



心臓不整脈シミュレーション ～不整脈メカニズムの解明を目指して～

研究・開発機関： [兵庫県立大学大学院 情報科学研究科 生体システム工学研究室](#)、[滋賀医科大学](#)、[昭和大学](#)、[静岡県立こども病院](#)、[神戸大学](#)
 利用施設： スーパーコンピュータ「富岳」、兵庫県立大学学内設備、研究室設備
 計算規模： 心房モデル1秒分実行に、富岳32ノード(1536並列)で47時間
 利用ソフトウェア： 自作コード

Before

- 心臓不整脈のメカニズムを探る上で、細胞レベルでの薬物や治療の影響が組織・臓器レベルでの不整脈の病態にどう影響するのかを理解・予測することは重要ですが、容易ではありません。
- また、メカニズム解明のためにはさまざまな条件を変化させながら繰り返し実験を行うことが必要ですが、生体に対してこれを行うことは困難でした。

After

- 心筋細胞のイオンの出入りをモデル化したものを多数結合した仮想心筋を構築することにより計算機シミュレーションが可能になりました。
- これにより、心筋細胞レベルでの変化が組織・臓器としての不整脈の病態に与える影響やメカニズムを明らかにすることができました。

■背景と目的

心臓は、ひと時も休むことなく収縮と拡張を繰り返すことにより血液の循環を行う、生命活動に不可欠な臓器で、自ら能動的に変形運動をし、かつその変形運動自体が全身へ血液を送り出す機能に直結しています。(図1)

このような心臓の形態や機能は多くの医学・生理学者を魅了し、これまでに細胞レベルから臓器レベルに至るさまざまなスケールで、あるいは医学・生理学だけでなく力学・流体・電気といったさまざまな物理現象の側面から、さらにはそれらの知見を統合しての計算科学に基づく心臓シミュレーションなど、多くの研究が行われています。

我々の研究グループでは、心臓の収縮・拡張のリズムが乱れる「不整脈」という病気をターゲットにした心臓不整脈シミュレーションを行うことで、病気の理解やメカニズムの解明を目指した研究を行っています。

心臓の収縮は個々の心筋細胞が収縮することにより生じ、細胞の内側と外側とをイオン(Na⁺、K⁺、Ca²⁺等)が出入りすることにより生じます。これを細胞の興奮と呼びます。イオンの出入りは細胞表面にある専用のゲートでのみ行われ、ゲートの開閉は多くの細胞電気生理学実験に基づき微分方程式系でモデル化されています。このモデル(イオンチャンネルモデル)を機能単位として多数結合した仮想心筋を構築することが、心臓不整脈シミュレーションの第一歩です。

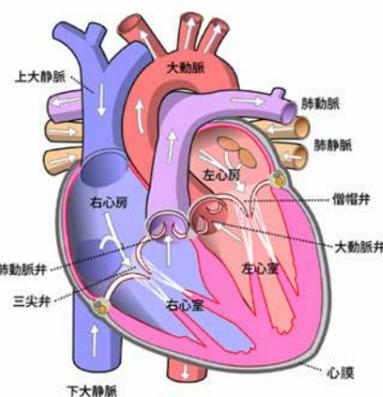


図1 ヒトの心臓の構造
by Wapcaplet and Yaddah (translated by Hatsukari715), CC BY-SA 3.0, via Wikimedia Commons

■利用成果

心室細動(Ventricular Fibrillation; VF)は、心室において収縮・拡張のリズムが乱れて協調を失い、非常に速く震えて血液を送り出すことができなくなり死に至る危険な不整脈です。VFの成立には、なんらかのきっかけにより不整脈が発生するトリガーと、不整脈が持続する要因の両方が必要です。不整脈の持続のメカニズムを解明するためのシミュレーションには、イオンチャンネルモデルを多数結合したヒト心室と同程度の大きさの仮想心筋を対象に数秒程度の変化を実行することが必要です。我々はヒト心室が元々有するイオンチャンネルの分布のばらつきと、イオンチャンネルに作用する抗不整脈薬の効果の双方を組み込んだ約1,000万ユニットからなるモデルを用いてシミュレーション実験を行い、イオンチャンネルレベルでの変化が組織・臓器としての不整脈の持続性に与える影響やそのメカニズムを明らかにしました。

図2にある時刻におけるシミュレーションの実行結果を示します。心筋細胞は興奮すると細胞膜電位が負から正へ変化し、さらにその興奮が心筋組織内を波のように(興奮波)伝わっていきます。シミュレーションではうずまき型の巡回興奮波(図2では反時計回り)を人為的に発生させ、どの程度持続するかを測ることで、不整脈の持続の程度を評価します。

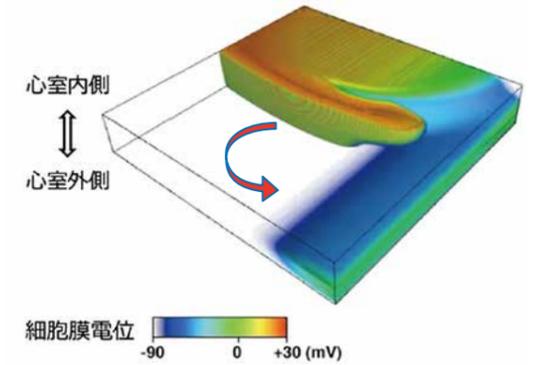


図2 仮想心筋を用いた不整脈シミュレーションの実行

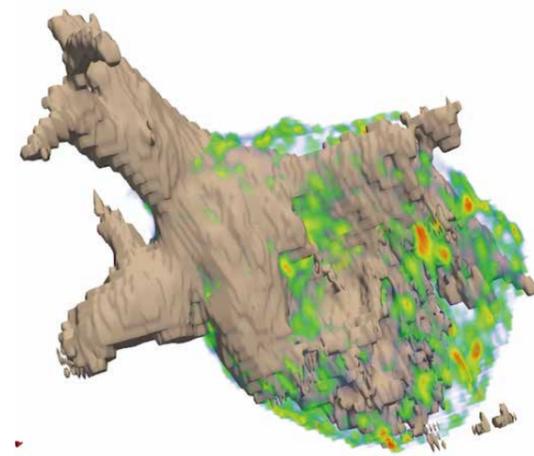


図3 心房筋線維化の解析と可視化

心房細動(Atrial Fibrillation; AF)は、心房において収縮・拡張のリズムが乱れて非常に速く震える状態になる不整脈の一種です。AF発作時間が7日以上持続する持続性AFになると、心房筋の線維化が進行し、不整脈がさらに持続しやすくなる状態になると言われています。AF自体はすぐに命に関わるような重篤な不整脈ではありませんが、動悸や息切れといった症状が現れたり、脳梗塞の発生率が高くなるため適切な治療が必要です。治療法の1つに不整脈の持続性を下げるカテーテルアブレーションがあります。我々はMRIから患者ごとに心房筋線維化の状態を調べ、最適なカテーテルアブレーション治療につなげるための画像解析とシミュレーションの融合研究に取り組んでいます。図3では、患者さんの左心房の形状がグレーで、心房筋線維化の程度が赤～緑のグラデーションで重畳表示されています。この可視化結果に対してシミュレーションを融合させて、最適な治療方針などを決めていきます。

このように、イオンチャンネルモデルを機能単位とした仮想心筋を用いての心臓不整脈シミュレーションは、さまざまな条件下における計算を繰り返し実行できるというシミュレーション技術の特性を活かし、病気のメカニズム・薬物の作用メカニズム・医療機器による作用メカニズムを明らかにして、診断や治療方針に役立てることが期待されます。さらに画像検査データや医療データを元に対象患者・対象臓器を正確に再現するいわゆる「デジタルツイン」は、心臓不整脈シミュレーション技術と融合することで、心臓不整脈のプレジジョンメディシン(精密医療)につながることを期待されます。

このように、イオンチャンネルモデルを機能単位とした仮想心筋を用いての心臓不整脈シミュレーションは、さまざまな条件下における計算を繰り返し実行できるというシミュレーション技術の特性を活かし、病気のメカニズム・薬物の作用メカニズム・医療機器による作用メカニズムを明らかにして、診断や治療方針に役立てることが期待されます。さらに画像検査データや医療データを元に対象患者・対象臓器を正確に再現するいわゆる「デジタルツイン」は、心臓不整脈シミュレーション技術と融合することで、心臓不整脈のプレジジョンメディシン(精密医療)につながることを期待されます。

出典：[1] 原口亮, 心臓イメージング技術と応用一, Medical Imaging Technology, 2019
 [2] Haraguchi et al., Circulation Journal, 2011
 [3] Haraguchi et al. Journal of Arrhythmia 2021.