伝導

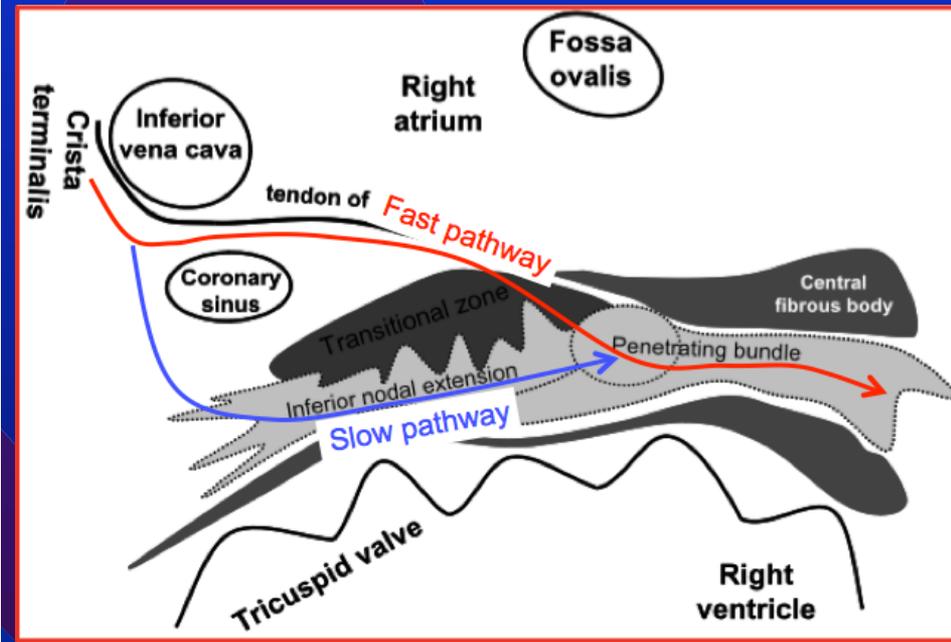
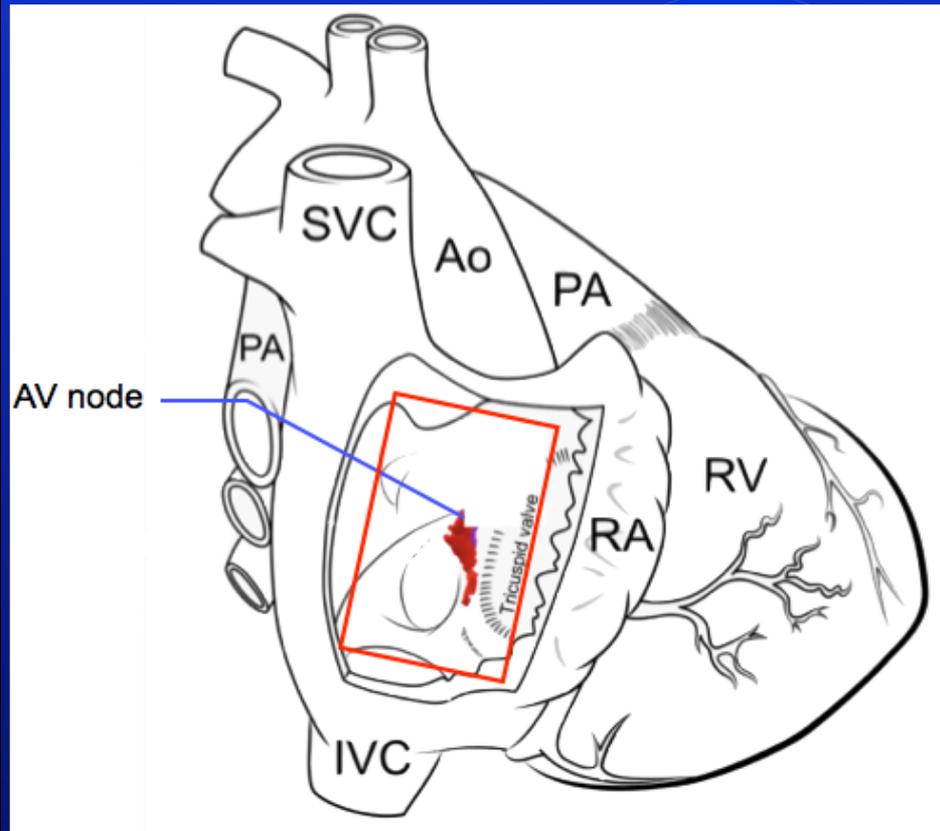
今後の展望

- ・ 刺激伝導系全体のシミュレーション
 - 心臓の制御機構の解明
- ・ 洞結節の異常が原因となる不整脈治療への応用
 - 薬物作用のシミュレーション
- ・ 再生医療研究への応用
 - 移植前に心臓組織の安全性を確認



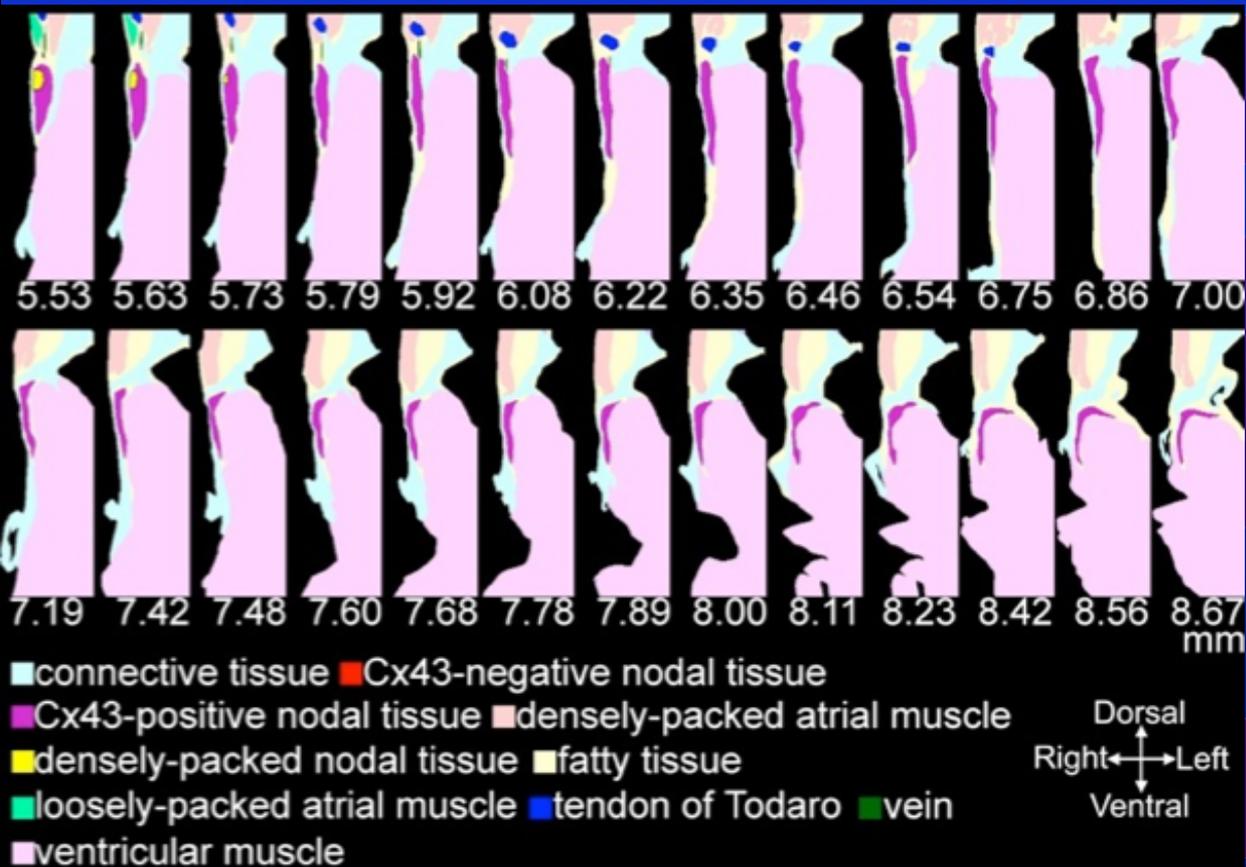
房室結節の多重興奮伝導経路

房室結節の構造

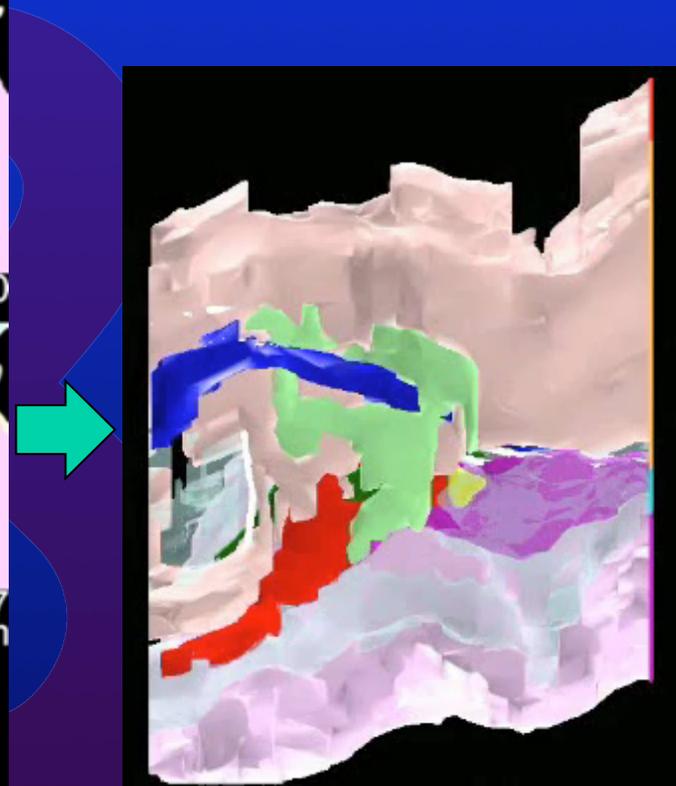


房室結節の二重伝導経路

3次元モデルの構築

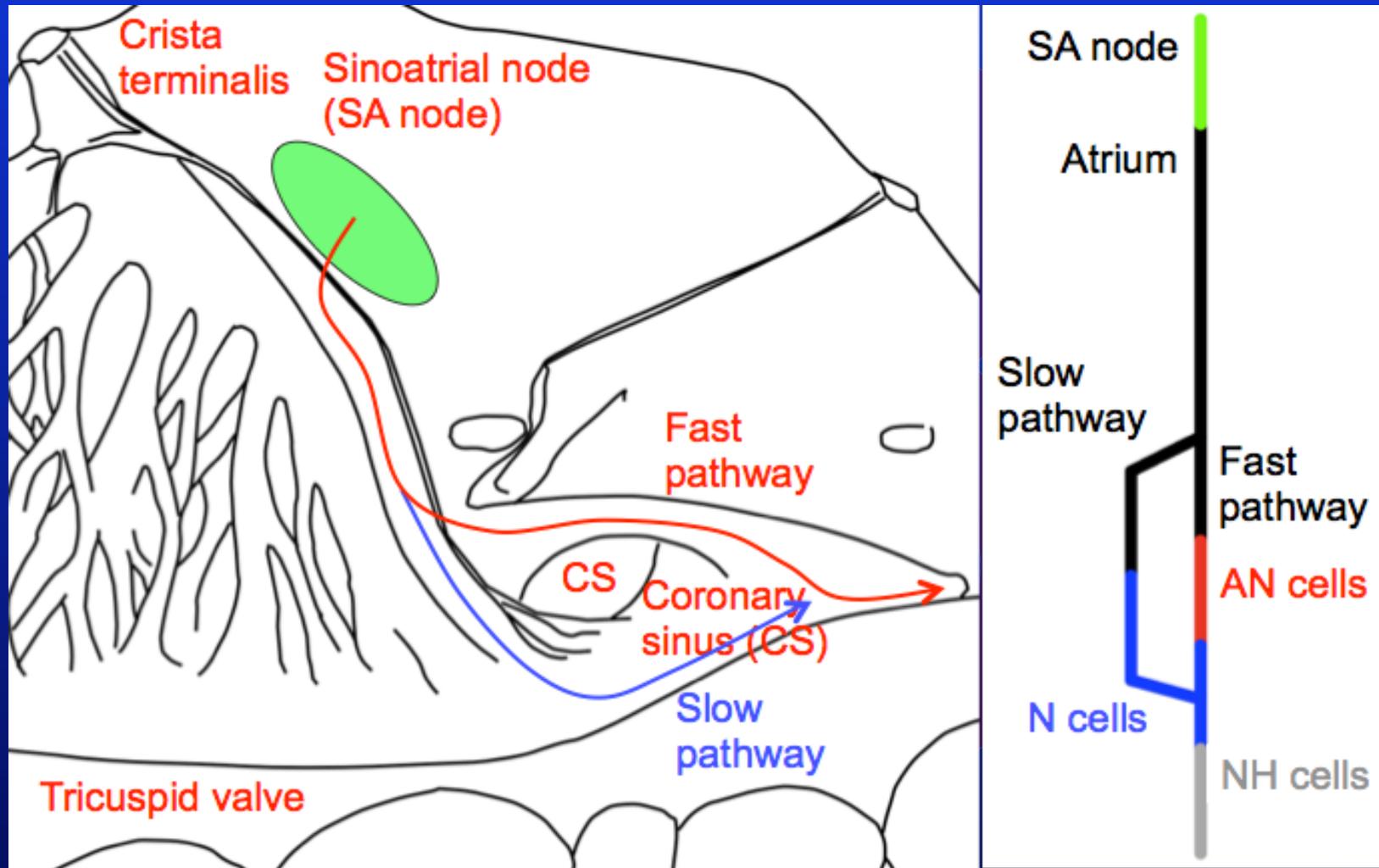


切片モデル(2次元)



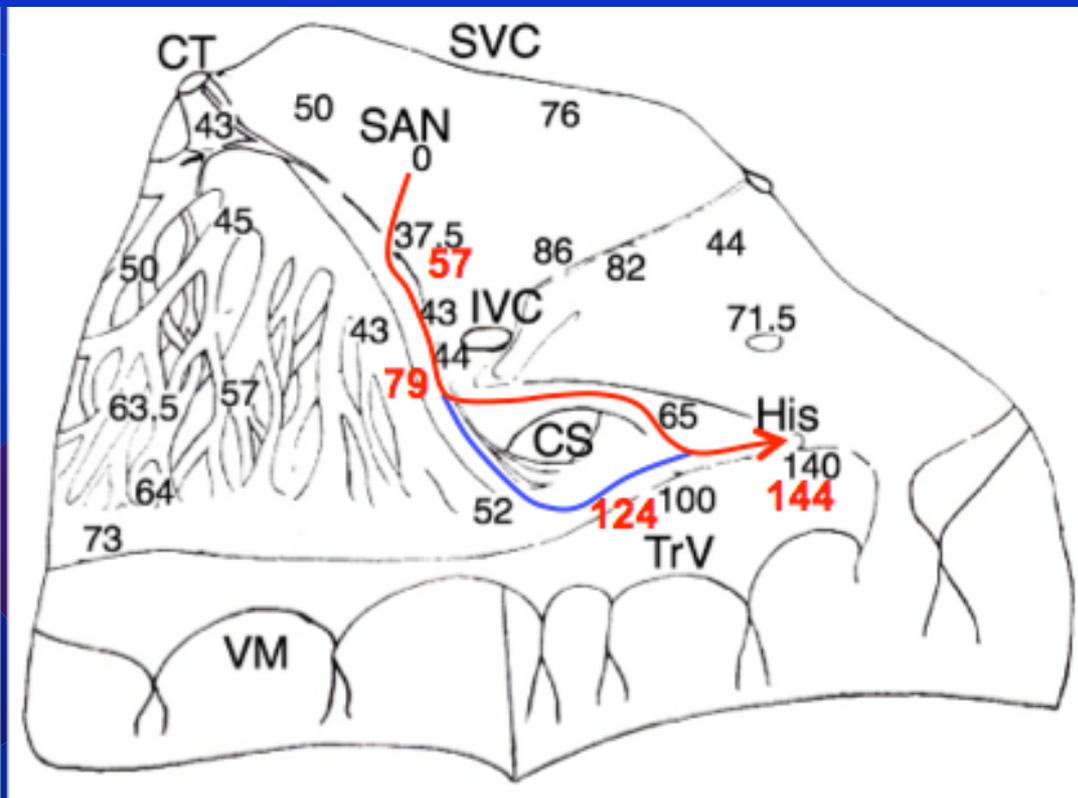
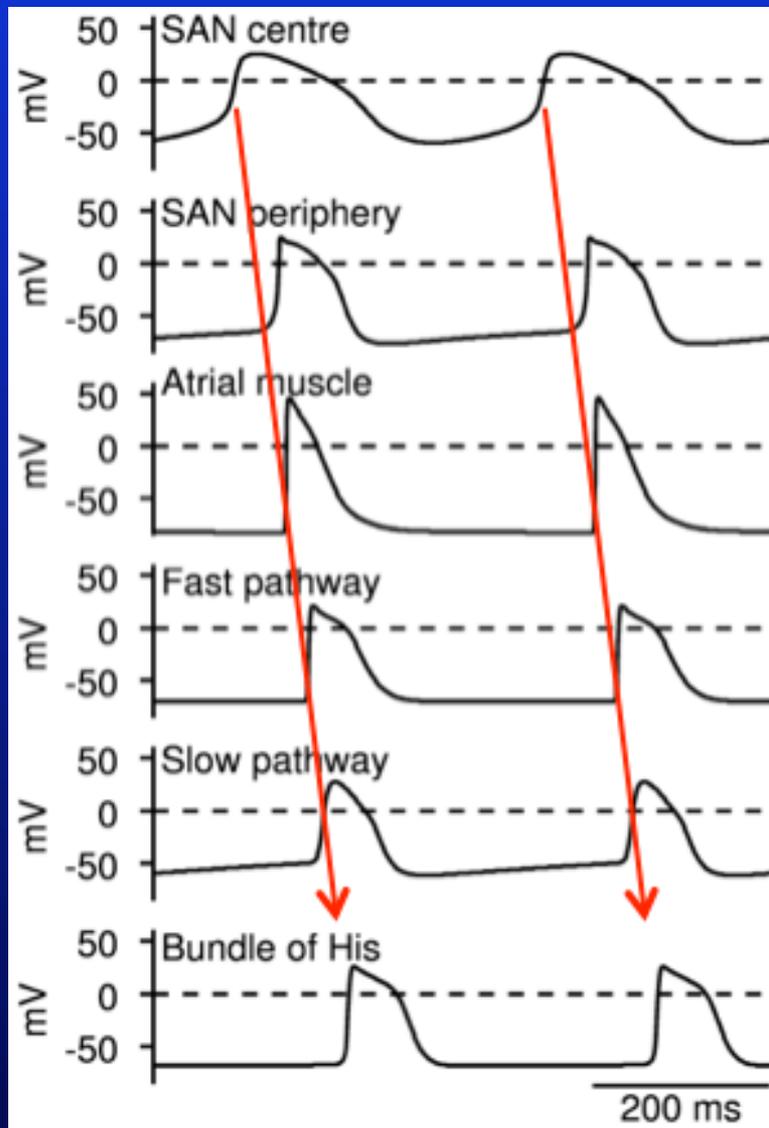
3次元モデル

ケーブルモデルの構築



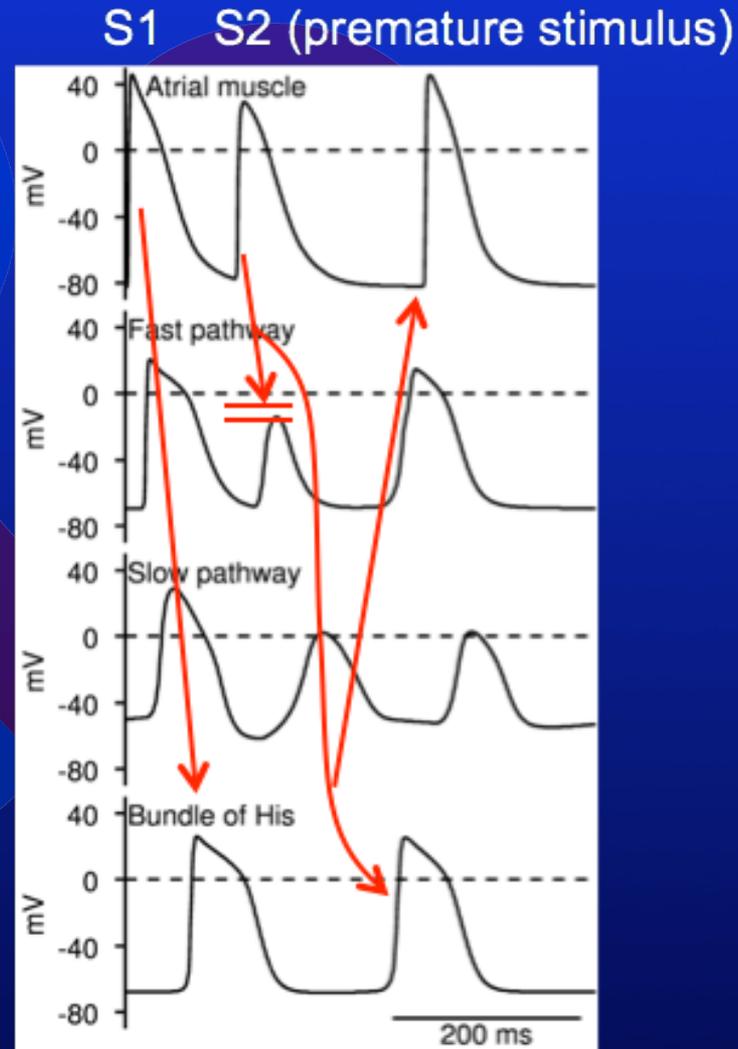
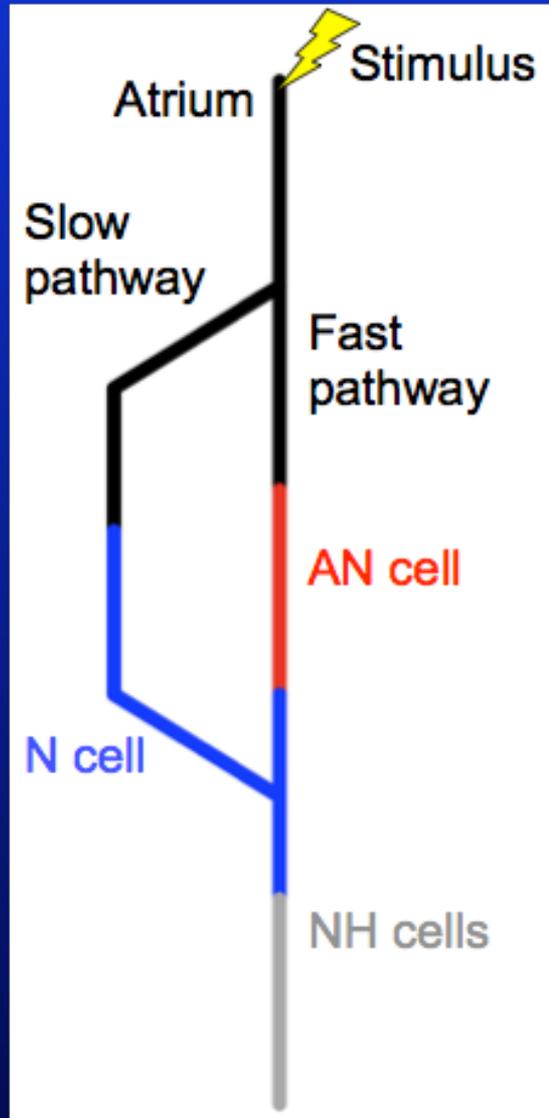
de Calvalho et al.,
Am J Physiol (1959)

シミュレーション結果



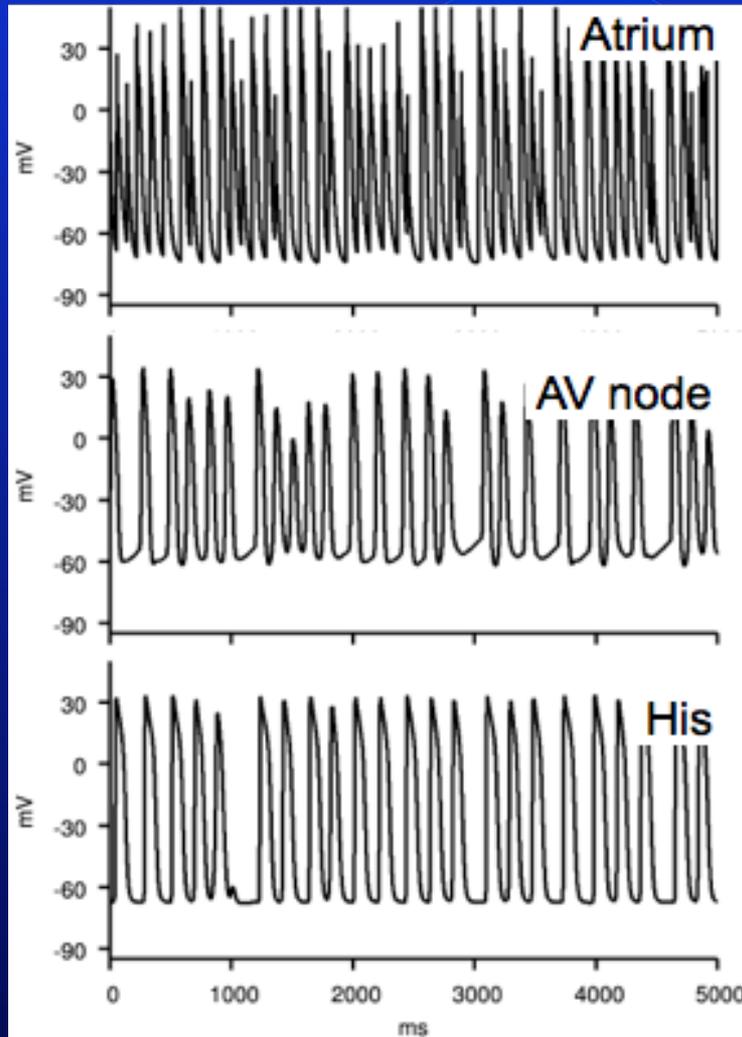
de Carvalho et al.,
Am J Physiol (1959)

房室結節内の不整脈

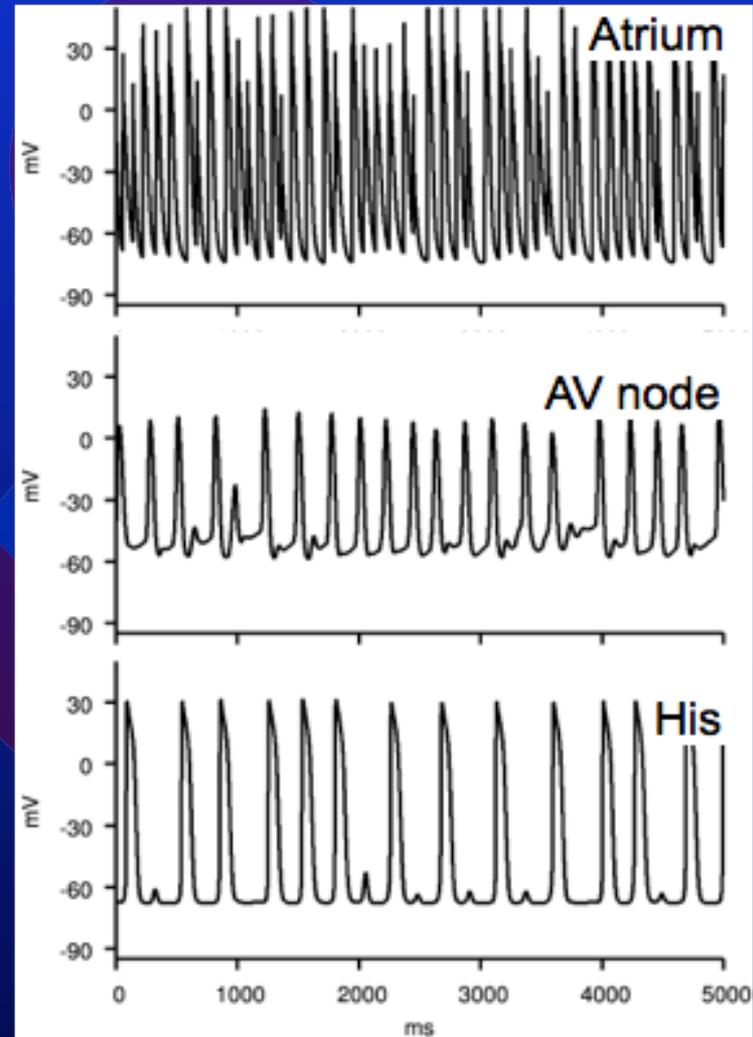


抗不整脈薬による心室調律

Control



Antiarrhythmic drug





プルキンエ不整脈

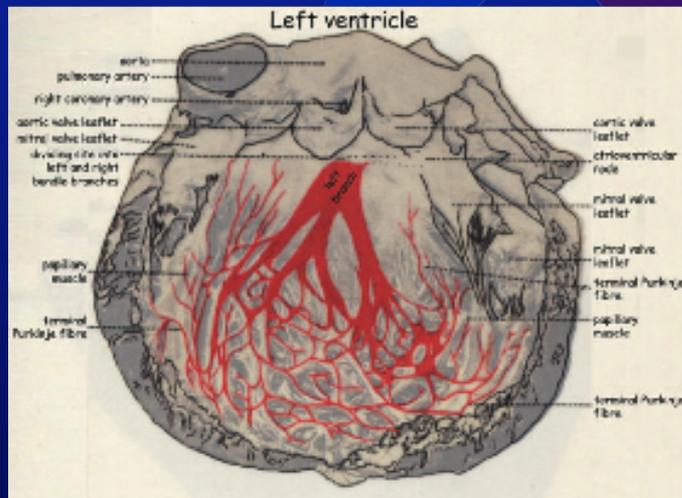
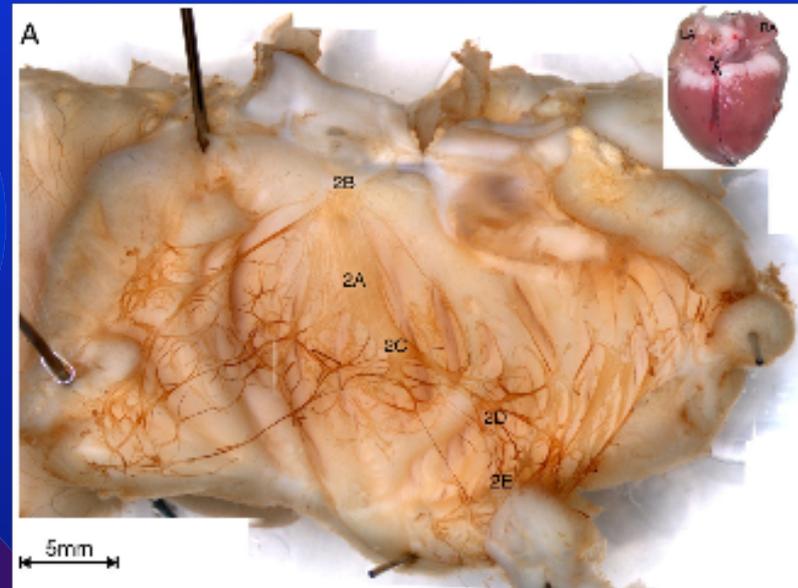
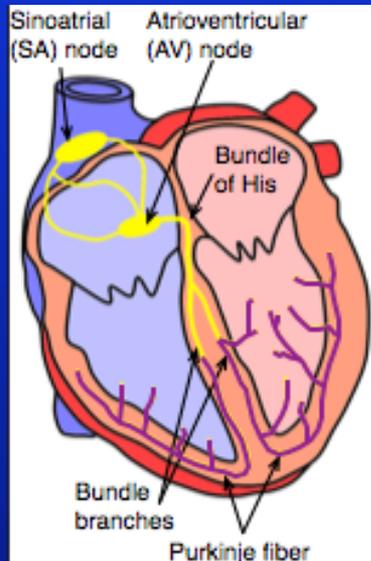
プルキンエ線維

- ・ 速い興奮伝導 (200 cm/s)
- ・ 心室への興奮伝導や心室の収縮に重要な役割を果たしている
- ・ 心室頻拍や心室細動などの心室性不整脈の中には、プルキンエ線維起源のものもある

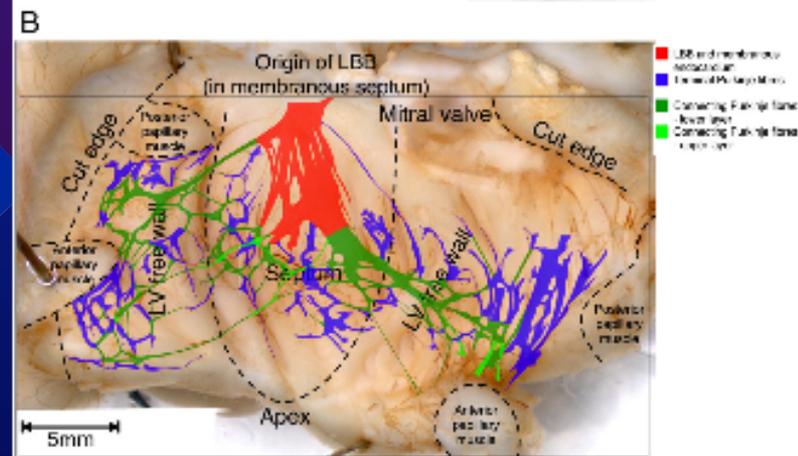
細胞間ギャップ結合の変異

- ・ 細胞間のギャップ結合は、細胞間の電氣的興奮の伝導経路である
- ・ 細胞間ギャップ結合の変異が心室性不整脈を有する患者より見つかった
(Makita et al., 2012)
- ・ ギャップ結合の変異と不整脈との関連は不明である

プルキンエ線維の構造モデル

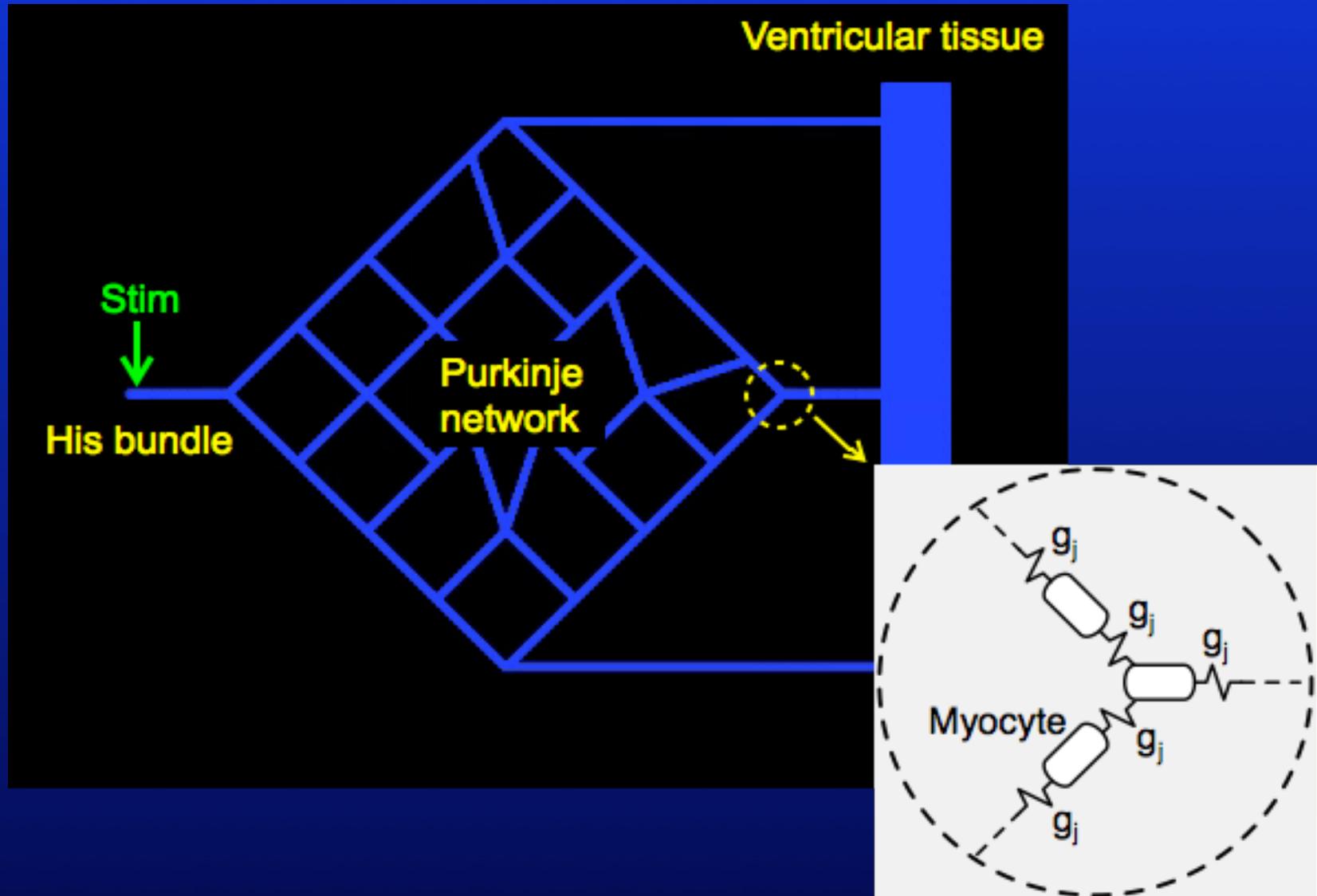


Tawara (1906)

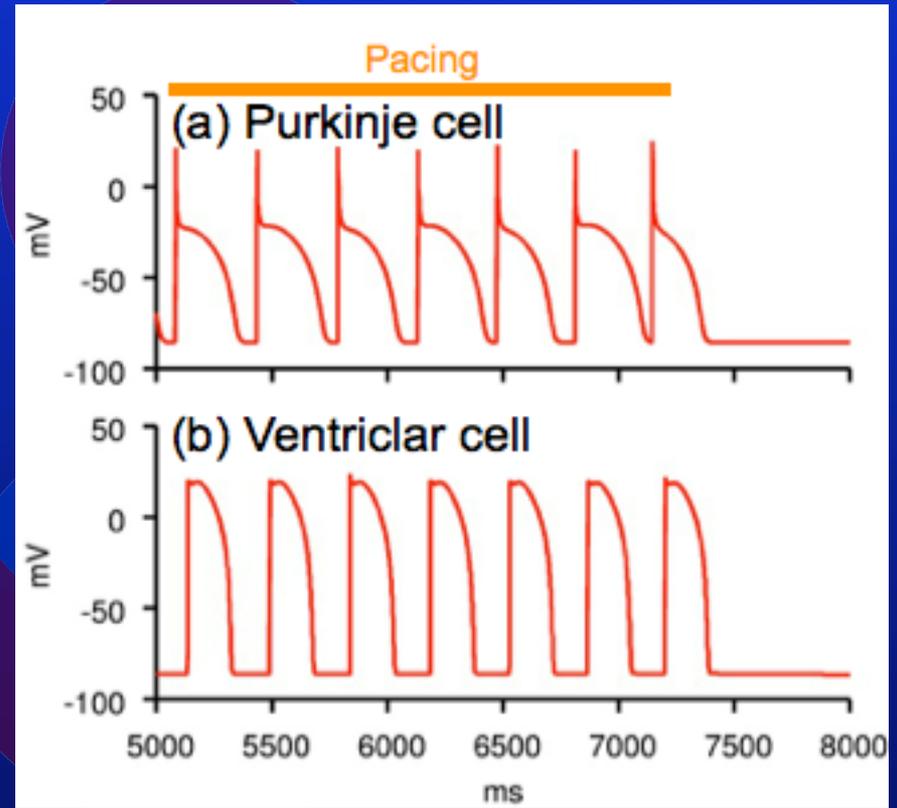
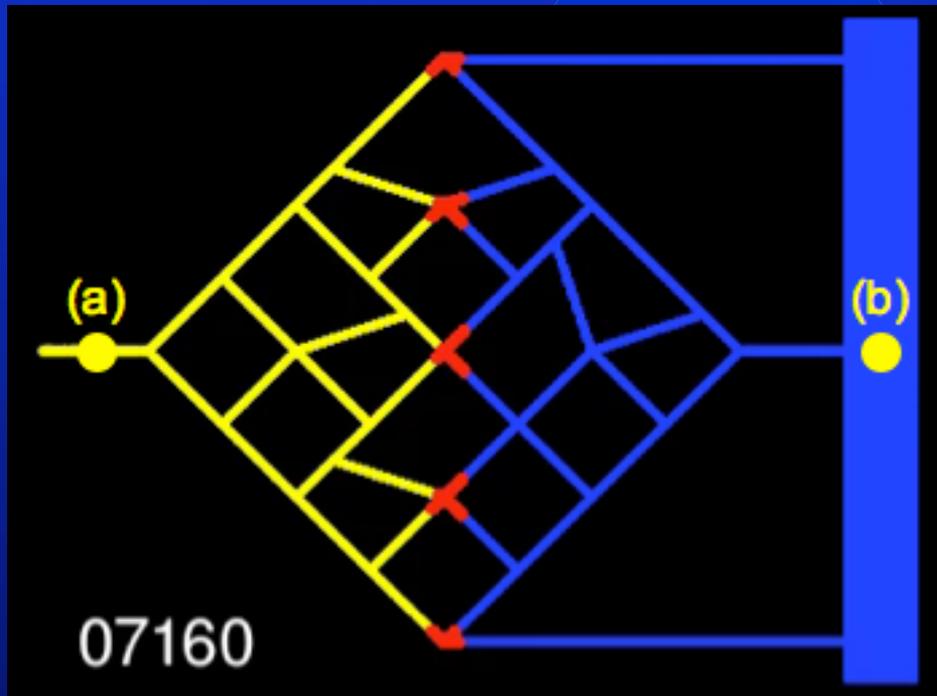


Atkinson, Inada et al., J Mol Cell Cardiol (2011)

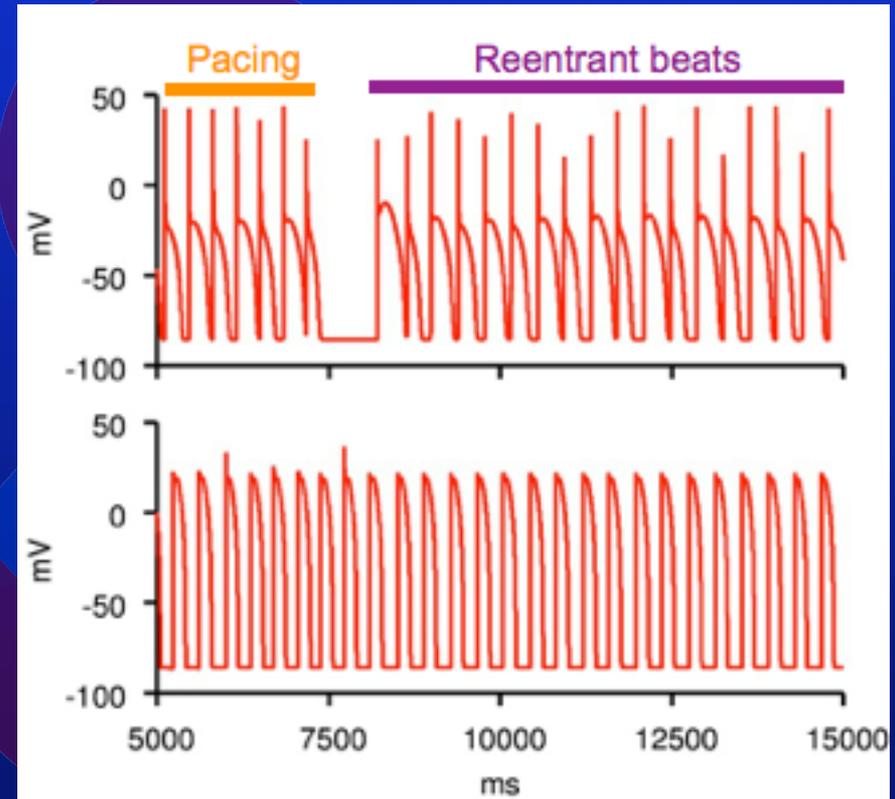
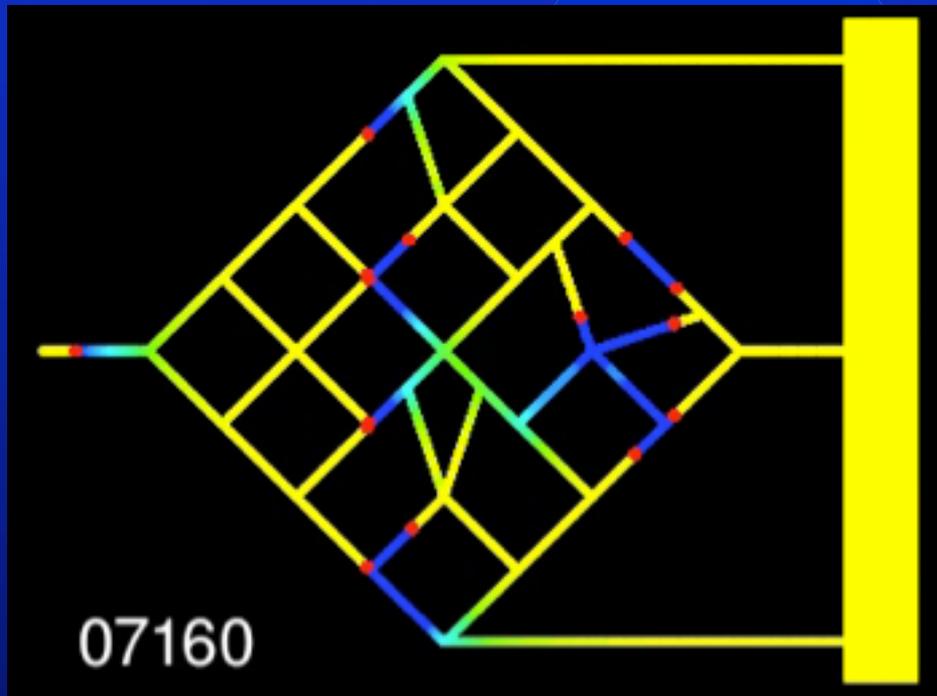
プルキンエ線維—心室モデル



正常な興奮伝導

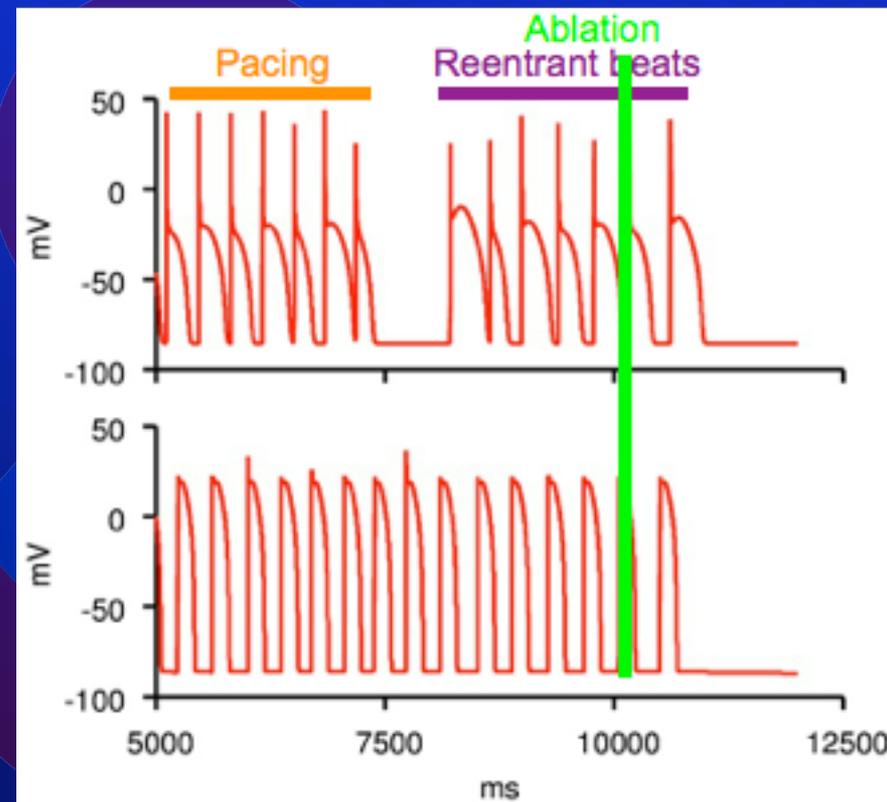
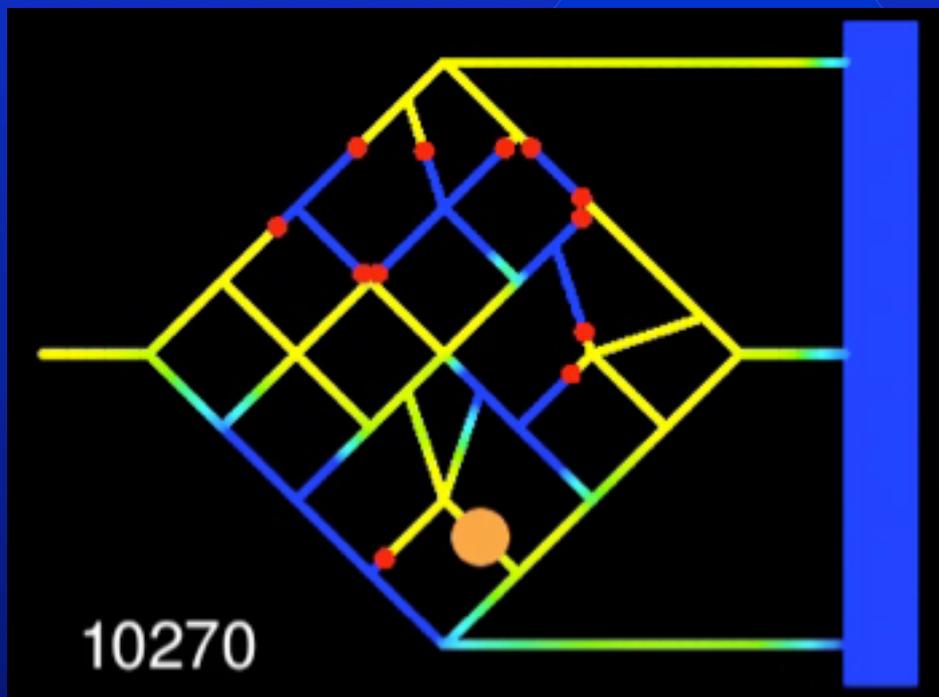


ギャップ結合の変異による頻拍の発生



リエントリーが発生し、頻拍が持続した

アブレーション(焼灼)による頻拍の停止



アブレーションにより頻拍は停止した

まとめ

- プルキンエ線維一心室モデルを構築した
- 細胞間の電氣的結合力が興奮伝導に与える影響について検討した
 - 結合力の低下によりリエントリーが発生した
 - リエントリーの発生要因
 - 細胞間の電氣的結合力
 - プルキンエ線維の不均一構造
- プルキンエ線維をターゲットとしたアブレーション(焼灼)によるリエントリー停止の可能性を示した

謝 辞

- 児玉 逸雄 (名古屋大学)
- 神谷 香一郎 (名古屋大学)
- 本荘 晴朗 (名古屋大学)
- 佐久間 一郎 (東京大学)
- 荒船 龍彦 (東京電機大学)
- 山口 豪 (金沢大学)
- 柴田 仁太郎 (新宿三井ビルクリニック)
- 杉町 勝 (国立循環器病研究センター)
- 稲垣 正司 (国立循環器病研究センター)
- 相庭 武司 (国立循環器病研究センター)
- 砂川 賢二 (九州大学)
- 池田 隆徳 (東邦大学)
- 岩田 倫明 (国立循環器病研究センター)
- 原口 亮 (国立循環器病研究センター)
- 倉智 嘉久 (大阪大学)
- 村上 慎吾 (大阪大学)
- 津元 国親 (大阪大学)
- 大森 健太 (大阪大学)
- 五十嵐 健夫 (東京大学)
- 大和田 茂 (SONY CSL)
- 井尻 敬 (理化学研究所)
- 高山 健志 (国立情報学研究所)
- 梅谷 信行 (東京大学)
- 山下 富義 (京都大学)
- 難波 経豊 (難波医院)
- 藤堂 貴弘 (姫路獨協大学)
- 芦原 貴司 (滋賀医科大学)