

2

医療・創薬のためのマルチ
スケール・マルチフィジクス
心臓シミュレータ久田 俊明¹ 杉浦 清了¹ 渡邊 浩志¹ 鷺尾 巧¹ 岡田 純一¹¹ 東京大学大学院新領域創成科学研究科/JST

本 研究は計算機内にミクロからマクロまでの多階層の生命現象を統合した仮想のヒト心臓を再現することにより、新たな医学を創出し医療や創薬に役立てることを目的としている。すでに細胞イオンチャンネルや収縮タンパクの数理モデルから出発し有限要素法でモデル化された心室の収縮、血液の拍出に至る全心臓（両心室+両心房+大動脈）モデルを完成しつつある。また細胞内微小器官まで有限要素法でモデル化した心筋細胞も開発され、今後これを組み込むことで世界でも前例のないシームレスなマルチスケール・マルチフィジクス心臓シミュレータを完成する。

学術的背景 —Physiome

細胞の中に存在する遺伝情報の総体はゲノムと呼ばれるが、その造語は遺伝子の gene と総体を意味する -ome に由来する。同様に、細胞、器官、個体といった階層の異なる機能の総体をフィジオーム (Physiome) と呼ぶ。Physio は life を意味し、フィジオームとは生体機能の統合的理解を目指す新しい学問領域である。これはヒトゲノムプロジェクトの完成により生命科学の重心がタンパク質さらには生命の高次機能の解明へと移行しつつあることを意味する。フィジオームの中心となるのがタンパク、細胞内微小器官、細胞、組織、臓器、そして個体という各階層に属する多数の機能モジュール間の相互作用として表現される複雑な生命現象の計算機シミュレーション (*in silico* 実験) による再構成である。そしてシミュレーションによって導かれた知見を *in vitro* (試験管内)、*in vivo* (生体内) のいわゆる wet な実験によって検証するとともに、dry, wet それぞれにおける欠落箇所を明らかにし補完して新たな発見につなげ、それを再びシミュレーションモデルに反映させる。フィジオームは生体の理解を深めるだけでなく、新たな医療・創薬につながるものと期待されている。図-1 にトランスクリプトーム (転写因子の総体)、プロテオーム (タンパク質の総体) に対する階層的位置関係を示す。これらの学問領域もまた

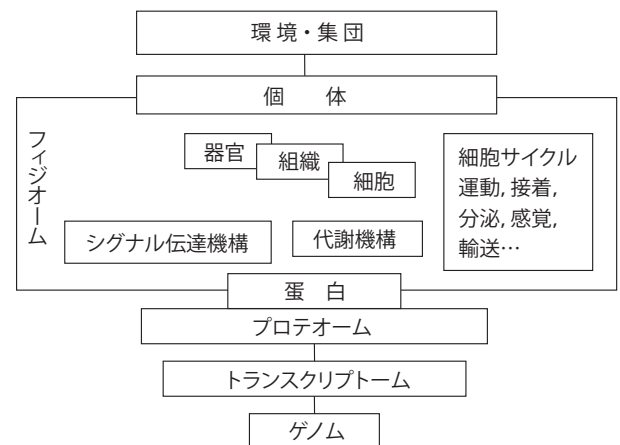


図-1 フィジオームと他の領域との階層的関係
(Hunter&Borg, Nature Review 誌, 2003¹⁾ を梶谷文彦博士が改編²⁾)

独立したものではなく互いに補完しながら生命科学を推進する関係にある。以上の詳細についてはたとえば文献 1), 2) をご覧いただきたい。

マルチスケール・マルチフィジクス心臓
シミュレータの必要性

上述のように、細胞内のタンパク分子レベルのミクロ事象から臓器や器官ひいては個体といったマクロ事象までを統合する生体シミュレータの開発が今後重要になると予想される。換言すれば、近年の分子生物学の進歩に

より次々と明らかにされる膨大な情報は、それを統合し生体へ及ぼす役割を明らかにする手段がなければ、生命現象における意義を明らかにすることができないばかりか、現実の医療応用に役立てることもできない。このような観点に基づく生体シミュレーションの対象として代表的なものに「心臓」が挙げられる。図-2に見られるように、心臓の活動の根元をなすのは純粋な生化学反応であるが、電気(イオン電流、興奮伝播、心電図など)・化学(物質輸送、反応、エネルギー変換など)・力学(心筋張力、血圧、血流など)の諸現象に広く派生するマルチフィジクス問題を構成する。また空間尺度としては、タンパク分子(～数10 μm)から細胞(～100 μm)、組織(～mm)、臓器(～cm)を経て血液拍出に至るマルチスケール問題を構成している。我々がベッドサイドで計測する心電図や血圧などのマクロ現象については古くから多くの医学・生理学的研究がなされてきたが、一方でミクロ事象との因果関係は、その間に大きなスケール差と複雑な相互作用を介したブラックボックスが介在しているため、もはや専門家にとっても明らかでなく、個々の知見を有機的に活用して理解し予測することは困難な現状に立ち至っている。したがって図-2のようなマルチスケール・マルチフィジクス問題を正面から取り扱うことのできる計算科学の実現は医学・医療の現場からの要請ともなっている。なお心臓は、医学の面からは生命を支える最重要臓器であり、計算科学の面からはマルチスケール・マルチフィジクス問題の宝庫であるだけでなく、現時点ではシミュレーションの俎上に乗せるだけの十分な定量的・生物学的情報が集積した唯一の臓器であることも付言したい。

関連する研究と本アプローチの特徴

本研究に関連する内外の研究として、まず University of Auckland (New Zealand) の Peter Hunter 教授率いる バイオエンジニアリンググループ (<http://www.bioeng.auckland.ac.nz/projects/index.php>) は心臓のフィジオーム研究を推進しており、力学的、電氣的、生化学的観点から心臓の数値モデルを開発している。特にこのグループにおいては心臓の力学的メカニズムに関する研究の歴史が長く、独自に計測したデータをもとに理論を展開しシミュレーションを行っている。UC San Diego (USA) の Andrew D. McCulloch 教授 (<http://cmrg.ucsd.edu/>) もシステムバイオロジーの観点から心臓や心筋細胞の力学的、電氣的数値モデルの研究を行っている。欧州においても、たとえば INRIA (フランス国立情報・自動制御研究所) の Herve Delingette 博士らのグループ (http://www-sop.inria.fr/CardioSense3D/rubrique.php?id_rubrique=2) な

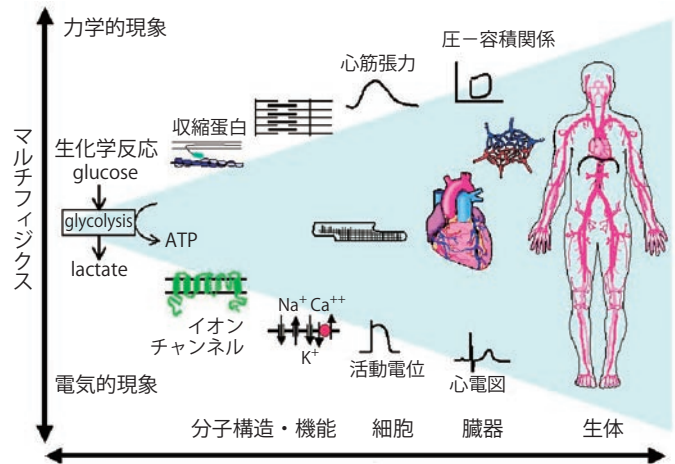


図-2 心臓のマルチスケール・マルチフィジクス現象

どが統合的心臓シミュレータの研究を行っている。我が国では京都大学・野間昭典教授率いるチーム (<http://www.biosim.med.kyoto-u.ac.jp/>) が細胞・生体機能シミュレーションプロジェクトを推進しており心臓シミュレータの開発を行っている。このほか電気生理学関連の研究としては、Johns Hopkins University (USA) の Raimond L. Winslow 教授や Tulane University (USA) の Natalia Trayanova 教授らが心臓のコンピュータシミュレーションの研究を、Washington University in St Louis (USA) の Yoram Rudy 教授や Oxford University (UK) の Denis Noble 教授らが細胞数値モデルの研究を長年行っており実績を築いている。本心臓シミュレータの細胞モデルでも Luo-Rudy モデルならびに Noble モデルを用いている。

以上の諸研究はそれぞれに優れた点を有するが、本研究では次のアプローチをとることを特徴とする。

- (1) 図-2に示されるように、細胞膜のイオンチャンネル、イオンポンプ、トランスポーターなどの分子機械の作用に基づく細胞内イオン環境のダイナミクスを記述する電気生理学モデル、ならびにイオンによって制御される細胞内収縮タンパク(分子モーター)であるアクチン・ミオシン間のクロスブリッジ運動を記述する興奮収縮連関モデルを内蔵した細胞から出発し、組織、臓器を経て最終的なアウトプットとしての血液拍出に至る心臓機能の全過程を各レベルにおける要素間の相互作用を含めて合理的に数理化しシミュレートする。
- (2) その際現れる、大規模な電気・化学・力学現象のマルチフィジクス問題を、流体構造連成解析などの非線形有限要素法をベースとする最先端の計算科学手法により正面からシミュレートする。これによって根拠のない省略化・単純化、仮定を排除し生命科学からの疑問に厳密に解答を与えられるモデルを目指す。

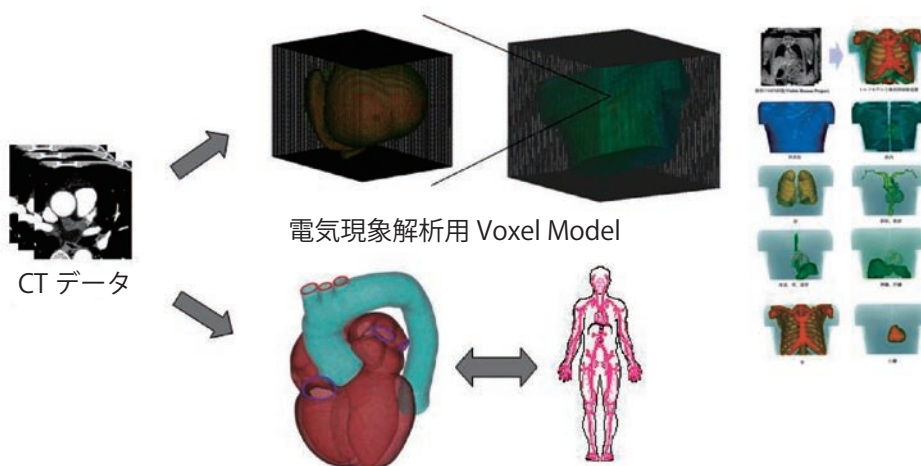


図-3 上段：電気現象解析用 voxel 有限要素モデル。下段：力学現象解析用 4 面体有限要素モデル。右端には心電図解析用の胸郭モデルに再現された筋肉・骨格と内臓を示す。

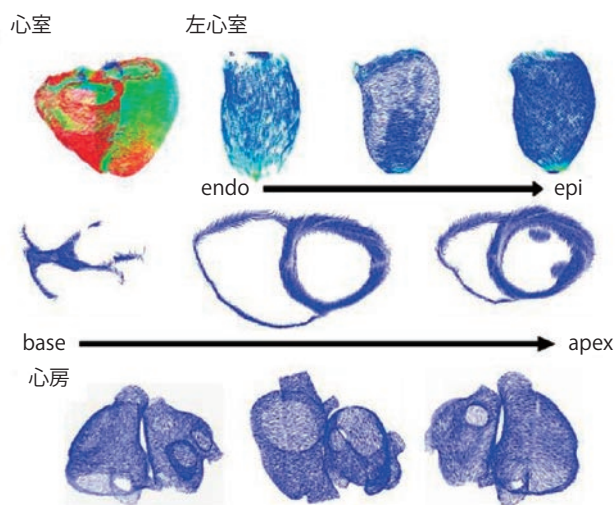


図-4 細胞長軸方向（線維方向）分布。心室では endo（内側）から epi（外側）に向かって方向が連続的に変化する。base：心臓の上側，apex：心臓の下側。

(3) 形ある細胞モデル（有限要素法により内部構造を再現した 3 次元バーチャル細胞）を世界に先駆けて開発し、これを経由してミクロ現象とマクロ現象をシームレスにつなぐマルチスケールシミュレーションを達成する。

東京大学で開発中の心臓シミュレータの概要

心臓マクロシミュレータの開発

臓器レベルでのヒト心臓の有限要素法によるモデリングに関しては、筆者らはすでに理想化した左心室について予備的研究³⁾を行っているが、ここでの心臓は CT 断層データを 3 次元構成した左右両心室・両心房、大動脈からなる全心臓 (whole heart) モデルである。このモデルでは (1) 細胞電気生理学に基づく興奮伝播、(2) 心筋の

興奮による力学的収縮運動、(3) 内腔血液の流動と拍出、の 3 つの物理現象を連成させて模擬できるように設計されている。

(1) における細胞電気生理モデルとしては、Luo-Rudy model⁴⁾ ならびに Noble model⁵⁾ を選択できるようになっている。また細胞相互の接続については、ギャップジャンクション（細胞間の結合タンパク）を通じて細胞内同士が電氣的に接続される mono-domain model ならびに細胞外の接続も加えた bi-domain model が選択できるようになっている。また細胞から細胞への興奮伝播が精度よく模擬できるよう、格子間隔が約 0.4mm のボクセル有限要素を用いている（図-3 上段）。細胞間の伝導率テンソルは細胞の方向（線維方向）を考慮した異方性とし、生理学的知見に基づき図-4 に示すように空間的に分布させている。刺激伝導系^{☆1}のネットワークも図-5 に示すようにモデル化されている。なお胸部誘導の心電図を再現するため、各臓器や組織の伝導率を与えた胸郭モデルに心臓ボクセル有限要素モデルが埋め込まれている（図-3 右）。

(2) においては (1) によって計算される各細胞内のカルシウムイオン濃度を興奮収縮連関 (E-C Coupling) モデルに与え、アクチン・ミオシン間のクロスブリッジ生成を記述する状態モデルの時間発展方程式を解くことにより収縮力を評価する。興奮収縮連関モデルは Negronei により提唱された 4 状態モデル⁶⁾ にクロスブリッジ生成における協調性^{☆2}の効果を導入した独自のモデルを用いている。収縮力は心筋を離散化した各有限要素に内

☆1 右心房にある洞房結節を起点として心筋に電気刺激を与える経路。心室では Purkinje 線維を通じて電気刺激が伝えられる。

☆2 クロスブリッジが 1 か所生成されるとその近傍もクロスブリッジが生成されやすくなるというような性質。



図-5 刺激伝導系 (Purkinje 線維)。ペースメーカー細胞からの電氣的興奮は心房の興奮を経て図に示される左右心室内の Purkinje 線維網に伝わり心室内面の心筋細胞を興奮させる。

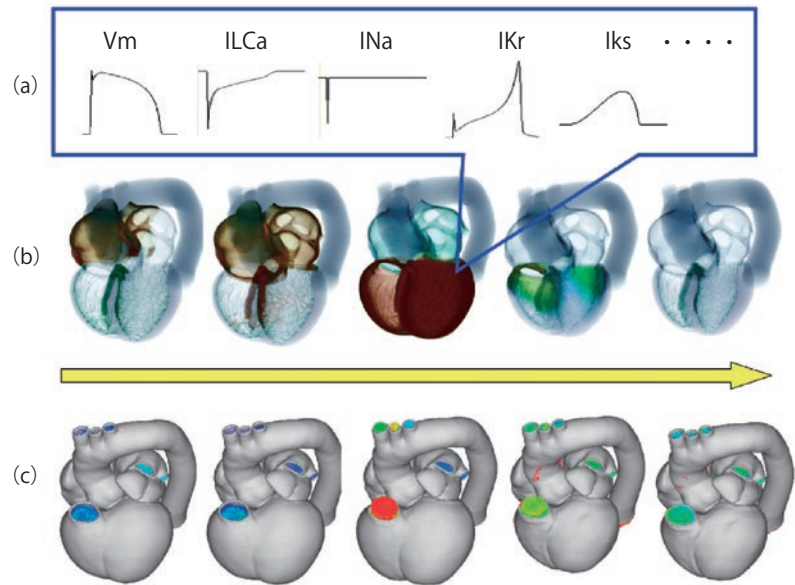


図-6 細胞膜電位と各種イオン電流 (a) ならびに心臓の興奮伝播 (b) と拍動 (c)。矢印は時間経過 (約 300msec) を表す。

力として与えることにより収縮運動を実現する。心筋が弛緩している時の構成式 (応力・歪関係式)、すなわち、受動的構成式には線維方向と約 4 細胞ごとに存在する cleavage plane と呼ばれる劈開面を考慮した直交異方超弾性構成則を用いる。有限要素には 5/4c テトラ要素を、粘性は歪速度比例型を用いている。

(3) については、心臓壁 (構造) の非線形運動方程式と血液 (流体) の Navier-Stokes (NS) 方程式を強連成させた一体型の解法を用いる。ただし血液領域境界は心臓壁の運動に伴って移動・変形するため NS 方程式は ALE (Arbitrary Lagrangian-Eulerian) 表記し、流体 5/4c テトラ要素の節点座標は別途擬弾性体の方程式を解くことにより制御する。流体解析には SUPG 安定化手法を用いる。強連成解法をとることで安定性と収束性が確保される⁷⁾。流体、構造、非圧縮拘束条件からなるマトリックス方程式は不完全 LU 分解を前処理とする GMRES 反復ソルバーにより解く⁸⁾。なお心臓弁は血液中を大きく変形しながら移動するため ALE 有限要素法だけでシミュレートすることはできない。心臓弁を含む領域では、流体要素と構造 (Discrete Kirchhoff Triangular シェル) 要素のメッシュを独立に切った境界面捕捉型の手法を用い、両領域は Lagrange 未定乗数法を使って連成させている。心臓の前後には体循環や肺静脈などを模擬する回路モデル (windkessel model) を接続する。以上の力学モデルは図-3 下段に示されている。

図-6 に心臓の拍動のシミュレーションを示す。(a) は

細胞の膜電位 (V_m) と各種イオン電流^{☆3}の推移、(b) は心臓における興奮伝播の様子、(c) は拍動と血液の拍出を示す。図-7 に示す体表面の電位分布から病院で記録されるような心電図が計測される。また図-8 は心腔内および大動脈弁付近の血流ならびに各所の流量履歴を示す。大動脈基部にはバルサルバ洞と呼ばれる膨らみと大動脈弁があるが、バルサルバ洞では渦が観測され弁の開閉に寄与していることが分かる。以上のように定性的、定量的に正常心を再現できていることが分かる。また図-9 には左心室への電氣的刺激が Purkinje 線維の異常により伝導しない左脚ブロックと呼ばれる病態、ならびに心室の興奮波が渦巻き様になる致死性不整脈として知られる心室細動のシミュレーションを示す。左脚ブロックのシミュレーションでは右心室から生じた心筋の興奮が左心室側に伝播し、その電流が左心室の Purkinje 線維を逆伝導して左心室の心筋全体を興奮させていく様子が再現されている。心室細動のシミュレーションでは渦巻き様興奮波により心臓が協調運動できなくなり、ポンプ機能が失われて血液が心臓内に停滞する様子が再現されている。このような病態の再現も容易であり、医学的分析や治療方針の決定に役立てられる。

マルチスケール解析への拡張

前節に述べた心臓マクロシミュレータにおいては、細胞の電氣的興奮伝播ならびに興奮収縮連関モデルから

☆3 ILCa: L 型カルシウムイオン電流, INa: ナトリウムイオン電流, IKr: r 型カリウム電流, Iks: s 型カリウム電流, このほかに十数種類のイオン電流が存在している。

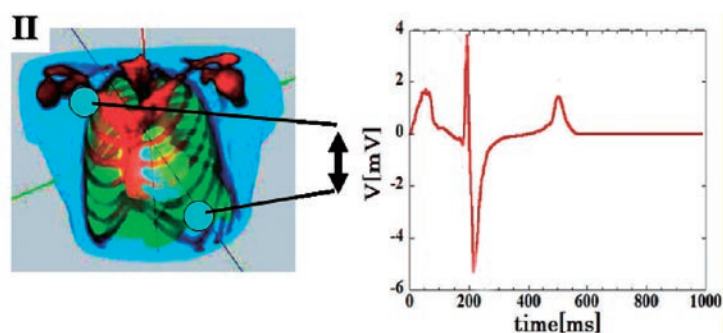


図-7 胸部第II誘導心電図. 心筋細胞の興奮により心臓外へ流出する微小電流は体表面の電位分布を作り, 2 電極間の電位差が心電図として計測される.

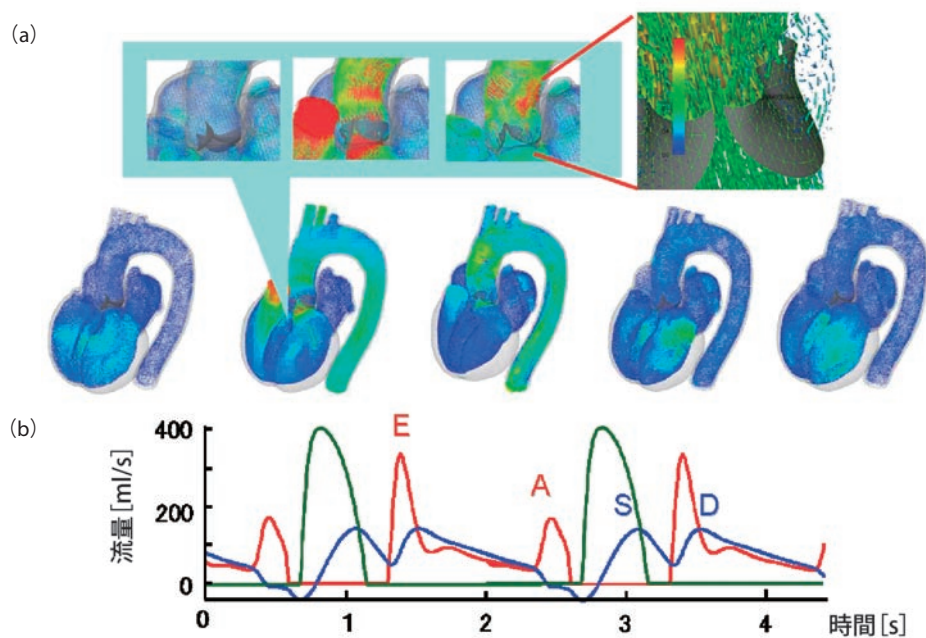


図-8 心腔内血流と大動脈弁の血流 (上段) と流量履歴. 緑:大動脈 (心臓からの出口), 赤:僧帽弁 (左心室への入り口), 青:肺静脈 (左心房への入り口). これらの変化は超音波で計測され診断に利用される.

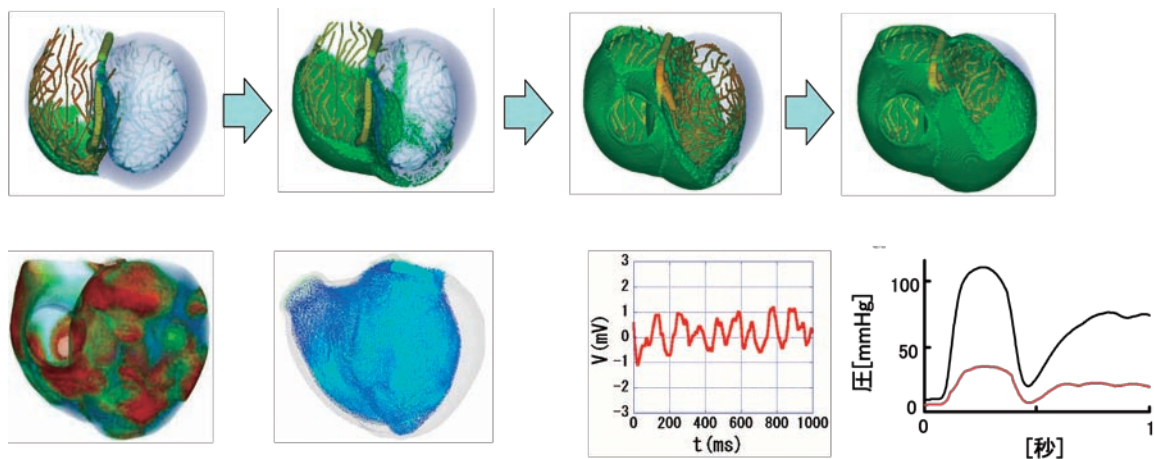


図-9 病態の再現. 上段: 左脚ブロックにおける興奮の推移, 下段: 心室細動. 左から, 渦巻様興奮波 (色は膜電位 V_m を表す), 心臓内に停滞する血流 (青色は小さな流速を表す), 第II誘導心電図, 心室圧の正常心拍から細動への遷移 (黒は左心室, 赤は右心室).

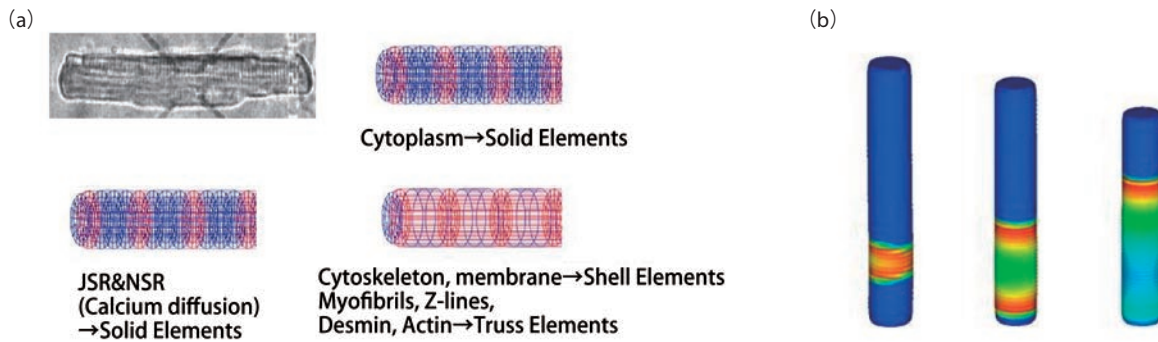


図-10 (a) 単離心筋細胞の写真と有限要素法でモデル化されたバーチャル細胞。(b) バーチャル細胞の電気化学・力学的応答（色は細胞内カルシウムイオン濃度を表す）。

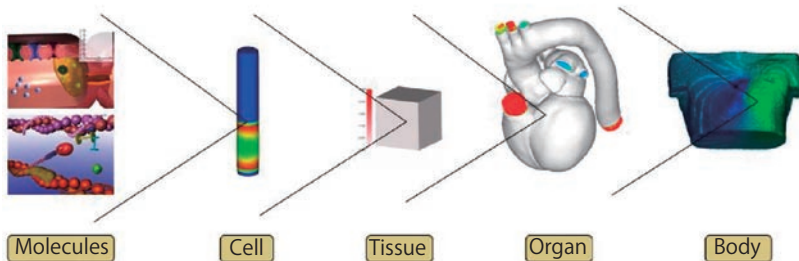


図-11 本研究で目指す心臓のマルチスケール・マルチフィジクスシミュレーション。各種イオンや収縮タンパクのダイナミクスに基づくバーチャル細胞の収縮から組織、臓器の運動、血液の拍出までをシームレスに接続する。

計算される収縮力を、心筋組織片の巨視的な構成則（応力・歪関係）をベースとする各有限要素に与えることにより収縮運動を模擬した拍動シミュレーションを行っている。しかしミクロな現象からマクロな現象までをありのままにシームレスに接続するマルチスケールシミュレーションが実現できれば、両事象間の因果関係や相互作用を直接的に明らかにすることが可能となる。このために図-10に示すように世界に先駆けて内部微小器官（JSR・NSR：筋小胞体，Cyttoplasm：細胞質，Cytoskeleton：細胞骨格，membrane：細胞膜，Myofibrils：筋原線維，Z-lines・Desmin・Actin：その他の構成要素）も有限要素法によりモデル化した細胞（バーチャル細胞）を開発している。またそのモデリングや検証のために心筋細胞の内部構造ならびに力学量を計測する独自の実験（カーボンファイバによる単一心筋細胞の力学的計測や原子間力顕微鏡による測定）を実施している。これにより細胞内において筋小胞体からのカルシウムイオンの放出・拡散に伴う筋原線維収縮を駆動力とする細胞収縮が3次元の変形の効果を合理的に含んだ形で実現できる⁹⁾。したがってカルシウムイオンの放出などに異常を与えれば図-10(b)に示すような病変細胞の挙動もシミュレートできる。

さらに以上のような数値細胞を複数接続したマイクロユニットを構成し、心臓マクロモデルの各有限要素に埋め

込むことにより、細胞から構成される心筋の収縮、ひいては心臓の拍動、血液の拍出までを実現することを目指している。具体的には、分岐を含む複数の数値細胞がギャップジャンクションにより接続されたマイクロユニットを準備する。併せてコラーゲン線維からなる細胞外組織もトラース要素でモデル化する。なおこのマイクロユニットの端部には周期境界条件を設定する。以上のマイクロユニットは心筋を分割した各有限要素の各積分点においてそれぞれ定義する。これにより細胞が心筋内で局所的にはある方向性を持って周期的に無数に配列している状況を模擬することができる。以上の手続きにより均質化法（homogenization method）と呼ばれる数理的手法を用いてマイクロユニットの運動に基づくマクロレベルでの心筋有限要素の運動を表現できる。なお大自由度の非線形問題における均質化法は膨大な計算時間を要するため、本研究では独自の解法を導入している。図-11に示すようなマルチスケール解析が実現できれば、細胞内の各種の分子レベルの異常が心臓の拍動にどのような影響をもたらすかが分かり、医療や創薬への大きな貢献が可能となる。

まとめ

本稿では東京大学において開発中のマルチスケール・マルチフィジクス心臓シミュレータの概要を紹介し

た。シミュレーション結果の動画などは <http://www.sml.k.u-tokyo.ac.jp/> に掲載されている。周知のように近年のコンピュータ性能の向上は著しい。数年後から十年後における計算機性能の予測に基づき、生体における現象を適切に表現する数学的アプローチとそれを実現する数値解析技術を深めることにより、従来の医工学やバイオメカニクスの概念を越えた新たな学術分野が開拓され、医学や生理学に貢献できると考えられる。また本アプローチの骨格を抽出すれば、近い将来我が国で必要とされる汎用生体シミュレータのプラットフォームを構成することができると考えられる。

謝辞 本研究は JST 戦略的創造研究開発推進事業 CREST のもとに行われており、関係各位に感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Hunter, P. J. and Borg, T. K. : Integration from Proteins to Organs : the Physiome Project, Nature Reviews, Molecular Cell Biology, Vol.4, pp.237-243 (2003).
- 2) 梶谷文彦 : システム生理学の推進 : フィジオーム, 日本生理学雑誌, Vol.65, No.9, pp.257-258 (2003).
- 3) Watanabe, H., Sugiura, S. and Hisada, T. : Multi-physics Simulation of Left Ventricular Filling Dynamics Using Fluid-structure Interaction Finite Element Method, Biophysical Journal, 87: pp.2074-2085 (2004).
- 4) Luo, C. and Rudy, Y. : A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular Action Potential (I. Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes), Circulation Research, Vol.74, No.6, pp.1071-1096 (1994).
- 5) ten Tusscher, K. H., Noble, D., Noble, P. J. and Panfilov, A. V. : A Model for Human Ventricular Tissue, American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology, 286(4): H1573-89 (2004).
- 6) Negroni, J. A. and Lascano, E. C. : A Cardiac Muscle Model Relating Sarcomere Dynamics to Calcium Kinetics, J. Mol. Cell. Cardiol., Vol.28, pp.915-929 (1996).
- 7) Zhang, Q. and Hisada, T. : Analysis of Fluid-structure Interaction Problems

with Structural Buckling and Large Domain Changes by ALE Finite Element Method, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 190: pp.6341-6357 (2001).

- 8) Washio, T., Hisada, T., Watanabe, H. and Tezduyar, T. E. : A Robust Pre-conditioner for Fluid-structure Interaction Problems, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, Vol.194, pp.39-41, pp.4027-4047 (2005).
- 9) Okada, J., Sugiura, S., Nishimura, S. and Hisada, T. : Three-dimensional Simulation of Calcium Waves and Contraction in Cardiomyocytes Using the Finite Element Method, Am J Physiol, 288: C510-C522 (2005).

(平成 19 年 8 月 1 日受付)

久田 俊明 hisada@mech.t.u-tokyo.ac.jp

昭和 54 年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了, 同年工学博士取得, 東京大学生産技術研究所助手, 工学部助教授, 先端科学技術研究センター助教授, 工学部教授を経て平成 11 年より同大学院新領域創成科学研究科教授, 現在, 人間環境学専攻所属。

杉浦 清了 sugiura@k.u-tokyo.ac.jp

平成 7 年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了, 同年博士(医学)取得, 東京大学医学部附属病院内科助手を経て平成 14 年より同大学院新領域創成科学研究科教授, 現在, 人間環境学専攻所属。

渡邊 浩志 nabe@sml.k.u-tokyo.ac.jp

平成 7 年東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻博士課程修了, 同年博士(工学)取得, 東京大学工学部助手を経て平成 11 年より同大学院新領域創成科学研究科講師, 現在, 人間環境学専攻所属。

鷲尾 巧 washio@sml.k.u-tokyo.ac.jp

平成元年大阪大学大学院理学研究科修士課程修了, 同年日本電気(株)入社, 平成 16 年より科学技術振興機構 CREST 研究員/東京大学大学院新領域創成科学研究科受託研究員として心臓シミュレータの開発に従事。

岡田 純一 okada@sml.k.u-tokyo.ac.jp

平成 16 年東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程修了, 同年博士(科学)取得, 同年より科学技術振興機構 CREST 研究員/東京大学大学院新領域創成科学研究科受託研究員として心臓シミュレータの開発に従事。

