

「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、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。当研究チームでは既に拍動を模擬できる左心室シミュレータを開発しているが、これは医学的・生理学的に簡略化・理想化されたものであったため、ヒト心臓のCT画像に基づく左右両心室モデルへの拡張を行い、またマルチスケール解析のための準備を含め、以下に示す各項目の研究を実施した。(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) マルチスケール解析のためのミクロモデル開発と数値的検討、(3) 数値細胞モデルのための心筋細胞力学計測実験、(4) 各種反復ソルバーの開発と理論的検討、(5) 心筋マクロモデルの高度化と検証実験。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完成し、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

(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

当研究チームでは平成 15 年度に左心室の拍動を模擬できるマクロ構成則に基づくプロトタイプシミュレータを開発した。このプロトタイプシミュレータは医学的・生理学的には簡略化・理想化されていたため、平成 16 年度はこれをもとに CT 画像に基づく新たな左右両心室有限要素モデルの開発を開始し、併せて電気生理現象を表す細胞モデルとして FHN モデルから Luo-Rudy モデル、Noble モデルへの変更、興奮収縮連関には Peterson モデルから Negroni モデル、Campbell モデルへの変更、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変更、有限要素としては心臓弁のモデル化までを考慮して血液領域を含めて6面体要素

から4面体要素への変更、等を開始した。平成 17 年度も引き続きマクロ構成則に基づく左右両心室シミュレータの開発を行い、特に前記の興奮収縮連関モデルをそのまま心臓シミュレータに使用する場合の問題点について分析し各種の知見を得た。また心臓弁の解析は極めて高度の流体構造連成問題となるため新たに Lagrange 未定乗数法に基づく連成解析手法を定式化し、5/4c 流体要素と Discrete-Kirchhoff Triangular シェル要素を組み合わせた大動脈弁のシミュレーションを行い、その妥当性を検討した。以上のように開発された両心室心臓シミュレータは生理学的に妥当な圧・容積関係を維持して拍動できるレベルに到達しており、今後は各種の実験や臨床データとの比較により更に妥当性の検証を行って行く予定である。最終的にはマクロ構成則に基づく本シミュレータを拡張して分子・細胞レベルからのマルチスケール・マルチフィジックスシミュレータを完成させることを本研究のゴールとする。

(2) マルチスケール解析のためのマイクロモデル開発と数値的検討

本研究では第3項で述べるような実験計測結果をベースにした有限要素法による数値心筋細胞モデルを開発し、それに基づく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実現することを目標としている。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を導入するが、新たに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手法によって実際に左心室のマルチスケール解析を行い得ることを示した。しかしその際の細胞モデルは簡略化したものであったため、本年度は 4 個の細胞が分岐しギャップジャンクションとコラーゲン線維などからなる細胞外マトリックスで結合される現実に近いマイクロモデルを開発した。このため有限要素としてはこれまで用いてきた 6 面体 8/1 要素から 4 面体要素に切り替えた。マクロ解析としてはリングの収縮計算を行い、デスミンの有無の違いが変形に及ぼす効果を調べた。

(3) 数値細胞モデルのための心筋細胞力学計測実験

マイクロからマクロまでの電気機械現象を統一的に理解するために心筋細胞の正確な定量的データを計測しているが、本年度は昨年度に続いて心疾患動物モデルから採取した心筋細胞の収縮弛緩能を解析した。またこれに加え、測定系をさらに改良し細胞内の微細構造と細胞レベルでの機能特性との関連を検討した。具体的には、細胞内のタンパクを薬理学的または疾患の導入によって修飾することによって細胞骨格の構造を変化させ、それに伴う細胞の力学特性を多面的に測定した。並行して微細構造を再現した心筋細胞モデルを作成し実験結果と比較、考察することによって細胞の微細構造が外部からの負荷に対して改変し合理的に適応していることを初めて明らかにした。次年度にはさらに細胞内分子構造と細胞レベルでの機能特性の関係について検討を進める予定である。このため心筋細胞への遺伝子導入の研究も進めている。また細胞の電気機械帰還現象 (mechano- electric feedback; MEF) についても新しい実験系を開発し検討を開始している。

(4) 各種反復ソルバーの開発と理論的検討

流体構造連成問題に関しては、体循環系を結合した心筋・血流解析を安定に行うために、弁の開閉制御にともなうチャタリング現象や流出口における圧力の異常なふるまいを避ける離散化手法を実現し、体循環系との連成も強連成的に取り扱うための並列前処理手法を開発した。実際の両心室モデルを用いた解析においても、体循環無しの場合と遜色のない収束性と並列性が達成されることを確認した。さらに、心筋部に二相モデルと冠循環系を導入した場合にも並列ソルバが対応できるように領域分割ルーチンなどを拡張し、二相モデルにおいても並列ソルバの収束性に問題ないことを確認した。

将来のメッシュのさらなる大規模化に備え、非圧縮性制約条件付き問題を扱うことのできるマルチグリッド解法の研究開発においては、そこで重要となる緩和法の研究を進めた。現在、反復法の前処理演算として用いている ILU 法は緩和法としての安定性がないために、新たな緩和法を模索する必要がある。圧力部に生成される正定値行列に対して、対称ガウスザイデル法を適用すると全体系の緩和法が安定になることをつきとめた。

次期に導入する並列マシン選定のために、各ベンダーの供給する最新 CPU のベンチマークを反復法の基本ルーチンを用いて行った。そこで得た知見をもとに京速計算機に開発に関連して、キャッシュメモリの改良などを盛り込んだ新たな CPU アーキテクチャを提案した。

(5) 心筋マクロモデルの高度化と検証実験

心臓の活動は、電氣的興奮を引き金として機械的収縮が発生する一方で、機械的活動が電氣的活動を修飾する双方向の現象である。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、昨年度は機械的活動が電氣的活動に及ぼす作用 (mechano-electric feedback; MEF) を導入した心筋細胞モデルを開発した。本年度は、昨年度に開発した心筋モデルを用いて心臓の心室内圧が心室細動の挙動に及ぼす影響を検討した。シミュレーション結果はこれまでの実験報告とよく一致し、現象の機序について実験では得られなかった新たな知見を得た。さらに、ウサギ心筋組織において伸展付加により発生する心室細動様不整脈を実験的に計測し、シミュレーションにより予測された不整脈発生機序と比較検討した。

また、来年度にマクロレベルでの検証実験をイヌで行うため、イヌの心臓シミュレータの開発に必要な心臓および胸郭の形状データを MRI により取得した。来年度は、実際の臨床医学上の課題を対象として、イヌ心臓シミュレータを用いた具体的なシミュレーションと検証実験を行う。

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、教授）

②研究項目：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、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、細胞 3 次元構造測定
実験と数値細胞モデルの検討、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、部長）

②研究項目：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
心臓シミュレータの検証と性能評価

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

（1）論文（原著論文）発表

- T. Washio T, Hisada T, Watanabe H, Tezduyar, T.E., A robust preconditioner for fluid-structure interaction problems, *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.* 194 (2005) 4027-4047
- Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Yamada K.P., Sunagawa K, Saeki Y, Ohnuki Y, Nagai R, Sugiura S Contractile dysfunction of cardiomyopathic hamster myocytes is pronounced under high load conditions *J Mol Cell Cardiol* 39: 231-239 (2005)
- Nishimura S, Nagai S, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Okada J-I, Hisada T, Nagai R, Sugiura S Microtubules modulate the stiffness of cardiomyocytes against shear stress *Circ Res* (2006) 98:81-87
- Nishimura S, Nagai S, Sata M, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Nagai R, Sugiura S Expression of green fluorescent protein impairs the force-generating ability of isolated rat ventricular cardiomyocytes *Mol Cell Biochem* (2006) in press
- Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, Takeshita A, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 17(1):63-70.2006
- Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. *Life Sci.* 18;78(8):882-7. 2006
- Traub M, Aochi T, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K, Knuepfer MM. Contribution of baroreflex sensitivity and vascular reactivity to variable haemodynamic responses to cocaine in conscious rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 32(11):911-8. 2005
- Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. Postexercise VO(2) "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005
- Mashiba J, Koike G, Kamiunten H, Ikeda M, Sunagawa K Vasospastic angina and microvascular angina are differentially influenced by PON1 A632G polymorphism in the

- Japanese. *Circ J.* 69(12):1466–71. 2005
- Sun H, Fukumoto Y, Ito A, Shimokawa H, Sunagawa K. Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. *J Cardiovasc Pharmacol.* 46(5):622–6. 2005
 - Sugimachi M, Sunagawa K Bionic cardiovascular medicine. Functional replacement of native cardiovascular regulation and the correction of its abnormality. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 24: 24–31. 2005
 - Kawada T, Yamamoto K, Kamiya A, Ariumi H, Michikami D, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Dynamic characteristics of carotid sinus pressure–nerve activity transduction in rabbits. *Jpn J Physiol* 55(3):157–63. 2005
 - Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Shimizu S, Uemura K, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M. Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289(6):H2641–8. 2005
 - Ito K, Hirooka Y, Hori N, Kimura Y, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Inhibition of rho-kinase in the nucleus tractus solitarius enhances glutamate sensitivity in rats. *Hypertension.* 46(2):360–5. 2005
 - Ikeuchi M, Matsusaka H, Kang D, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Fujiwara T, Hamasaki N, Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H. Overexpression of mitochondrial transcription factor a ameliorates mitochondrial deficiencies and cardiac failure after myocardial infarction. *Circulation.* 112(5):683–90. 2005
 - Sakai K, Hirooka Y, Shigematsu H, Kishi T, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Overexpression of eNOS in brain stem reduces enhanced sympathetic drive in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289(5):H2159–66. 2005
 - Ito K, Hirooka Y, Hori N, Kimura Y, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Inhibition of Rho-Kinase in the Nucleus Tractus Solitarius Enhances Glutamate Sensitivity in Rats. *Hypertension.* 46(2):360–5. 2005
 - Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Muscle sympathetic nerve activity averaged over 1 minute parallels renal and cardiac sympathetic nerve activity in response to a forced baroreceptor pressure change. *Circulation.* 112(3):384–6. 2005
 - Ono H, Ichiki T, Ohtsubo H, Fukuyama K, Imayama I, Hashiguchi Y, Sadoshima J, Sunagawa K. Critical role of Mst1 in vascular remodeling after injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25(9):1871–6. 2005
 - Matsusaka H, Ikeuchi M, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Feldman AM, Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H. Selective disruption of MMP–2 gene exacerbates myocardial

- inflammation and dysfunction in mice with cytokine-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 289(5):H1858–64. 2005
- Kamiya A, Hayano J, Kawada T, Michikami D, Yamamoto K, Ariumi H, Shimizu S, Uemura K, Miyamoto T, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M. Low-frequency oscillation of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope preceding sympathetic withdrawal and bradycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289(4):H1758–69. 2005
 - Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, Ito K, Kimura Y, Inokuchi K, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation*.31;111(21):2741–7.2005
 - Kawano S, Kubota T, Monden Y, Kawamura N, Tsutsui H, Takeshita A, Sunagawa K. Blockade of NF- κ B ameliorates myocardial hypertrophy in response to chronic infusion of angiotensin II. 1;67(4):689–98. *Cardiovasc Res*.2005
 - Kawamura N, Kubota T, Kawano S, Monden Y, Feldman AM, Tsutsui H, Takeshita A, Sunagawa K. Blockade of NF- κ B improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF- α -induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*.1;66(3):520–9.2005
 - Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Static interaction between muscle mechanoreflex and arterial baroreflex in determining efferent sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.289(4):H1604–9.2005
 - Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Yamada KP, Sunagawa K, Saeki Y, Ohnuki Y, Nagai R, Sugiura S. Contractile dysfunction of cardiomyopathic hamster myocytes is pronounced under high load conditions. *J Mol Cell Cardiol*.39(2):231–9. 2005
 - Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Uemura K, Zheng C, Shimizu S, Aiba T, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. Resetting of the arterial baroreflex increases orthostatic sympathetic activation and prevents postural hypotension in rabbits. *J Physiol*.566(Pt 1):237–46.2005
 - Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Sugimachi M, Sunagawa K, Mori H. Microdialysis separately monitors myocardial interstitial myoglobin during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 289(2):H924–30. 2005
 - Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Aiba T, Hidaka I, Sunagawa K, Sugimachi M. Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 289(1):H301–7.2005
 - Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Talukder MA, Matoba T, Takeshita A, Sunagawa K. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the

enhancing effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25(4):766-71. 2005

- 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.* 18;45(2):300-7.2005

(2) 特許出願

H17 年度出願件数： 0 件 (CREST 研究期間累積件数： 1 件)