

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21790717

研究課題名（和文） ヒト両心房モデル構築を基盤とした慢性心房細動と
その治療に関するインシリコ研究

研究課題名（英文） In silico study of mechanism and therapy of chronic atrial
fibrillation based on the human atrial numerical model

研究代表者

芦原 貴司 (ASHIHARA TAKASHI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：80396259

研究成果の概要（和文）：難治性の慢性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療の成績向上が期待されている。本研究では、コンピュータ上にヒト心房筋モデルを構築し、シミュレーション実験（in silico）によって、心房細動の慢性化や、アブレーション治療で標的とすべき心房内分裂電位（CFAE）が、線維芽細胞の増生によってもたらされること（線維芽細胞 CFAE 仮説）を明らかにした。今後の慢性心房細動治療に大きく寄与するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：We constructed the computer model of human atria, and conducted simulations (in silico) of chronic atrial fibrillation (AF). Then we found that fibroblast proliferation promotes AF chronicity and forms complex fractionated atrial electrogram (CFAE), known as the effective ablation target for chronic AF (Fibroblast-CFAE hypothesis). Our findings could contribute to better understanding of the mechanisms underlying CFAE-targeted AF ablation, and will improve the outcome of refractory chronic AF ablation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,300,000	900,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：分子心臓病態学，不整脈学

1. 研究開始当初の背景

心房細動 (atrial fibrillation; AF) は加齢とともに有病率が増加し、高齢者の 1 割に見られる主要な不整脈であり、脳梗塞の原因の約 1/3 を占める。持続時間の短い発作性 AF で始まるが、徐々に持続時間が延長し、慢性化することが知られている (Wijffels MC, et al. Circulation 1995)。しかし、AF の慢性化メカニズムについては不明な点が多い。

AF は生命予後の観点 (Deedwania PC, et al. Circulation 1998) でもリズムコントロール (洞調律化) が望まれるが、AF は慢性化すると薬物療法に抵抗性を示すことが多い。

そのため、近年、AF の根治術としてカテーテルアブレーション (経皮的カテーテル心筋焼灼術) による肺静脈隔離術 (Oral H, et al. Circulation 2003) が広まったが、やはり慢性化した AF に対しては、その有効性があまり高く無かった。そこで、不整脈基質マッピング

グによるカテーテルアブレーションが試みられるようになった経緯がある。

不整脈基質を反映すると考えられている心房電位波形 complex fractionated atrial electrogram (CFAE) (Nademanee K, et al. JACC 2004) については、その成因として、①伝導遅延部位、②興奮波の機能的な旋回点、③迷走神経刺激による局所的な不応期短縮、④虚血による瘢痕、⑤高頻度興奮旋回の周囲における興奮波の自発的分裂などが提唱されてきた。しかし、実際にそれらが本当に CFAE を示すのかについての直接的証拠はなく、そのような CFAE を標的にしたアブレーションの有効性についても明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では仮想現実のヒト心房筋モデルの構築を基盤として、コンピュータシミュレーション (in silico) により発作性および慢性の AF を再現した上で、心房筋リモデリング (主に構造的リモデリング) による AF の慢性化と心房内電位波形の変化を調べるとともに、仮想的なカテーテルアブレーションを繰り返して、CFAE 標的アブレーションの理論的根拠を明らかにすることを目的とする。

本研究により、CFAE の成因に関して臨床や動物実験では得られない新たな知見を得て、慢性 AF 治療における CFAE の有効性や、標的とすべき CFAE の特徴を理論的に示すことができれば、今後の慢性 AF に対するアブレーション治療の成績向上に繋がる提案を行える可能性がある。

研究代表者は、これまでに in silico による不整脈研究に関して多くの知識と経験を国内外で積み上げるとともに、循環器内科の不整脈専門医として AF 治療にも従事してきたことから、本研究を立案するに至った。

3. 研究の方法

(1)ヒト心房筋モデルの構築：活動電位モデルとしては、ヒト心房筋の活動電位をイオンチャネルの開閉レベルから忠実に再現した Courtemanche モデル (Am J Physiol 1998) をベースに、本研究目的に合わせて開発・改良したものを用いる。計算プログラムは、研究代表者が所属施設の滋賀医科大学において構築したクラスタ型高性能ワークステーションの Linux 環境において C 言語で開発する。

(2)AF 持続性と慢性化に関する基礎的検討：ヒト心房筋モデルに、心房筋リモデリングにおける種々の因子を組み込み、AF (スパイラルリエントリー) の持続性に与える因子を in silico で網羅的に探索する。

(3) CFAE 成因に関する基礎的検討：CFAE の成因についても、心房筋リモデリングにおける種々の因子を組み込みながら、AF を発生させ、そこから計算で得られる体表面心電図と心内電図を解析することで調べる。とくに AF の慢性化をもたらす因子との関連についても、理論的に検討を加える。

(4)コンピュータ上に再現した慢性 AF に対し、CFAE を標的としたカテーテルアブレーションを行い、興奮伝播解析によって、その有効性と治療メカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

(1)2009 年度には、Courtemanche ヒト心房筋活動電位モデルを用いて 2 次元ヒト心房筋モデルを開発した。そして、多層構造を有する心房筋における構造的リモデリングが、持続性の高い AF を生み出し、心房内局所で CFAE が記録されるようになることを見出した。この研究成果は日本循環器学会で発表し、関連の研究成果については雑誌論文の総説や学会シンポジウムなどで発表した。

(2)2009 年度から 2010 年度にかけては、心房筋の構造的リモデリングにおいて増生する線維芽細胞の数学モデルを開発したが、これをヒト心房筋モデルと組み合わせると、持続性の高い AF が再現された。線維芽細胞の増生による心房筋細胞への電気緊張電位の影響が、AF における興奮波の分裂を促進し、慢性化に関与することを明らかにした。この研究成果は、米国 Heart Rhythm 学会や日本不整脈学会のシンポジウムに採択された。

(3)2011 年度にかけて、心房筋モデルの改良を重ねるとともに in silico 実験を繰り返し、AF の慢性化に伴って現れる線維芽細胞の増生が CFAE の成因とした場合、臨床的な CFAE の電気生理学的な特徴をよく再現することを確認した。また、そのような CFAE をアブレーション治療の標的とすることで、AF を停止できることを理論的に示した (図)。

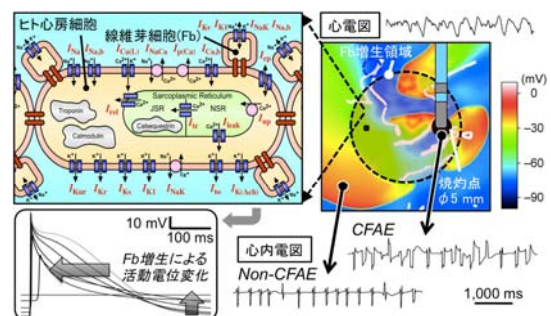


図. ヒト慢性心房細胞モデルの構築と仮想アブレーション治療

この研究成果についても、国内外の学会で発表し、とくにアジア太平洋不整脈学会においては Best Paper Award (最高賞) を受賞した。

(4)2012 年度にかけて種々の追加実験を行い、本研究に基づいて提唱した「線維芽細胞 CFAE 仮説」が臨床データと矛盾しないことを示した。この研究成果は、下記の研究発表リストにもあるとおり、国内外の学会・シンポジウムで講演したほか、学術誌 *Circulation Research* (IF 9.504) に掲載された。

(5)2013 年度にかけては、さらに CFAE 成因ならびに CFAE 標的アブレーションの最適戦略に関する検討を重ねた。従来考えられたコラーゲン沈着よりも、線維芽細胞の増生の方が、AF の慢性化のみならず CFAE 形成と密接に関わることを見出した。ただし、線維芽細胞の増生にコラーゲン沈着が加われば、AF 持続性にはさほど影響しないものの、CFAE がより複雑となることが分かった。さらに、そのような CFAE を標的に心筋をアブレーション (焼灼) する際、焼灼点間には至適距離があること、焼灼点の分布様式によっては AF が心房頻拍に移行して、かえってリエントリーが持続しやすくなることなどが示された。本研究の関連成果により、日本生体医工学会の最高賞にあたる荻野賞を受賞した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 39 件)

- 1) 芦原貴司: Symposia: 構造的リモデリング下の心房筋における興奮伝播のシミュレーション. *日本生理学会誌* 2013, online, 査読無. (In press)
- 2) 芦原貴司: 心電図・不整脈との格闘: コンピュータモデリング: 心電学・不整脈学領域のシミュレーション. *日本心電学会 30 周年記念誌* 2013, 査読無. (In press)
- 3) 芦原貴司: 不整脈の診断と治療: ここまで来たテクニックとテクノロジー: 不整脈診断のためのコンピュータシミュレーション解析. *循環器内科* 73:507-513, 2013, 査読無.
- 4) 芦原貴司: イオンチャネル病のすべて: コンピュータシミュレーションと遺伝性不整脈. *医学のあゆみ* 245:710-718, 2013, 査読無.
- 5) 芦原貴司: 心房細動と心原性脳塞栓症の最近の話題. *大津市医師会誌* 36:83-86, 2013, 査読無.
- 6) 芦原貴司: 連載「モデル解析の視点」: 第 5 回「プルキンエ線維は電気的除細動の成否に関与するのかもしれないのか?」. *心電図* 33:89-92, 2013, 査読無.
- 7) Ashihara T, et al. (他 8 名, 筆頭): The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation: Implications for electrogram-based catheter ablation. *Circ Res* 110:275-284, 2012, 査読有. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.255026
- 8) Kato S, Ashihara T, et al. (他 11 名, 11 番目): Pharmacological blockade of IKs destabilizes spiral-wave reentry under β -adrenergic stimulation in favor of its early termination. *J Pharmacol Sci* 119:52-63, 2012, 査読有. DOI: 10.1254/jphs.12008FP
- 9) Nakajima T, Ashihara T, et al. (他 8 名, 4 番目): KCNE3 T4A as a genetic background of Brugada-pattern electrocardiogram. *Circ J* 76:2763-2772, 2012, 査読有. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0551
- 10) Yamazaki M, Ashihara T, et al. (他 10 名, 3 番目): Regional cooling facilitates termination of spiral-wave reentry through unpinning of rotors in rabbit hearts. *Heart Rhythm* 9:107-114, 2012, 査読有. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.013
- 11) Ijiri T, Ashihara T, et al. (他 5 名, 2 番目): A kinematic approach for efficient and robust simulation of cardiac beating motion. *PLoS ONE* 7:e36706, 2012, 査読有. DOI: 10.1371/journal.pone.0036706
- 12) 芦原貴司: 平成二十三年度各賞受賞者紹介: 荻野賞. *生体医工学* 250:716-717, 2012, 査読無.
- 13) 芦原貴司: 心房細動の診断と治療. *大津市医師会誌* 35:89-93, 2012, 査読無.
- 14) 芦原貴司: 連載「モデル解析の視点」: 第 4 回「トンネル伝播仮説で電気的除細動の強度-反応曲線を説明できるか?」. *心電図* 32:443-447, 2012, 査読無.
- 15) 芦原貴司: 連載「モデル解析の視点」: 第 3 回「心室壁内部の分極を可視化して電気的除細動のメカニズムに迫る」. *心電図* 32:363-366, 2012, 査読無.
- 16) 芦原貴司: 連載「モデル解析の視点」: 第 2 回「電気的除細動において心室壁の内部は分極するのかもしれないのか?」. *心電図* 32:249-252, 2012, 査読無.
- 17) 芦原貴司: 連載「モデル解析の視点」: 第 1 回「電気的除細動では心臓全体が脱分極してリセットされるのか?」. *心電図* 32:161-164, 2012, 査読無.
- 18) 芦原貴司: interview: 研究の窓辺. *血圧* 19(12):110-111, 2012, 査読無.
- 19) Tsumoto K, Ashihara T, et al. (他 3 名, 2 番目): Roles of subcellular Na⁺ channel distributions in the mechanism of cardiac

- conduction. *Biophys J* 100:554-563, 2011, 査読有. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.12.3716
- 20) Takanari H, Ashihara T, et al. (他 10 名, 8 番目): Bepridil facilitates early termination of spiral-wave reentry in two-dimensional cardiac muscle through an increase of intercellular electrical coupling. *J Pharmacol Sci* 115:15-26, 2011, 査読有. DOI: 10.1254/jphs.10233FP
 - 21) Haraguchi R, Ashihara T, et al. (他 6 名, 2 番目): Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias. *Circ J* 75:80-88, 2011, 査読有. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0071
 - 22) Trayanova N, Ashihara T, et al. (他 2 名, 3 番目): Modeling defibrillation of the heart: Approaches and insights. *IEEE Rev Biomed Eng* 4:89-102, 2011, 査読無. DOI: 10.1109/RBME.2011.2173761
 - 23) Tsuji-Wakisaka K, Ashihara T, et al. (他 8 名, 4 番目): Identification and functional characterization of KCNQ1 mutations around the exon 7-intron 7 junction affecting the splicing process. *BBA-Molecular Basis of Disease* 1812:1452-1459, 2011, 査読有. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.07.011
 - 24) 芦原貴司: 循環器疾患の遺伝子診断と発症機序解明への多面的アプローチ: システムバイオロジーと遺伝性不整脈. *循環器内科* 70:483-492, 2011, 査読無.
 - 25) 芦原貴司: 循環器系のシミュレーション医学: バイドメインモデルによる電気的除細動メカニズムの研究. *医学のあゆみ* 238:229-236, 2011, 査読無.
 - 26) Constantino J, Ashihara T, et al. (他 2 名, 3 番目): Tunnel propagation following defibrillation with ICD shocks: Hidden postshock activations in the left ventricular wall underlie isoelectric window. *Heart Rhythm* 7:953-961, 2010, 査読有. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.026
 - 27) 芦原貴司: イベントレコーダーの費用対効果とその解釈. *心電図* 30:225-226, 2010, 査読無.
 - 28) 芦原貴司: ここまで進んだ: 不整脈研究の最新動向: 不整脈研究の最先端: コンピュータシミュレーションの不整脈研究への応用. *医学のあゆみ* 234:644-651, 2010, 査読無.
 - 29) 芦原貴司: 致死的不整脈の in silico 研究: 心臓電気生理の理解を深めるために. *臨床と研究* 86:803-809, 2009, 査読無.

[学会発表] (計 166 件)

- 1) 芦原貴司: 構造的リモデリング下の心房筋における興奮伝播のシミュレーション. 第 90 回日本生理学会大会, 2013/03/27-29, シンポジウム, 東京.
- 2) Ashihara T, et al. (他 10 名, 筆頭): A theoretical study on the mechanism of complex fractionated atrial electrograms with continuous deflection during chronic atrial fibrillation. The 77th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2013/03/15-17, 横浜.
- 3) 芦原貴司: 不整脈と薬物治療: 薬剤師と医師の相互理解を深めるために. 第 3 回湖南臨床薬剤師循環器カンファレンス, 2013/03/02, 講演, 大津.
- 4) 芦原貴司: ヒト iPS 細胞由来分化心筋の薬効評価への応用可能性と限界: in silico 不整脈学に携わる臨床医の視点より. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業公開シンポジウム, 2013/02/14, 招待講演, 東京.
- 5) 芦原貴司: 心房細動と心原性脳塞栓症の最新の話. 大津市医師会例会時学術講演会, 2012/12/20, 講演, 大津.
- 6) 芦原貴司: シミュレーション医学で不整脈治療メカニズムに迫る. 藤田保健衛生大学: 不整脈ラウンドテーブルミーティング. 2012/12/06, 招待講演, 豊明.
- 7) 芦原貴司: 慢性心房細動のメカニズムと治療に関するシミュレーション. 日本生体医工学会関西支部・講演会 (BioMecForum 第 67 回研究会), 2012/12/01, 講演, 吹田.
- 8) Ashihara T, et al. (他 7 名, 筆頭): Functional properties of complex fractionated atrial electrograms during atrial fibrillation can be explained by structural remodeling: A computational study. American Heart Association 84th Scientific Sessions, 2012/11/03-07, 米国.
- 9) 芦原貴司ら (他 8 名, 筆頭): 慢性心房細動における種々の Complex Fractionated Atrial Electrogram は構造的リモデリングの進展で説明できるか? 第 28 回心電情報処理ワークショップ, 2012/10/27-28, 熱海.
- 10) 芦原貴司: 致死性不整脈の数理: バイドメインモデルによる電気的除細動メカニズムの理論的研究. GCOE シンポジウム「数学新展開の研究教育拠点」臨床医学における数理, 2012/10/24-26, 招待講演, 東京.
- 11) 芦原貴司ら (他 7 名, 筆頭): 慢性心房細動における Complex Fractionated Atrial Electrogram は機能的か?: シミュレーションによる理論的検討. 第 29 回日本心電学会学術集会, 2012/10/12-13, 千葉.

- 12) Ashihara T: Mechanisms of CFAE-targeted ablation for chronic AF: A simulation study. The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium, 2012/10/03-06, 招待講演, 台湾.
- 13) Ashihara T: Application of biological simulations to the studies of ventricular defibrillation. The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium, 2012/10/03-06, 招待講演, 台湾.
- 14) 芦原貴司: シミュレーション医学で不整脈治療メカニズムに迫る. 福島不整脈懇話会, 2012/07/27, 招待講演, 福島.
- 15) 芦原貴司ら (他 7 名, 筆頭): 持続性心房細動における Complex Fractionated Atrial Electrogram 領域の電位的特徴に関する理論的研究. 第 27 回日本不整脈学会学術大会, 2012/07/05-07, 横浜.
- 16) 芦原貴司: 心房細動の機序と治療に関する最近の話題. 第 5 回京都日赤循環器フォーラム, 2012/06/29, 招待講演, 京都.
- 17) 芦原貴司ら(他 3 名, 筆頭): 生体现象のマルチフィジックスマルチスケールシミュレーション: 不整脈臨床医はマルチスケールシミュレーションに何を求めるのか? 第 51 回日本生体医工学会大会, 2012/05/10-12, シンポジウム, 福岡.
- 18) Ashihara T, et al. (他 8 名, 筆頭): Theoretical basis of optimal strategy for CFAE-targeted ablation during chronic atrial fibrillation. Heart Rhythm 2012 Scientific Sessions, 2012/05/09-12, 米国.
- 19) Ashihara T, et al. (他 8 名, 筆頭): Theoretical studies on the mechanisms of electrogram-based catheter ablation for chronic atrial fibrillation. The 76th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2012/03/16-18, 福岡.
- 20) 芦原貴司: 心機能評価法の新展開 Frontiers in heart research: コンピュータ不整脈学が拓く新しい薬効評価法の意義. 第 85 回日本薬理学会年会, 2012/03/14-16, シンポジウム, 京都.
- 21) 芦原貴司: 臨床不整脈治療の基礎から最新動向まで. 立命館大学生命科学部生命情報学科天野研リサーチセミナー. 2012/02/23, セミナー, 草津.
- 22) Ashihara T: Mechanisms of electrogram-based catheter ablation for chronic atrial fibrillation. The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems Biology for In Silico Cardiology and Pharmacokinetics, 2012/01/20-21, 講演, 東京.
- 23) 芦原貴司ら (他 8 名, 筆頭): カテーテルアブレーションで慢性心房細動を停止できるか: In silico による CFAE 標的アブレーションの検討. 第 27 回心電情報処理ワークショップ, 2011/10/29-30, 笛吹.
- 24) 芦原貴司: 日本心電学会: 特別企画 II: コンピュータシミュレーション コンピュータ心電図の進歩: オーバービュー. The 4th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in conjunction with The 7th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium / 26th Annual Scientific Session of the Japanese Heart Rhythm Society / 28th Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrocardiology, 2011/09/18-22, 特別企画(講演), 福岡.
- 25) Ashihara T, et al. (他 8 名, 筆頭): Mechanisms of complex fractionated electrogram-targeted ablation in a model for chronic atrial fibrillation. The 4th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in conjunction with The 7th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium / 26th Annual Scientific Session of the Japanese Heart Rhythm Society / 28th Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrocardiology, 2011/09/18-22, 福岡.
- 26) 芦原貴司: 突然倒れたら、息切れがしたら・・・心室細動と心不全. 第 26 回滋賀医科大学公開講座, 2011/09/06, 市民公開講座, 草津.
- 27) Ashihara T, et al. (他 9 名, 筆頭): Roles of fibroblasts / myofibroblasts in the mechanisms of CFAEs during chronic atrial fibrillation and CFAE-targeted catheter ablation: A simulation study. The 75th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2011/08/03-04, 横浜.
- 28) 芦原貴司: シミュレーションで致死性不整脈とその治療メカニズムに迫る. 第 84 回薬剤学懇談会研究討論会, 2011/07/06-08, 招待講演, 上山.
- 29) 芦原貴司: 理論不整脈学からみた慢性心房細動アブレーションとその展望. 第 4 回 Arrhythmia Expert Conference 関西, 2011/06/11, 特別講演, 大阪.
- 30) 芦原貴司: 日常診療における抗凝固療法 の現状と課題: 心原性脳塞栓症治療の現状と課題: 心房細動アブレーションとの関連において. 滋賀県 CareAF 講演会, 2011/04/23, パネルディスカッション, 大津.
- 31) 芦原貴司: コンピュータシミュレーションの不整脈研究への応用. 第 3 回基礎・臨床融合の学内共同研究発表会: イオン

- チャンネル研究の最前線：From Gene to Computer Simulation, 2011/02/02, 講演, 大津.
- 32) Ashihara T, et al. (他 9 名, 筆頭): Roles of fibroblasts in the mechanisms of complex fractionated atrial electrograms and catheter ablation during chronic atrial fibrillation. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in conjunction with The 6th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium, 2010/10/27-30, Best Paper Award / Clinical, 韓国.
 - 33) 芦原貴司ら (他 10 名, 筆頭): 慢性心房細動に対する CFAE 標的アブレーションのメカニズムに関する in silico 研究: 線維芽細胞の役割に着目して. 第 27 回日本心電学会学術集会, 2010/10/08-09, 大分.
 - 34) Ashihara T: Theoretical studies on the roles of fibroblasts in the mechanism of complex fractionated atrial electrograms and the electrogram-based catheter ablation. 13th Tokyo Taipei Seoul Arrhythmia Joint Conference, 2010/10/02, 招待講演, 福岡.
 - 35) 芦原貴司: 不整脈治療に関する最近の話題: 基礎から臨床まで. 滋賀県湖南地区循環器勉強会, 2010/07/29, 特別講演, 草津.
 - 36) 芦原貴司: 不整脈治療の新たな展開. 第 108 回滋賀県内科医会学術講演会, 2010/06/19, 特別講演, 近江八幡.
 - 37) 芦原貴司ら (他 9 名, 筆頭): 心房細動の機序の解明とそれに基づく治療戦略: Complex Fractionated Atrial Electrograms のメカニズムにおける線維芽細胞の役割とカテーテルアブレーションに関する理論的研究. 第 25 回日本不整脈学会学術大会, 2010/06/11-12, シンポジウム, 名古屋.
 - 38) Ashihara T, et al. (他 9 名, 筆頭): Roles of fibroblasts in the mechanism of complex fractionated atrial electrograms during chronic atrial fibrillation. Heart Rhythm Scientific Sessions, 2010/05/12-15, 米国.
 - 39) 芦原貴司: 循環器病研究におけるシミュレーション医学: Application of biological simulations to the studies of fibrillation induction and defibrillation. 第 74 回日本循環器学会学術集会, 2010/03/05-07, ミート・ザ・エキスパート(講演), 京都.
 - 40) Ashihara T, et al. (他 10 名, 筆頭): Theoretical study on the mechanisms of complex fractionated atrial electrogram-targeted atrial fibrillation ablation. 第 74 回日本循環器学会学術集会, 2010/03/05-07, 京都.
 - 41) 芦原貴司: 心房細動のマッピング: 心臓

電気生理シミュレーションから判ること. 熊本大学医学部附属病院不整脈先端医療寄附講座主催学術講演会, 2009/12/02, 特別講演, 熊本.

- 42) 芦原貴司: コンピュータ不整脈学が創る未来: 生体シミュレーションの不整脈研究への応用. 第 24 回日本不整脈学会学術大会/第 26 回日本心電学会学術集会, 2009/07/02-04, パネルディスカッション, 京都.
- 43) 芦原貴司: Tunnel propagation of postshock activations as a hypothesis for fibrillation induction and isoelectric window. 第 24 回日本不整脈学会学術大会/第 26 回日本心電学会学術集会, 2009/07/02-04, 第 14 回日本心電学会学術奨励賞最終選考会, 京都.
- 44) Ashihara T, et al. (他 7 名, 筆頭): Steep restitution slope is not an essential factor for microvolt-level T-wave alternans: Insights from computer simulations. The 13th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, 2009/06/04-06, 横浜.

〔図書〕(計 9 件)

- 1) 芦原貴司, 堀江 稔 (分担): III. 心不全を治療する: 心不全における不整脈を管理する. 服部隆一編: 心不全をマスターする: 病態を理解して治療できる医師になろう. 文光堂, 東京, 2013, pp. 100-108.
- 2) 芦原貴司 (分担): 不整脈の実験モデル: 不整脈のシミュレーション. 不整脈学. 南江堂, 東京, 2012, pp. 144-148.
- 3) 中沢一雄, 原口 亮, 稲田 慎, 芦原貴司 (分担): 仮想心臓シミュレーション. 日本シミュレーション学会編: シミュレーション辞典. コロナ社, 東京, 2012, p. 45.
- 4) Ashihara T, Constantino J, Trayanova N (分担): Chapter 1: Mechanisms of defibrillation failure. In Trayanova N (ed): Cardiac Defibrillation - Mechanisms, Challenges and Implications. InTech, Croatia, 2011, pp. 3-10.

〔その他〕

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/ash/vitae.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

芦原 貴司 (ASHIHARA TAKASHI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号: 80396259