

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」

平成15年度採択研究代表者

久田 俊明

(東京大学新領域創成科学研究科 教授)

「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」

1. 研究実施の概要

計算科学における新たな理論開発と計算機科学による高速化・並列化のための実装とを組み合わせることにより、ミクロからマクロまで生理学的に最も研究が進んでいる心臓をターゲットとして、世界で初めてのマルチフィジックス・マルチスケール心臓シミュレータを開発し、実際の不整脈や心筋梗塞の診断・治療さらには創薬への適用を図る。当研究チームでは昨年度までに左心室の拍動を模擬できるシミュレータのプロトタイプを開発している。このプロトタイプは医学的・生理学的には簡略化・理想化された要素を含むものであったため、まずヒト心臓のCT画像に基づき左右両心室モデルへ拡張した後その高度化を行った。併せて次年度から予定しているマルチスケール解析に必要となる種々の研究項目について準備を行った。研究成果は主に以下に示す5項目に集約される。(1) マクロ構成則に基づく心臓シミュレータを開発した。(2) 細胞3次元構造測定実験を実施し、また数値細胞モデルの検討を行った。(3) マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション手法に関する数値的検討を行った。(4) 各種反復ソルバーの開発と理論的検討を行った。(5) 心筋マクロモデルの高度化と検証実験を実施した。今後の目標達成のための主要な研究開発項目は、理論・プログラム開発、並列ソルバー開発、大動脈・胸郭を含むマクロ心臓モデリング、実験に基づく数値細胞モデリング/ 機械電気帰還現象モデリング、検証実験であり、これらをH18年度には統合してマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータを構成し、検証実験と医療創薬への実際の応用に取り組む予定である(～H20年度)。

2. 研究実施内容

本研究の目的はマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータを開発し、医療や創薬への応用を試みることである。この為に採った方法、結論を以下項目別にまとめる。

(1) マクロ構成則に基づく心臓シミュレータの開発

本研究の主題である分子、細胞レベルからのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータを開発して行くに当たっては、そのプラットフォームとなるマクロ構成則に

基づくシミュレータを開発し医学的・生理学的にも十分意味のあるものに高度化しておくことが必要である。具体的な方法としては、(a)従来東大グループで開発済の左心室シミュレータを、CT画像に基づく左右両心室モデルへ拡張し、(b)電気生理現象としては簡便なFHNモデルからLuo-Rudyモデル/Nobleモデルへ高度化し、一方、(c)興奮収縮連関現象としてはPetersonモデルからNegroni/Campbellモデルへの高度化を行った。更に(d)心筋構成則モデルとして面内等方から直交異方モデルへの拡張を行った。(e)有限要素としては今後の僧房弁等のモデル化を考慮して血液領域を含めて6面体要素から4面体要素(5/4C混合要素)への変更を行った。以上のようにマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータのプラットフォームとなるマクロ構成則に基づくシミュレータを整備した。

(2) 細胞3次元構造測定実験と数値細胞モデルの検討

心臓のマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーションにおいては電気化学・力学現象を合理的に再現したマイクロモデルとしての数値細胞の開発と検証が重要であるが、その試みはこれまで世界的にも見られない。このため実験により心筋細胞内の微細構造および興奮収縮連関の分子機構と細胞の機械的特性との関係を調べる。先ず独自に開発したカーボンファイバーを応用した単一心筋細胞の張力-長さ測定系を改良し、サルコメア長、細胞内カルシウムを同時に測定することを可能にした。また共焦点顕微鏡を用いて細胞内微細構造の観察を行った。更に測定系を改良し弛緩時の特性についても引っ張り、押し込み、剪断を評価できるようにして細胞骨格との関係に注目して検討を進めた。この結果、微小管の微細構造変化が引っ張りには影響せず、剪断に対する剛性のみを変化させること等を見出した。これらの計測により取得されたデータに基づき、これまで当グループで開発してきた数値細胞の改良、高度化を行った。現在、数値細胞の力学的応答は単一細胞の実験と一致するレベルに近づいている。

(3) マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション手法に関する数値的検討

心筋の数値細胞モデルに基づきマイクロレベルからの現象を積み上げてマクロレベルでの現象である心臓からの血液拍出までをシミュレートするための数理的手法を開発する。このようなマルチスケール問題に対し、本研究では均質化法と呼ばれる数学的手法を導入した。均質化法はこれまで主に線形問題について研究が進められてきたが、非線形問題へ拡張する場合、従来の考え方に従えば、全マイクロモデル→マクロモデル→全マイクロモデル→・・・と交互に解くことにより収束解を探索することになる。しかしこれは収束性に優れない弱連成法に相当するだけでなく、計算時間の観点からも非現実的となる。そこで本研究では先ずマイクロモデルの自由度が特性モードの重ね合わせにより近似できるとして、その重み係数である9自由度にマイクロモデル自由度を縮退する。そして全マイクロモデルに対するそれらの重み係数とマクロモデル自由度を未知数とする一つのマトリックスを形成しこれを強連成方程式として一括して解く。このように拡張された新しい均質化法に基づき数値細胞モデルと巨視的心室モデルを連成させ解析するプログラムを試作し計算時間を計測した。

(4) 各種反復ソルバーの開発と理論的検討

本研究プロジェクトでは、心臓の機械的現象シミュレーション時における流体構造連成解析のみならず、電気的現象シミュレーション時においても大規模な連立一次方程式を解く必要があり、この求解部の高速化がこれらシミュレーションをユーザの要求に応え得る時間内で実行できるようにするための鍵となる。本高速化においては、並列化による高速化のみならず、収束性の優れた前処理アルゴリズムの開発という二つ面から現在考えうる最適な実装を実現した。流体構造連成解析においては、非圧縮性条件などの制約条件つきの問題から生じる方程式に対してもロバストなILU前処理演算の開発とその収束性を落とさない並列化を行った。一方、胸部モデルでの興奮伝播解析におけるポテンシャル問題の求解においては、心筋まわりの局所細分化メッシュ上で高速に収束するマルチグリッドソルバの開発と、その負荷均等分散による最適な並列化を行った。両ソルバの並列性能をMyrinet接続のPCクラスター(Pentium4)上で評価し、100台以上においても良い並列性能が出ることを確認した。今後は、流体構造連成解析用ソルバに対してもマルチレベル的なアプローチを実装し、収束性向上による一層の計算時間削減をめざす。

(5) 心筋マクロモデルの高度化と検証実験

心臓の活動は、電気的興奮を引き金として機械的収縮が発生する一方で、機械的活動が電気的活動を修飾する双方向の現象である。機械的活動が電気的活動に及ぼす作用(mechano- electric feedback; MEF)は不整脈の発生と密接な関係があり、医学的・生理学的に信頼性の高い心臓シミュレータを構築するためにはMEFを導入したモデルの確立が不可欠である。本年度は、これまでに開発してきた心筋の電気および興奮-収縮連関モデルにstretch activated channelsを導入し、MEFを再現可能な新たな心筋モデルを開発した。本モデルによる機械的刺激に対する応答は実験結果とよく一致した。更に機械的刺激による不整脈の発生機序について検討を行い新たな知見を得た。一方、検証のために、組織切片および摘出心臓を用いた実験システムの開発を開始した。独自に開発した2波長記録による光学的活動電位マッピング法を用い、ウサギの正常心筋組織において伸展負荷により発生する電気的興奮を記録することに成功した。今後、生理的および病的条件下で心筋に対する機械的負荷と心筋膜電位の関係を定量的に観察し、シミュレーション結果と比較検討することにより、心筋モデルの高度化を進める。

3. 研究実施体制

東京大学グループ

- ① 研究分担グループ長：久田 俊明（東京大学大学院新領域創成科学研究科、教授）
- ② 研究項目：
 1. マクロ構成則に基づく心臓シミュレータの高度化と検証
 2. マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション手法の数値的検討
 3. 細胞3次元構造測定実験と数値細胞モデルの検討

4. 各種反復ソルバーの開発と理論的検討

国立循環器病センターグループ

① 研究分担グループ長：杉町 勝（国立循環器病センター研究所、部長）

② 研究項目：

1. マルチスケール・マルチフィジックス心臓モデルに関する医学生理学的検討
2. 心臓シミュレータの検証実験

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- 陳 献, 陳 媛, 久田俊明 非線形有限要素解析による二相理論に基づく軟組織力学モデル化に関する検討 日本機械学会論文集(A編) Vol. 70, No. 697, pp. 1208-1215,
- 陳 献, 陳 媛, 久田俊明 3相理論に基づく非線形有限要素法による生体軟組織の力学・電気化学挙動に関する検討 日本機械学会論文集(A編), Vol. 70, No. 697, pp. 1216-1223,
- Saeki Y, Kobayashi T, Yasuda S, Nishimura S, Sugiura S, Yamashita H, Sugi H Role of Ca²⁺ in determining the rate of tension development and relaxation in rat skinned myocardium (2004) J Mol Cell Cardiol 36:371-380
- Nishimura S, Yasuda S, Katoh M, Yamada KP, Yamashita H, Saeki Y, Sunagawa K, Nagai R, Hisada T, Sugiura S Single cell mechanics of rat cardiomyocytes under isometric, unloaded and physiologically loaded conditions. Am J Physiol (2004) 287:H196-202
- Kato M, Matsumoto A, Nakajima T, Hirose K, Iwasawa K, Takenaka K, Yamashita H, Sugiura S, Hirata Y, Nagai R Amlodipine Increases Nitric Oxide Production in Exhaled Air during Exercise in Patients with Essential Hypertension Am J Hyperten (2004) 17:729-33, 2004
- Watanabe H, Sugiura S, Hisada T Multi-physics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method Biophys J 87:2074-2085 (2004)
- Okada J, Sugiura S, Nishimura S, Hisada T 3D simulation of calcium waves and contraction in cardiomyocytes using the finite element method Am J Physiol 288:C510-C522 (2004)
- Watanabe H, Sugano T, Sugiura S, Hisada T Finite element analysis of ventricular wall motion and intra-ventricular blood flow in heart with myocardial infarction JSME International Journal Series C, 47:1019-1026 (2004)

- Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K.
Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Apr;286(4):H1382-8.
- Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K.
Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.
Aug;287(2):H860-5.
- Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, Zankov DP, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Sunagawa K. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol* 45: 300-307, 2005
- Sugimachi M, Okamoto H, Hoka S, Sunagawa K. Faster oscillometric manometry does not sacrifice the accuracy of blood pressure determination. *Blood Press Monit* 9: 135-141, 2004
- Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H2272- H2279, 2004
- Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K.
Effects of neuronal norepinephrine uptake blockade on baroreflex neural and peripheral arc transfer characteristics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.
Jun;286(6):R1110-20.
- Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol*.
Sep;97(3):984-90.
- Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K. A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H2376- H2385, 2004
- Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S. Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia

after amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 27: 901-909, 2004

- Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 110: 3055-3061, 2004

(2) 特許出願

H16年度特許出願件数：1件（CREST研究期間累積件数：1件）