

4 心疾患のメカニズム解明を目指す マルチスケール心臓シミュレータ

米田一徳¹ 鷲尾 巧² 岡田純一² 杉浦清了² 久田俊明²

1 富士通株式会社 2 東京大学

心臓シミュレータ “UT-Heart”

我々が開発中の心臓シミュレータ “UT-Heart” は、細胞内の各種イオン電流や収縮タンパクの挙動を表す生理学モデルから出発し、内部微小器官もモデル化された“数値細胞”の活動を経て、心筋組織の収縮・弛緩、そして心臓の拍動と血液の拍出、さらには血圧・心電図までを一貫して再現するマルチスケール・シミュレータである¹⁾。

● 心臓シミュレーションの概要

心臓の拍動は、心臓の筋肉を構成する心筋細胞の収縮・弛緩によって作り出されている。はじめに、心臓上部にあるペースメーカ細胞^{☆1}から伝播してきた刺激によって心筋細胞が電氣的に興奮すると、それを引き金として、細胞内で Ca^{2+} 濃度の上昇、収縮関連タンパク質の構造の変化が起こる。その結果として、筋肉線維をなす2種類のフィラメント間に力が発生し、一方が他方へすべり込むような運動をして筋肉が収縮する。この一連の過程は一般に興奮収縮連関と呼ばれ、生理学の分野では、これを再現するために心筋細胞内の筋収縮にかかわるタンパク質分子の平均的な振る舞いを表す時間発展型微分方程式が提案されている。ところが、そのような微分方程式に対して、実際にモデル化したい収縮関連分子の確率的挙動、ある分子とその近傍の分子との協調性、および、個々の分子の状態への依存性などの非線形性を、矛盾なく導入することは非常に困難である²⁾。

☆1 自律的に拍動のリズムを生み出す細胞。

このような問題を取り扱うために、数値細胞内で筋収縮にかかわる分子の動きを1つ1つモンテカルロ法で計算し、タンパク質の構造変化に伴って起こるフィラメントのすべり運動によってなされた仕事と、それらの分子を含む数値細胞内の有限要素が連続体としてなす仕事が一貫するよう運動方程式を立てて連成計算を行う手法を考案した。この計算手法は膨大な計算を必要とするため、これまでは実現が困難であったが、「京」の登場によってその機会を得た。今では、協調性や非線形性を有する分子スケールの確率的挙動を、近似を経ずに再現することが可能になっている。

以後の節では、はじめに心筋細胞内の微細構造とそのモデル化を説明した後、シミュレーションに必要なとなるモンテカルロー有限要素解析カップリング手法の概要を述べる。さらに、「京」におけるマルチスケール解析の並列計算の工夫について述べ、最後にその応用先として心疾患のメカニズム解明への取り組みを紹介する。

心筋細胞内の微細構造

心筋細胞は筋原線維の束で構成されている。その筋原線維は、“サルコメア”と呼ばれる微小な収縮機構が、Z線という構造を挟みながら長軸方向に連なった構造をしている。

サルコメア内には、収縮力を生み出す2種類のフィラメント、アクチン・フィラメント（細）とミオシン・フィラメント（太）がある。アクチン・フィラメントは2重らせん状の構造をとり、それを3本の太いミオシン・フィラメントが取り囲むような周期的な配列が見られる（図-1）。ミオシン・フィラメント上にはアクチン・フィラメントと結合するた

めの鍵縄状の構造（先端をミオシン・ヘッド、ひもをミオシン・アームと呼ぶ）が多数存在する．一方、アクチン・フィラメントには、ミオシン・ヘッドとクロスブリッジ（架橋構造）を形成するミオシン・ヘッド結合サイトがあり、それを覆い隠すトロポミオシンと呼ばれる細いひもが巻きついていて、周囲には Ca^{2+} 結合時にトロポミオシンを少しだけ動かすトロポニン複合体（T,I,C）が点在する．このトロポニン複合体の働きによって結合サイトが露になると、ミオシン・ヘッドが結合しやすくなる．また、ある結合サイトにミオシン・ヘッドが結合すると、トロポミオシンがさらに押しやられて、近傍の結合サイトも露になる．この仕組みが近傍分子間の協調性を生み出すと考えられている（図-2）．

モデル化の際には、この構造に加え、結合したミオシン・ヘッドが首振り運動を行うことによってミオシン・アームが伸び、収縮力が発生すると仮定する首振り仮説を採用している．

サルコメアのモデル化

我々のサルコメア・モデルは、ミオシン・フィラメント、アクチン・フィラメントペアで構成された半サルコメアを対象としている．これは、サルコメアがZ線を挟んで対称な構造をしているためである．この半サルコメアにおいて首振り仮説に基づき、ミオシン・フィラメント上のミオシン・ヘッドには6状態遷移モデルを、アクチン・フィラメント上のトロポニン／トロポミオシンには3状態遷移モデルを採用した（図-1）．これらの状態遷移モデルには、次の2つの特徴がある．

1つ目は、ミオシン・ヘッドの結合・分離（クロスブリッジ形成・解離）の遷移率が、近傍の分子の状態の影響を受けて変化する協調性（図-2）を導入した点である．具体的には、パラメータ γ ($=40$) と着目するミオシン・ヘッドの両隣での結合数 n ($=0,1$ または 2) を用いて、クロスブリッジ形成方向（図-1 赤矢印）の遷移率は γ^n に比例した値、クロスブリッジ解離方向（図-1 青矢印）の遷移率は γ^{-n} に比例した値に設定している．

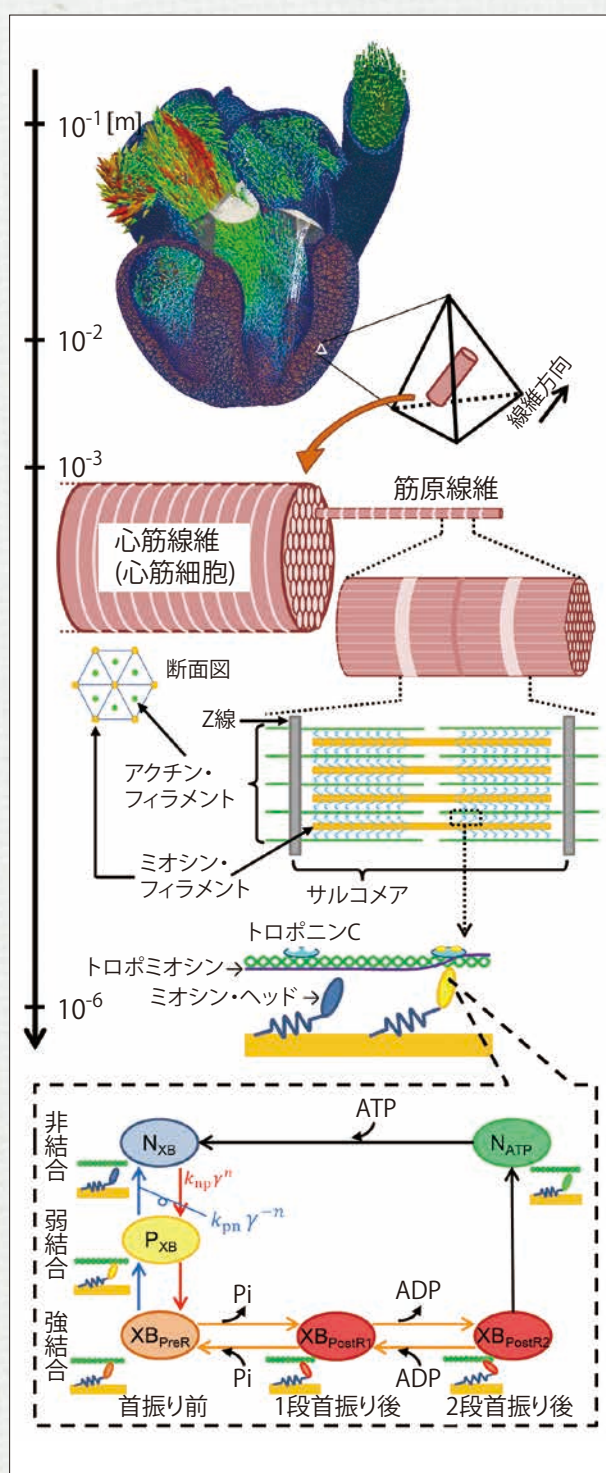


図-1 心臓のマルチスケール・モデル

スーパーコンピュータ「京」の利用

これにより、 n が大きいほどクロスブリッジを形成しやすく、かつ、解離しにくくなる。2つ目は、マクロ・スケールからの影響によってミオシン・ヘッドの首振りの遷移率が変化する点である。今、エネルギーの観点からクロスブリッジ・サイクルを考えてみると、ミオシン・ヘッドは解離時に ATP^{☆2} を供給され、首を振る際には ATP の加水分解エネルギーをアームの歪みエネルギーに変換して収縮力を発生させている。つまり、首振りとはエネルギー変換過程であり、そこに統計力学的矛盾があってはならない。そのため、首振り確率をミオシン・ヘッドに蓄えられている内部エネルギー U とアームの歪みエネルギー $W(L)$ から定められる Boltzmann 因子を基に決定している (図-3)。ここで、アーム長 L は、ミオシン・ヘッド結合時の初期長 x_{init} 、首振

☆2 アデノシン三リン酸：生体のエネルギー源

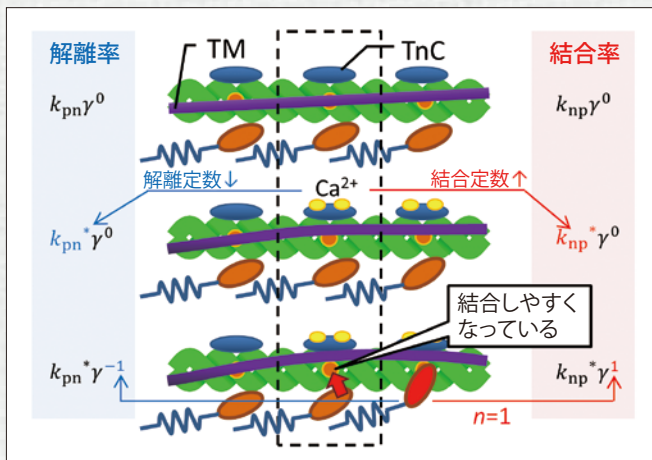


図-2 クロスブリッジ形成の協調性

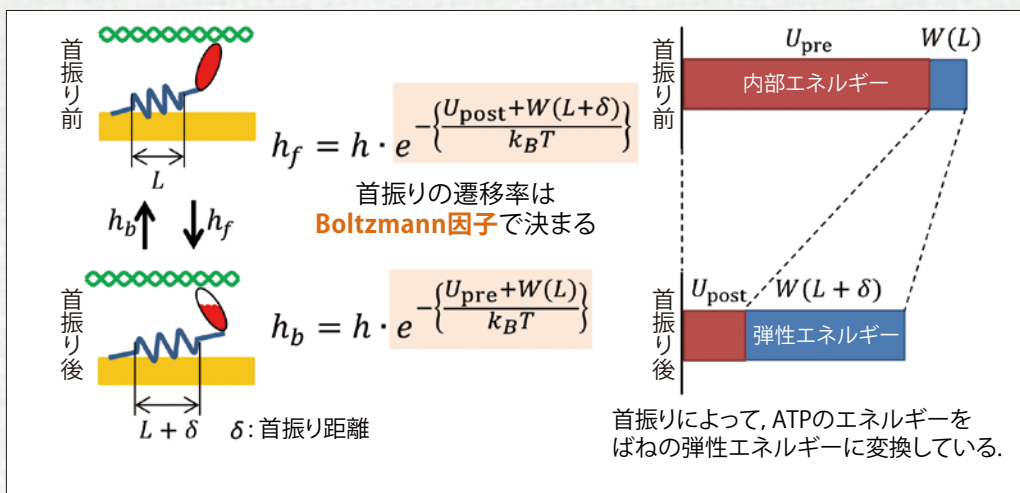


図-3 首振りの遷移率とエネルギーの関係

りによる伸び x_{swing} 、結合後のフィラメント間すべり速度 $\dot{u}$ を用いた次の式で決まる。

$$L(t) = x_{\text{init}} + x_{\text{swing}} + \int_{t_{\text{bind}}}^t \dot{u}(\tau) d\tau. \quad (1)$$

すべり速度 $\dot{u}$ は、マクロ・スケールの連続体としての線維方向 f に沿った短縮速度から決まるので、結果的にマクロ・スケールの動きが間接的にアーム長を変化させ、首振り確率をも変化させる。

これらの近傍分子との協調性およびすべり速度依存性を導入した上で個々の状態遷移をモンテカルロ法で計算すると、従来のモデルでは再現が困難であった現象を直接的にシミュレートできる。たとえば、図-4の赤線は標準的な生理学モデルから生成された細胞内 Ca^{2+} 濃度の時間変化である。これを現状のモデルに入力した時、筋肉の線維方向の長さを一

定に保った場合（等尺性収縮）の収縮力の変化を緑線で、拍動する心臓から選び出した数値細胞モデル内で生成された収縮力の履歴を青線で示した。これらの履歴には、協調性の効果による、収縮初期の急激な Ca^{2+} 濃度上昇に対する緩やかな収縮力の上昇と、弛緩時の緩慢な Ca^{2+} 濃度降下に対する迅速な収縮力の低下が認められる。特に、拍動のように収縮運動を伴う場合には、フィラメント間のすべり運動でアームの伸びが短縮され、図-3の原理により首振り遷移率が上昇するためにクロスブリッジ・サイクルが

短くなり、より迅速に弛緩する。このような関係は「力と短縮速度の関係」として古くから知られているが、我々のアプローチにおいては分子の運動原理に基づいて自然に再現できる。さらに、放出された Ca^{2+} を筋小胞体にすべて回収しなくても、図-2で示した近傍分子間の協調性によって力が0に近い状態になる現象（相転移）も自然に再現できている。

MC-FEM カップリング手法

前節で説明した通り、サルコメア内の収縮関連分子の挙動はモンテカルロ法（MC）で計算されるが、一方で数値細胞モデルの動きは有限要素解析（FEM）で計算されている。この2種類の計算手法を結びつける際、問題となるのが時間刻み幅（有限要素解析の ΔT とモンテカルロ法の Δt ）の大きなギャップと、サルコメア内のクロスブリッジ形成状態と数値細胞モデルの連続体としての剛性との適切な関連づけである。モンテカルロ法においては、各時間ステップにおいて「遷移率 $\times \Delta t$ 」が1を超えてはならないので、 Δt を小さくしなければならない。一方、有限要素解析においては陰解法を適用しているため、各時間ステップにおいて線形方程式を解く必要があり、安定な解析が可能な範囲内で ΔT は大きい方がよく、 Δt のように小さくすることは難しい。たとえば、実際の計算では $\Delta T = 2.5\text{ms}$ 、 $\Delta t = 5\mu\text{s}$ を採用しており、500倍もの開きがある。したがって、モンテカルロ法の最終ステップにおける状態を有限要素解析で参照するだけでは、 ΔT の間に起きたクロスブリッジ形成・解離の影響を連続体の剛性に反映できず、正確な解析にならない。そこで、時間刻み幅が大きく異なるモンテカルロ法と有限要素解析を適切にカップリングする連成計算手法を考案した（図-5）。

はじめに、時間刻み幅 Δt で状態遷移モデルに従って心筋要素内の各ミオシン・ヘッドの動きをモンテカルロ法で計算し、その

クロスブリッジ持続時間を記録しておく。途中、各時点でのアーム長 L が必要になった場合は、 $T\vec{u}$ を式（1）に代入して計算する。モンテカルロ計算が終了した後、連続体の時刻 $T + \Delta T$ における変形を決める際には、クロスブリッジ持続時間と $T + \Delta T$ における変形速度 $T + \Delta T \vec{u}$ を用いてアーム長 L を再計算し、そこから生じる収縮力を連続体に課す。すなわち、 L の増分からくる収縮力の変化と $T + \Delta T$

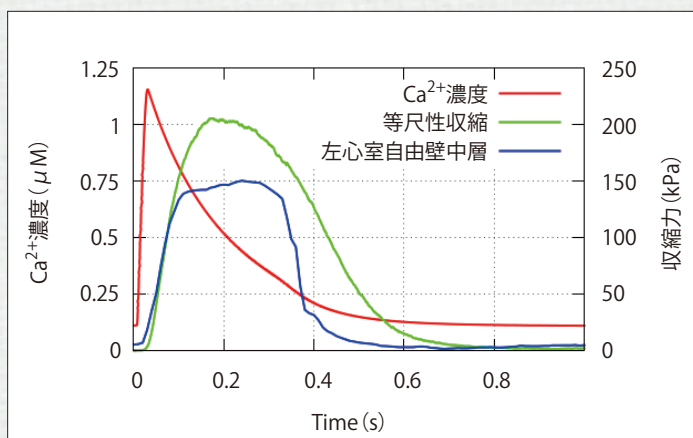


図-4 Ca^{2+} 濃度と収縮力の時間変化

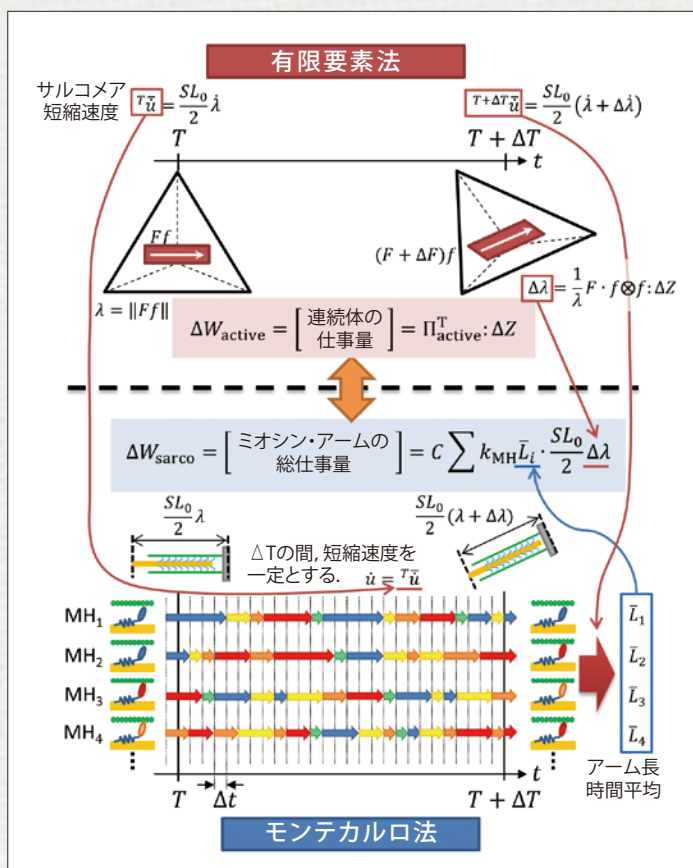


図-5 有限要素法とモンテカルロ法の連成計算

における変形の増分を結びつけて、剛性行列（連続体の変形増分と応力増分を結びつける行列）を計算している³⁾。

以上の方法で、連続体の微小変形とミオシン・アーム長の微小変化を結びつけ、任意の微小変形による仕事が連続体側とサルコメア側で一致するように連続体に作用させる応力テンソル Π_{active} を定めている。これにより、比較的大きな時間刻み幅 ΔT でも安定的に計算を進めることができる。

● 京でのシミュレーション

さて、ここまででサルコメアのモデル化から、サルコメア・モデルのモンテカルロ法と数値細胞モデルの有限要素解析との安定的な連成手法までを説明してきた。実際の心臓シミュレーションでは、さらに心臓モデルの有限要素解析と数値細胞モデルの計算とをシームレスに結びつける必要がある。本節では、心臓モデル（以降、マクロ）、心筋細胞モデル（以降、メゾ）とサルコメア・モデル（以降、ミクロ）の3つのスケールを結びつける、2段階マルチスケール解析と「京」のような大規模並列計算機での並列化手法を説明する。

均質化法

マルチスケール解析の基本的なアイデアとして均質化法³⁾を採用し、メゾ・スケールには局所的に周期的構造があると仮定した。メゾの変位を

$u(X)$ 、マクロの変位を $\bar{u}(\bar{X})$ 、 X と $\bar{X}$ をそれぞれのスケールにおける座標とすると、 $u(X)$ はマクロの変形から来る均一な変形 $(\partial \bar{u} / \partial \bar{X})X$ とメゾでの周期的な変位成分 $w(X)$ の重ね合わせで定義される。

$$u(X) = \frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{X}} X + w(X) \quad (2)$$

そして、仮想仕事の原理に基づく以下の力学的平衡方程式を解く。なお、 $\bar{\Omega}$ はマクロの参照配置での構造領域を、 Ω はメゾの周期的な参照領域をそれぞれ表すとする。

$$\int_{\Omega} \delta \bar{u} \cdot \bar{p} \bar{u} d\bar{\Omega} + \int_{\bar{\Omega}} \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \frac{\partial \delta u}{\partial X} : \Pi d\Omega d\bar{\Omega} = \int_{\partial \bar{\Omega}} \delta \bar{u} \cdot \bar{t} d\partial \bar{\Omega}. \quad (3)$$

式 (3) の左辺第1項はマクロの慣性力、第2項はマクロの仮想仕事（メゾの体積平均により定義）、右辺の $\bar{t}$ はマクロの境界 $\partial \bar{\Omega}$ に作用する力（心臓の場合は、内壁にかかる血圧など）である。

並列化

すでに述べた通り、有限要素解析では陰解法を適用しており、全体の方程式は非線形であるため Newton-Raphson 法を用いて力学的平衡状態が成立するまで反復する必要がある。この時、解くべき線形方程式の係数行列は特徴的なブロック構造（図-6中央）を持つ。この行列の A はマクロの全

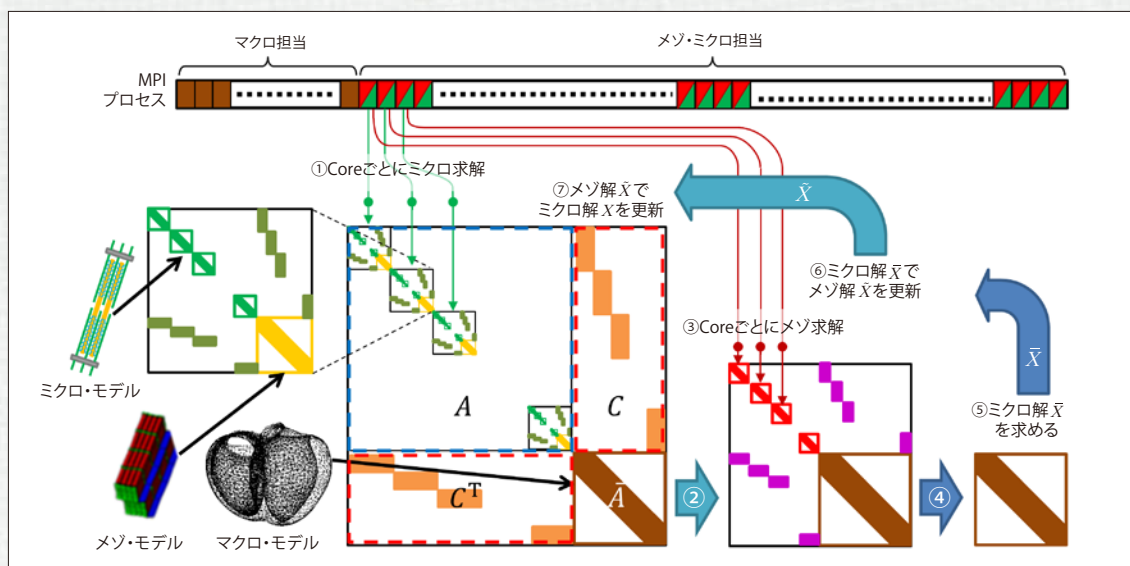


図-6 2段階マルチスケール解析手法の概要

体剛性行列, $\bar{A}$ はメゾの全体剛性行列, C, C^T はスケール間の相互作用を表している.

$$\begin{bmatrix} A & C \\ C^T & \bar{A} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{x} \\ \bar{\mathbf{x}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{b} \\ \bar{\mathbf{b}} \end{bmatrix} \quad (4)$$

Schur 補行列 $S = \bar{A} - C^T A^{-1} C$ を用いて, この係数

行列 $\begin{bmatrix} A & C \\ C^T & \bar{A} \end{bmatrix}$ を次のようにブロック LU 分解する.

$$\begin{bmatrix} A & C \\ C^T & \bar{A} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & 0 \\ C^T & S \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I & A^{-1}C \\ 0 & I \end{bmatrix} \quad (5)$$

2 段階マルチスケール解析においては, この分解に基づいて前進後退代入を行い, メゾ解とマイクロ解を順次求める. しかも, 部分行列 A はブロック対角行列になっているため, A^{-1} の計算はブロックごとに並列に実行可能であり, 大規模並列計算機でも効率良く計算できる. 残りのマクロ解は, 領域分割法で分割・並列化し求解する. この並列度はあまり高くないので, マクロ求解を担当しない大部分のプロセスが待ち状態になってしまいが, ミクロ求解, メゾ求解やモンテカルロ部の計算負荷が大きい場合は特に問題とならない.

● 心疾患への取り組み

本節では, 分子の動きから心臓の拍動までを結びつけたシミュレーションの応用として, 肥大型心筋症のメカニズム解明への取り組みを紹介する.

肥大型心筋症とは, 心筋が異常に厚みを増した結果, 左心室の容積減少や拡張障害など, 心機能の低下が生じる心疾患である. 罹患すると心臓に過負荷が掛かるため, 健全に見えたスポーツ選手や若年者が突然死してしまうことが問題となっている. しかし, すでに遺伝子解析によって原因遺伝子が同定されているにもかかわらず, 未だ病態形成のメカニズム解明には至っていない.

モデル化に向けて

肥大型心筋症の心臓には, 心筋細胞や筋原線維の中で線維方向が乱れる特徴的な構造 (錯綜配列と呼ぶ) がよく見られる. そこで, 「京」でのシミュレーションでは, この錯綜配列が拍動性能にどのような影響を与えるのかを観察してみた.

そのために, メゾ・モデル (図-6) の線維方向を, 数値細胞モデルの長軸方向 f に対して角度 θ の範囲内で適当に乱した方向とした簡易的な錯綜配列モデルを考え, 拍動シミュレーションを行った.

シミュレーション結果

左心室の圧力 (実線) と容積の履歴 (破線) を図-7 に示す. この履歴には, 弛緩速度と拍出量の減少という肥大型心筋症に似た心機能低下が見られ, 乱れ (角度 θ) が大きいほど顕著である. 前者は, 線維方向の乱れから収縮方向が揃わないことで速く速度 $\dot{u}$ が低下し, 首振り遷移率が小さくなった結果 (図-3 の原理), クロスブリッジ・サイクルが遅くなったものと考えられる. 後者は, 乱れによって収縮力の生じる方向が揃わなくなったために, 線維方向の収縮が弱まり, 心臓全体の収縮能が落ちたと考えられる. このようにして, マルチスケール・シミュレーションを用いれば, マクロで起きた現象をミクロの原因から合理的に説明することができる.

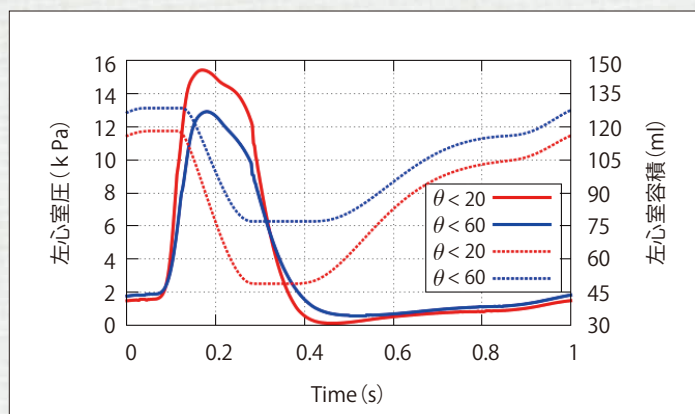


図-7 左心室圧・容積の履歴

● まとめ

医学の発展に伴い、原因となる分子レベルの異常が判明したにもかかわらず、病態のメカニズムが解明されていない心疾患が残されている。我々はその解明に取り組むため、臓器・細胞・サルコメアまでをモデル化したマルチスケール解析手法を考案し、「京」でその効果を確認した。

今後はそのミクロとマクロを結びつける特徴を活かし、サルコメア構成タンパク質の異常から出発して、肥大型心筋症のマクロな病態形成を再現することを目指していく。

(課題番号 :hp120302)

参考文献

- 1) Sugiura, S., Washio, T., Hatano, A., Okada, J., Watanabe, H. and Hisada, T. : Multi-scale Simulations of Cardiac Electrophysiology and Mechanics using the University of Tokyo Heart Simulator, Prog Biophys. Mol. Biol., 110, pp.380-389 (2012).
- 2) Washio, T., Okada, J., Sugiura, S. and Hisada, T. : Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-detailed Cardiac Sarcomere Model, Cell. Mol. Bioeng., 5, pp. 113-125 (2012).

- 3) Washio, T., Okada, J., Takahashi, A., Yoneda, K., Kadooka, Y., Sugiura, S. and Hisada, T. : Multiscale Heart Simulation with Cooperative Stochastic Cross-Bridge Dynamics and Cellular Structures, Multiscale Modeling & Simulation 11:4, pp. 965-999 (2013).

(2014年2月25日受付)

米田一徳 yoneda.kazunori@jp.fujitsu.com

富士通(株)生体シミュレーション開発室所属。「京」における心臓シミュレータの開発に従事。

鷲尾巧(正会員) washio@sml.k.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院新領域創成科学研究科所属, 科学博士。分子から臓器にわたるモデル化を通じ, 自然の巧妙さを学ぶことに興味がある。

岡田純一 okada@sml.k.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院新領域創成科学研究科所属, 博士(科学)。専門は計算力学, 有限要素法, 生体力学。現在は心臓シミュレータの医療・創薬への実用化研究に従事。

杉浦清了 sugiura@k.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院新領域創成科学研究科所属, 医学博士。シミュレーションによって臨床心臓病学を変革していきたい。

久田俊明 hisada@mech.t.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院新領域創成科学研究科所属, 工学博士。専門は連続体力学, 有限要素法。
