

細胞生体機能シミュレーション と細胞機能計測

小寺秀俊

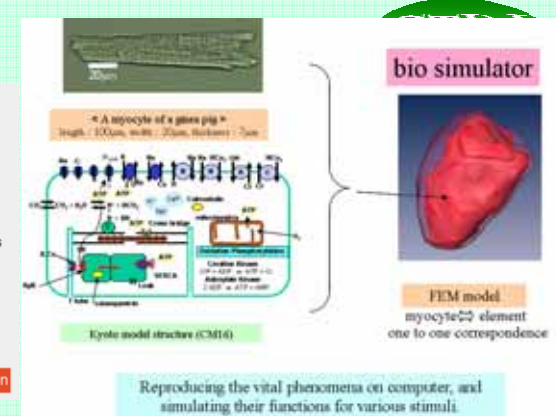
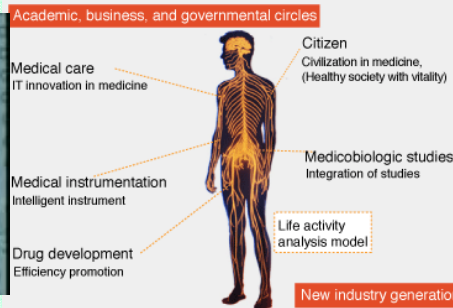
京都大学 工学研究科 マイクロエンジニアリング 専攻



2005年12月1日
STRJ

WS: March 9, 2006, 特別講演 小寺

Research Target of NanoMetrics Lab.



Simulator → MEMS-One & Bio simulator

Multi-physics Phenomena
E&M+Fluid+Structure+material

Optimal Structure

Basic Material

Micro Fluidic

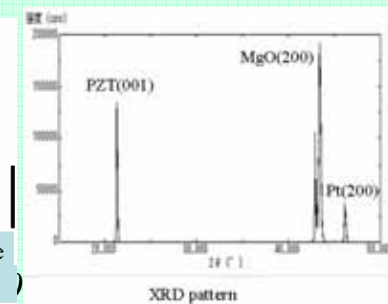
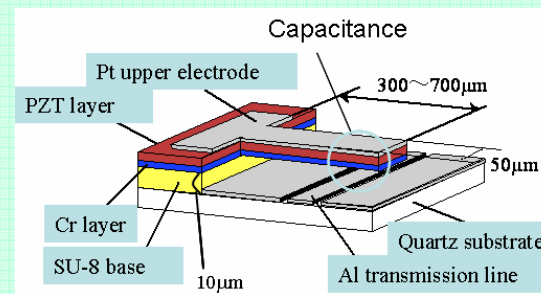
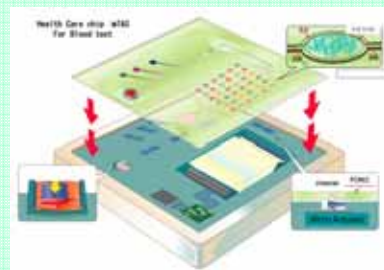
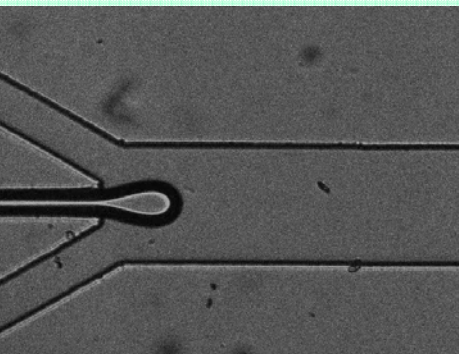
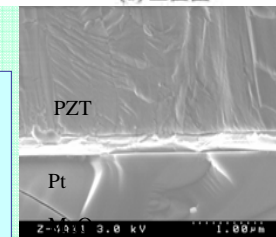
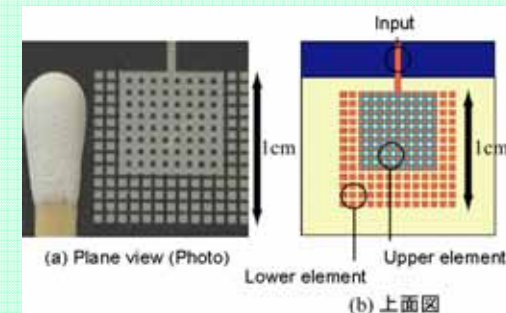
Pump/Mixer →

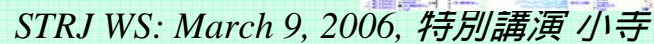
Healthcare chip and micro-TAS

Piezoelectric Material

PZT/PLT → Actuator

→ RF-MEMS & Pump





細胞生体機能シミュレーション

文部科学省 リーディングプロジェクト

医学・生物学、薬学、工学、情報学の分野融合から、医療応用を目指した生命情報基盤を提供する。

京都大学 医学・薬学・工学・情報学研究科
京都高度技術研究所 (ASTEM)



京都大学細胞・生体機能シミュレーションプロジェクトチーム

- 1) 生体機能シミュレータ・データベース開発
- 2) シミュレータ応用
- 3) 人材開発



民間企業コンソーシアム
ベンチャー支援(京都リサーチパーク)

創薬の革新: 創薬の効率化、製薬産業の活性化

医療技術の革新: シミュレーションから、病態予測・治療計画の作成。(テーラーメイド医療)

大学発ベンチャー: ソフト開発、ナノバイオ計測機器・次世代医療機器への応用

彩都(創薬)・神戸医療都市構想(再生)と連携・推進

新産業創出

500~1千億円の経済効果 (5年後)

< バイオシミュレータ応用例 >

個人の医療情報、
ゲノム・遺伝子情報



バイオシミュレータ

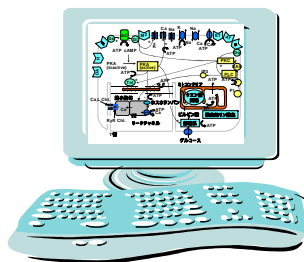
薬物応答シミュレータ

病態シミュレータ

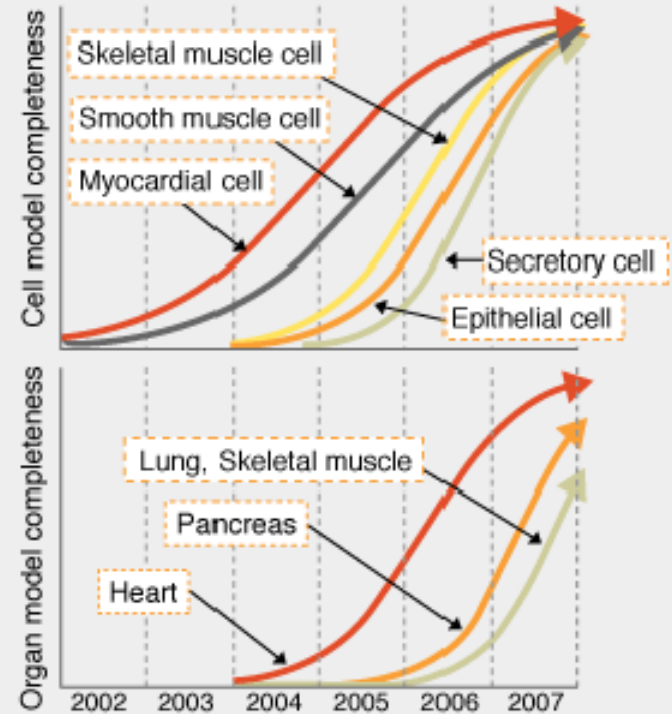


・効果的投薬・治療法の選択
・個人情報に基づく病態予測、
治療計画の作成
⇒ **テーラーメイド医療**

新規薬物の薬理実験情報



・薬効予測
⇒ **創薬の効率化・開発期間の大幅短縮**
⇒ **創薬産業の活性化**
・副作用予測
⇒ **薬害の回避**



The diagram illustrates the complex signaling pathways within a cardiac myocyte, integrating individual information (level of drugs, ions, and hormones in the blood) and gene information to provide tailored medical care (selection of effective dosage and therapy based on individual genetic information).

Individual information

- Level of drugs, ions and hormones in the blood
- Gene information

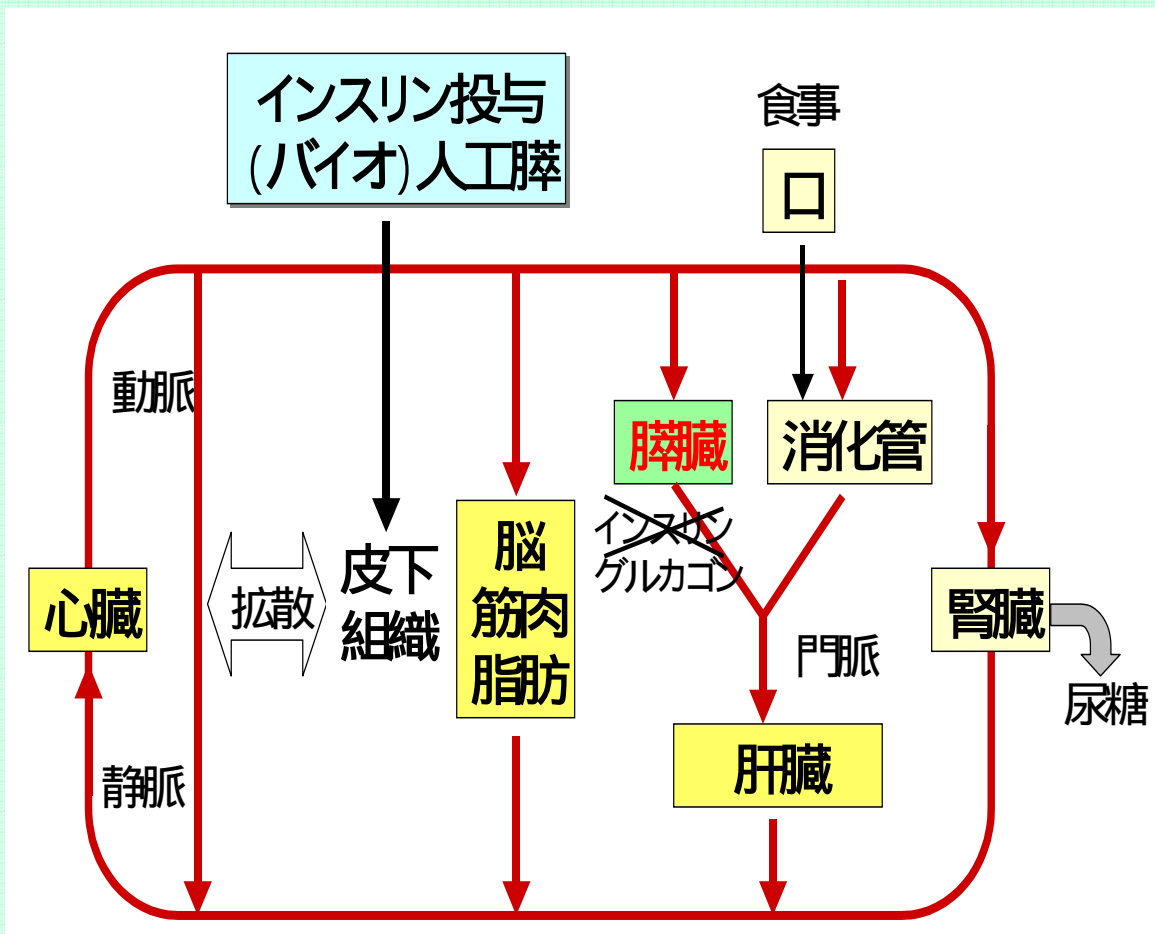
Tailor-made medical care

- Selection of effective dosage and therapy
- Medical care based on individual genetic information

Key components and pathways shown:

- Receptors:** Beta (coupled to Gs and Gi), Alpha (coupled to Gq), and DA.
- Ion Channels:** Ca_v1.2 (L-type), Ca_v1.3 (T-type), RyR (sarcoplasmic reticulum), and various Na and K channels.
- Signaling Pathways:**
 - Adenylate cyclase (AC) pathway:** AC converts ATP to cAMP, which activates PKA (active). PKA (active) phosphorylates TnI and Phospholamban, leading to increased Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum (SR) via RyR and Ca²⁺ influx through Ca_v1.2.
 - Phosphodiesterase (PDE) pathway:** PDE inhibits cAMP, leading to decreased PKA (active) and reduced Ca²⁺ release.
 - G-proteins (Gs, Gi, Gq) and effectors:** Gs activates AC; Gi inhibits AC; Gq activates PLC, which produces DAG and IP3. IP3 stimulates Ca²⁺ release from the SR.
 - PKC pathway:** PKC is activated by DAG and IP3, leading to increased Ca²⁺ influx through Ca_v1.2.
 - Mitochondrial pathway:** Mitochondria utilize Glucose (via Glycolysis pathway) and Pyruvic acid (via Citric acid cycle and Oxidative phosphorylation) to produce ATP.
- Drugs and Therapies:**
 - Beta agonist:** Stimulates Beta receptor.
 - Beta blocker:** Inhibits Beta receptor.
 - Calcium antagonist:** Inhibits Ca_v1.2 channel.
 - Sodium channel blocker:** Inhibits Na⁺ channels.
 - Digitalis:** Inhibits Na⁺/K⁺ ATPase.
 - ACE inhibitor:** Inhibits ACE.
 - Alpha blocker:** Inhibits Alpha receptor.
 - Alpha agonist:** Stimulates Alpha receptor.
 - Ca sensitizer:** Enhances Ca²⁺ release from the SR.
 - Phospholamban:** Inhibits the SR Ca²⁺ pump.
- Other components:** Sarcoplasmic reticulum (SR), Transverse tubule, Leak channel, and various ATPases (Na⁺/K⁺ ATPase, Ca²⁺ ATPase).

糖尿病の治療へのシミュレータの応用



病態・治療効果のシミュレーション
治療計画

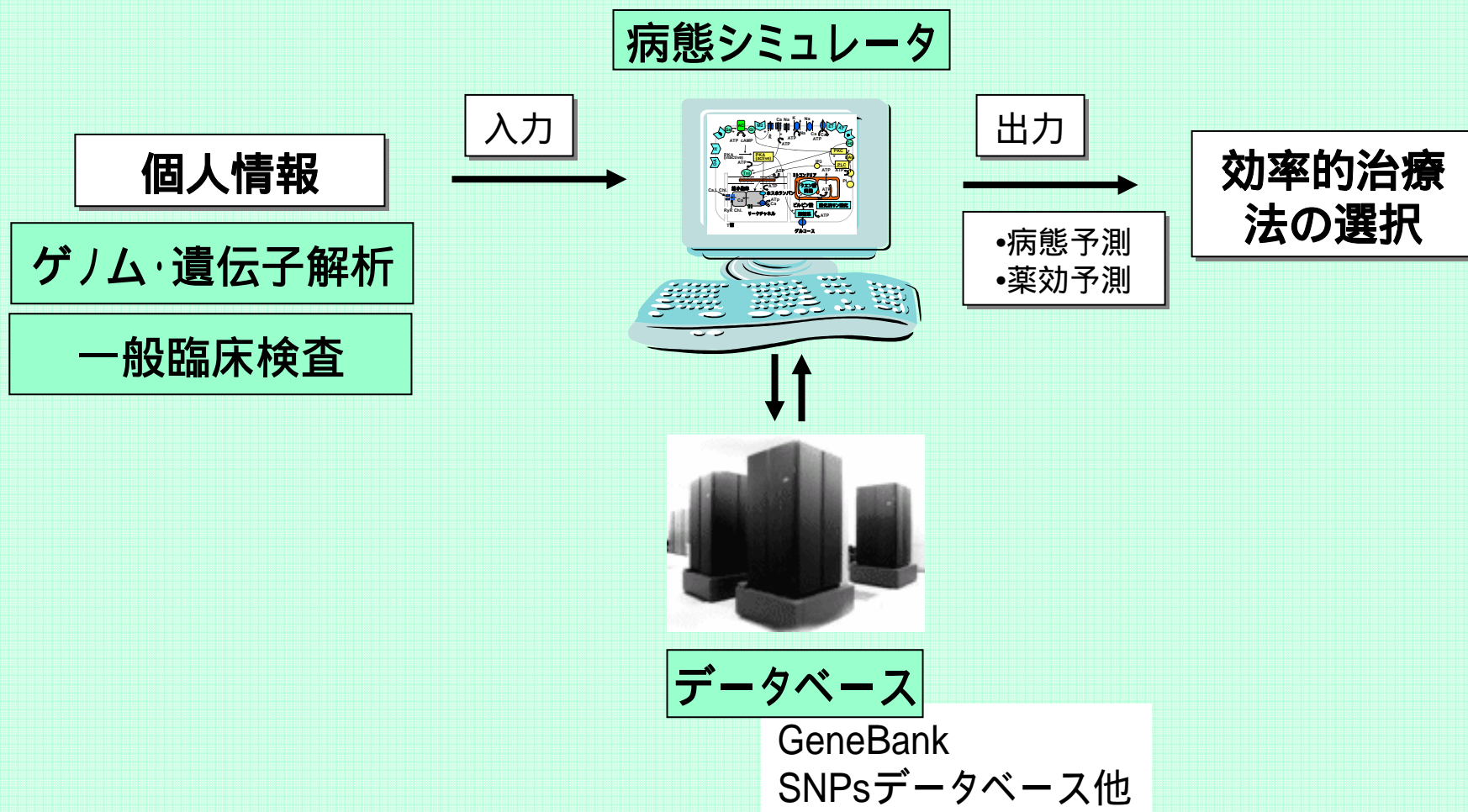
食事・インスリン投与による血糖変動のシミュレーション
患者教育

< 人工膵 >
 • 性能シミュレーション
 • シミュレータ組み込み型人工膵

< バイオ人工膵 >
 • 性能シミュレーション
 • 至適細胞設計

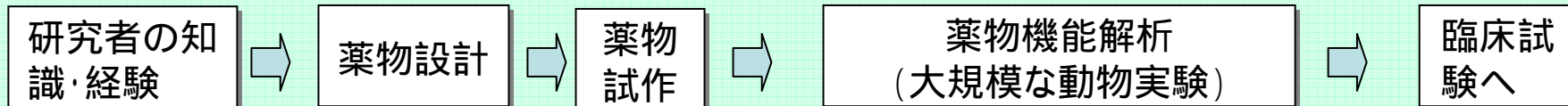
製品化

治療におけるシミュレータの位置づけ ： テーラメイド医療支援

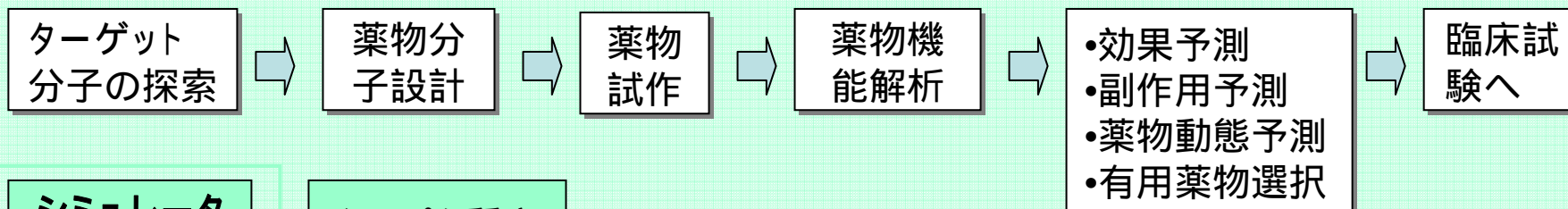


創薬におけるシミュレータの位置づけ ：創薬を効率化支援

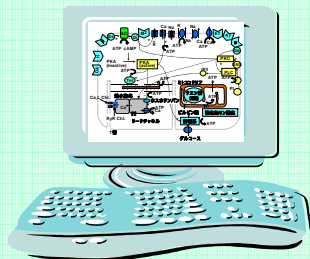
従来の方式



シュミレータ方式



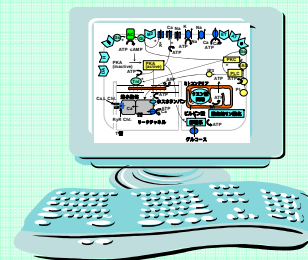
シュミレータ



データベース

タンパク質立
体構造解析

シュミレータ



データベース

Kyoto modelの現状

膜興奮

収縮

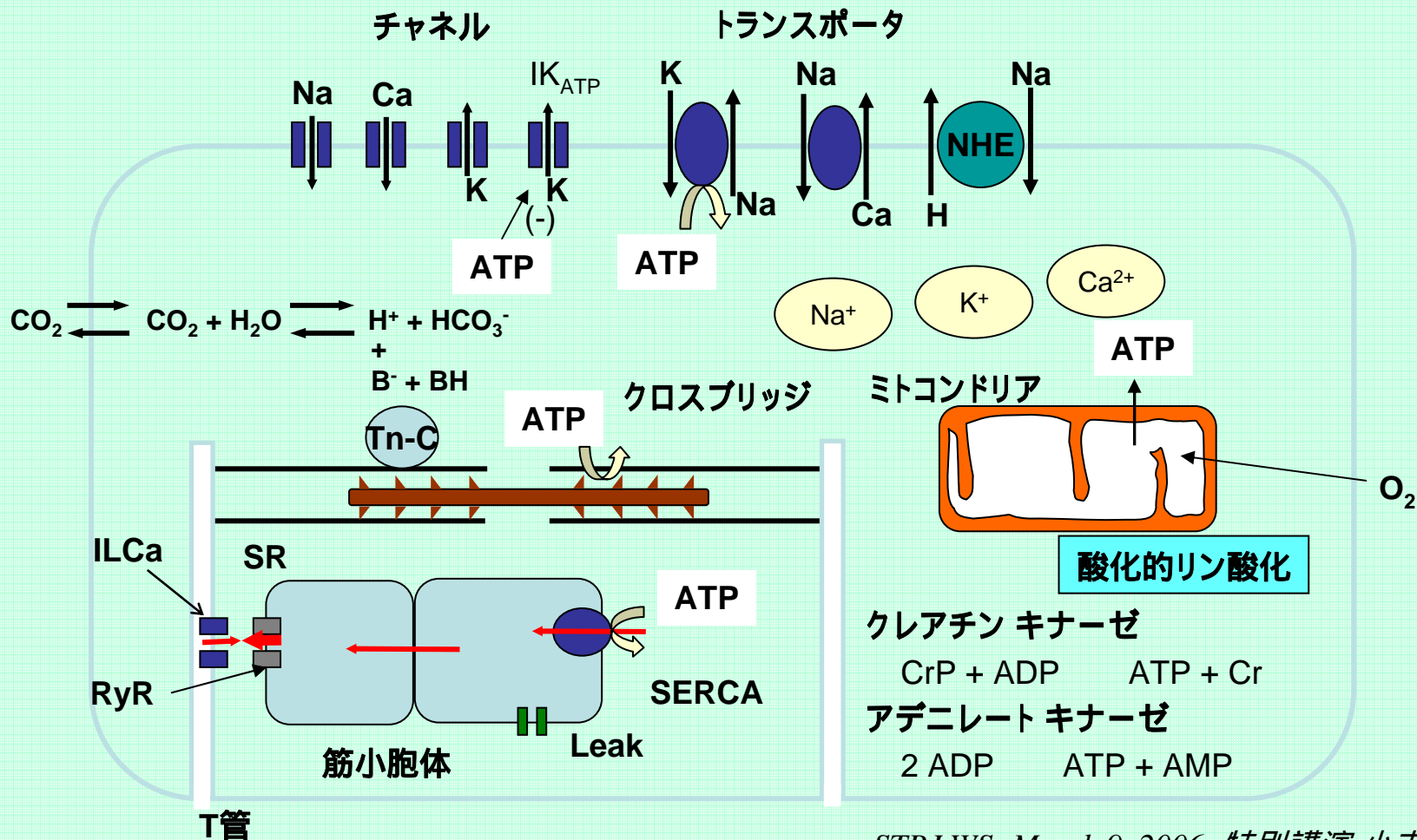
細胞内イオン動態

pH調節

細胞呼吸

ミトコンドリア

エネルギー代謝



細胞

数理モデル

ミクロ解剖

分子

細胞膜

膜受容体
イオンチャネル
膜輸送担体

ミトコンドリア

ATP合成酵素
電子伝達系
クエン酸回路

細胞骨格

アクチンミオシン
マイクロチューブ

小胞体

滑面小胞体
粗面小胞体

細胞核

細胞核膜
遺伝子発現

実験式の集合

シグナル伝達

生体電気シグナル

吸収、分泌
細胞内ホメオスタシス

ATP合成速度、
細胞呼吸

筋収縮

細胞内分子移動

Ca制御

代謝

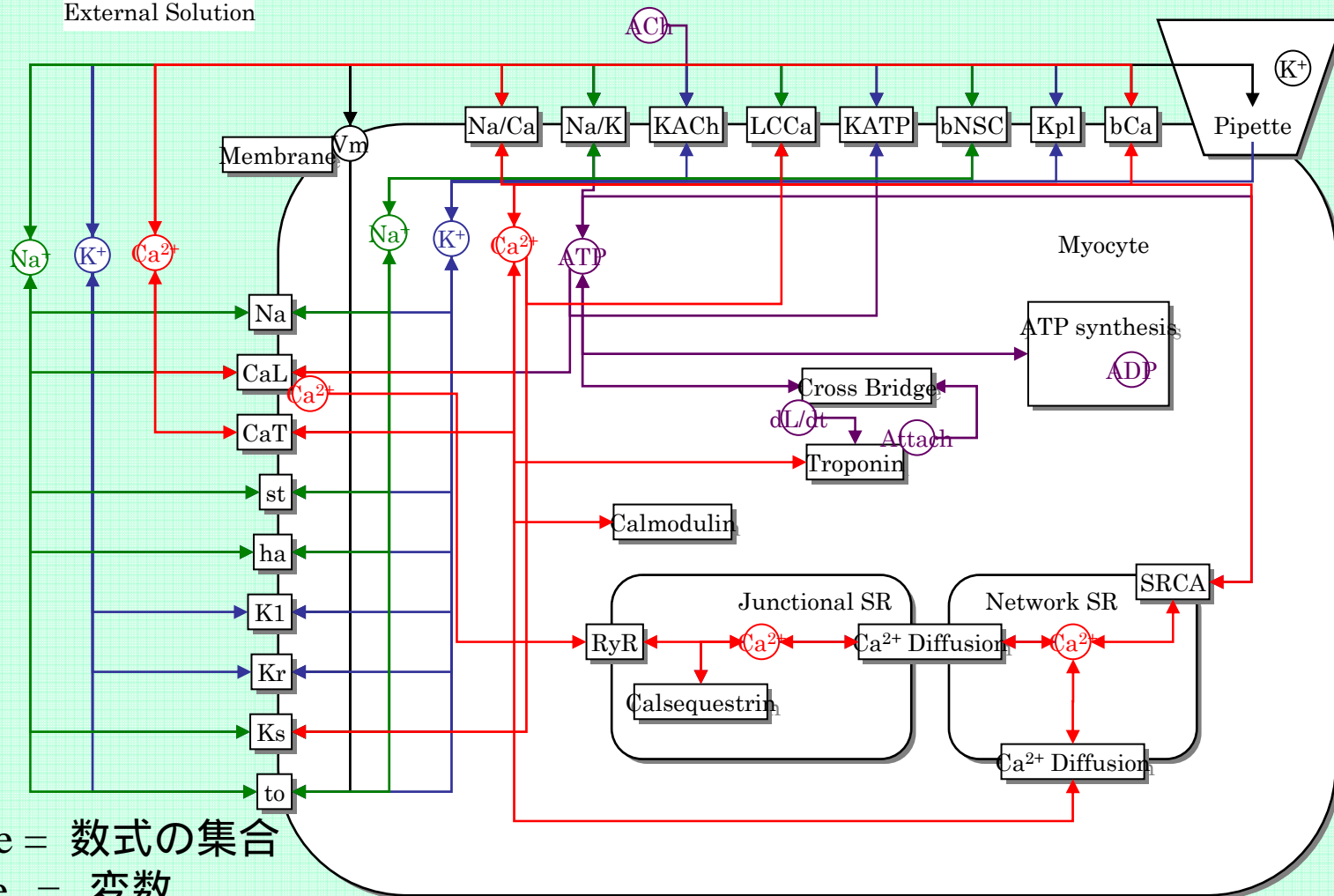
シグナルトランスダクション

発現制御ダイナミクス

モデルに統合 連立微分方程式

生体機能は Node と Edge で表現できる

External Solution



Node = 数式の集合

Edge = 変数

心筋細胞容積調節のモデル化 Terashima et al., 2006 *in press*.

- ミトコンドリアNADH産生の Ca^{2+} 依存性のモデル化 Matsuoka et al. *JJP* 54(6) 517-22, 2004.
- 心室筋細胞における興奮収縮-ATP産生連関のモデル Matsuoka et al., *PBMB* 85(2-3) 279-99, 2004.
- ペースメーカー細胞におけるリズム生成のモデル化 Sarai et al., *JJP* 53(2) 125-34, 2003.
- 心室筋細胞における興奮収縮連関のモデル化 Matsuoka et al., *JJP* 53(2) 105-23, 2003.

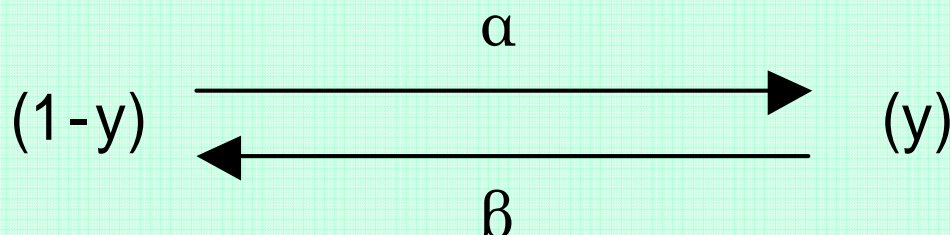
基本となる 3 微分方程式

1. 膜電位 E と膜電流 I_{total} の関係。

C_m : 膜容量

$$I_{total} = -C_m \cdot \frac{dE}{dt}$$

2. 分子状態遷移速度



$$\frac{dy}{dt} = \alpha(1-y) - \beta y.$$

$$g = g_{\infty} - (g_{\infty} - g)e^{-t/\tau}$$

$$\tau = \frac{1}{\alpha + \beta}, g_{\infty} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

3. イオン濃度 $[c]$ 変化。

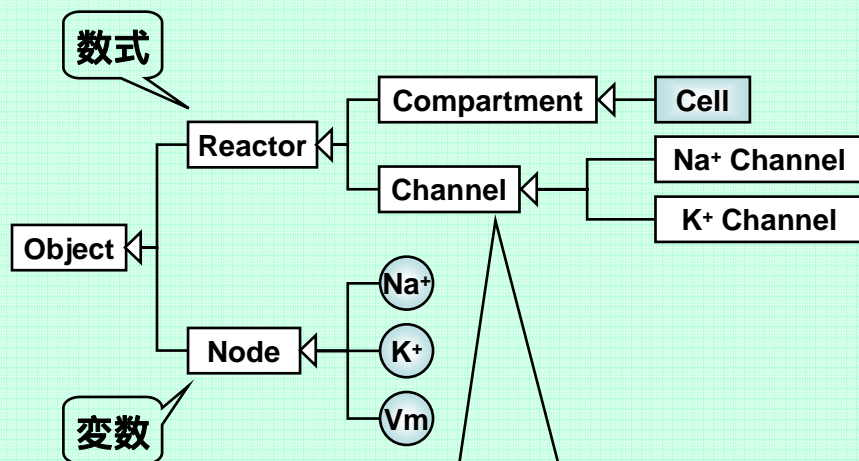
z : 電荷, F : Faraday 定数, V : 細胞容積

$$\frac{d[C]}{dt} = \frac{I_{c,total}}{z \cdot F \cdot V}$$

以上の連立微分方程式の数値解法に Runge-Kutta 法を用いた。

simBio

生物学的知識に沿って
機能要素の数理モデルを作成

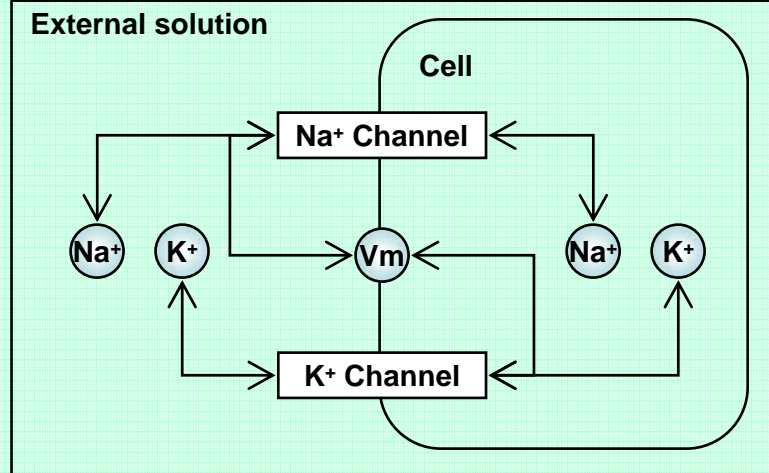


$$P_{open} = f(V_m) \cdot f([ligand])$$

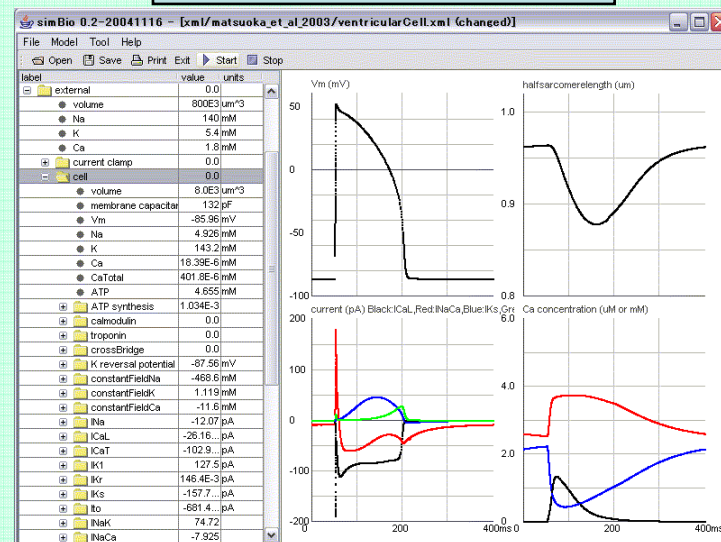
$$I = \gamma \cdot (V_m - V_X) \cdot P_{open}$$

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{I}{C_m}$$

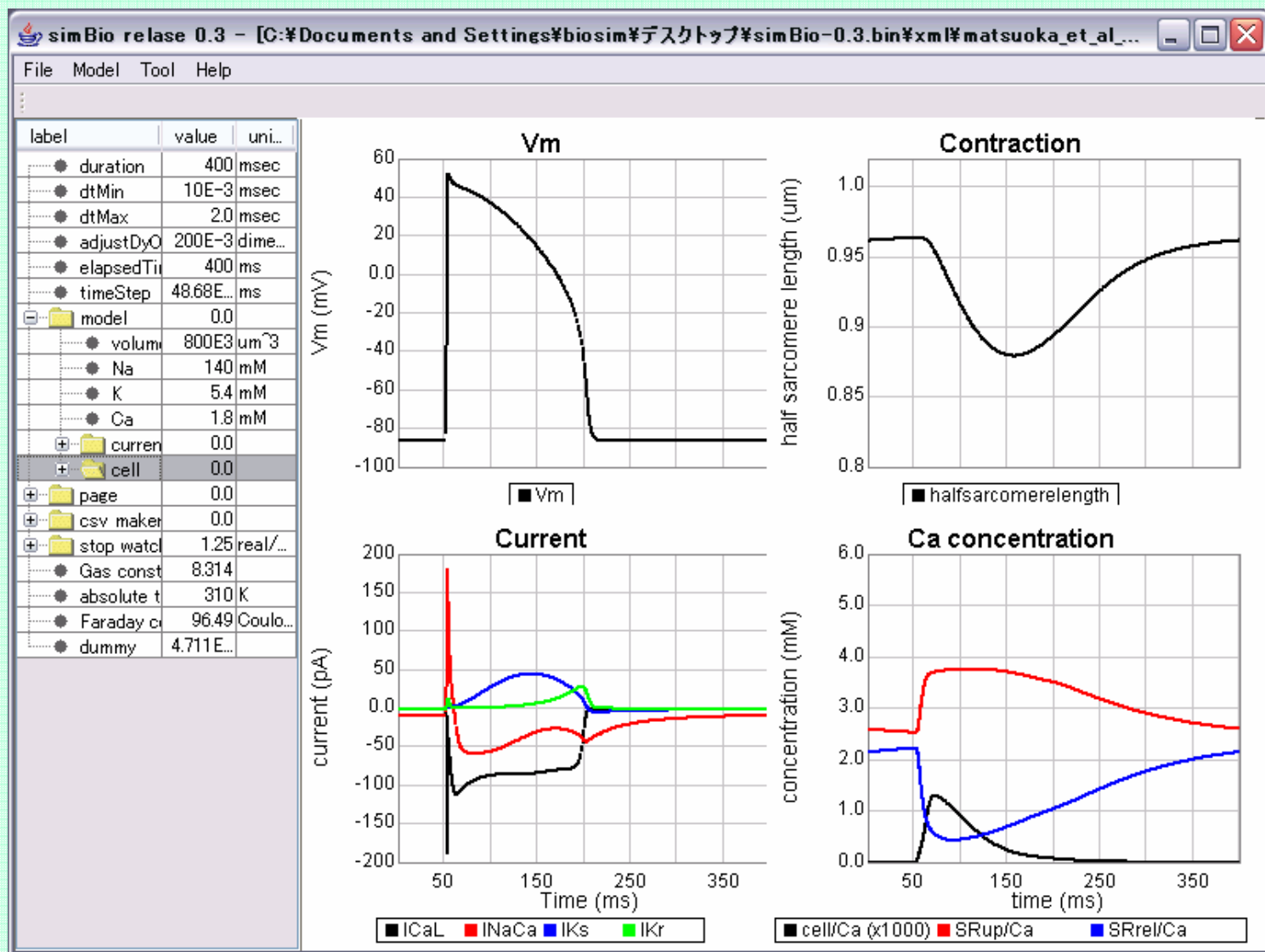
機能要素を接続



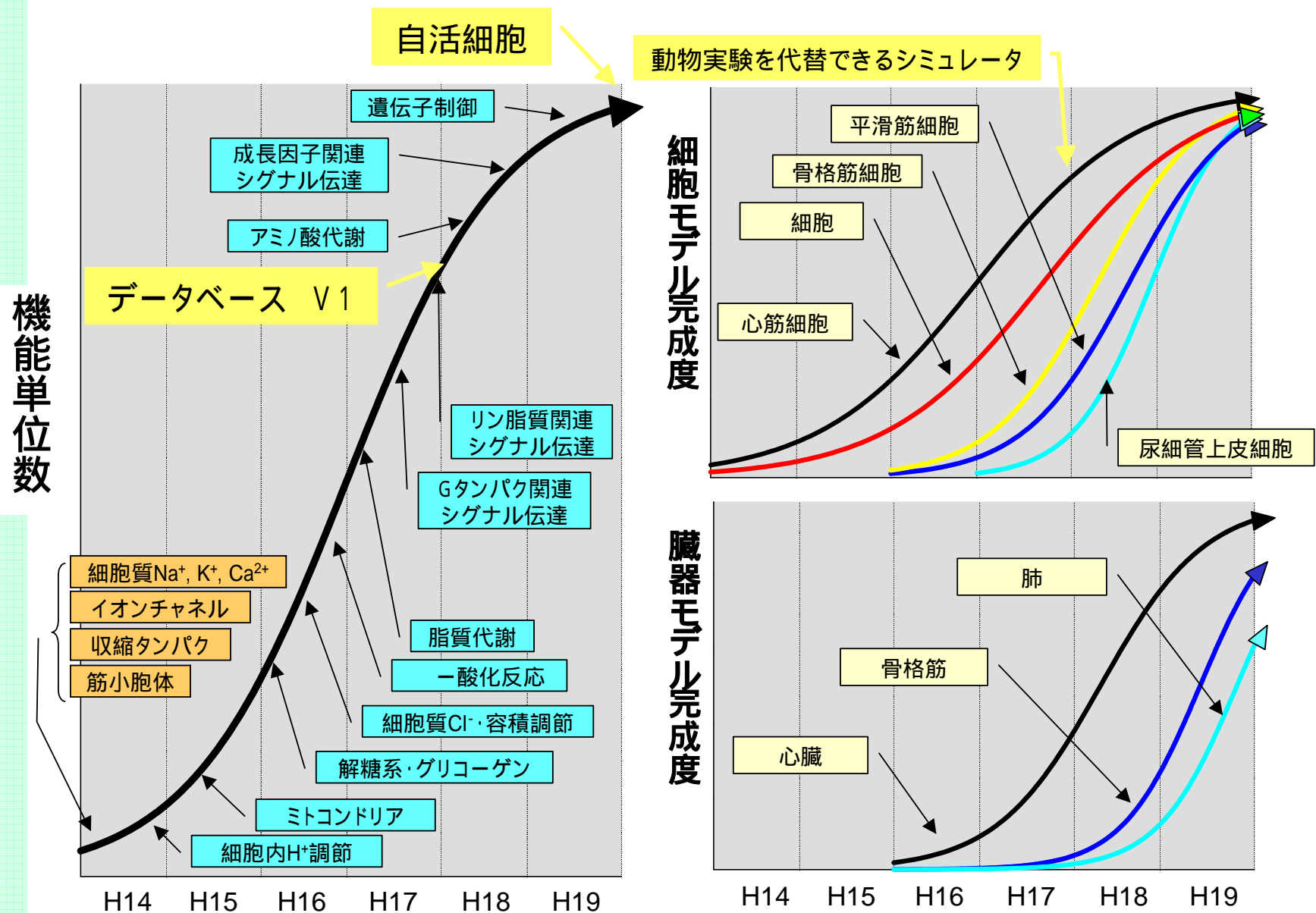
シミュレーションを実行



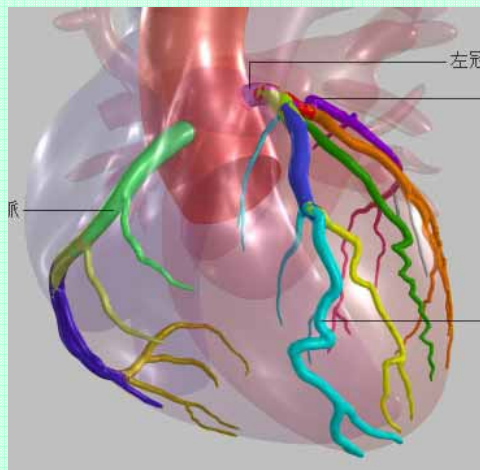
シミュレーション画面 (<http://www.sim-bio.org/>にて公開中)



研究計画： タイムスケジュール



Simulation of Myocardial infarction : anoxia

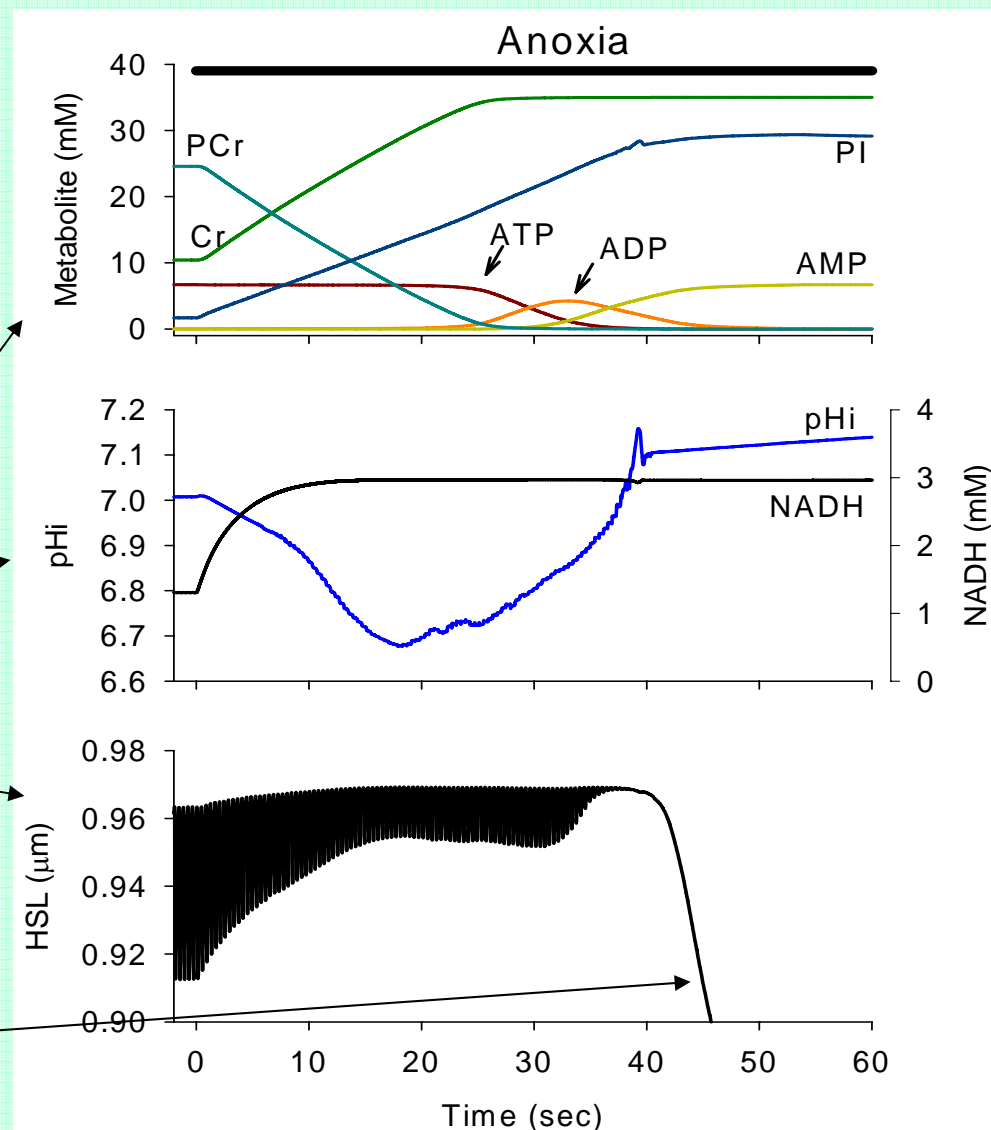


<循環器病センターHPより>

Metabolic disorder

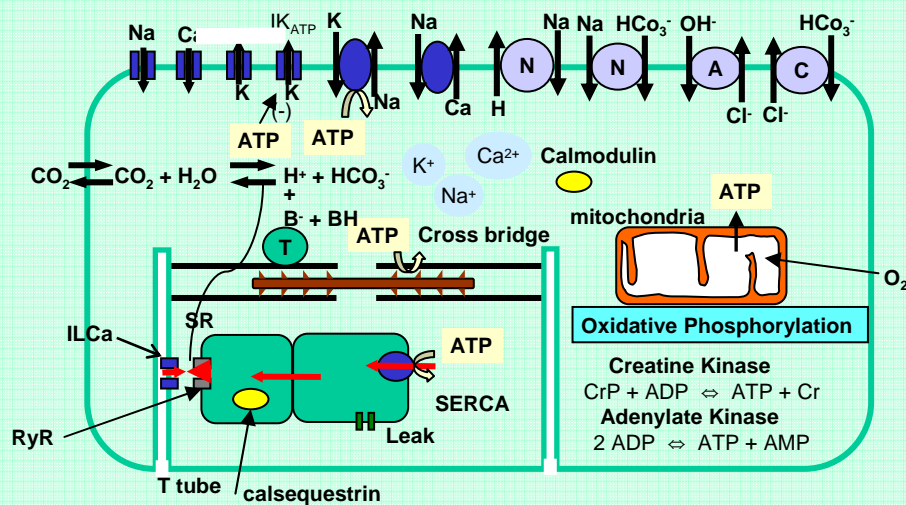
Cell contraction

apoptosis



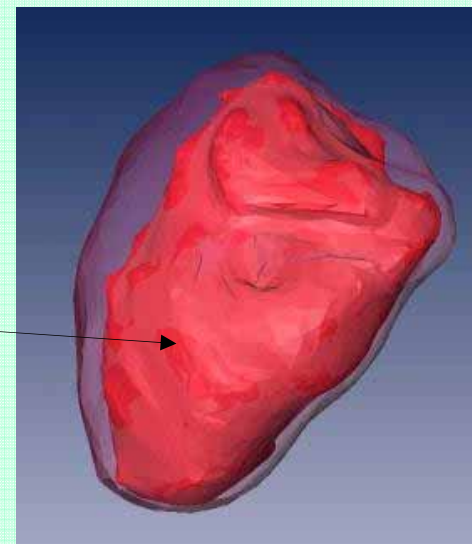


< A myocyte of a guinea pig >
length : 100μm, width : 20μm, thickness : 7μm



Kyoto model structure (CM16)

bio simulator

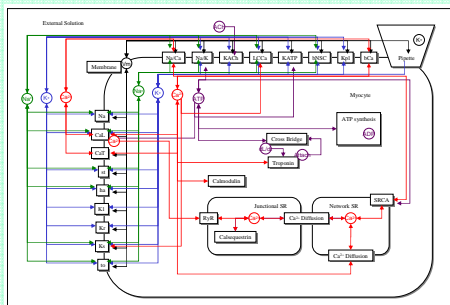


FEM model

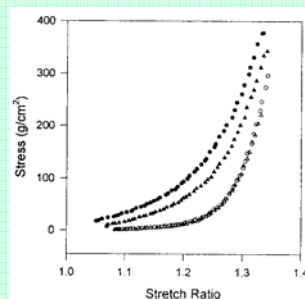
myocyte \leftrightarrow element
one to one correspondence

Reproducing the vital phenomena on computer, and
simulating their functions for various stimuli.

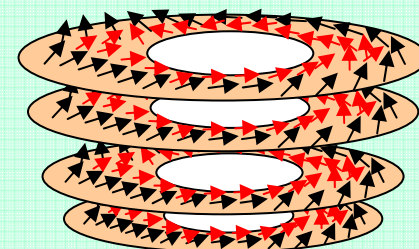
Structure of the LV Wall Motion Model



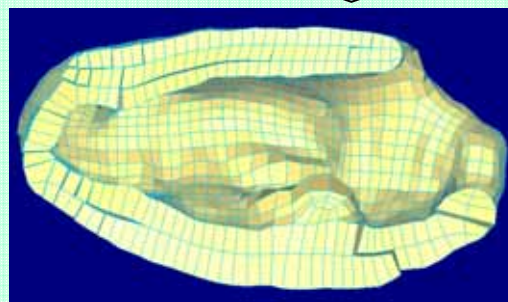
Cell model



Tissue mechanical property model

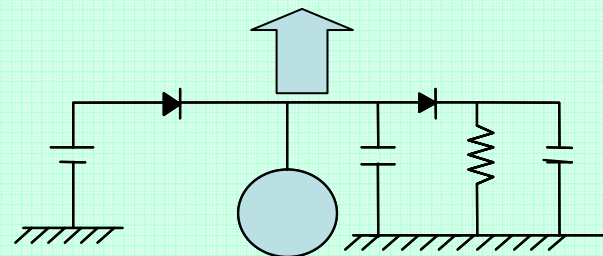
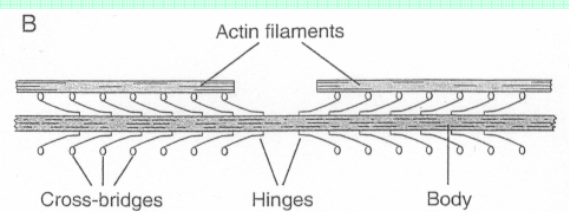


Cell orientation model

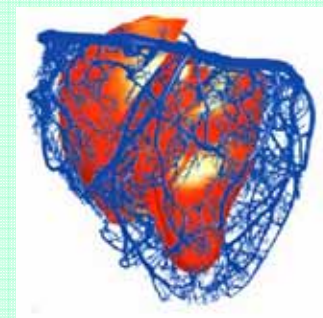


LV contraction model

Contraction model



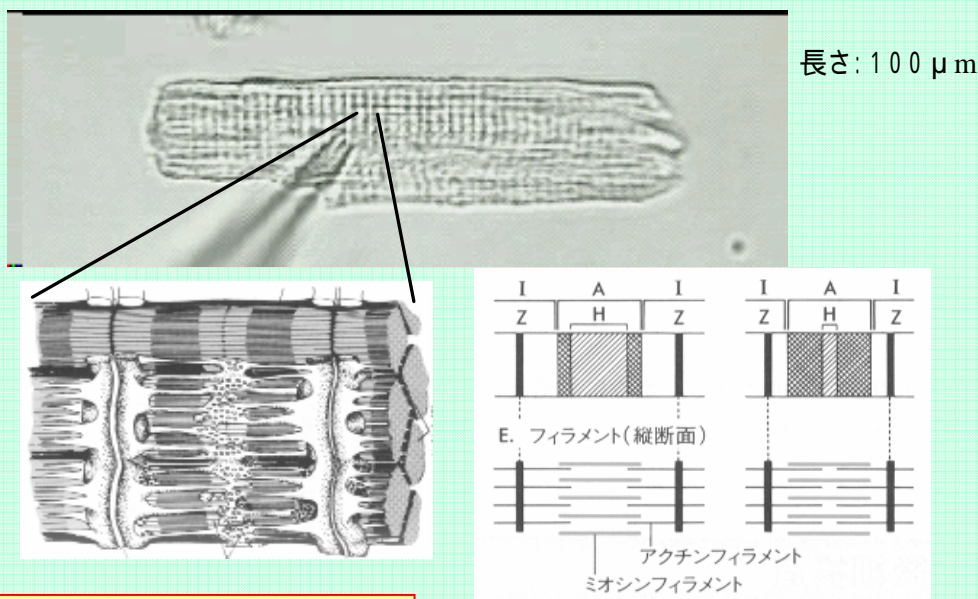
Whole body blood circulation model



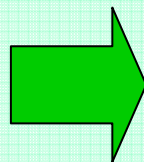
Coronary artery model

シミュレータ実現のための計測項目 (テラーメード医療実現のために)

- 膜興奮・収縮・細胞内イオン動態・pH調節・細胞呼吸・エネルギー代謝等の計測 ← パッチクランプ法
- 細胞収縮機能の計測 ← 材料試験



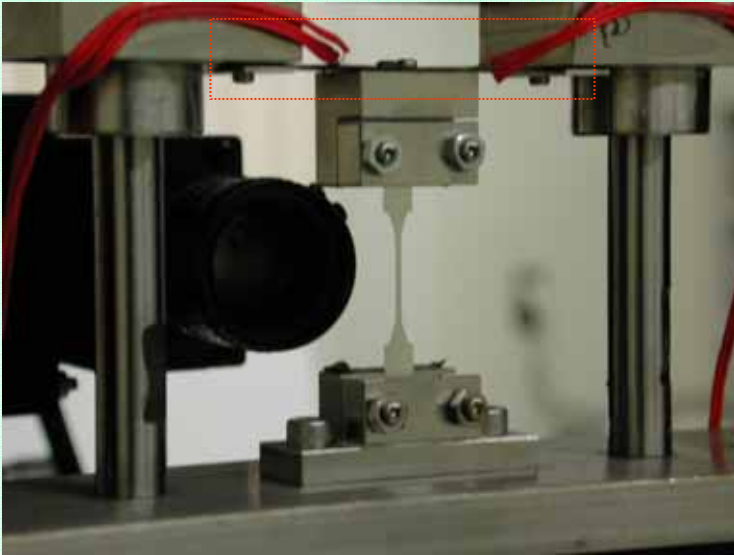
？ 単離細胞による計測
結果は組織・臓器レ
ベルに応用できるか



- 単離細胞
- 組織 ← 細胞間伝達
- 臓器レベル

通常材料の荷重測定機構と試験片

荷重の直接測定

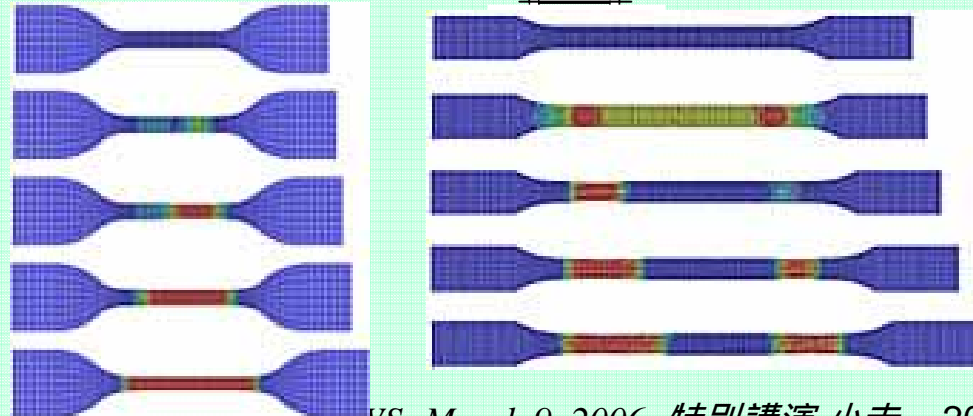
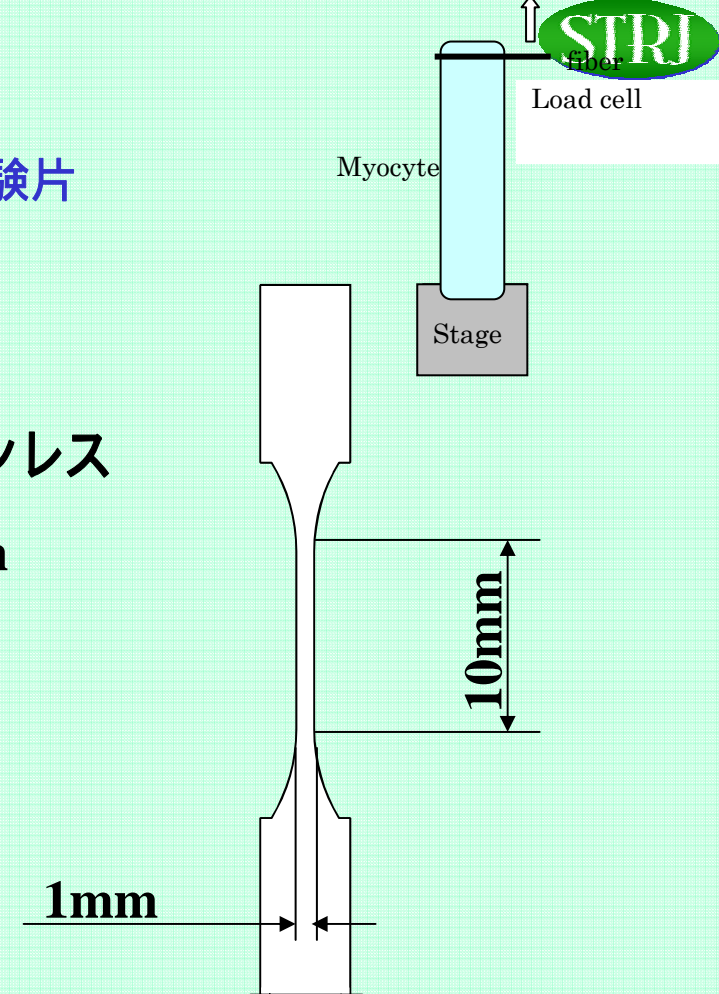


梁についたひずみゲージにより
荷重を直接測定

試験片形状

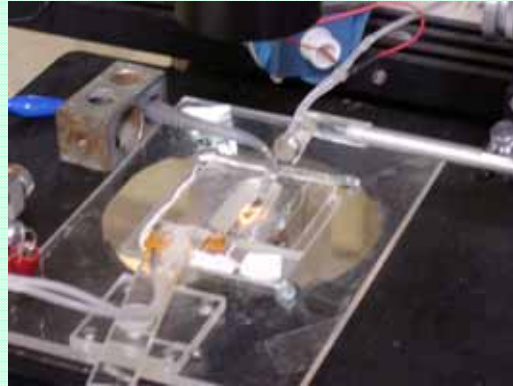
材質: ステンレス

厚さ: 10 μ m

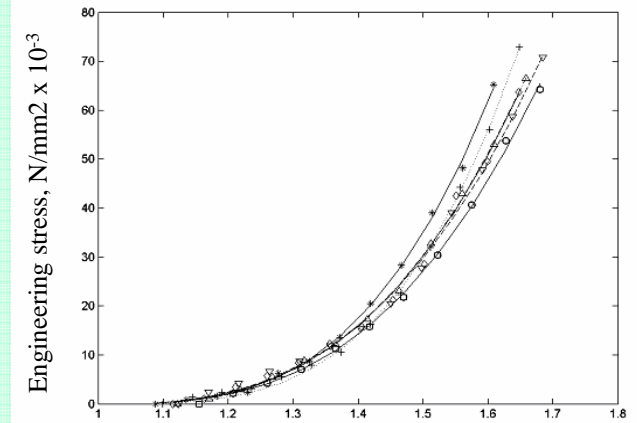


Conventional method

Uniaxial tension test

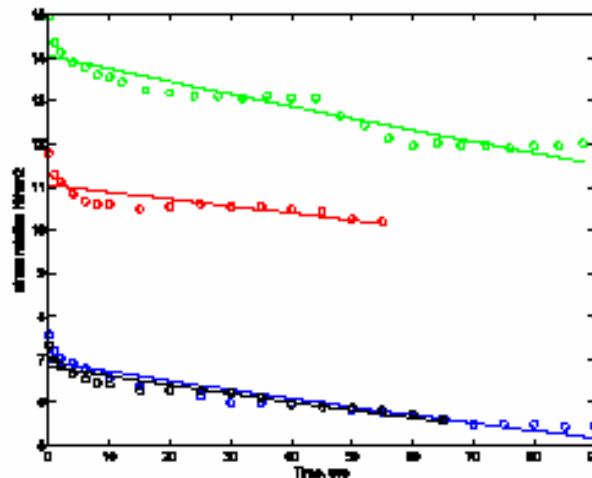


Experimental System



Stretch ratio, λ

Experimental tension test for 7 samples of left ventricle guinea pig



Relaxation test for samples

Table.1 Material Properties of left ventricle guinea pig.

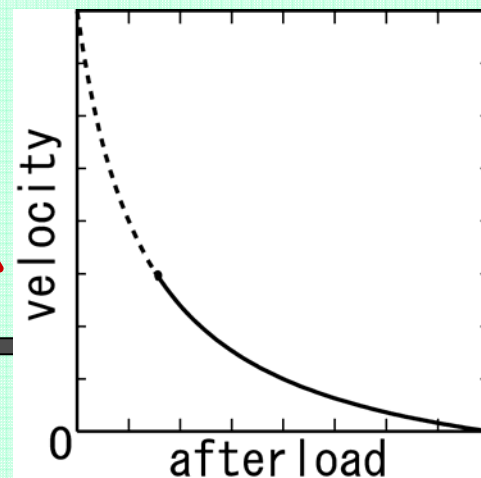
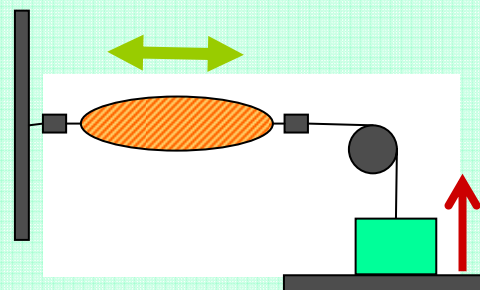
Sample No.	Elastic modulus E (N/mm ²)	Viscosity (N/mm ² .S)	Shear modulus G (N/mm ²)
1	0.0913	16.5826	0.0306
2	0.1080	16.4096	0.0362
3	0.1700	22.8159	0.0570
4	0.1049	16.0538	0.0352
5	0.0743	16.1494	0.0249
6	0.1577	16.2005	0.0529
7	0.1585	16.6015	0.0532

Isotonic and Isometric Contraction

- Isotonic contraction

force-velocity relationship

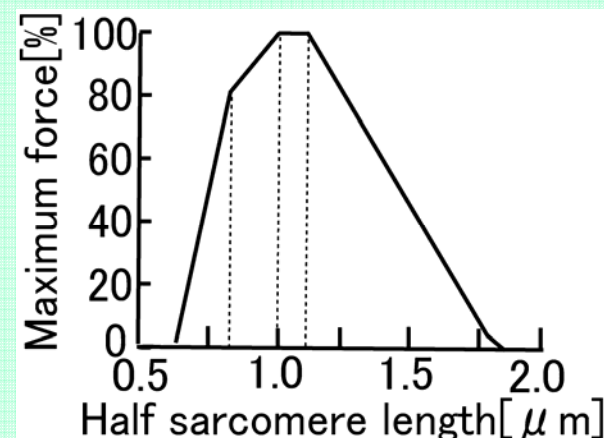
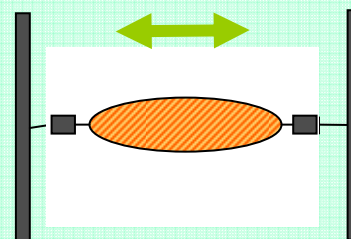
- Relationship between afterload and maximum contraction velocity.
- Hill equation
 $(\text{force}) \times (\text{velocity}) = \text{const.}$



- Isometric contraction

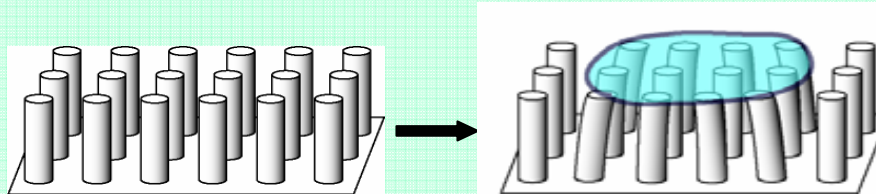
length-force relationship

- Relationship between cell length (half sarcomere length) and maximum force.



Measurement of anisotropic mechanical properties

Device with array of micro posts, made of PDMS (Polydimethylsiloxane)



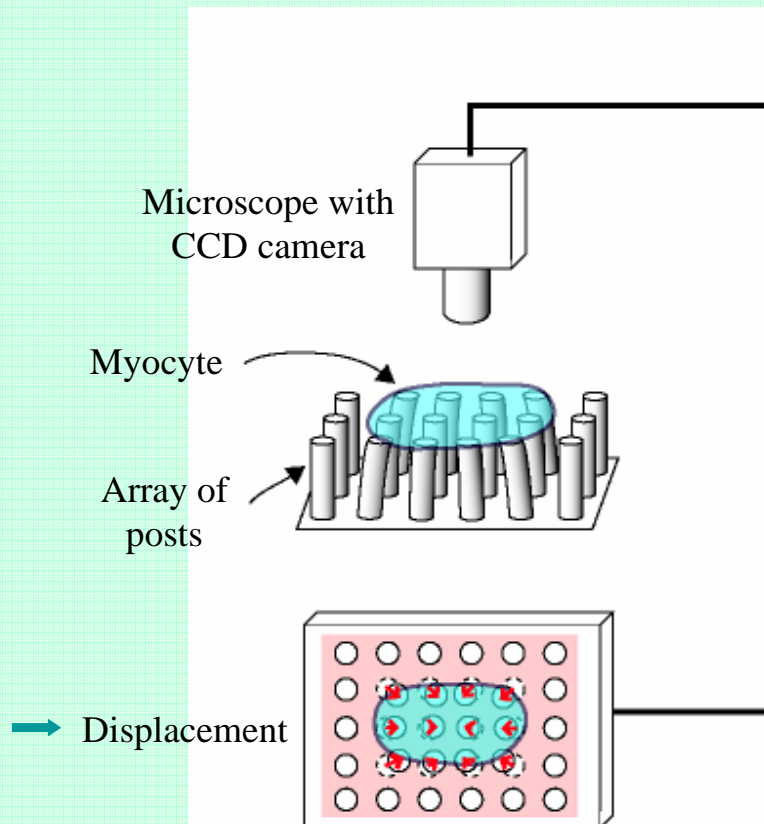
- To measure 2D mechanical properties of a single myocyte.
- Local stress-strain curves and the global viscoelastic strain energy function, as a Prony series expression, and its derivatives with strains (constitutive equations) can be obtained.

$$\psi = \psi^{\infty} + \sum_{n=1}^N \delta^n \psi^0 \exp(-t/\lambda^n)$$

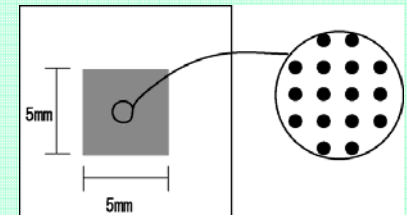
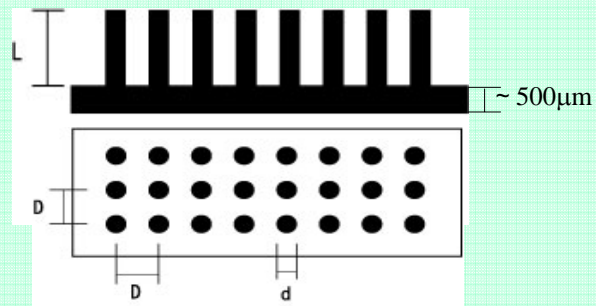
Advantage

- ✓ Anisotropic distribution of mechanical properties are considered.
- ✓ Myocyte interaction with the underlying substrate is reduced rather than previous research.
- ✓ No need to manipulate a myocyte.

Measuring system

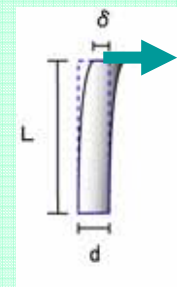


Capturing through CCD camera and image processing by using computer



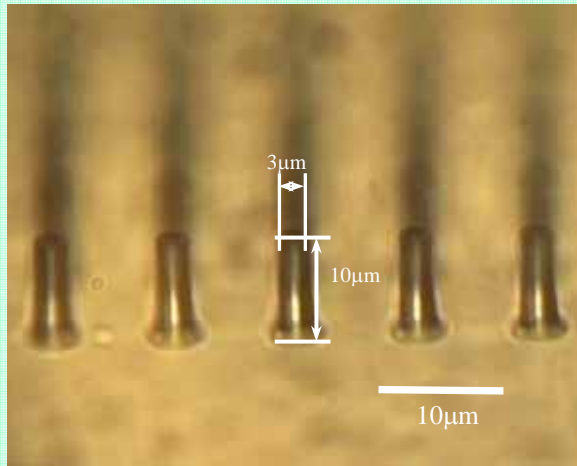
Device layout and dimensions

$L=10\mu\text{m}$, $d=3\mu\text{m}$ $D=10\mu\text{m}$

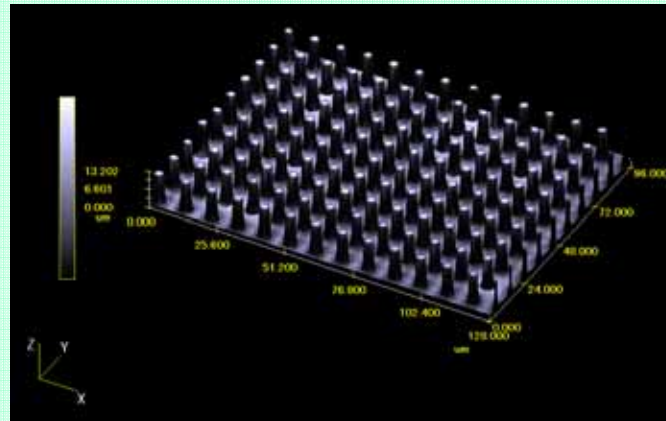


Myocyte's deformation and contraction could be tracked as a function of the posts' deflections.

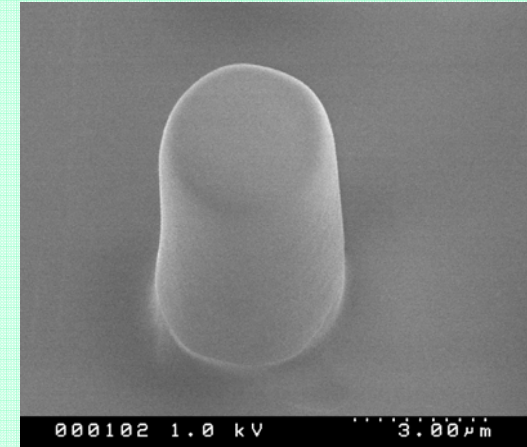
3D views of manufactured posts



Optical microscope image



Confocal laser microscope image



SEM image

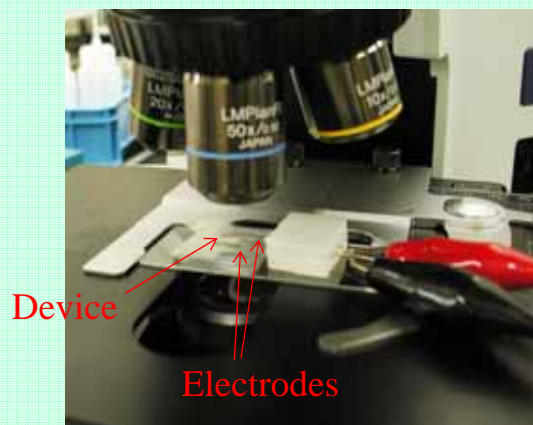
Dimensions of manufactured posts

	Ave.	SD
Diameter (μm)	2.794	0.105
Height(μm)	10.147	0.027

Experimental method

Procedures

- (1) Coating Fibronectin (a kind of Extra Cellular Matrix) on the device and drying
- (2) Dropping the Tyrode's solution and installing myocytes
- (3) Applying voltage like rectangular waves (1V ~ 100V)
- (4) Observation of the motion of the posts using computer connected with CCD



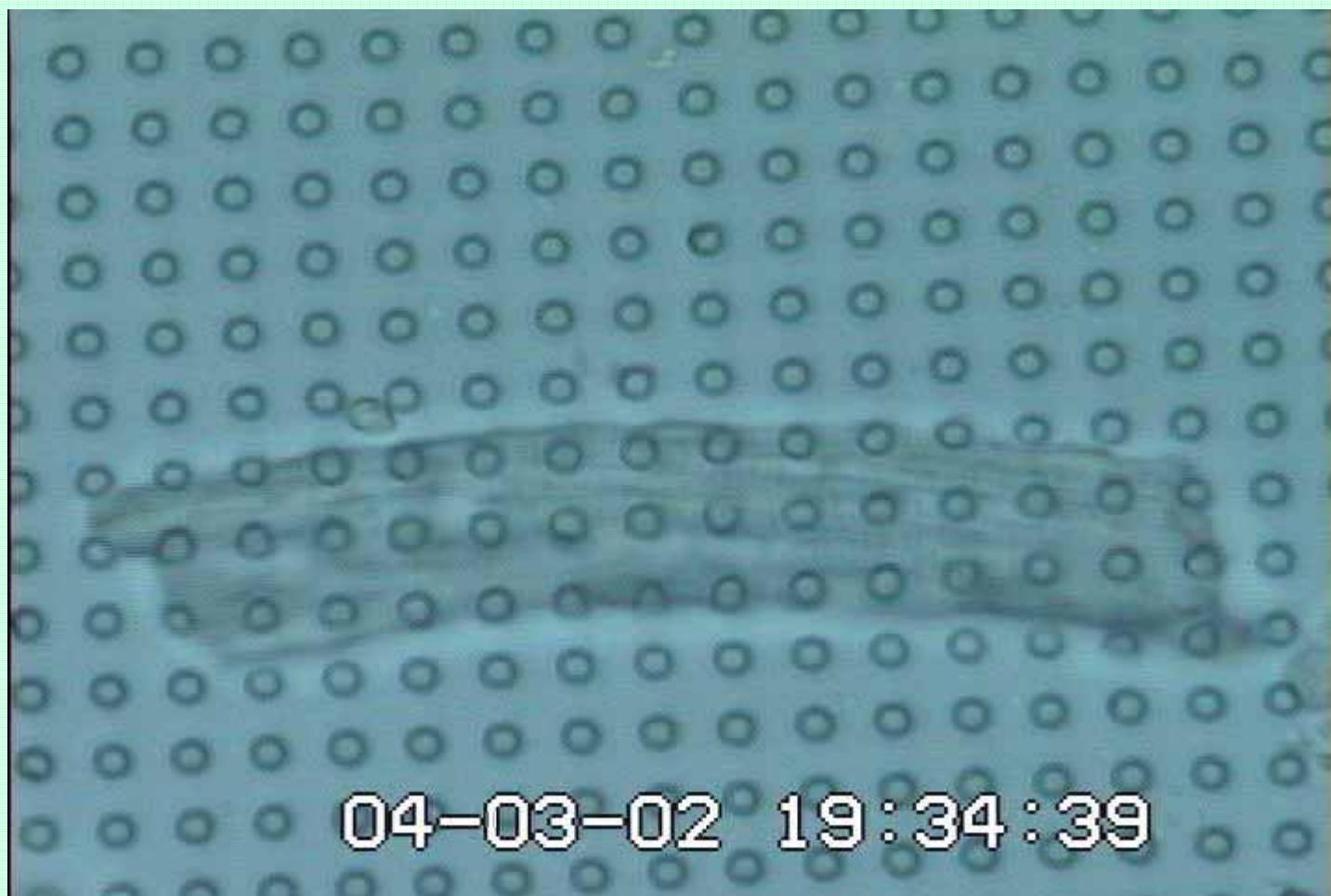
System for applying a voltage



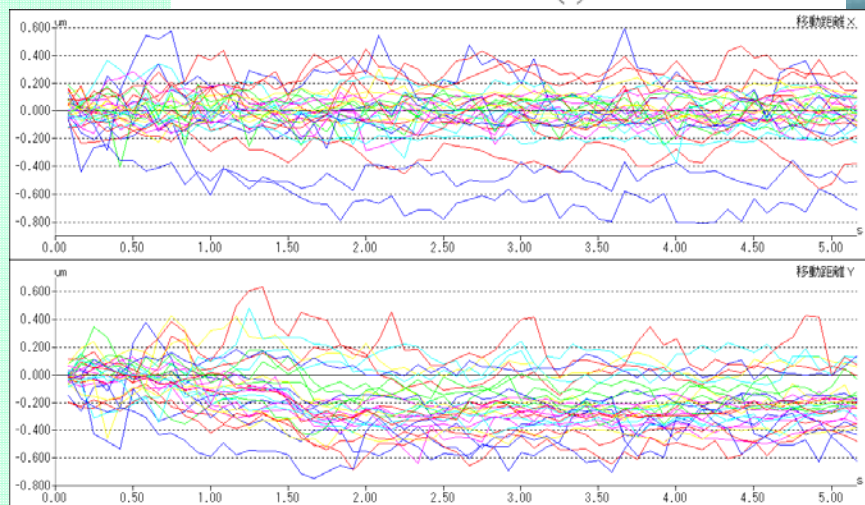
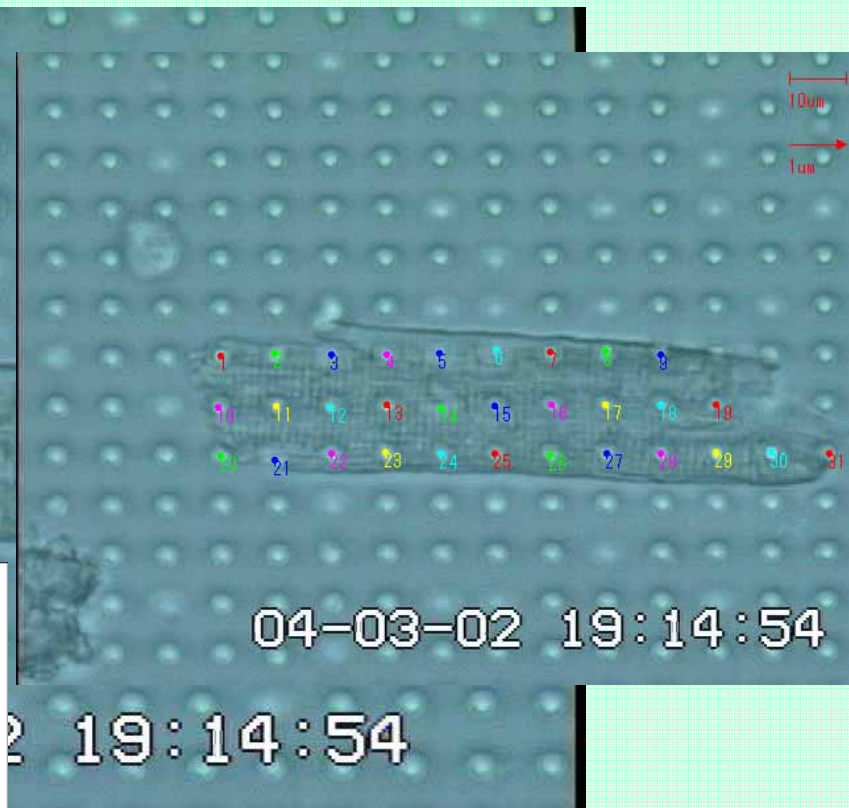
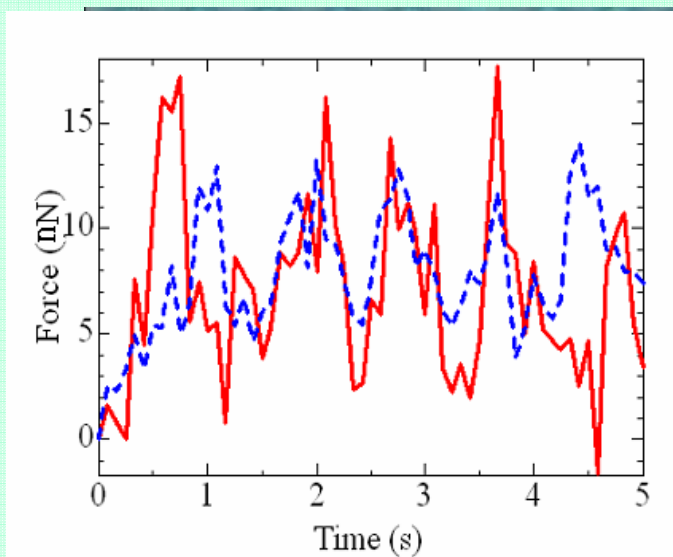
Computer for image processing

Tyrode's Solution

	Conc.(mM)
NaCl	140.00
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.33
KCl	5.40
CaCl_2	1.80
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.45
HEPES	5.00
glucose	5.50



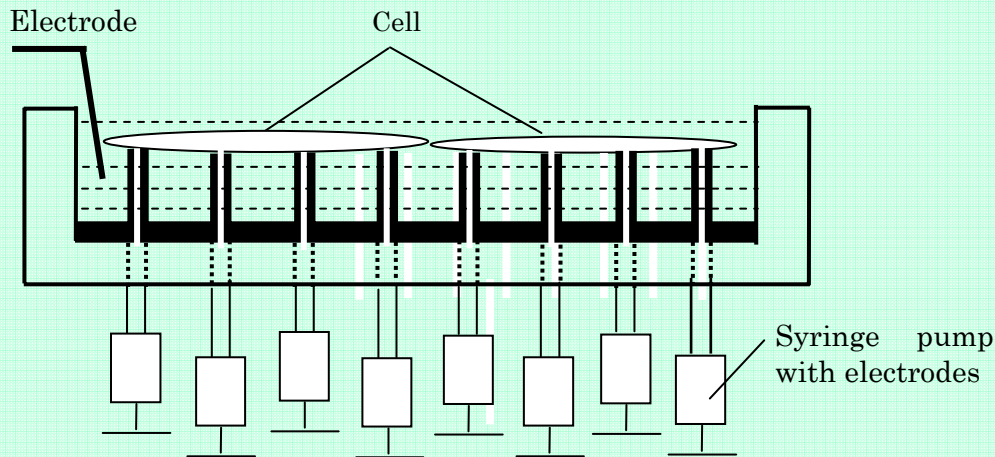
Experimental Results



Concept of new device

(Measurement of mechanical properties + patch clamp)

To measure the action potential simultaneously with cell deformation



Providing negative pressure



Adhesion

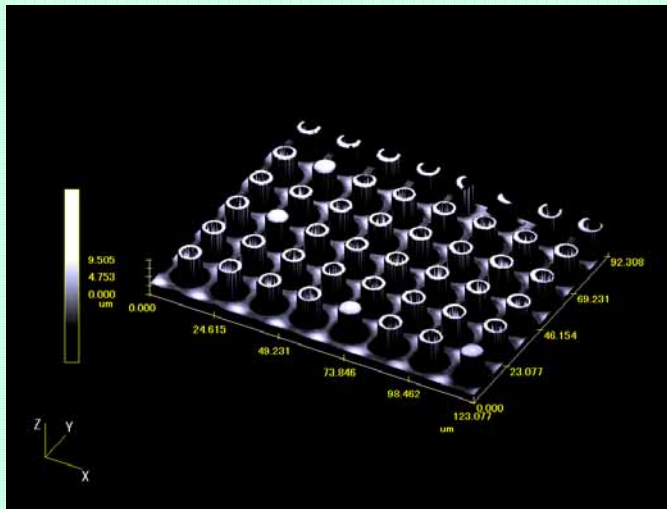


Giga seal

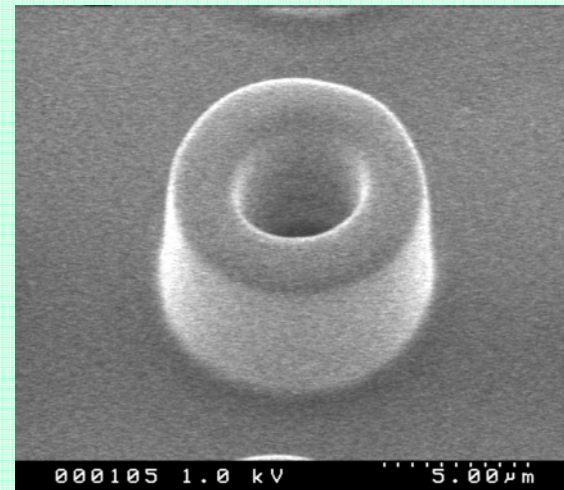
Advantage

- ✓ Ability to observe the relationship between myocytes connection (series or parallel) with ionic and kinetic reactions
- ✓ Ability to observe cell ion current and action potential.

3D views of fabricated micro posts with holes

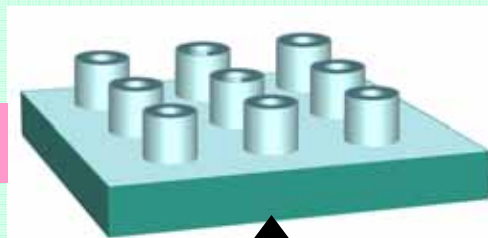


Confocal laser microscope image

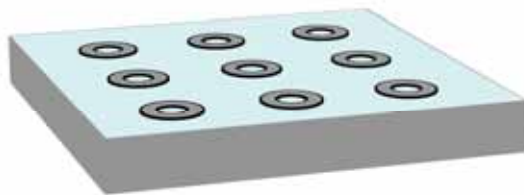


SEM image

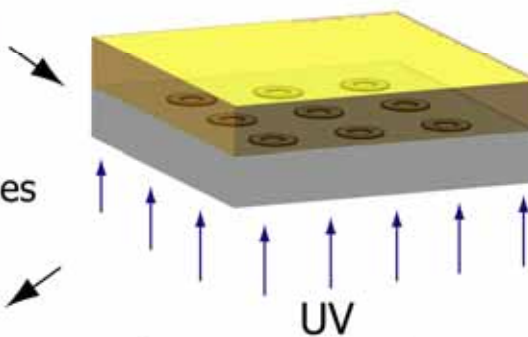
Next Step



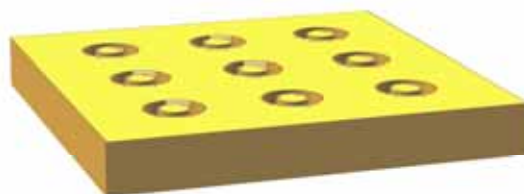
i) Al pattering on glass substrate



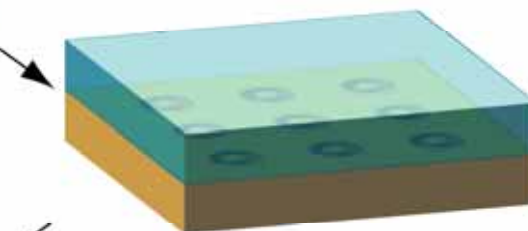
ii) SU-8 was spincoated and exposed from the back side



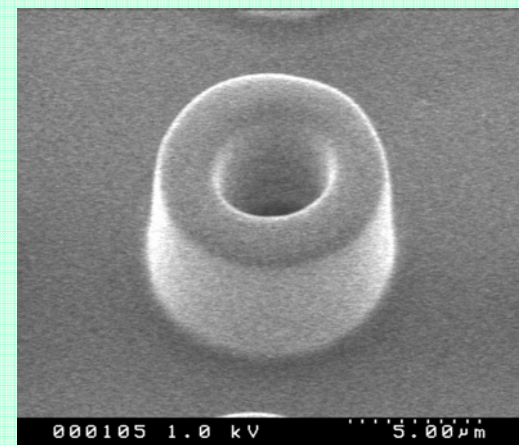
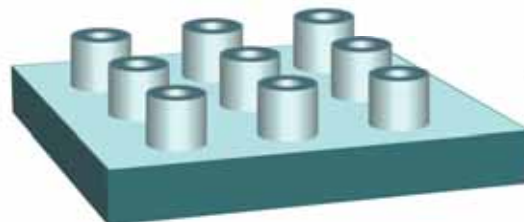
iii) A master of micro posts with holes was fabricated after development

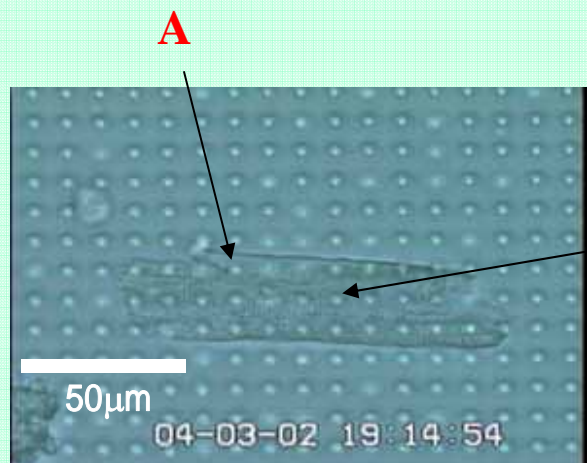
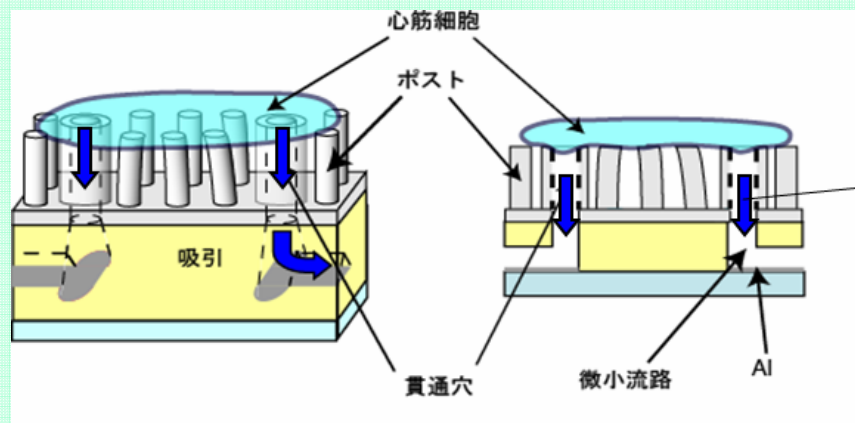


iv) Molding PDMS into the master

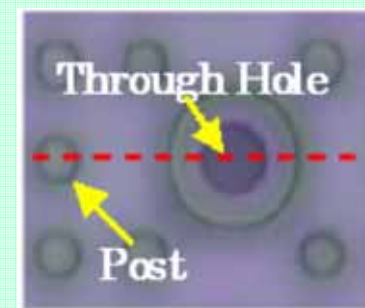
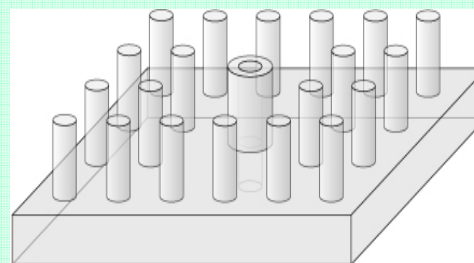
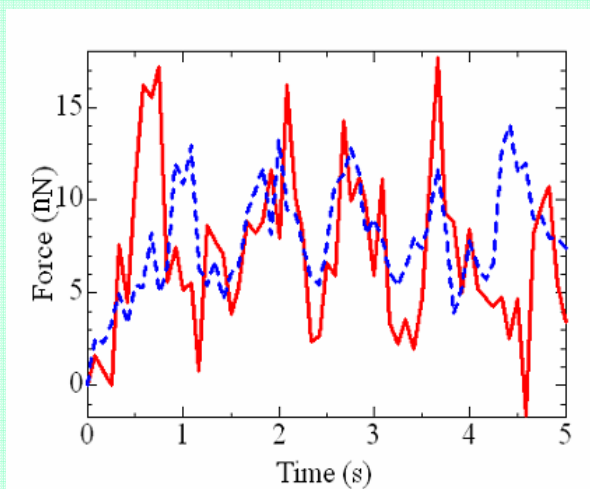


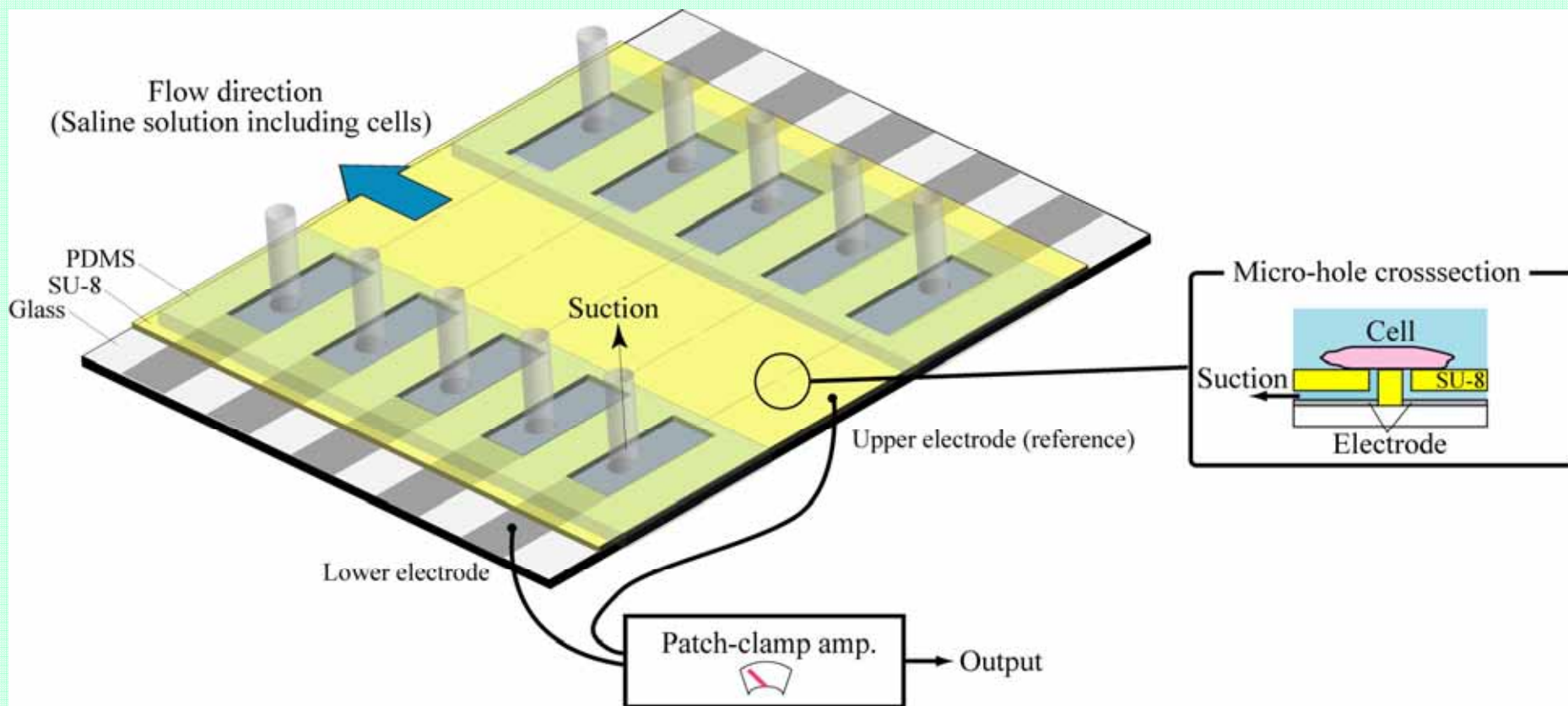
v) Micro posts with holes were fabricated after PDMS release

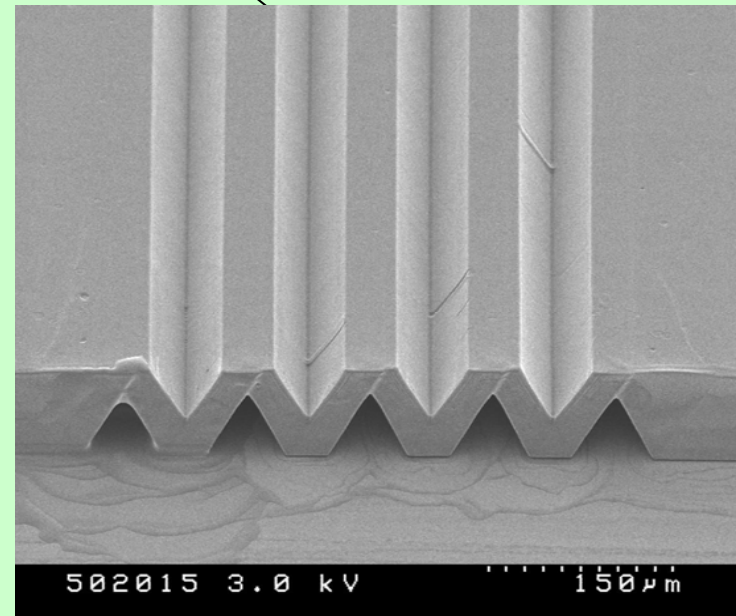
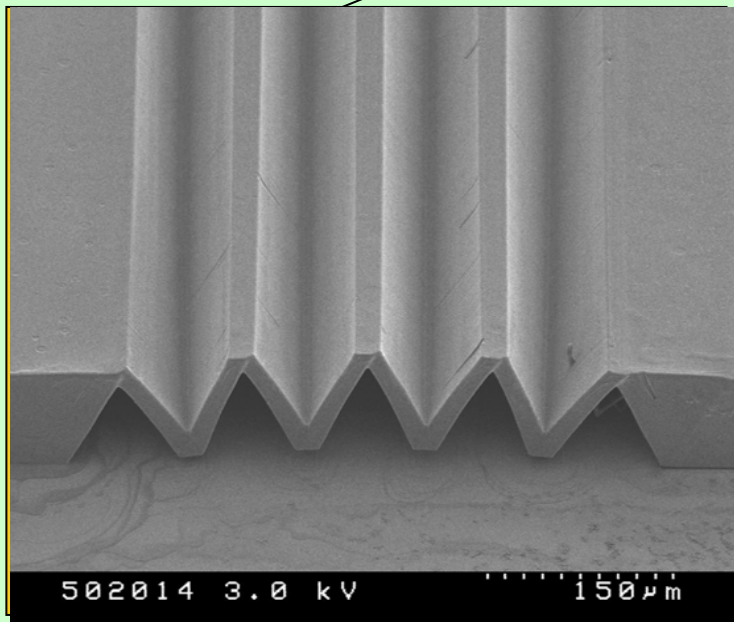
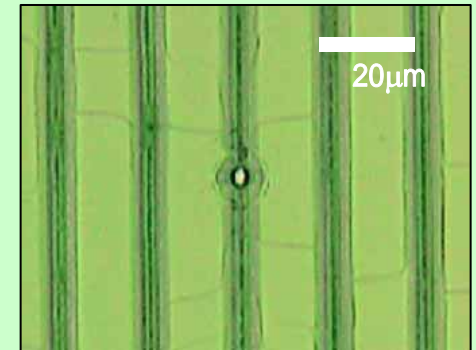
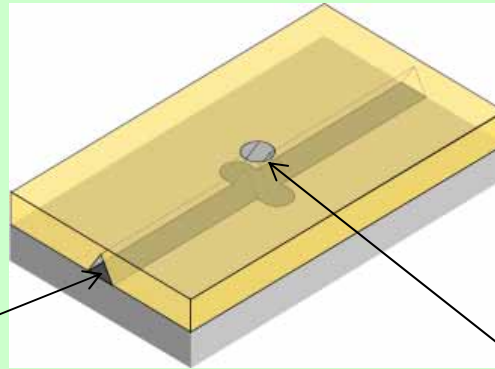


**B**

A —
B - - -





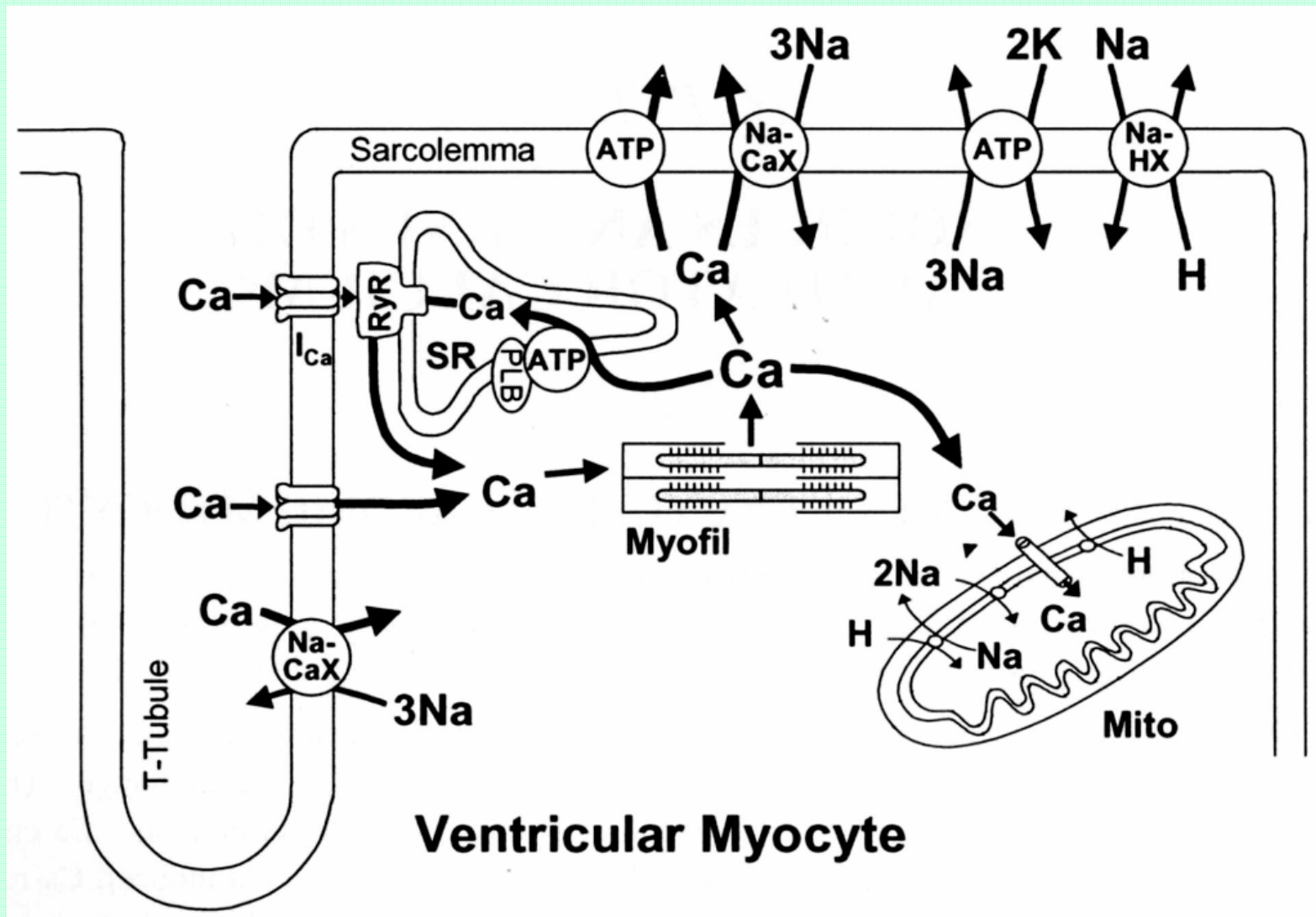


Suction of cell



Cancer cell H2B-G-19 (diameter $10\mu\text{m}$)

カルシウム動態



2. フィジオーム情報の実時間・実空間・実体解析

解決策は、これまで隔絶されてきた細胞内と細胞外を結ぶ μ T A S の確立

1. サイトスコープ柱廊上への
生細胞の固定と培養

生細胞

膜タンパク質
核酸複合体など

調節因子

細胞溶解素

2. モニター用の「窓」の設置

窓 = 超局部孔
(観察用および送液用)

真・濃度経時変化
モニター

3. メカノトランスダクションとケミカルトランス
ダクションの統一的理解

真・構造-局在-機能相関
モニター

真・シグナル伝達
モニター

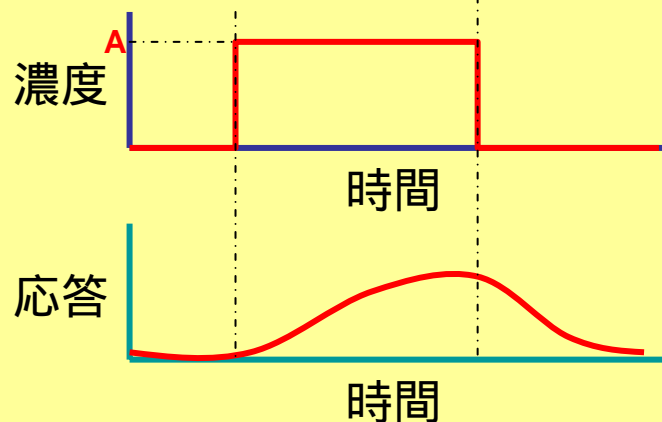
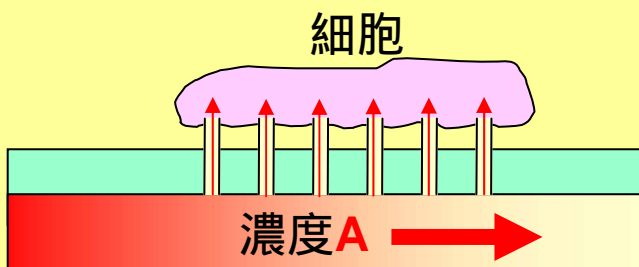
応力シグナル

誘導物質シグナル

細胞のMulti-Patch Clamp によるConcentration Jumpの実現

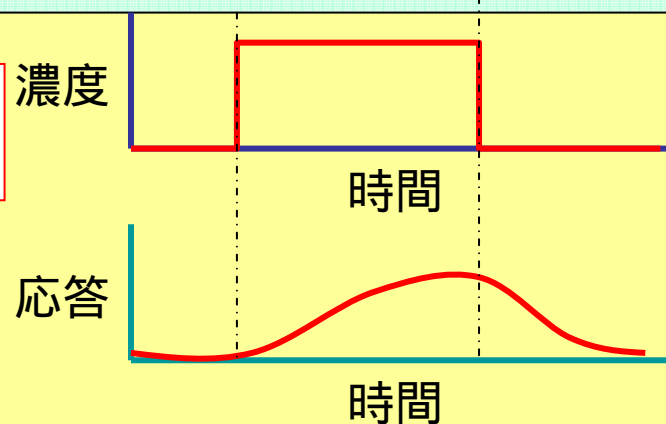
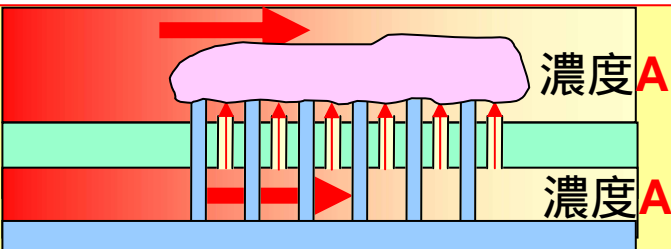
細胞内濃度ジャンプ

細胞を複数点でパッチクランプして、その穴から一定濃度の試薬・分子を瞬時に細胞内に導入することにより濃度ジャンプを実現する

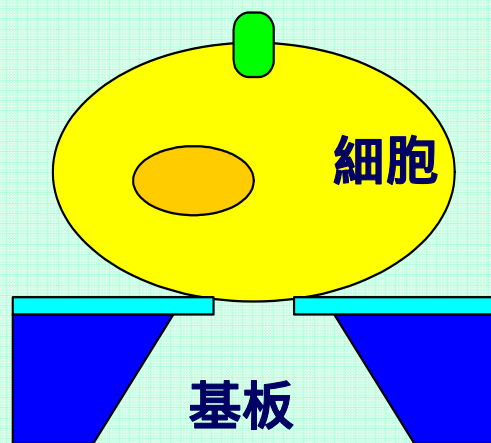


細胞外濃度ジャンプ

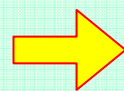
細胞を複数点で固定し、細胞近傍の上下の穴から、一定濃度の試薬・分子を瞬時に細胞周囲に導入することにより濃度ジャンプを実現する。また、洗い流すことも可能



マイクロ・ナノテクノロジーによる細胞**固定**を通じた細胞内ネットワークのダイナミズム解析



細胞1個1個を基板上の
微細小孔上に固定



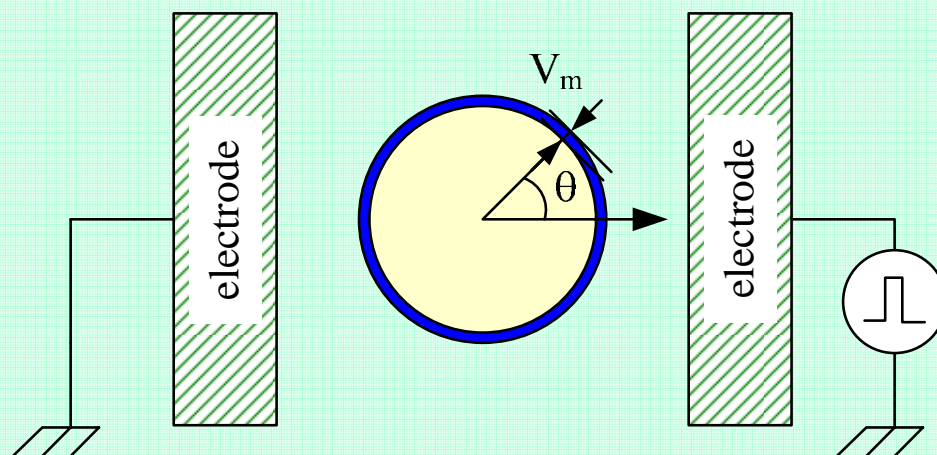
部分的膜破壊による
細胞1個レベルでの
物質導入・応答計測

最終目標:細胞固定・応答計測のための**装置・手法**の開発
応答計測の実証(心筋細胞のミトコンドリア活性など)

工学技術とバイオテクノロジーの融合による
バイオナノテクノロジー

共同研究先: 京都大学医学研究科生理学教室 野間昭典教授・松岡達助手
東京大学 工学系研究科 鷲津正夫教授

エレクトロポレーションによる 細胞への外来物質の導入

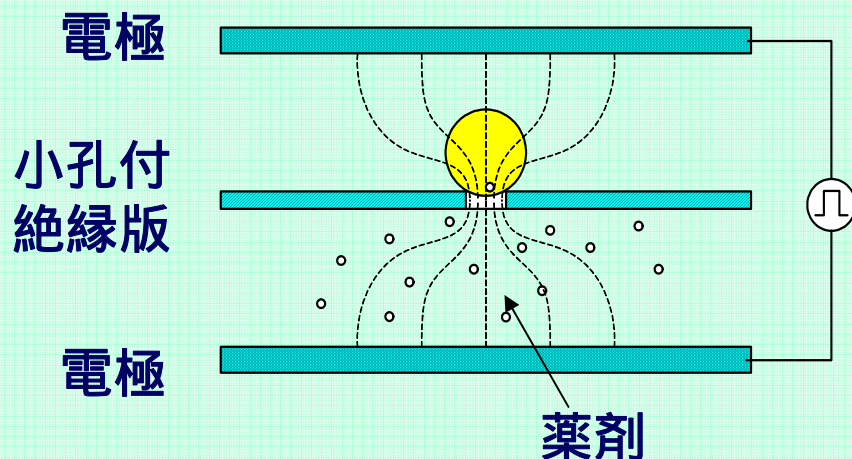


$$V_m(\theta) = 1.5 a E \cos \theta$$

$V_m \approx 1$ Vで膜の可逆的破壊が生じ, 一時的に孔が開く
細胞外液におかれた外来物質が細胞内に入る

- 1) $a = 10 \mu\text{m} \rightarrow E = 10^5 \text{ V/m}$ (1000V/cm)
- 2) 粒径依存性: 大きい細胞は壊れる, 小さい細胞は影響されない。

小孔を通じたエレクトロポレーション

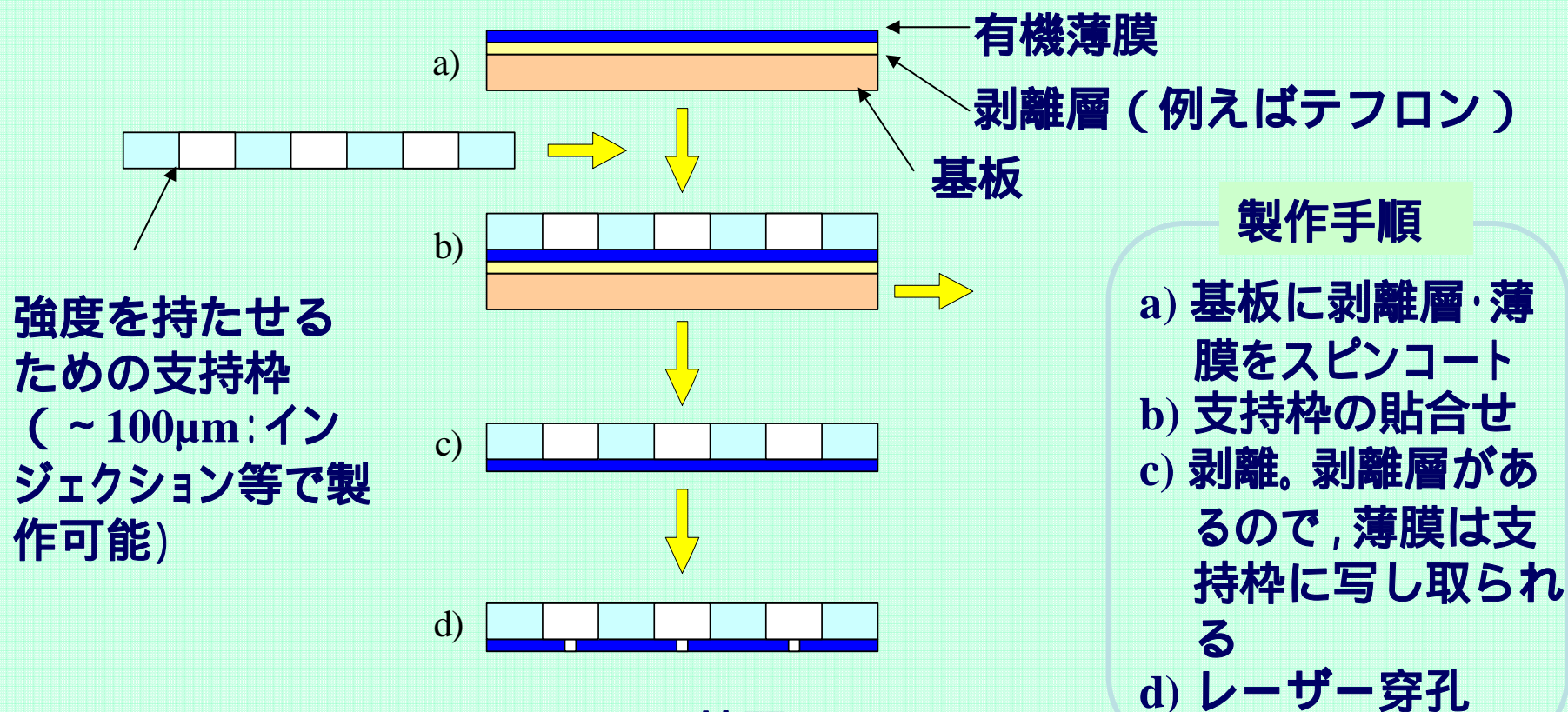


細胞直径より小さい小孔
($\sim 2\mu\text{m}$)に細胞を吸引固
定してエレクトロポレーショ
ンを行う

- 1) 薬剤にさらされるのは小孔部分に固定化された膜のみ。
- 2) **電界集中を利用する**ので，
 - i) 電極の位置に依存せず，電圧の大部分は膜にかかる。
→ 1V程度のパルスで穿孔可能，電極の微細加工不要
 - ii) 小孔部分の膜にのみ穿孔が生じる。他は影響されない。
 - iii) 細胞の種類・粒径・細胞形状・配向によらない穿孔。
→ 心筋のような扁平な細胞やエンドサイトーシスが
ない細胞にも適用可能

細胞固定チップの 貼り合せ法による製作

直径1～3 μm の小孔を周期的に配置したチップをローコスト・
ディスポーザブルで作成する。 **貼り合せ法**による製作法



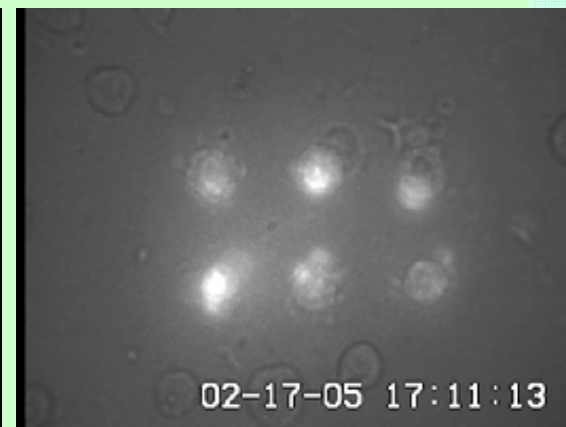
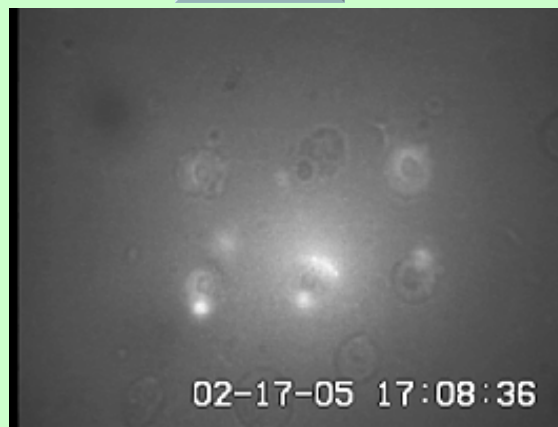
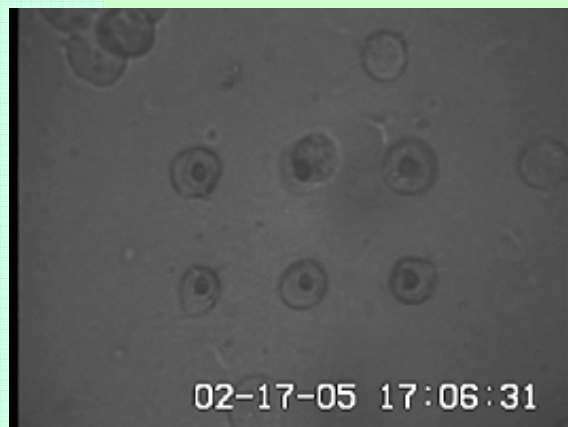
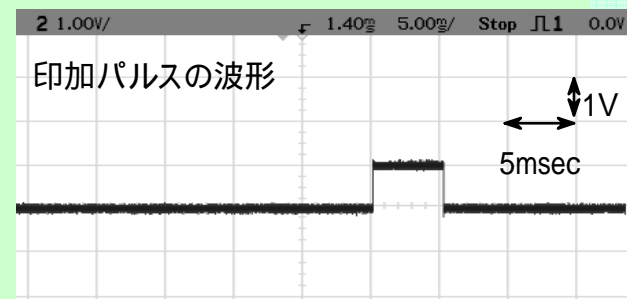
特願2004-271024

吸引固定細胞の電気穿孔

吸引固定細胞（U937）の電気穿孔：

上部細胞懸濁液：RPMI培地

下部緩衝液：RPMI培地+10 mM YO-PRO-1



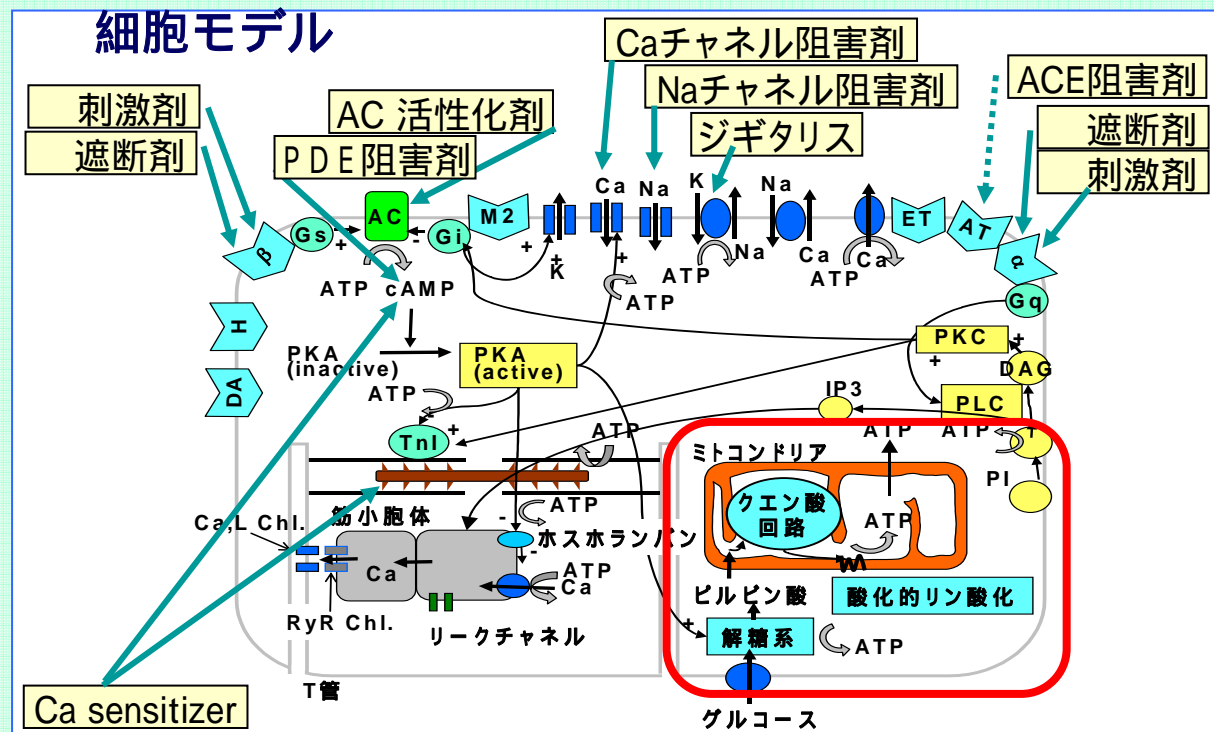
パルス印加前

1V x 30回

さらに2V x 20回

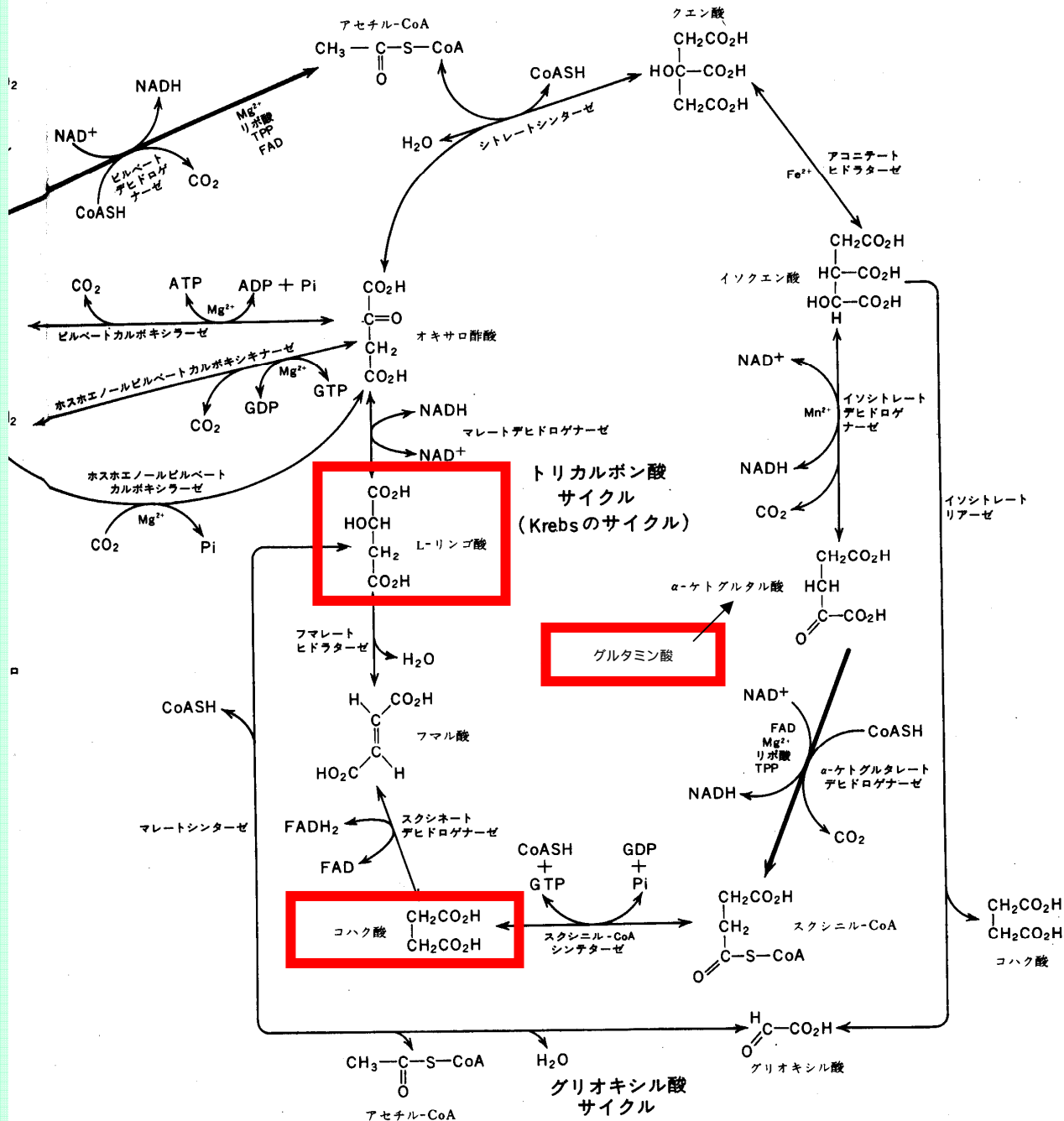
有用性の検証

生細胞内のミトコンドリアのNADH濃度の薬剤応答の蛍光計測を行い、細胞固定技術の有用性の検証を行う。



- ピルビン酸, ADP, Pi等の基質を細胞内に供給した時の応答解析
- 心筋ミトコンドリアのノルアドレナリン刺激時及び収縮頻度増加時におけるシグナル伝達ネットワークに基づくNADH増加メカニズムの解明, シグナル伝達におけるIP3の役割解明

TCAサイクル



基質導入時の心筋の応答計測

- 細胞懸濁液：

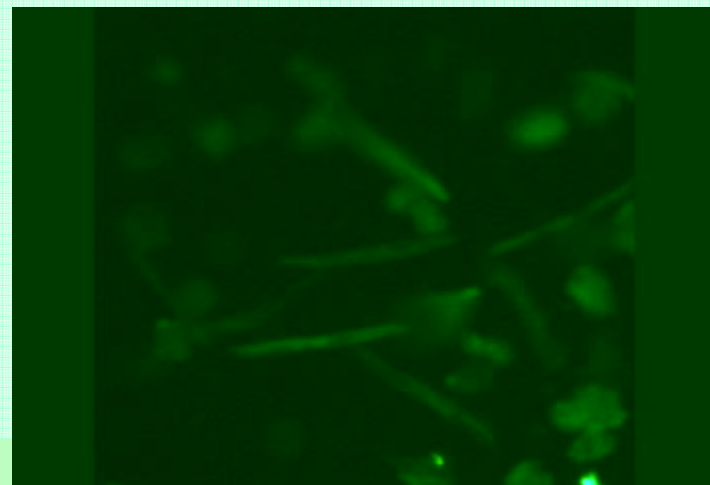
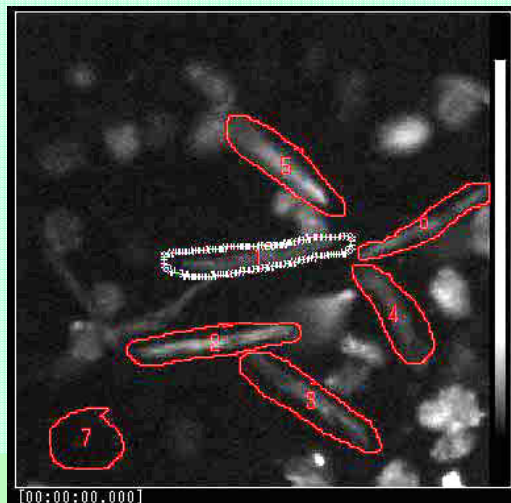
5 mM HEPES (pH 7.2), 140 mM NaCl,
0.33 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,
5.4 mM KCl, 0.45 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,
5.5 mM グルコース, 0.5 mM EGTA



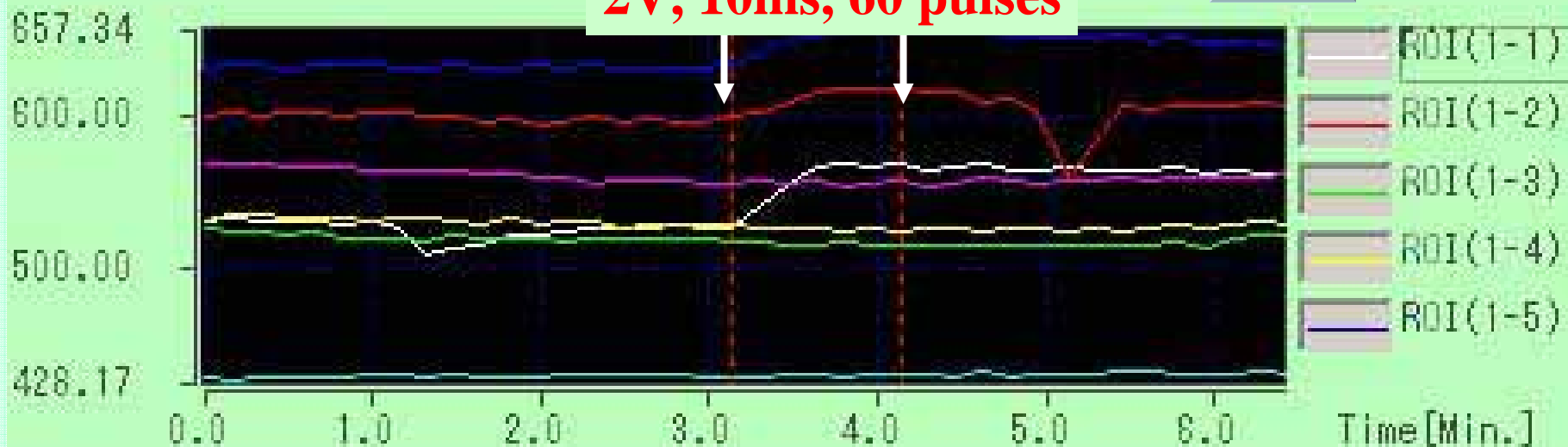
- 導入溶液：

5 mM HEPES (pH 7.2), 140 mM KOH,
0.5 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA,
50 mM グルタミン酸,
50 mM マレイン酸, 50 mM コハク酸

基質導入時の心筋の応答計測（結果）



2V, 10ms, 60 pulses



パルス印加にともないNADH蛍光の増加が観察された

細胞・生体機能シミュレータプロジェクト共同研究者

京都大学チーム（代表：野間昭典）

医学研究科

細胞機能制御学・野間昭典 教授
病態代謝栄養学・清野 裕 教授
臨床病態医科学・中尾一和 教授
臨床器官病態学・北 徹 教授
呼吸器病態学・三嶋理晃 教授
心臓血管外科・米田正始 教授
薬剤部・乾 賢一 教授

薬学研究科

薬品動態学・橋田 充 教授・

東京大学 工学系研究科 鷲津正夫教授

情報学研究科

医用工学・松田哲也 教授

学術情報メディアセンター

スーパーコンピューティング研究分野
金澤正憲 教授

再生医科学研究所

シミュレーション医工学・堤 定美教授

化学研究所

バイオインフォマティクスセンター
五斗 進 助教授

製薬企業 + 電機メーカー等

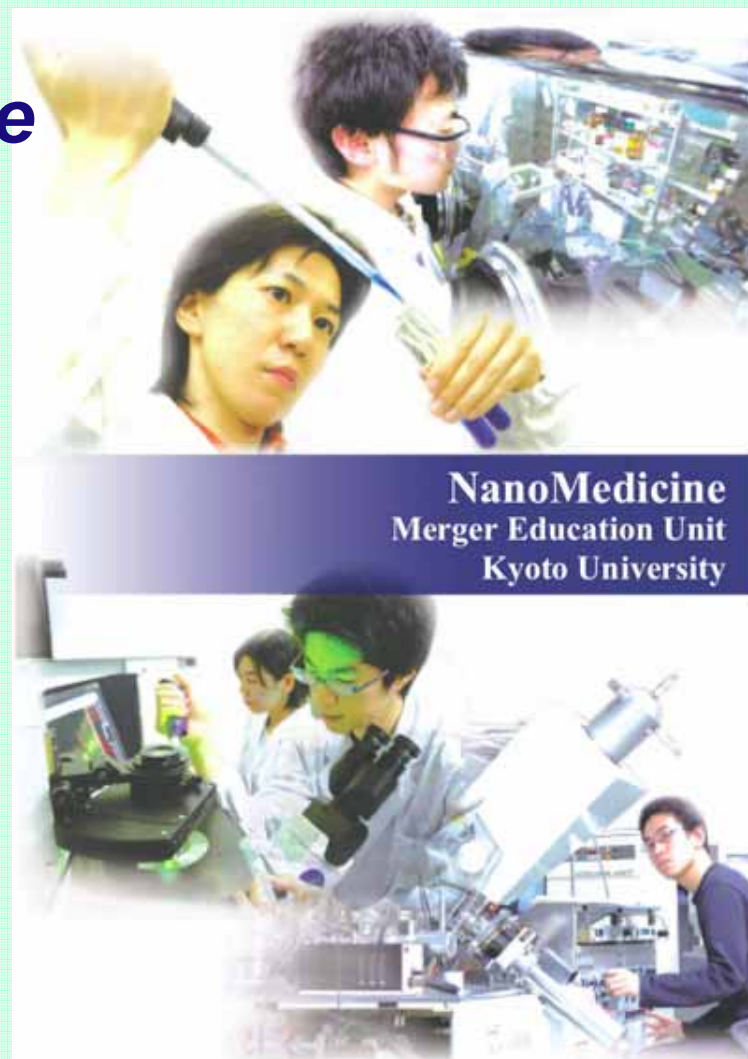
<http://www.sim-bio.org>

Kyoto University Challenge 2005

*Education & Researches
in an Emergent Discipline*

Nanotechnology

Medicine



OBJECTIVE**Nurturing of Talented Experts**

Creating Next-Generation Industry
Driving Translational Research & Critical Path Research
Displaying Issue-Solving Ability

Medical Science
Bioscience

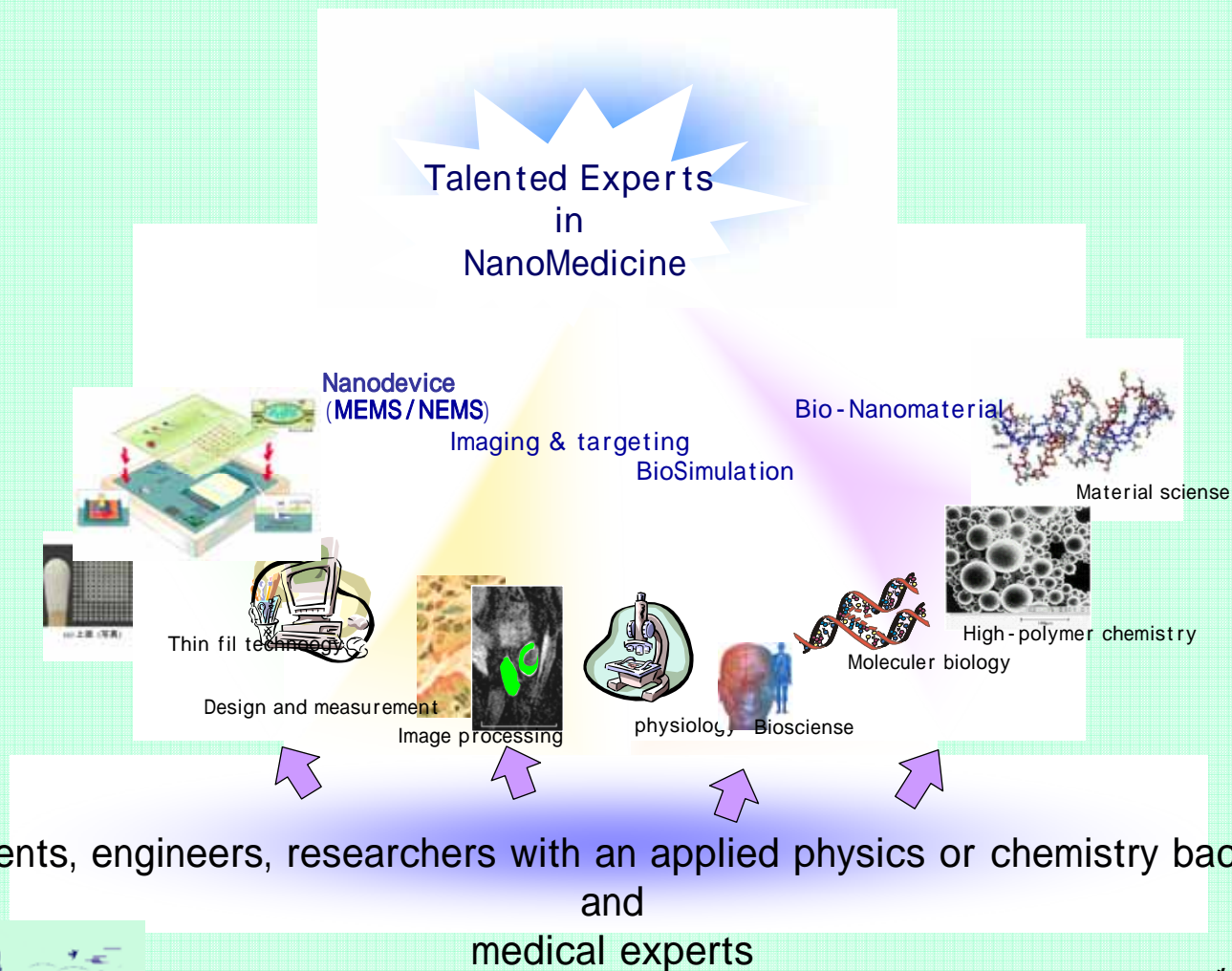
Engineering

NanoMedicine Merger Education Unit**TARGET**

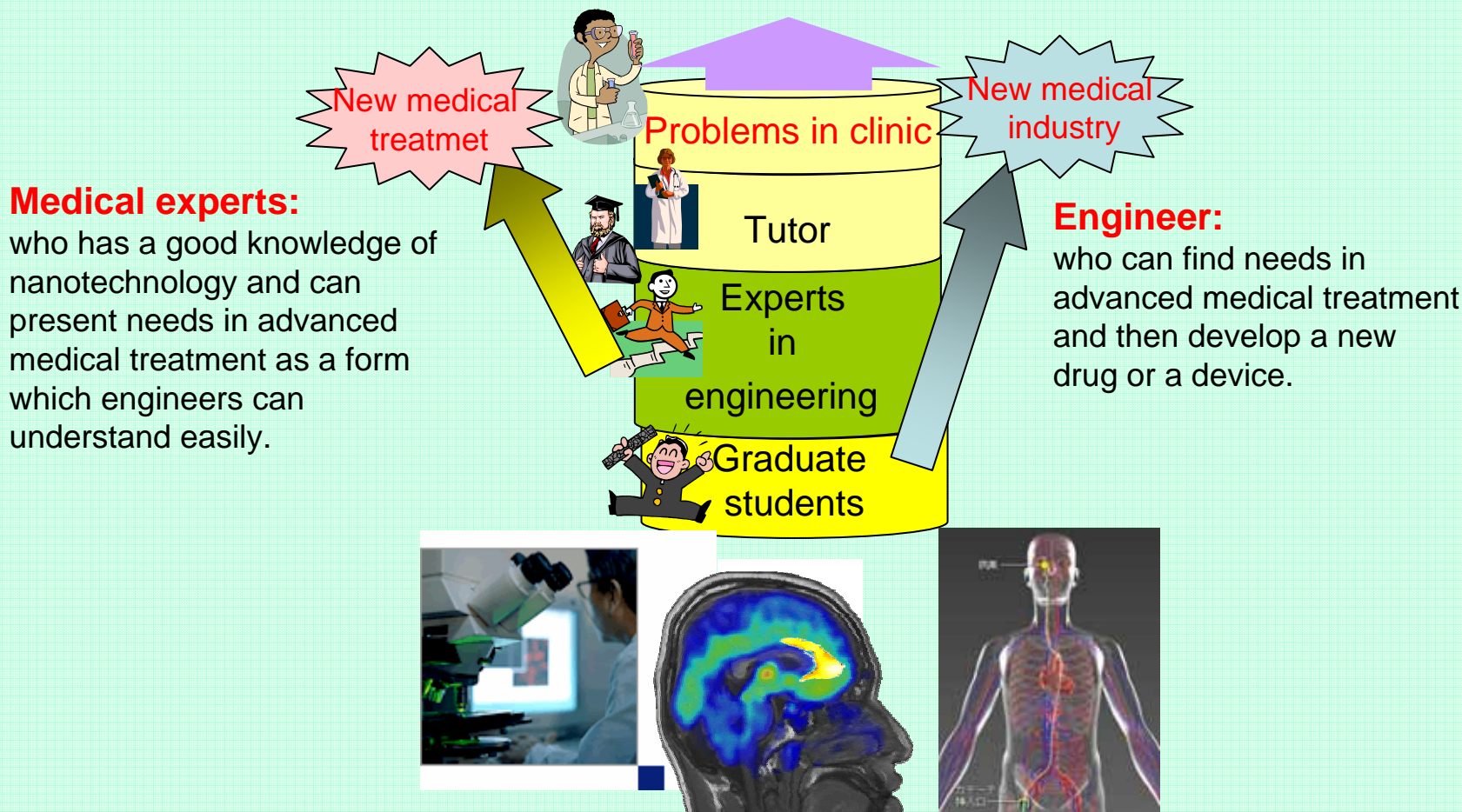
Graduate Students
&
Researchers, Engineers, Medical Experts

Nano-Medicine Merger education Unit

Nurture research leaders in a new NanoMedicine technology, materials and devices for **Translational Research /Critical Path Research**



A team is comprised by students, experts in engineering, instructors, and clients who provide some unresolved tasks of the cutting-edge fields in life science. They are expected to challenge these issues and provide a clue how to solve them.



Bionanomaterial Course

Object;

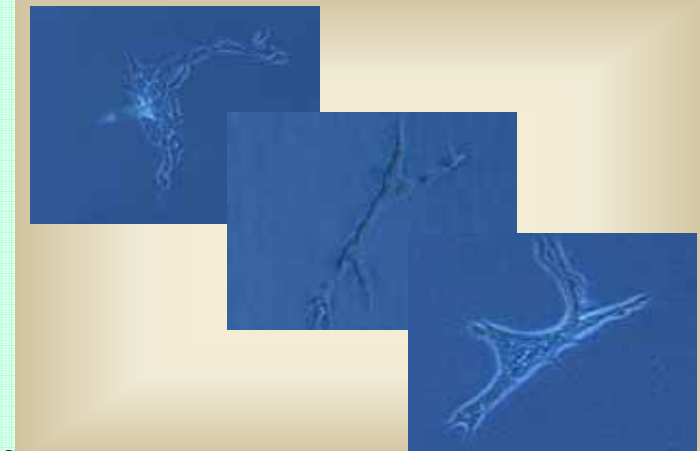
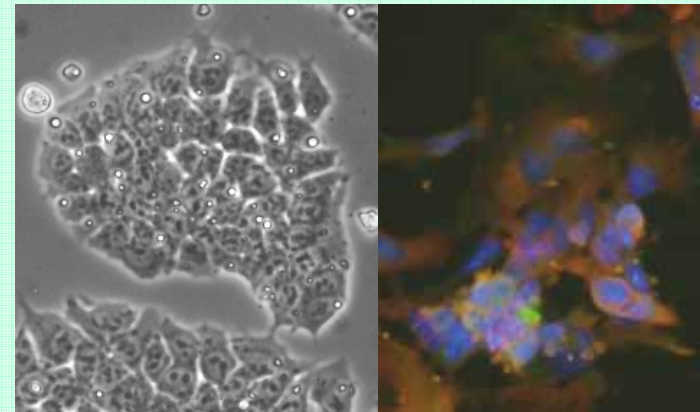
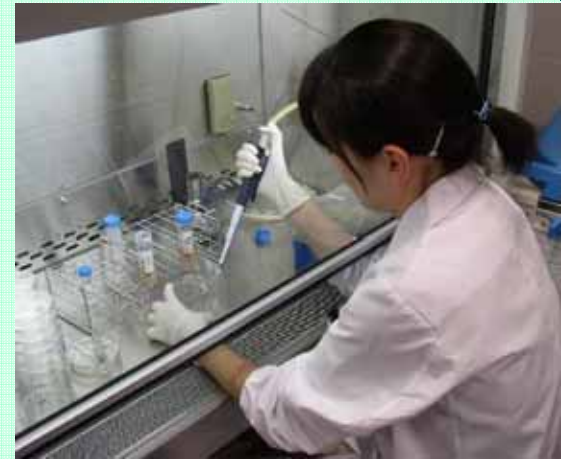
The main purpose of this course is to develop the human resources who specialize in translating an idea into action through research and planning in bionanomaterial fields.

What's bionanomaterial?;

A bionanomaterials is any fine synthetic, natural or their chimera substance, other than a drug, which can be used to replace any tissue, organs or function of the body.

Course Overview;

The course is intended to provide participants with a basic overview of molecular biological techniques and synthetic nanomaterials for biomedical applications by taking basic classes for biotechnology and synthetic nanomaterials, and "hands-on" experience. After completing the primary classes, participants will be prompted to join the advanced classes, where participants are educated more sophisticated problem-solving skill in team training programs. The participants are expected to work as specialists of nanomedical engineering fields

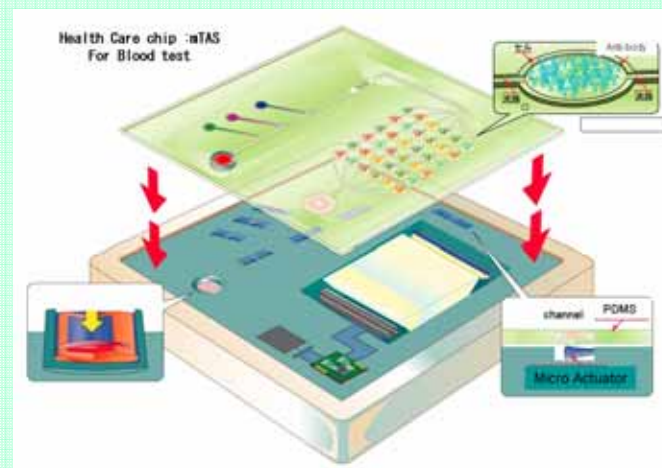
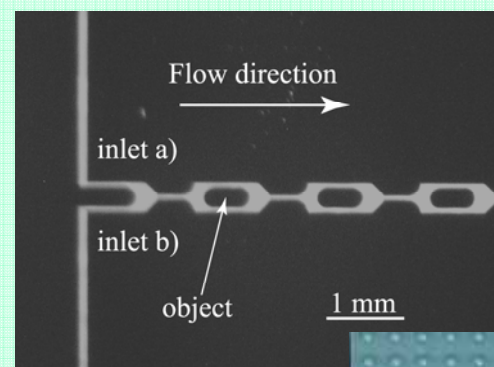


Nano - Device course

Object; training students to gain capability of understanding, expanding, and applying the NEMS(Nano Electromechanical Systems), MEMS (Micro ElectroMechanical Systems) and micro TAS(Total Analysis Systems) for developing nano-medicine.

What's Nano Device? In the field of NEMS, MEMS and micro TAS, functional micro electromechanical systems plays a very important role to research the mechanism of nano molecule and nano particles. By using of these nano devices, a few amount of materials are enough to be detected. As an application of nano devices, blood test device, environment test device and bio-nano research devices are researching and developing.

Nano-Device Class The basic technology to develop the NEMS/MEMS and Micro TAS device, such as thin film technology, photolithography and etching. As a practice, micro fabrication process and designing of micro system is included



Object;

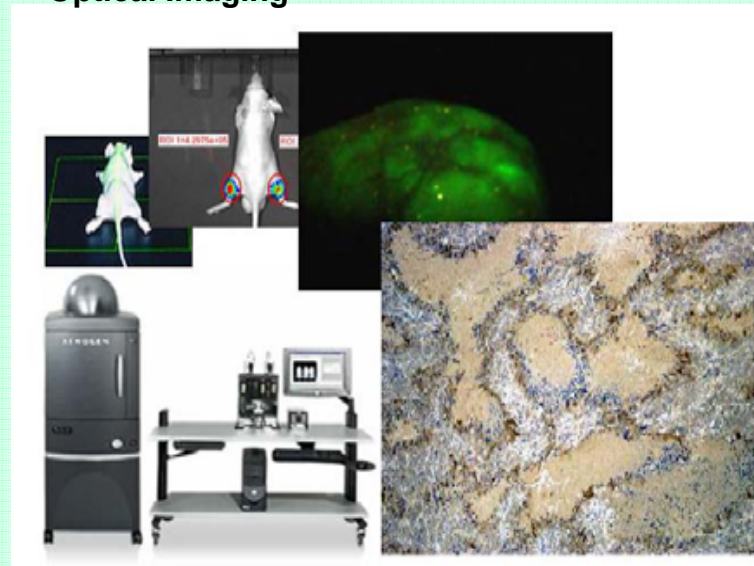
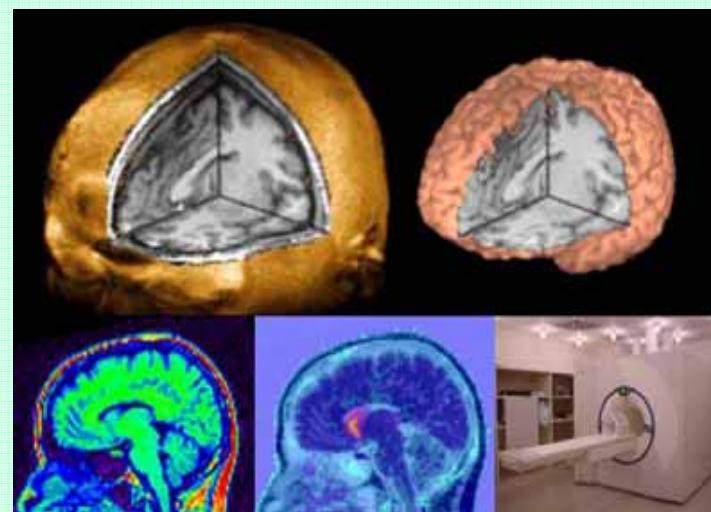
The aim of this course is to offer an opportunity to learn the latest technologies for ‘Imaging and Targeting’ of disease-specific biological events in animals or human beings.

What’s Imaging and Targeting ?

The ‘Imaging’ technology visualizes the abnormal biological process as a disease. The ‘Targeting’ technology provides a pinpoint approach by delivering a physical energy or a chemical agent to the area of interest. These complementary technologies promise a significant breakthrough in early detection of diseases (Cancer, Cardiovascular diseases, Alzheimer diseases), validation or prediction of treatment effects, and application to regenerative medicine, gene therapy.

Course Overview;

The teaching staffs with engineering- and/or medical- background cooperate to provide key knowledge and practical training for this rapidly progressing interdisciplinary field. Trained personnel will contribute actively to progress of life-science research, elucidation of disease etiology and drug discovery.

Optical Imaging**Imaging modality**

Biosimulation (medical systems biology) course

Object; training students to gain capability of understanding, expanding, and applying the biosimulator for developing nano-medicine.

What's biosimulator? The biosimulator reconstructs the dynamic function of cell, tissue and organ on computer. The right upper figure represents the interactions of individual functional units composing one cardiac myocyte; each arrow indicates the interaction described by differential equations clarified in experimental research.

Thereby, the cardiac cell simulator reconstructs the time-varying electrical and mechanical functions. Based on these cell simulator, we can examine the heart pumping activity as well as the electrical activity, i.e. the electrocardiogram.

Common language For mutual understanding between biomedical and engineering researchers, the biosimulator will create a common language, and database for dynamic biological functions using mathematics and informatics.

