

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 医療・創薬のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの開発

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者： 久田 俊明(東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

主たる共同研究者：

杉町 勝(国立循環器病センター研究所循環動態機能部 部長)

砂川 賢二(九州大学医学研究院循環器内科学 教授)

土肥 俊(日本電気(株)基礎研究所 研究統括マネージャー) (～平成16年3月)

3. 研究内容及び成果

「ヒトゲノムプロジェクト」の完成をうけて生命科学の焦点は遺伝情報の解明からタンパク質および高次の生命単位の機能の解明へと移行しつつある。いわゆる「フィジオーム」とは、同時期に重要性が認識されたトランスクリプトーム、プロテオームなどの学問領域とならんでポストゲノムの医学・生物学の研究の中心的課題のひとつであると言われており、タンパク質から細胞内小器官、細胞、組織を経て臓器、そして個体までの各階層に属する膨大な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を計算機シミュレーション(*in silico* 実験)によってモデル論的に再構成しようとする研究領域である。そしてシミュレーションによって導かれた知見を *in vivo*、*in vitro* のいわゆる“wet”な実験によって検証するとともに、モデル、実験科学双方の欠落箇所を明らかにして補完し新たな発見に繋げる、というループの繰り返しにより全く新しい生命研究の領域が創成されると考えられている。

このような学術的背景に鑑み、本研究は、生命活動の中心をなす臓器である心臓について、細胞内のタンパク分子レベルの挙動から巨視的なポンプとしての血液拍出に至るマルチスケール・マルチフィジックス現象を可能な限り忠実に計算機上に再現し、フィジオームの概念を現実のものとしようとするものである。これにより、近年の分子生物学の進歩によって次々と明らかにされる膨大な情報の意味を明らかにし、医療や創薬に役立てることを目標とする。

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、電気化学・力学の諸現象に広く派生するマルチフィジッ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10nm)から細胞(～100 μ m)、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、一方で近年、分子生物学の進歩によって遺伝子、分子レベルの事象に関する膨大な知見が集積されるに至っている。しかし現状では、マクロ現象とマイクロ現象の因果関係はその間に大きなスケールの差と複雑な相互作用によって混沌とし、専門家にとっても個々の知見を有機的に活用して理解し予測することが困難となっている。従ってこれらマルチスケール・マルチフィジックス問題を正面から取り扱うことの出来る計算科学の実現が医学・医療の現場から要請されている。

本研究プロジェクトにおける心臓シミュレータ開発は二つのフェーズに分けられる。第1フェーズは、ヒト心臓を心筋組織片レベルでの構成則(応力・歪関係式)をベースに有限要素法によってモデル化した「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」の開発である。本シミュレータはCTから得られた断層データを3次元構成した全心臓モデルに基づくシミュレータであり、(a)細胞電気生理学に基づく細胞の興奮とその伝播、(b)心筋の興奮による心臓の力学的収縮運動、(c)内腔血液の流動と拍出、の三つの物理現象を連成させて模擬できるようになって

いる。このシミュレータを開発するために、(i)有限要素法を基盤とする計算科学手法の研究(東京大学グループ)、(ii)生理学の分野で従来用いられてきた数理モデルを検討し実装するための研究(東京大学グループ、国立循環器病センターグループ)、(iii)シミュレータの入力と出力を医学的・生理学的観点から検証する研究(国立循環器病センターグループ)、を実施した。なお研究者は計算科学と医学の専門家、約半数ずつからなる。

第2フェーズは「マルチスケール心臓シミュレータ」の開発であり、ここでは、(i)細胞の微細構造情報を得るための実験的研究(東京大学グループ)、(ii)これをもとに数値細胞を実現する計算科学研究(東京大学グループ)、(iii)数値細胞と心臓を架橋するマルチスケール解析手法に関する研究(東京大学グループ)、とし、やはり計算科学者と医学者が協力し推進した。ただしこれらの研究フェーズの時期はオーバーラップしており逐次行った訳ではない。

一方、以上の心臓シミュレータを医学的に応用する研究も国立循環器病センターグループ、東京大学グループの医学者主導で行い、その結果はシミュレータにフィードバックされ改良や高度化が図られた。応用研究における成果の一つとしては、我が国初の植え込み型除細動装置(ICD)の開発における電極の最適化が挙げられる。本心臓シミュレータは開発段階からICDの基本設計に用いられ、世界市場を独占する欧米製品の性能を大幅に上回る電極の設計に成功した。またその結果はイヌを使った動物実験で定量的に検証された。これらは今後の医療機器開発への応用も期待されている。外科領域における術前シミュレーションによる最適手術計画、内科領域での診断と処方支援などの医療実務への応用は、今後急速に進むと見込まれる医療改革により各種認可の枠組が整備され、医療制度に組み込まれると共に実現するものと思われる。

なお、遺伝子情報や分子生物学の知見を直接的に活かすことの出来るマルチスケール心臓シミュレーションには超並列計算が必須であるが、東京大学情報基盤センターに2008年夏に導入されたHITACHI HA8000(T2K)において6144コアでのシミュレーションを実施する機会に恵まれ良好な結果を確認した。ペタフロップス級スーパーコンピュータが普及し精密な細胞モデルでのシミュレーションが可能になれば、従来とは次元の異なる医療創薬のための計算科学が実現できる。このため当プロジェクトはJST産学協同シーズイノベーション化事業・育成ステージに引き継がれ、富士通株式会社と共に、数万コア以上の並列計算に向けてマルチスケール心臓シミュレータ実用化のための準備が進められている。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

シミュレーションシステムの全体的構築の過程で、数理科学的にも高いレベルの成果が出ており、優れた論文発表が多数行われている。特に国際誌主体の論文発表が極めて活発に行われるとともに、新聞・TVを始めとするマスメディアの注目を集めた。知財に関してはプログラム全体が知財としての意味があるが、本シミュレータを活用した実用化レベルの製品開発に合わせて特許出願をする必要がある。

本研究ではイオンチャネルや心筋細胞などのミクロの領域から心臓の拍動のマクロ領域、そしてその結果の心電図まで可能な限り現実に近い形でトータルにシミュレーション可能なシステムを構築した。その成果、以下に示すように数多くの成果がでていことは大変素晴らしい。

- 1) 心臓シミュレータが実用化研究レベルまで開発された。
- 2) 植え込み型除細動装置(ICD)の設計において、シミュレーション結果により既存装置における徐細動エネルギーよりもはるかに低いエネルギーで動作可能な方法を見出し実験で検証確認するなど、シミュレーション技術がブレークスルーをもたらす一例を示した。
- 3) シミュレーションにより、細胞レベルの薬理効果と臓器レベル薬理効果との違いを、先天性QT延長症候群

について見出し大規模シミュレーションの重要性を示した。

- 4) 東京大学のT2K計算機の6000コアにより、心臓1拍半のマルチスケールシミュレーションを15時間で計算して実現した。このことによりタンパク質からマクロへのマルチスケール心臓シミュレーションが予想通り高い並列効率で実現した。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

心筋細胞レベルから心臓全体までのマルチスケール、および血流、心臓壁、僧帽弁の変形などを考慮したマルチフィジックスシミュレーションが可能になった。特に心臓壁の拍動に伴って運動・変形するALEメッシュからNavier-Stokes方程式を記述し、さらにそのALEメッシュから僧帽弁構造要素をcaptureするという高度な流体構造連成解析手法を新たに開発し並列計算機に実装したこと、また従来大規模非線形問題では不可能とされていた均質化マルチスケール解析の効率的な計算手法を考案したことなど計算科学技術への貢献は多大である。また国内外の類似研究と比較しても本研究の心臓シミュレータ研究は他の追随を許さないほどリードしている。そしてシミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築領域の戦略目標の中で示されている、マルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション技術の確立、分散システムでの計算、革新的アルゴリズムの開発という各目標をすべて高いレベルで達成している。今後、本研究の成果は医療分野のいろいろな応用技術へと広がっていくものと思われる。

4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

心臓に対するマイクロの実験研究を行いつつモデルを整備する東京大学におけるシミュレータの構築研究グループと、シミュレーション結果を現実の実験で検証する国立循環器病センターによる臨床検証グループの連携体制がうまく機能して進められてきた。理工学者と医学者の連携が極めてうまくいったと判断でき、何よりも大変な集中力でプロジェクトに取り組んできた姿勢が評価できる。また計算機パワー不足の見通しにより途中で予算増額しているが、予算投資額以上の成果をあげており適正であった。

以上