

令和4年度高性能汎用計算機高度利用事業

「富岳」成果創出加速プログラム

「マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革
新的統合による心不全パンデミックの克服」

成果報告書

令和5年5月30日

株式会社 UT-Heart 研究所

代表取締役会長

久田 俊明

目次

目次

| | |
|--|----|
| 1. 補助事業の目的..... | 1 |
| 2. 令和4年度（報告年度）の実施内容..... | 1 |
| 2-1. 当該年度（令和4年度）の事業実施計画..... | 1 |
| 2-2. 実施内容（成果）..... | 2 |
| (1) 難治性心疾患のメカニズム解明..... | 2 |
| (2) 大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開..... | 5 |
| (3) 簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見..... | 8 |
| (4) 治療デバイス適用の適正化による医療費削減..... | 13 |
| (5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保..... | 19 |
| (6) プロジェクトの全体推進..... | 23 |
| 2-3. 活動（研究会の活動等）..... | 24 |
| 2-4. 実施体制..... | 25 |
| 別添1 学会等発表実績..... | 27 |

補助事業の名称

「富岳」成果創出加速プログラム

「マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革新的統合による心不全パンデミックの克服」

1. 補助事業の目的

分子から臓器までを繋ぐ心臓シミュレータを用い、「富岳」のパワーにより「インシリコ心疾患データベース」を生成する。これと大規模実臨床データを統合する新たなデータサイエンスを展開し心不全パンデミックの解決に寄与する。

2. 令和4年度（報告年度）の実施内容

2-1. 当該年度（令和4年度）の事業実施計画

（1）難治性心疾患のメカニズム解明

本実施項目では、「富岳」の性能を活用してミオシン分子モデルと両心室モデルのカップリングシミュレーションを実現するとともに、遺伝子変異（アミノ酸の置換）が心臓レベルでの機能にどのような影響を及ぼすかを検討することによって病態形成のメカニズムを明らかにすることを最終目標とする。本実施項目で得られる結果は、実施項目（2）で開発するインシリコ心疾患データベースの一部としても活用される。本年度は、病態モデルの作成、病態解明への検討を行う。

（2）大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開

本実施項目では、「富岳」のパワーを活用し多様なバリエーションを持つ心臓モデルを作成し、電氣的興奮伝播シミュレーションのみならず力学的拍動シミュレーションも実施する。そして各々から得られる心電図、心エコーなどのインシリコ臨床データを含むデータベースの完成を最終ゴールとする。本年度は、データベースへの追加、補足とデータベースの公開を行う。

（3）簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見

東大病院では臨床データに基づき機械学習を活用して、かくれ心不全の検出アルゴリズムを開発するプロジェクトが予定されており、このプロジェクトと提携する。即ち、臨床データから教師あり学習によって開発された心不全イベント予測モデルにインシリコ心疾患データベースを適用することでイベント発生の確率が高い心臓モデル群を抽出し、その背後にある形態、組織、細胞、分子レベルの特徴を探索することにより、かくれ心不全患者の検出感度の向上を目指す。本年度は、データベースの心不全予後予測モデルへの適用と結果の検討を行う。

（4）治療デバイス適用の適正化による医療費削減

東大病院では多数の除細動器植込み実績があり、植込後の除細動器作動記録が残されている。このデータに基づき前項（3）の場合と同様、先ず臨床データに基づく不整脈発生リスク予測モデルの作成を行い、次にこのモデルをインシリコ心疾患データベースへ適用して不整脈リスク群を抽出し、高リスク群の組

織・細胞・分子パラメータの特徴分析から除細動器植込の適用決定の精度向上を目指す。本年度は、データベースの不整脈発生予測モデルへの適用と結果の検討を行う。

(5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保

本実施項目では、実施項目(2)によって作成されるインシリコ心疾患データベースから100例を選択し、チャンネル阻害活性が既知の50薬剤について投与シミュレーションを行うことで不整脈発生リスクの定量的データを提供すること、hERGチャンネル、Naチャンネルに加えてCaチャンネルのモデル化を行い精度の検証を進めること、そして各薬剤の正確な阻害活性を決定するアルゴリズムを完成することを最終ゴールとする。本年度は、NaV1.5モデルとCaV1.5モデルに対する50種類の薬剤の結合自由エネルギー計算、KV7.1モデルの改良、KV7.1モデルに対する25種類の薬剤の結合自由エネルギー計算、ならびにインシリコデータベースから抽出したハイリスク群に対する薬剤投与シミュレーションを行う。

(6) プロジェクトの全体推進

本事業全体の連携を図りまた円滑に運営していくため、研究ミーティング・打ち合わせ等の開催に当たり協力・連携機関相互の調整を行う。その際、遠隔会議システムが活用できるよう工夫する。また限られた予算の下での効果的ホームページ作成と運営ならびにプロジェクトで得られた成果の公表等を通じてアウトリーチを推進する。

2-2. 実施内容(成果)

(1) 難治性心疾患のメカニズム

昨年度までに、

- ①時間ステップ幅を大きくとれる準陰解的MD時間積分法の開発
- ②分子と連続体のカップリング法の開発
- ③小さなエネルギーで可逆的大変形を再現するMDモデルの開発

を経て分子シミュレーションと連成する心臓シミュレーションを実現した。また、文献で知られる拡張型心筋症と肥大型心筋症のミオシン分子内の変異(図1.1)を簡易的に模擬したところ、心臓の拍動に興味深い違いが得られた(図1.2)。

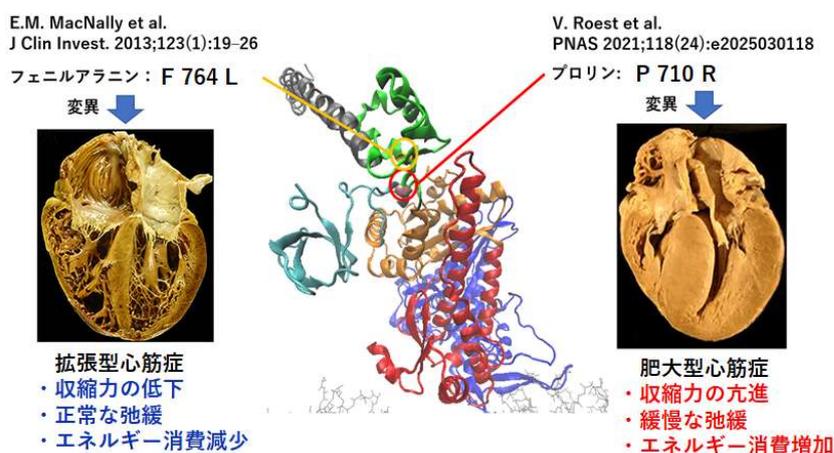


図 1.1 拡張型心筋症と肥大型心筋症の変異例と臨床症状

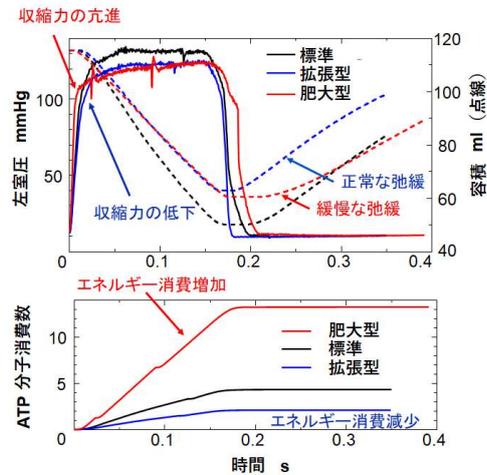


図 1.2 連成解析結果の左室圧・容積および ATP 消費（昨年度の結果）

但し、以上では、変異は標準分子の該当残基（764 番または 710 番）に関わる Non-bonding (Go コンタクト) 相互作用及び結合エネルギー利用の構造スイッチングの削除により、あくまで簡易的に表現した。

本年度は、計算資源の制約から対象を肥大型心筋症に絞り、変異部近傍の粗視化分子モデルを全原子計算に基づき作成し直した。即ち、図 1.3 に示さるようアミノ酸が置換される残基（710 番）から半径 6.5 Å の球内において、図中に示される手順で全原子計算を行い、新たに CafeMol の粗視化力場を求めた。

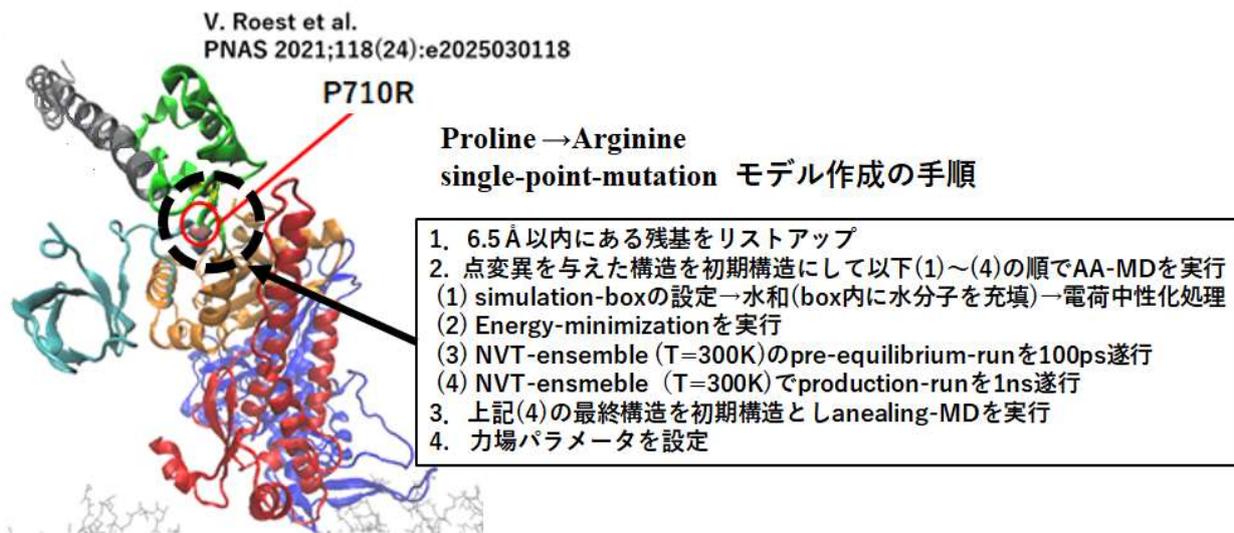
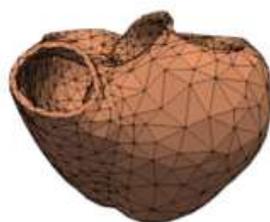


図 1.3 粗視化分子モデルへの点変異の導入方法

以上の分子モデルを用い、更に図 1.4 に示されるような 7,705 要素から成る左右両心室モデルに対して富岳全系も活用した長時間計算を実行した。



7705要素

図 1.4 両心室有限要素モデル

(2) 大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開

昨年度までに、図 2.1 (青色破線より左側) に示されるようなインシリコ心疾患データベースの開発を行うと共に、16,920 通りの心臓モデルを作成し電気的興奮伝播と力学的拍動のシミュレーションを実施してきた。本年度は、データベースへの追加、補足等の整備を行い、データベースを完成させると共に、その公開を行った。

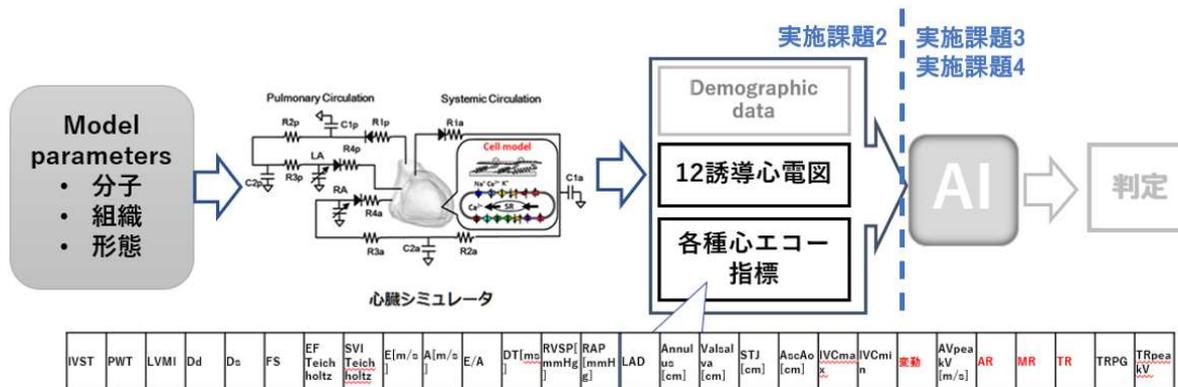


図 2.1 大規模インシリコ心疾患データベースの概念

最終的に、以下の図 2.2 に示されるような、ミクロからマクロまでのパラメータ、即ち、イオンチャネル・ポンプ・心室の形状・細胞分布・興奮伝播様式・交感神経等に関わる 13 のパラメータを変動させた 30,720 通りの心臓シミュレーション（電気的興奮伝播シミュレーション、力学的拍動シミュレーション）を実施した。

Ion Channel

| | Case | Up ↑ | control | Down ↓ | 後負荷 | 前負荷 |
|------------------|------|-----------------------|---------|-------------|-----|-----|
| ICaL | 2 | | 100% | 80 | 110 | 105 |
| INa, INaL | 2 | INaL 2X | 100 | 80 | 100 | 100 |
| IK1 | 2 | | 100 | 70 | 100 | 100 |
| Ito | 2 | | 100 | 60 | 100 | 100 |
| IKs | 2 | | 100 | 60 | 100 | 100 |
| IKr | 2 | | 100 | 70 | 100 | 100 |
| NCX | 2 | 200 | 100 | | 100 | 100 |
| SERCA ↓ | 2 | | 100 | SERCA 80 | 110 | 105 |
| CaMK, RyRleak | 2 | CamK 150, Leak 150 | 100 | | 100 | 100 |
| subtotal | 512 | | | | | |

| | | | | |
|----------|----|----------|--------|----|
| 伝導速度 | 2 | 120and80 | 100 | |
| LV shape | 3 | | | |
| 興奮様式 | 5 | | | |
| 細胞分布 | 2 | | normal | HF |
| subtotal | 60 | | | |

$$\text{Total}=512*60=30720$$

図 2.2 最終的に選定した 13 のパラメータと変動のケース

その結果から 12 誘導心電図及び心エコー各種指標を出力しインシリコ心疾患データベースを生成、公開した。ダウンロード用のウェブサイト URL は以下の通りである。

http://ut-heart.com/ECGdata_fugaku/database_download.html

図 2.3 は、ウェブページ冒頭の説明書を示す。

12 lead ECG DATA : [ECG1,ECG2,ECG3,ECG4,ECG5](#) [CLICK](#)

Echocardiographic parameters list : [UCG Summary](#) [CLICK](#)

We have developed a multi-scale multi-physics heart simulator 'UT-Heart', in which more than 20,000,000 cell models of cardiac electrophysiology are implemented while reproducing the microscopic tissue structure in a realistic 3D heart model [1-3](for more information please visit our website at <http://ut-heart.com/>). In addition, the human ventricular myocyte model of electrophysiology by O'Hara et al[4, 5] was coupled with the spatially-detailed cardiac sarcomere model of our own[6] to simulate the contractile behavior of the heart. The details of the model can be seen in the literature listed below. Using this heart model, we created an ECG dataset by repeating the beating heart simulations while varying the activities of functional molecules, tissue structure, morphology, and the loading condition of the heart under normal and failing conditions as reported in the literatures. Concomitant changes in pumping function were evaluated and summarized in the format of echocardiographic parameters. File name of each 12 lead ECG data was formatted to indicate how each simulation parameter was modified (please see the following example).

Example of filename : ECG.Kr1Ks1to1K11Na1Ca0NCX1SR1MK0G0LV2EX0CELL0.out

Kr* : Conductances of potassium current (IKr) was set at (0) normal or (1) 70% of normal.

Ks* : Conductances of potassium current (IKs) was set at (0) normal or (1) 60% of normal.

to* : Conductances of potassium current (Ito) was set at (0) normal or (1) 60% of normal.

K1* : Conductances of potassium current (IK1) was set at (0) normal or (1) 70% of normal.

Na* : Conductance of sodium current (INa/INaL) were set at (0) normal or (1) 80%/200% of normal.

Ca* : Conductance of L-type calcium current (ICa,L) was set at (0) normal or (1) 80% of normal.

NCX* : The activity of sodium-calcium exchanger current (NCX) was set at normal (0) or 200% of normal.

SR* : The activity of Calcium Uptake via SERCA Pump (Jup) was set at normal (0) or 80% of normal.

MK* : The fraction of active CaMK binding sites at equilibrium and Ca2+ leakage from the NSR were set at normal (0) or 150% of normal.

G* : Conduction velocity in fiber/cross-fiber directions was set at either 100%/100% (0) or 120%/80% (1) of normal.

LV* : The morphology of LV was quantified by the sphericity index (SI=long axis length/diameter) and set at either 0.53, 0.68 or 0.48 for normal (0), dilated (1) and hypertrophic (2) models respectively The thickness of LV was 10mm for the normal model and 13mm for the hypertrophic model. Only for the hypertrophic model (LV2), conduction velocity (fiber/cross fiber) was set at 130%/100%.

EX* : Ventricular activation pattern was modified as normal (0), left axis deviation (1), right axis deviation (2), left anterior fascicular block (3) and an incomplete right bundle branch block (4).

CELL* : We arranged the three-type of ventricular cell models, i.e., endocardial cell, M-cell, and epicardial cell. From endocardial side to epicardial side, cells were distributed in the following manner (in volume ratio). 10%/75%/15% (0), 100%/0%/0% (1).

Each file contains digitized ECG data sampled at 500 Hz, with 12 lead of data in column wise. Numeric data can be converted to mV by multiplying 0.00488.

References

- [1] Sugiura S, Okada J, Washio T, Hisada T. UT-Heart: A Finite Element Model Designed for the Multiscale and Multiphysics Integration of our Knowledge on the Human Heart. In: Cortassa S, Aon MA, editors. Computational Systems Biology in Medicine and Biotechnology: Methods and Protocols. New York, NY: Springer US; 2022. p. 221-45.
- [2] Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T. Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining a patch clamp and heart simulator. Science Advances, Vol.1, e1400142. 2015.
- [3] Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T. Arrhythmic hazard map for a 3D whole-ventricle model under multiple ion channel block. British Journal of Pharmacology, Vol.175, pp.3435-52. 2018.
- [4] O'Hara T, Virag L, Varro A, Rudy Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. PLoS Computational Biology, Vol.7, e1002061. 2011.
- [5] Dutta S, Strauss D, Colatsky T, Li Z, editors. Optimization of an in silico cardiac cell model for proarrhythmia risk assessment. 2016 Computing in Cardiology Conference (CinC); 2016 11-14 Sept. 2016.
- [6] Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T. Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-Detailed Cardiac Sarcomere Model. Cellular and Molecular Bioengineering, Vol.5, pp.113-26. 2012.

This work was supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) under the "Program for Promoting Research on the Supercomputer Fugaku" (hp200121, hp210180, hp220178).

図 2.3 インシリコ心疾患データベースの説明書

(3) 簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見

昨年度は、東京大学附属病院循環器内科が Multi-Scale Deep Learning Network を用いて臨床データに基づく心不全予測 AI を作成し検証を完了した。更に、インシリコ心疾患データベースの心不全予測 AI への適用と結果の検討を開始した。本年度は、前項(2)で完成したインシリコ心疾患データベースの 30,720 種類の心臓モデルの心電図を心不全予測 AI に掛け、NYHA (New York Heart Association) の心機能分類を行った。そして、分類された心機能ごとに 13 個のパラメータの変動レベルの割合を分析した。

(4) 治療デバイス適用の適正化による医療費削減

東大病院では多数の除細動器 (ICD/CRT-D) 植込み実績があり、植込後の作動記録が残されている。このデータに基づき前項(3)と同様の概念で、先ず臨床データ (心電図または心エコーまたは心電図+心エコー) に基づく ICD 作動予測モデルの作成を行い、次にこのモデルをインシリコ心疾患データベースへ適用して ICD 作動群 (致死性不整脈発生リスク群) と ICD 非作動群に分類し、パラメータ変動の特徴分析から除細動器植込判定の合理化を目指す。昨年度は、ICD 作動予測モデル作成および検証を実施した。本年度は、前項(2)で完成したインシリコ心疾患データベースの 30,720 例の心臓モデルの心電図、心エコー指標を ICD 作動予測 AI に掛けて 2 群に分類し、13 個のパラメータの変動レベルの割合を分析した。

(5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保

本実施項目では、実施項目(2)によって作成されるインシリコ心疾患データベースから 100 例を選択し、チャンネル阻害活性が既知の 50 薬剤について投与シミュレーションを行うことで不整脈発生リスクの定量的データを提供すること、hERG チャンネル、Na チャンネルに加えて Ca チャンネルのモデル化を行い精度の検証を進めること、そして各薬剤の正確な阻害活性を決定するアルゴリズムを完成することを最終ゴールとしている。本年度は、昨年度から継続となっている Nav1.5 モデルと Cav1.5 モデルに対する 50 種類の薬剤の結合自由エネルギー計算、Kv7.1 モデルの改良、Kv7.1 モデルに対する 25 種類の薬剤の結合自由エネルギー計算を予定通り完了した。次にインシリコデータベースから抽出したハイリスク群に対する薬剤投与シミュレーションを行ったが、配分された計算資源の制約から、後に示すように、インシリコ心疾患データベースからのハイリスク心臓群の抽出を 20 例、薬剤を 28 種類とした。

先ず分子シミュレーションについて具体的に説明すると、薬剤のドッキングシミュレーションによる複合体構造予測および MD シミュレーションに基づく結合自由エネルギー計算手法の一種である MP-CAFEE 法を組み合わせることで親和性の予測を行った。ここでは、hERG チャンネル、Nav1.5 チャンネル、Cav1.2 チャンネルについては 50 薬剤すべて、Kv7.1 チャンネルについてはうち 25 薬剤に対する計算を行う。昨年度までに hERG チャンネルに対する 50 薬剤の結合自由エネルギー計算、Nav1.5 チャンネル、Cav1.2 チャンネルに対する 27 薬剤の結合自由エネルギー計算、Kv7.1 チャンネルのモデル構造に対する薬剤のドッキングを完了している。本年度は、Nav1.5 チャンネル、Cav1.2 チャンネルに対して残り 23 薬剤の結合自由エネルギー計算、Kv7.1 チャンネル-薬剤のドッキング構造を用いた 25 薬剤の結合自由エネルギー計算を行った。Nav1.5 および Cav1.2 チャンネルに対する薬剤のドッキングは昨年度と同様の条件で Glide XP プロトコルにより行った。Nav1.5 チャンネルに関しては、残基 F1760 を探索中心として設定した。Cav1.2 チャンネルに対しては、ホモロジーモデリングの鋳型に用いた Cav1.1-verapamil 複合体の実験構造 (PDBID:6JPA) において決定

されているリガンドの座標の重心に対応する位置を探索範囲の中心とした。この構造ではリガンドの座標の候補が 2 通り存在するが、昨年度の検討結果に基づき、両方の座標を重心の計算に用いることとした。得られた複合体構造に対して結合自由エネルギー計算を行い、阻害活性の実験データ pIC_{50} と比較した結果を図 5.1 に示す。

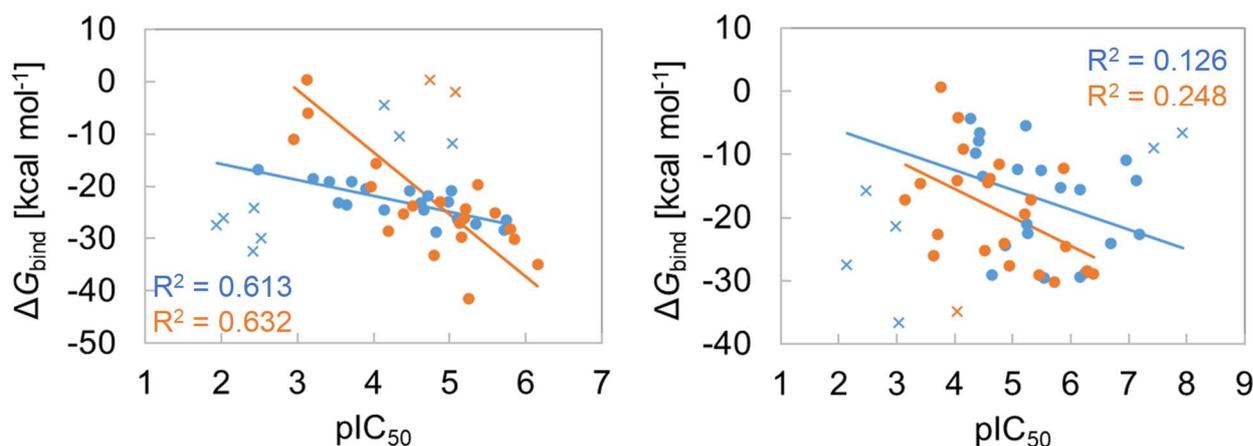


図 5.1 結合自由エネルギー計算値 ΔG_{bind} の実験値 pIC_{50} に対するプロット（左が $Na_v1.5$ チャンネルの結果、右が $Ca_v1.2$ チャンネルの結果を表す。本年度の 23 薬剤の計算結果を橙色、昨年度の 27 薬剤の結果を青色のプロットで表示。全体の傾向から大きく外れた結果を×印で表示しており、決定係数 R^2 はこれらのデータを除いて計算）

$Na_v1.5$ チャンネルの結果では、計算値と実験データの間には弱い相関がみられたが、いくつかの薬剤では計算結果が回帰直線から大きく外れていた。また、昨年度の結果に照らし合わせると、 pIC_{50} の実験値が比較的大きいものに関しては昨年度の結果と同様の傾向がみられたが、 pIC_{50} が小さいものについては傾向が異なった。これらの薬剤については、今後、予測構造や計算条件の再検討を行う必要があると考えられる。 $Ca_v1.2$ については、昨年度、今年度の結果共に回帰直線からのばらつきが大きい傾向にあり、 $hERG$ や $Na_v1.5$ の結果に比べ決定係数 R^2 が特に小さい値となった。考えられる原因の 1 つとしては、チャンネル構造としてホモロジーモデリングによるモデル構造を用いていることが挙げられる。最近、ヒト $Ca_v1.2$ の電子顕微鏡構造が解かれたことから、この構造を用いることで予測精度の改善ができる可能性がある。

$K_v7.1$ チャンネルに関しては、昨年度取得したドッキング構造を用い、結合自由エネルギー計算を実施した。はじめに、開構造および閉構造の両方に対して 12 薬剤の結合自由エネルギー計算を行い、モデル間の比較を行った（図 5.2 左）。その結果、閉構造に対する結果に比べ、開構造に対する結果の方が実験データと計算値の間の相関が良かった。この結果を受け、開構造に対して残りの 13 薬剤の結合自由エネルギー計算を行い、25 薬剤の計算値を実験データと比較した（図 5.2 右）。その結果、25 薬剤に対する R^2 は 0.277 となり、弱い相関となった。相関が弱かった理由としては、 IC_{50} の実験データはそれぞれ異なる文献からの引用であるため、実験データそのものに実験条件に起因するばらつきが存在することが考えられる。また、 $K_v7.1$ チャンネルブロッカーには pore ドメインの側面や細胞質側への結合が実験により示唆されているものも存在するため、薬剤によっては異なる結合サイトへの結合を考慮する必要がある可能性がある。

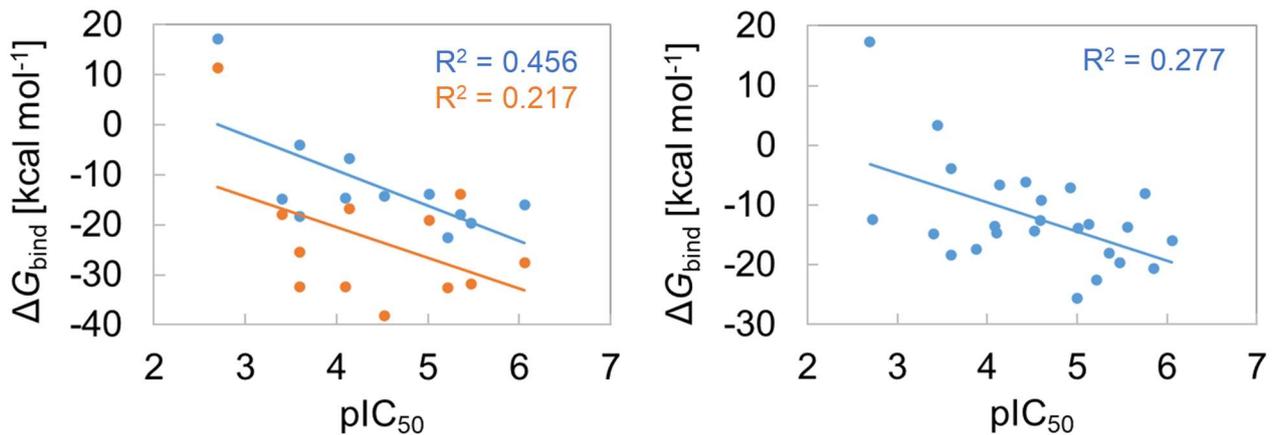


図 5.2 左図：Kv7.1 の開構造および閉構造に対する 12 薬剤の結合自由エネルギー計算値 ΔG_{bind} と実験値 pIC_{50} のプロット（開構造の結果を青色、閉構造の結果を橙色のプロットで表示） 右図：Kv7.1 の開構造に対する 25 薬剤の結合自由エネルギー計算値 ΔG_{bind} と実験値 pIC_{50} のプロット

以上により、hERG チャンネル、Nav1.5 チャンネル、Cav1.2 チャンネルに対する 50 薬剤の結合自由エネルギー計算、および Kv7.1 チャンネルに対する 25 薬剤の結合自由エネルギー計算を完了した。hERG チャンネル、Nav1.5 チャンネルに関しては多数の薬剤で計算値と阻害活性の実験値に相関がみられた。一方、Cav1.2 チャンネル、Kv7.1 チャンネルに関しては相関が弱かったため、今後、更にモデル構造や複合体構造の見直しにより精度の改善を図る予定である。

次に以上の分子シミュレーションの結果に基づき、インシリコデータベースから抽出したハイリスク心臓群に対する薬剤投与シミュレーションを行った。ただし、配分された計算資源の制約から、インシリコ心疾患データベースからの心臓群の抽出を 20 例、薬剤を 28 種類とした。そこでハイリスク心臓群の中でも非常にリスクの高い心臓群は、ほぼ不整脈が発生すると予想されるので、むしろ QT 間隔の正常上限 (450ms) を少し超えて投薬の判断に迷う例について、個体側の多様な要因の組み合わせを主体として 20 例を選択した。ただし、対照としてコントロール、QT の長い例と短い例を含めた。また 28 種の薬剤は実験値との相関が強いものを選択した。その結果、以下の図 5.3 のように興味深いデータが得られた。

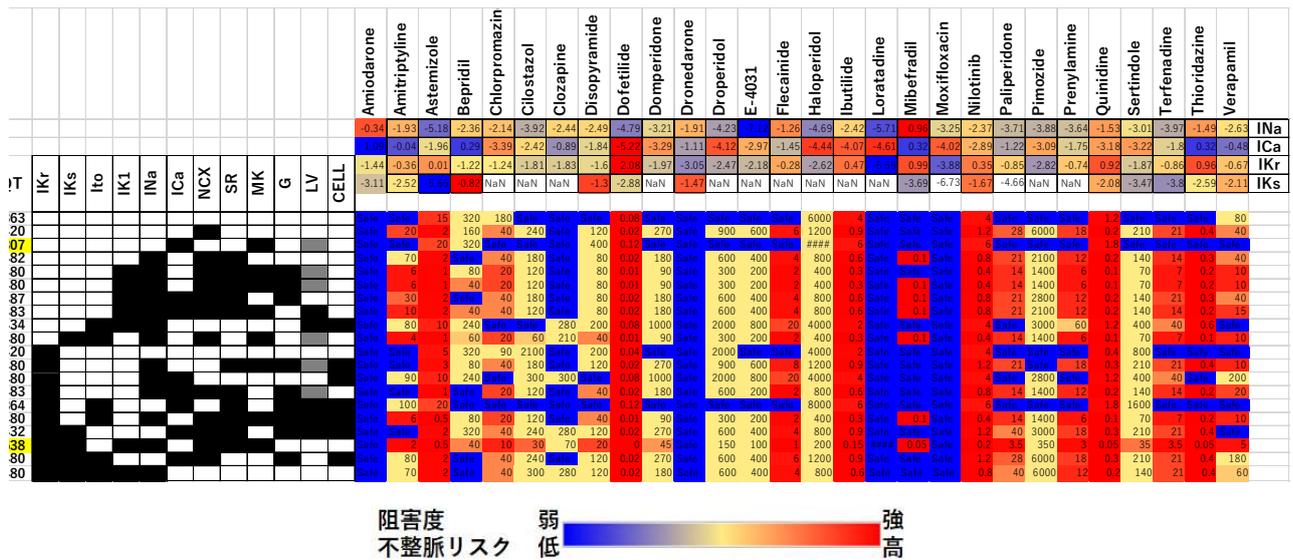


図 5.3 20 例のハイリスク心臓への 28 薬剤の投与結果

上図の読み方であるが、QT とは心電図の QT 間隔を表す。横 1 行が一つの心臓に対応し、全部で 20 行あるが、白/黒/灰で色付けされたブロックは、各心臓のパラメータの特徴を表す。更に右に進んだ中央部の赤/黄/青色の領域が各薬剤に対するリスクを表す。つまり縦一列が一つの薬剤を表し、全部で 28 行あるので、20×28 のマトリックスになっている。数値は不整脈が発生する血中濃度であるが、分かり易いよう色付けしてある。横 1 行について見れば、ある個別の心臓に対する 28 種の薬剤の危険度が分かる。また縦 1 列について見れば、ある薬剤についてハイリスク心臓集団の応答を知ることができる。Amiodarone を始めとする 4 種の薬剤はこの集団に対し 100%安全であり、Astemizole を始めとする 5 種の薬剤は 100%危険である。その他の薬剤は心臓により危険度が異なる。なお、分子シミュレーションから得られた各チャンネルの阻害度が上部の赤/黄/青色のブロックによって示されている。不整脈リスクには薬の要因、特に IKr チャンネルの抑制が大きく影響するが、Ca の抑制はこれに拮抗する。Mibefradil は服用側の要因によってリスクが大きく左右されるが患者の持つ NCX と INa の大きさが左右していると思われる。このような特徴分析からハイリスク群に対しても投薬可能な薬剤を選択できる可能性がある。

参考文献

- [1] S. A. Timmer, T. Germans, M. J. Götter, I. K. Rüssel, P. A. Dijkmans, M. Lubberink, J. M. ten Berg, F. J. ten Cate, A. A. Lammertsma, P. Knaapen, A. C. van Rossum. "Determinants of myocardial energetics and efficiency in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy". European journal of nuclear medicine and molecular imaging, vol. 37, no.4, pp.779-88, 2010, doi:10.1007/s00259-009-1350-3
- [2] E. R. Witjas-Paalberends, A. Güçlü, T. Germans, P. Knaapen, H. J. Harms, A. M. Vermeer, I. Christiaans, A. A. Wilde, C. Dos Remedios, A. A. Lammertsma, A. C. van Rossum, G. J. Stienen, M. van Slegtenhorst, A. F. Schinkel, M. Michels, C. Y. Ho, C. Poggesi, J. van der

Velden. "Gene-specific increase in the energetic cost of contraction in hypertrophic cardiomyopathy caused by thick filament mutations". Cardiovascular research, vol. 103, no.2, pp.248-57, 2014, doi:10.1093/cvr/cvu127

[3] A. H. Aletras, G. S. Tilak, L. Y. Hsu, A. E. Arai. "Heterogeneity of intramural function in hypertrophic cardiomyopathy: mechanistic insights from MRI late gadolinium enhancement and high-resolution displacement encoding with stimulated echoes strain maps". Circulation Cardiovascular imaging, vol. 4, no.4, pp.425-34, 2011,

(6) プロジェクトの全体推進

本年度も遠隔会議を活用することで研究者間の連絡を密にとった。また以下の各項目を実施した。

1) インシリコ心疾患データベースの公開：

30,720 種類の心臓シミュレーション結果の 12 誘導心電図及び心エコー各種指標を公開した。ダウンロード用のウェブサイト URL は以下の通りである。

http://ut-heart.com/ECGdata_fugaku/database_download.html

2) 実施課題(1)と「富岳」大規模実行(全系規模実行)課題の連携(2023年2月24日~2月28日): 2023年のGordon-Bell賞への応募を目指して全系規模(15万ノード以上)を用い、10時間を超える分子シミュレーションと連成させた両心室シミュレーションを成功させた。

3) ホームページの維持更新：

<http://ut-heart.com/Fugaku/index.html>

を維持更新した。

4) 第2回 スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム シンポジウム「富岳百景」・特設サイト 分野別セッション2(ライブ)ポスター発表:「マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革新的統合による心不全パンデミックの克服」、株式会社UT-Heart 研究所・課題代表者 久田俊明(2022年12月21日)

5) 第2回 スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム 研究交流会・「富岳」高度化セッション Part1 —チューニング/アルゴリズムの高度化—: 講演「スーパーコンピュータ「富岳」における心臓シミュレータ UT-Heart の高度化」 連携機関ジャパンメディカルデバイス株式会社・千葉修一(2023年3月7日)

6) 第2回 スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム 研究交流会:ポスターセッション<次世代研究者> 「分子動力学シミュレーションに基づく心筋イオンチャネルと薬剤の結合自由エネルギー計算」根上 樹、寺田 透(2023年3月7日)

2-3. 活動（研究会の活動等）

| 日時 | 参加者、他 | 名称、内容 | |
|--------------------------|---|-------------------------------------|-------------|
| 7月28日 (木) 15:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社千葉 修一、南 一生 | 成果創出加速プログラムのチューニング状況について報告会 | Zoom ミーティング |
| 11月7日 (月) 14:30 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社千葉 修一、南 一生 | アプリケーションのGPU化「特別サポート」今後の進め方について | Zoom ミーティング |
| 12月6日 (火) 16:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社千葉 修一、南 一生、大野 宜伸 | 「富岳」研究打合せ | Zoom ミーティング |
| 1月27日 (金) 14:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 東京大学寺田 透准教授 | 「富岳」研究打合せ | Zoom ミーティング |
| 1月28日 (土) 16:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 京都大学奥野恭史教授 | 「富岳」研究打合せ | Zoom ミーティング |
| 2月14日 (火) 14:00-15:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社千葉 修一、南 一生、大野 宜伸 | 令和4年度「富岳」大規模実行(全系規模実行)課題募集の審査結果について | Zoom ミーティング |
| 2月23日 (木) 21:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社千葉 修一、南 一生、大野 宜伸 | 資源割当変更通知について打合せ | Zoom ミーティング |
| 2月25日 (土) 15:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社千葉 修一 | 「富岳」研究打合せ | Zoom ミーティング |
| 3月15日 (水) 11:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社南 一生、千葉 修一、大野 宜伸 他 | 「富岳」研究 大規模実行の報告について | Zoom ミーティング |
| 3月23日 (木) 17:00 | 株式会社 UT-Heart 研究所メンバー、 ジャパンメディカルデバイス株式会社南 一生、千葉 修一、大野 宜伸 他 | 「富岳」研究打合せ | Zoom ミーティング |

2-4. 実施体制

| 実施項目 | 実施場所 | 担当責任者 |
|--------------------------------|---|------------------------------------|
| (1) 難治性心疾患のメカニズム解明 | 千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社 UT-Heart 研究所 東京都文京区本郷 7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科 | 代表取締役会長 久田俊明 教授 小室 一成 |
| (2) 大規模インシリコ心疾患データベースの作成と公開 | 千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社 UT-Heart 研究所 東京都文京区本郷 7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科 | 代表取締役会長 久田俊明 教授 小室 一成 |
| (3) 簡便かつ安価な検査による心不全の早期発見 | 千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社 UT-Heart 研究所 東京都文京区本郷 7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科 | 代表取締役会長 久田俊明 教授 小室 一成 |
| (4) 治療デバイス適用の適正化による医療費削減 | 千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社 UT-Heart 研究所 東京都文京区本郷 7-3-1 国立大学法人東京大学 医学部附属病院循環器内科 | 代表取締役会長 久田俊明 教授 小室 一成 |

| | | |
|--|---|---|
| <p>(5) 合併症のため多くの薬剤を服用している高齢者心不全の安全確保</p> | <p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社UT-Heart研究所</p> <p>東京都文京区本郷7-3-1 国立大学法人東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻</p> | <p>代表取締役会長 久田俊明</p> <p>准教授 寺田 透</p> |
| <p>(6) プロジェクトの全体推進</p> | <p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 株式会社 UT-Heart 研究所</p> | <p>代表取締役会長 久田俊明</p> |

別添1 学会等発表実績

論文発表

1. Yoneda K, Kanada R, Okada J, Watanabe M, Sugiura S, Hisada T, Washio T, A thermodynamically consistent monte carlo cross-bridge model with a trapping mechanism reveals the role of stretch activation in heart pumping, *Front Physiol*, 13(855303), DOI: 10.3389/fphys.2022.855303, 2022
2. Washio T, Cui X, Kanada R, Okada J, Sugiura S, Okuno Y, Takada S, Hisada T, Using incomplete Cholesky factorization to increase the time step in molecular dynamics simulations, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 415:114519., <https://doi.org/10.1016/j.cam.2022.114519>, 2022
3. Ueno K, Kaneko H, Kamiya K, Itoh H, Okada A, Suzuki Y, Matsuoka S, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Ako J, Node K, Yamauchi T, Yasunaga H, Komuro I, Relationship of normal-weight central obesity with the risk for heart failure and atrial fibrillation: analysis of a nationwide health check-up and claims database, *Eur Heart J Open.*, 2(3):oeac026, doi: 10.1093/ehjopen/oeac026, 2022
4. Suzuki Y, Kaneko H, Yano Y, Okada A, Itoh H, Matsuoka S, Fujiu K, Yamaguchi S, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Node K, Kim HC, Viera AJ, Oparil S, Yasunaga H, Komuro I, Age-Dependent Relationship of Hypertension Subtypes With Incident Heart Failure, *J Am Heart Assoc*, 11(9):e025406, doi: 10.1161/JAHA.121.025406, 2022
5. Ueno K, Kaneko H, Kamiya K, Itoh H, Okada A, Suzuki Y, Matsuoka S, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Ako J, Yasunaga H, Komuro I, Clinical utility of simple subjective gait speed for the risk stratification of heart failure in a primary prevention setting, *Sci Rep*, 12(1):11641, doi: 10.1038/s41598-022-13752-7., 2022
6. Ueno K, Kaneko H, Itoh H, Takeda N, Morita H, Fujiu K, Kamiya K, Komuro I, Effectiveness and Approach of Rehabilitation in Patients With Acute Heart Failure: A Review, *Korean Circ J*, 52(8):576-592, doi: 10.4070/kcj.2022.0181, 2022
7. Negami T, Terada T, Calculations of the binding free energies of the Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) reference drugs to cardiac ion channels, *Biophysics and Physicobiology*, 20, e200016, DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v20.0016, 2023

学会発表

1. 招待講演, 久田俊明、杉浦清了, リアルとバーチャルの融合による先天性心疾患の治療計画支援, 第57回日本小児循環器学会 招請講演15 (日本学士院賞受賞記念講演), (オンライン), July 2021
2. 招待講演, 岡田純一, 心臓シミュレータを用いた薬剤の催不整脈リスク評価, HAB協議会学術年会シンポジウムⅡ: モデル解析の進歩が明らかにする新しい地平, (オンライン), July 2021

3. 招待講演, Sugiura S, Okada, Washio T, Hisada T, Multi-scale, multi-physics heart simulator 'UT-Heart' for basic and clinical researches in cardiology, The 5th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research, (オンライン), Sept. 2021
4. 招待講演, Sugiura S, Okada, Washio T, Hisada T, Multi-scale, multi-physics heart simulator 'UT-Heart' and its applications, Online invited talk of Korea Biomedical Engineering Society for Circulation, (オンライン), Sept. 2021
5. ポスターセッション, 岡田純一、杉浦清了、久田俊明、吉永貴志、澤田光平, COVID-19 治療の候補薬 chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin の催不整脈リスクの評価ならびにその低減策に関する研究, 第 8 回 HPCI システム利用研究課題 成果報告会, (オンライン), Nov. 2021
6. ポスターセッション, 根上 樹、寺田 透、課題代表者: 久田 俊明, マルチスケール心臓シミュレータと大規模臨床データの革新的統合による心不全パンデミックの克服, 第 8 回 HPCI システム利用研究課題 成果報告会, (オンライン), Nov. 2021
7. 招待講演, 杉浦清了、崔 小可、岡田純一、鷺尾巧、久田俊明, 臨床のツールとしての心臓シミュレーション, 第 29 回心筋会, (オンライン), Jan. 2022
8. ポスター発表, 根上 樹、寺田 透, Calculation of the binding free energies between cardiac ion channels and drugs on a large data set、大規模な薬剤データセットにおける心筋イオンチャンネル-薬剤間の結合自由エネルギー計算, 日本生物物理学会第 60 回年会, 函館アリーナ・函館市民会館, 2022 年 9 月 28 日~30 日