

並列計算機上での Kyoto モデルによる興奮伝播シミュレーション

宋 仁煥*¹, 高橋 康人*¹, 岩下 武史*², 金澤 正憲*²,
嶋吉 隆夫*³, 天野 晃*¹, 松田 哲也*¹

*¹ 京都大学大学院情報学研究所, *² 京都大学学術情報メディアセンター, *³ 京都高度技術研究所

生命科学分野での研究の発展により、生体に関する膨大な知識が蓄積されてきたが、いまだ解明されていない生命現象が多い。このような現象を解明する研究手法としてシミュレーション技術が有効である。特に心臓を構成する心筋細胞において、多数の定量的モデルが構築されるようになってきている。これらの細胞モデルを利用することにより、計算機上で心筋組織に関する細胞レベルの定量的なシミュレーション実験が行われるようになってきた。しかしながら、シミュレーション実験において要素数が増大するにつれ、計算量も増大する問題が生じる。そのため、一定時間内に計算可能な要素数に限界がある。本研究では MPI による並列計算を利用し、Kyoto モデルによる興奮伝播シミュレーションに対する計算時間の短縮を行った。また、実心臓の心筋細胞数に近い要素数でモデルを構成した場合、シミュレーションに必要な計算時間を予測した。

Excitement propagation simulation by Kyoto model on parallel computer

Inhwan Song*¹, Yasuhito Takahashi*¹, Takeshi Iwashita*², Masanori Kanazawa*²,
Takao Shimayoshi*³, Akira Amano*¹, Tetsuya Matsuda*¹

*¹ Graduate School of Informatics, Kyoto University,

*² Academic Center for Computing and Media Studies,

*³ ASTEM Research Institute of Kyoto

Although there have been many new advances in biology, quantitative explanation about biological phenomenon is still difficult. In this case, computer simulation with biological model is a good tool for quantitative analysis of heart. Also there have been many new advances of the myocardial cell, and many physiological characteristic has been discovered. Since computational complexity increases in proportion to the size of model, computable size of heart model is restricted by computer ability. In this study we performed the simulation using MPI parallel computing for reducing computing time.

1 はじめに

生命科学分野における研究の発展に伴って、細胞に関する精密な定量的モデルが構築されるようになってきている。心臓を構成する心筋細胞モデルとしては、野間らの Kyoto モデル [1] などのモデルが提案されており、心臓の電氣的活動や収縮などに関するシミュレーション実験も可能である。これらの細胞モデルを利用することにより、計算機上で心筋に関する細胞レベルの定量的なシミュレーション実験が可能になり、更に多数の細胞モデルを利用して組織レベルのシミュレーションも可能となってきた [2]。

シミュレーションモデルを利用した研究では、対象となる現象に関する条件のみを変更した実験を行うことが可能であり、モデルの解析により生理学的な機構の評価ができるため、新たな作業仮説の構築が容易である。

心臓において周期的に拍動し血液を必要量送り出しているポンプ機能は、心臓を構成する 3 億個にのぼる心筋細胞による興奮伝播現象に依存している [3]。シミュレーションによる興奮伝播現象と心機能の定量的な解析に関する研究としては、高田らによる研究 [4] がある。この研究では、多数の心筋細胞モデル (Kyoto モデル) をリング状に連結した

モデルを心筋組織モデルとして用いており、興奮伝播時間と心機能の関係を評価している。しかしながら、Kyoto モデルを用いたシミュレーションにおいて要素数が増大すると計算時間が膨大になるため、モデルの規模を小さくし要素数を少なくすることにより、計算時間を短縮している。心臓の全領域での興奮伝播現象を再現するためには、膨大な要素数が必要である。その際に生じる計算量の増加に対し、現実的に実行可能な時間でシミュレーションを行うために、計算プログラムの高速化が求められている。

本研究では、計算時間を短縮するため、Kyoto モデル [1] を用いた興奮伝播シミュレーションプログラムを MPI で並列化した。また、結果から大規模興奮伝播シミュレーションの計算時間を予測した。

2 心筋細胞のモデル化

2.1 心臓における興奮伝播現象

心臓の主な機能は血液を周期的に拍出するポンプ機能であり、心筋細胞の興奮伝播現象に大きく依存している。興奮は右心房の大静脈境界部にある洞房結節で自動的に発生する。洞房結節で発生した興奮は、心房筋細胞間の興奮伝播現象に従い心房全体に広がる。心房に伝わった興奮波は右心房の下方、心室中隔の近傍にある房室結節に到達する。房室結節は、ヒス束に移行し、心室中隔に下降したのち、左脚と右脚に分岐する。左脚はまた左脚前枝、左脚後枝に分岐し、心室固有筋に移行する [5]。

心筋細胞に興奮が伝わると、細胞に流れ込む内向き電流が生じ、活動電位が変化する。拡張期の心筋細胞は、静止電位を示し、細胞の外側に対して、内側が $-80 \sim -90\text{mV}$ である。心筋細胞を刺激すると、静止電位が上昇し、閾膜電位である $-60 \sim -65\text{mV}$ に達すると、細胞内外の電位が逆転して活動電位が生じる。心筋細胞の活動電位は、 $200 \sim 300\text{msec}$ の持続時間を持つ。活動電位の持続時間が長いこと、十分な時間にわたって収縮が持続でき、血液を効率的に拍出する [3]。

2.2 Kyoto モデル [1]

心筋細胞モデルについては、心室筋、洞房結節、心房筋、房室結節など、各組織に対する膜興奮モデルがこれまでに提案されており、これらを統合するモデルとして Kyoto モデルがある。本研究では、心筋細胞の電気生理学モデルとして、Kyoto モデルを用いている。モルモットの心室筋細胞モデルであ

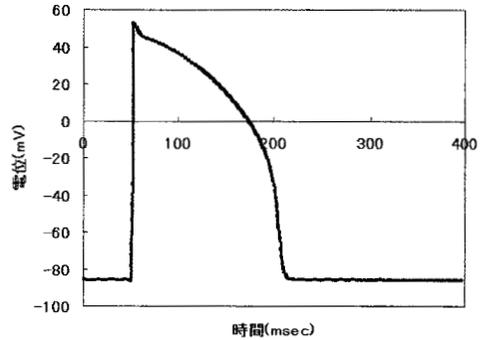


図 1: Kyoto モデルの膜電位計算

る Kyoto モデルは、膜電位とイオン電流の関係式、チャンネルゲートの状態遷移、細胞内イオン濃度変化、筋収縮の分子メカニズムについて、相互に依存するパラメータの時間変化が連立微分方程式として表わされており、細胞膜電位やイオン濃度変化を高い精度で再現可能である [1]。

Kyoto モデルによって計算されたひとつの心筋細胞に対する 1 心周期の膜電位変化を図 1 に示す。この例では、 400msec を 1 心周期として、 $50 \sim 52.5\text{msec}$ の間に -4000pA の刺激電流を与えている。刺激電流を与えるとそれまで定常状態にあった膜電位が興奮を起こし、その後、定常状態に戻るまでの 2.1 節で説明した心筋細胞の電気生理学特性が再現できる。

3 左心室の興奮伝播シミュレーション

3.1 心筋組織の 3 次元モデル

興奮伝播シミュレーション実験で利用する心筋組織の 3 次元モデルについて説明する。本研究では、ボクセル集合で構成されたモデルにおいて、モデルの大きさが計算時間に与える影響を調べるため、単純化した立方体モデルを用いる。図 2 の例では x 軸方向 10 要素、 y 軸方向 4 要素、 z 軸方向 10 要素で、合計 400 要素の立方体モデルである。各要素内に細胞モデルが存在し、隣接細胞間のコンダクタンスに応じた電流が分布する。

興奮伝播シミュレーション実験には、 x 軸方向 80 要素、 y 軸方向 80 要素、 z 軸方向 80 要素で構成された 512,000 要素のモデルおよび x 軸方向 150 要素、 y 軸方向 250 要素、 z 軸方向 300 要素で構成された 1,125 万要素のモデルを用いた。

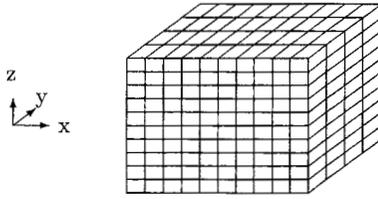


図 2: 心筋組織の 3 次元モデルの例

3.2 シミュレーションの計算法

3.1 で説明した心筋組織モデルにおいて、各要素は図 3 のようにコンダクタンスで連結されており、Kyoto モデルによって要素の膜電位が計算される。そのときのコンダクタンスと電位差により要素間の電流量が計算される。心筋組織には方向性があり、それによって興奮伝播速度が変わる。組織の方向性はコンダクタンスを用いて再現できることが知られている。しかしながら、本研究では並列計算による計算時間の短縮に焦点を当てているため、細胞の方向性を考慮しないことで、心筋組織モデルのコンダクタンスはすべて同じ値を用いる。

また、実心臓では、細胞の興奮により収縮変形が生じ、細胞間距離が変化する。しかしながら、要素間に流れる電流は、細胞間に存在するギャップジャンクションのコンダクタンスにより決まるため、心筋細胞の変形による要素間電流の変化は比較的小さいと考えられる。よって、要素が固定されたモデルを用いて興奮伝播シミュレーション実験が行える。

図 3 の中心にある要素の膜電位を V_m 、隣接した要素の膜電位を V_i 、コンダクタンスを G とすると、中心にある要素に流入する電流 I は以下の式で計算できる。モデル内部に位置する要素は 6 個の隣接要素を、表面に位置する要素は 3~5 個の隣接要素を持つ。

$$I = G \sum_{i=1}^n (V_i - V_m)$$

(n : 対象要素と繋がっている要素の数)

3.3 MPI 並列処理

MPI(Message Passing Interface)[6] は、プロセス間のデータ転送を明示的に指定するためのライブラリである。分散メモリ型並列計算向けのプログラミングインタフェースとして最も広く用いられている。Kyoto モデルによるシミュレーションを行う際

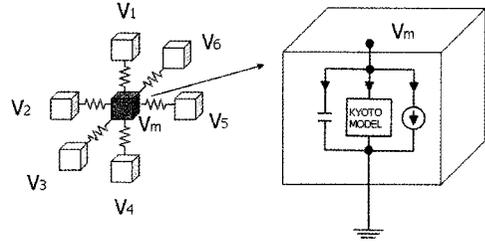


図 3: シミュレーションにおける電気回路要素

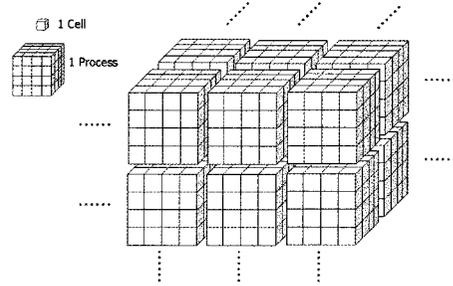


図 4: 並列処理

は高速な計算能力が必要であるため、これまでもプロセス間通信による並列計算が行われてきた。しかしながら、計算対象が大規模になると、高性能の通信・演算能力を持つスーパーコンピュータの利用が望まれる。そこで、興奮伝播シミュレーションプログラムをメッセージパッシングライブラリである MPI を用いて並列化し、スーパーコンピュータ上に実装した。

心筋組織モデルを図 4 のように均等に分割し、各プロセスに割り当てた。各プロセスにおいて分割されたモデルの境界面に位置する要素への流入電流を求めるには、隣のプロセスに割り当てられた隣接要素の膜電位の値が必要となる。そこで、ブロッキング通信のデータ送信関数 MPI.Send と受信関数 MPI.Recv を用いて通信を行う。各プロセスは境界面に位置する要素の膜電位を隣のプロセスに送信すると同時に、必要な膜電位を受信する。立方体モデルであるため、1 タイムステップの間に 1 プロセスあたり最大 6 回の送信と 6 回の受信が行われ、流入電流が計算される。

4 評価実験

4.1 実験環境

興奮伝播シミュレーション実験を2種類の計算機システム上で行った。各計算機システムの環境について説明する。

4.1.1 HPC2500

Fujitsu PRIMEPOWER HPC2500 は、スカラ型プロセッサ (SPARC64V 1.30GHz) 96 台からなる SMP として構成される計算ノードよりなる。1 次キャッシュは命令・データに対し 128KB、2 次キャッシュは 2MB である。各プロセッサの演算性能は 5.2GFlops, 計算ノード単体のピーク演算性能は 500GFlops である。

4.1.2 HX600

T2K オープンスパコン仕様に基づく共有メモリ演算サーバ Fujitsu HX600 は、4 基の 4 コアプロセッサ (AMD Opteron 8350 Barcelona 2.3GHz) を中心に構成されている。このプロセッサは容量 2MB の 3 次キャッシュを 4 つのコアが共有している。また各コアに局所的なデータの高速度アクセスのために、それぞれ 512KB の 2 次キャッシュと 64KB の 1 次キャッシュが備えられている。ピーク演算性能は、各コアあたり 9.2GFlops, プロセッサあたり 36.8GFlops, ノードあたり 147.2GFlops の演算性能を持つ。

4.2 実験内容

4.1 節で説明した 2 種類の計算機システム上で同じサイズのモデルを用いて興奮伝播シミュレーションを行った。心筋組織モデルとしては、3.1 節で説明したモデルを用いた。また、細胞間のコンダクタンスは 90nS に設定し、刺激電流は 50~52.5msec の間に -4000pA をモデルの左下手前角に位置する 1 要素に与えた。連立微分方程式を解く際の時間増分は 0.01msec とし、Kyoto モデルの標準 RR 間隔である 400msec まで 40,000 タイムステップを計算した。

また、各計算機システムにおいて並列効果を確認するため、512,000 要素のモデルを分割し、並列度を 8, 16, 32, 64 に変えながらシミュレーションを行った。各並列度に対し、モデルの分割でプロセスに割り当てられる要素数を表 1 に示す。

次に、512,000 要素のモデルより約 22 倍大きい規模を持つ 1,125 万要素のモデルを用い、大規模なシミュレーションにおける計算時間を評価した。512,000 要素のモデルと同様に要素数を均等に分割

表 1: プロセスに当てられる要素数 (512,000 要素)

並列度	モデルの大きさ (要素)			合計 (要素)
	x 軸方向	y 軸方向	z 軸方向	
8	40	40	40	64,000
16	40	40	20	32,000
32	40	20	20	16,000
64	20	20	20	8,000

表 2: プロセスに当てられる要素数 (1,125 万要素)

並列度	モデルの大きさ (要素)			合計 (要素)
	x 軸方向	y 軸方向	z 軸方向	
90	50	50	50	125,000

したときのプロセスあたり要素数を表 2 に示す。

4.3 実験結果

512,000 要素のモデルを利用したシミュレーションで得られた膜電位の時間変化を図 5 に示す。この図は、刺激点と同じ z 座標を持つ xy 平面方向の断面である。2.5msec 間に刺激電流が流れる 50msec 以降、刺激点から興奮が始まる。興奮波は同心円状に広がり、約 200msec が過ぎるとすべての要素に興奮波が達する。膜電位が下がるときには先に興奮した要素から電位が下がり始め、図に示したように同心円を描く。最終的には全ての要素が定常状態に戻る。並列計算による興奮伝播シミュレーションが正常に動作することが確認された。

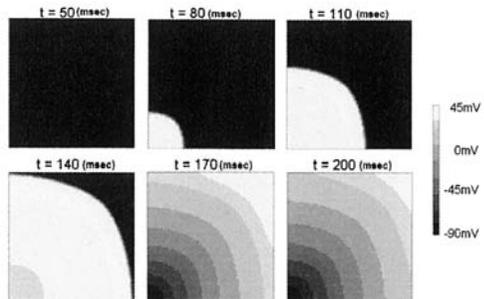


図 5: 興奮伝播シミュレーションの結果

次に、並列度に対する総計算時間を表 3 と図 6 に示す。8 並列のとき、最も長い時間を要し、64 並列

表 3: 総計算時間

並列度	HPC2500	HX600
8	40.8 時間	14.2 時間
16	13.3 時間	4.33 時間
32	10.1 時間	3.52 時間
64	5.07 時間	1.76 時間

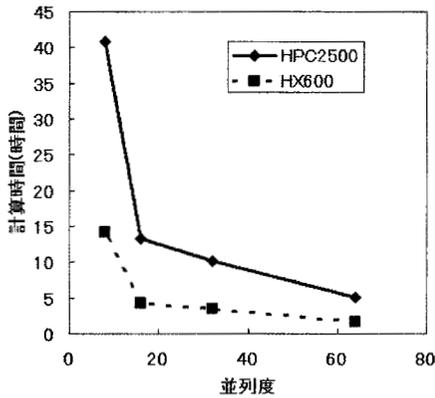


図 6: 総計算時間

のとき計算時間が最短であった。

並列効果をわかりやすく確認するため、並列度に対する台数効果を図 7 に示す。台数効果は 1 並列で実行した際の計算時間を基準にするのが望ましいが、1 並列で計算した場合、膨大な時間がかかってしまう。現実的な計算時間でシミュレーションを行うために、最小の並列度を持つ 8 並列から、1 並列の計算時間 t_1 を求めた。台数効果は t_1 を表 3 の総計算時間で割った値である。総計算時間に対する台数効果を図 7 に示す。

$$t_1 = (8 \text{ 並列の時の計算時間}) \times 8$$

$$(\text{台数効果}) = \frac{t_1}{(\text{総計算時間})}$$

以上の結果を踏まえ、1,125 万要素のモデルを利用し、より大規模なシミュレーションを行った。90 並列の実験も、512,000 要素のモデルの実験と同じ設定でシミュレーションを行った結果、計算時間は 79.6 時間であった。

4.4 考察

今回の興奮伝播シミュレーションプログラムは陽的解法を用いている。計算量は Kyoto モデルのサイ

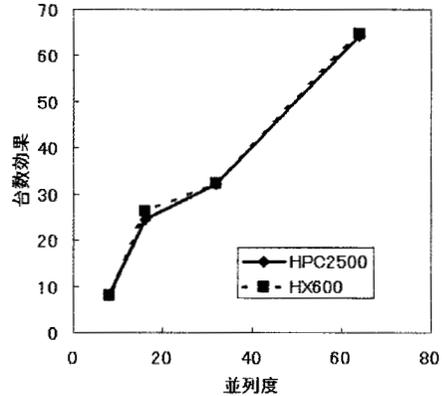


図 7: 台数効果

ズに比例して増加する。従って、理想的な並列計算環境では、計算時間は $t_1/(\text{並列度})$ になると考えられる。また、台数効果を示した図 7 から、計算速度が並列度にほぼ比例することが確認された。このことは、本シミュレーションにおいて、計算と比べて通信に必要な時間が十分に小さいことを意味する。

また、512,000 要素と 1,125 万要素の総 CPU 時間を比較すると、HPC2500 上で 1,125 万要素のモデルを用いた 90 並列計算の総 CPU 時間は 7,164 時間であり、同じ HPC2500 上で 512,000 要素のモデルを用いた 64 並列計算の総 CPU 時間は 324.5 時間であり、1,125 万要素のモデルが約 22.1 倍長い時間を要した。1,125 万要素のモデルが 512,000 要素のモデルより、約 22 倍多い要素で構成されていることを考慮すると、興奮伝播シミュレーションプログラムにおいてモデルの規模が大きくなってプロセッサ間通信の影響が少ないことが分かる。

次に、2つの計算機環境について評価する。HX600 は HPC2500 と比べて、CPU のクロックにおいて 1.77 倍が速いが、表 3 の結果では各並列度において HX600 では HPC2500 より、2.87~3.08 倍速く計算されている。これはクロック比より大きい。その原因として考えられるのはメモリバンド幅の差や、キャッシュの大きさの差、コンパイラの差等である。

以上の結果から、大型計算機上で大規模興奮伝播シミュレーションを行う際に必要な計算機環境を予測することができる。ここで、実心臓の全心筋細胞の数を 3 億個とし、HX600 の性能を最大利用したときの計算時間を算出する。3 億は 512,000 の約 586 倍であり、計算時間が要素数にほぼ比例して増加し

たことから総 CPU 時間も最低 586 倍かかることが予測される。3 億要素を計算すると総 CPU 時間は約 66,500 時間になると考えられる。HX600 は 1 ノードあたり 4 基の 4 コアプロセッサで、全体では 416 ノードで構成されている。最大 6,656 並列が可能であり、6,656 並列した場合の計算時間を総 CPU 時間から求めると、約 10 時間となる。ここでの予測は演算量のみを考慮しており、他の要因によって長くなる可能性がある。しかしながら、HX600 の最大性能を用いると、実心臓と同じ細胞数の要素を持つモデルを用いて、Kyoto モデルによるシミュレーションを数日内に計算できることを示唆する。

5 まとめ

本研究では、心筋組織における大規模興奮伝播シミュレーションの計算時間を短縮するため、MPI を用いた並列計算を行った。心筋細胞の電気生理学モデルとして、高い精度で細胞の機能が再現可能な Kyoto モデルを用いた。また、心筋組織モデルの計算時間に対する計算規模の影響を比較するため、単純化した立方体モデルを用いた。Kyoto モデルによって要素の膜電位を計算し、コンダクタンスと電位差により要素間の電流量を計算した。512,000 要素のモデルを 64 並列で計算した結果、最大 64 倍の並列効果が得られた。他の場合でも計算機の環境の影響なく並列度に近い台数効果が得られた。また、1,125 万要素のモデルを 90 並列でシミュレーションした結果、79.6 時間で計算できた。これらの結果から実心臓を構成する 3 億個の心筋細胞と同じ数の要素を持つモデルの興奮伝播シミュレーションが HX600 上で数日内で計算可能であることが分かった。これまで計算量の問題でシミュレーションが困難であった大きなモデルの計算時間を短縮することにより、興奮伝播現象に関する効率的な実験が可能になることが期待される。今後、立方体モデルの代わりに実心臓形状モデルを導入し、実心臓の心筋細胞数に近い要素数を持つモデルを利用した興奮伝播シミュレーションを行い、生理学的評価を行う必要がある。

参考文献

- [1] Satoshi Matsuoka, Nobuaki Sarai, Shinobu Kuratomi, Kyoichi Ono, and Akinori Noma : Role of Individual Ionic Current Systems in Ventricular Cells Hypothesized by a

Model Study, *Japanese Journal of Physiology*, vol.53, no.2, pp.105-123 (2003)

- [2] 岡本良夫編著：心臓のフィジオーム，1 章，森北出版 (2003)
- [3] 本郷利憲，廣重力：標準生理学，9 章，医学書院，第 5 版 (2000)
- [4] 高田康弘，天野晃，宋仁煥，陸建銀，嶋吉隆夫，石川覚志，小寺秀俊，松田哲也：興奮伝達時間の左心室壁運動に与える影響，*生体医工学*，Vol.46, No.1, pp.85-92 (2008)
- [5] Arthur C. Guyton, John E. Hall : Textbook of Medical Physiology 9th edition, W.B. Saunders (1995)
- [6] L. Clarke, I. Glendinning, and R. Hempel : The MPI Message Passing Interface Standard, tech. rep. (1994)