

「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

(東京大学大学院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

本研究は計算機内にマイ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するものである。既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全心臓（両心室＋両心房＋大動脈）の収縮、血液の拍出に至る心臓マクロモデルを完成しつつある。本研究過程で開発された種々の計算理論や手法は計算科学の分野に広く応用可能であると考えられる。一方、細胞内の主要な微小器官を有限要素法でモデル化し電気化学・力学現象を再現できる数値心筋細胞も本研究において開発されている。今後はこれを更に精緻化し独自のマルチスケールシミュレーション技術を用いて心臓マクロモデルに組み込むことにより世界でも前例の無いシームレスなマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータを完成する。

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

ヒト心臓の CT 画像に基づく新たな全心臓（両心室＋両心房＋大動脈）有限要素モデルを開発した。この全心臓モデルに於いては、細胞電気生理モデルとして Luo-Rudy モデルと Noble モデルを実装した。興奮収縮連関には Negronei モデル、Campbell モデルの限界から、協調性を考慮した独自のモデルを構成し実装した。心筋構成則モデルとしては面内等方から直交異方モデルへの変更を行った。有限要素としては 4 面体 (5/4C) 混合要素を採用した。またシミュレータの挙動が医学的・生理学的に妥当であることを十分検証しておく必要があるため、各種の検証を開始した。更に血流場を精度良くシミュレートするためには心臓弁の運動を模擬する必要があることから、心臓弁と血液の連成有限要素解析手法の開発を行った。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。

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

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、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 (homogenization method) を導入するが、非線形問題に対しては計算時間は非現実的に増大する。そこで本研究ではモード重ね合わせ法を改良した独自の均質化法を考案し、その精度検証や並列化計算手法の検討を行った。一方、マイクロモデルはこれまでは理想化・単純化した細胞を用いて来たが、実際は幾つかの細胞が分岐接続し、またコラーゲン線維などからなる細胞外組織によっても相互に結合される複雑な形をしている。そこで今年度はより現実に近いマイクロモデルを開発した。

3 細胞3次元構造測定実験と数値細胞モデルの検討

昨年度は心筋細胞の微小メカニクス測定系を確立し、細胞骨格のうち微小管に注目してその力学特性と細胞の機能の関係を測定するとともに簡単な力学モデルの構築を行った。今年度は測定およびモデルの精度を更に向上させる試みを継続し、原子間力顕微鏡 (AFM) の測定と生細胞での細胞骨格の応力-歪み関係の同時測定技術を完成した。またこれにより細胞内外の力学的な信号の伝達メカニズムを検討した。関連して細胞膜の歪みがチャンネルなど膜上の機能タンパクへ伝達するメカニズムについても知見を得た。これらの実験から得られた情報により心筋細胞の力学現象と電気現象の相関をとり入れた細胞モデルの構築も可能となり不整脈発生など疾患の病態解析に役立つと考える。またこれらと並行して同様の測定を多細胞もしくは組織レベルで行いマイクロの現象とマクロの現象をつなぐメカニズムの解明につなげる予定である。

4 各種反復ソルバーの開発と理論的検討

機械現象シミュレーション機能に関しては、7つの体循環系を接続した全心臓マクロモデルをシミュレートするための機能と心房と心室をつないで並列計算するための機能、および大動脈弁の流体構造連成問題をラグランジュ未定乗数法を用いて並列環境下で解くことのできる機能の開発を行った。心房と心室の接続においては、逆流の防止と弁の抵抗を表現した電気回路を埋め込んで対処した。大動脈弁の取り扱いにおいては、領域分割時に、弁の可動範囲を一つのプロセッサが受け持つようにすることにより並列化を単純化した。電気現象シミュレーション機能に関しては、興奮伝播解析におけるマルチグリッドソルバを従来のボクセルメッシュのみを扱うものから、それに不規則な一次元の分岐構造をもつ要素が接続された問題を扱うことのできるソルバに拡張し、実際のプルキンエ繊維付きのモデルにおいてその高収束性と高並列性を確認した。

5 心筋マクロモデルの高度化と検証実験

本研究では、細胞、組織、臓器の各階層において機械現象・電気現象の実験データを取得し、シミュレーション結果との比較検討を行うことによってシミュレーションの精度を検証している。これまでに、機械-電気帰還現象の導入による心筋マクロモデルの高度化と正常調律時の電気現象に関する実験的検証を行ってきた。

本年度は、電氣的病態に関するシミュレーション精度の検証を行うために、代表的な致死的不整脈である心室細動時の電氣的興奮波のダイナミクスについて多点心表面心電図を用いて検討した。イヌの心室細動中の心表面心電図の周波数解析では6Hz~9Hzの成分が優位を示し、シミュレーション結果とよく一致した。現シミュレータにおいても、生体で観察される病態現象を精度よく再現できていると考えられた。

6 医療・創薬への応用

本年度より、実際の臨床医学上の課題を対象として具体的なシミュレーションと実験を行い、生体シミュレータを医療に有効利用するために必要となる基礎的手法の検討を開始した。①不整脈の新しい電氣的治療法の開発:除細動における効率的通電方法について、胸郭を含むヒト心臓シミュレータを用いて検討した。シミュレーションから従来の除細動エネルギーを大幅に低減可能な電極配置を設計した。②不整脈に対する効果的な薬物併用療法の開発:抗不整脈薬の最適な併用療法を検討するためには、薬剤効果を定量的に比較する必要がある。本年度は、心臓の電気生理学的安定性を定量的に評価する方法を実験的に検討した。心室に正弦波通電を行い心室細動が誘発される正弦波周波数帯域と心室細動誘発に必要な振幅電圧の大きさによって、心室の電氣的安定性を定量化できる可能性が示唆された。また対応する数値シミュレーションの準備を進めた。

3. 研究実施体制

(1)「東京大学」グループ

①グループリーダー

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

(2)「国立循環器病センター研究所」グループ

①グループリーダー

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実験および基礎実験データの取得
- ・医療・創薬への応用

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- Nishimura S, Nagai S, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Okada J, 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* 286:59-65 (2006)
- Sawada T, Hisada T, Fluid-structure interaction analysis of a two-dimensional flag-in-wind problem by the ALE finite element method *JSME International Journal (Series A)* 2006, Vol. 49 (2), pp 170-179
- Chen X, Hisada T, Development of a Finite Element Contact Analysis Algorithm to Pass the Patch Test, *JSME International Journal, Ser.A, Vol.49, No.4, (2006), pp.483-491.*
- 陳 献, 久田俊明, 接触問題 PATCH TEST をパスする有限要素解析アルゴリズムの開発, *日本機械学会論文集(A編)*, 2006, Vol. 72, No. 713, pp. 39-46.
- Chen Y, Chen X, Hisada T, Non-linear Finite Element Analysis of Mechanical Electrochemical Phenomena in Hydrated Soft Tissues Based on Triphasic Theory, *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 2006; 65:147-173.
- Bachtar F, Chen X, Hisada T, Finite Element Contact Analysis of the Hip Joint, *Medical & Biological Engineering & Computing* (2006) 44: 643-651.
- 久田俊明, 鷺尾巧, 心臓弁の流体構造連成シミュレーション法に関する数理的考察”, *応用数理*, Vol.16, No.2 ,36-50, 2006.
- Koshiha N, Ando J, Chen X, Hisada T, Multi-Physics Simulation of Blood Flow and LDL Transport in a Porohyperelastic Arterial Wall Model, *ASME Journal of Biomechanical Engineering*, in print.
- Nishimura S, Kawai Y, Nakajima T, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Nagai R, Sugiura S, Membrane potential of rat ventricular myocytes responds to axial stretch in phase, amplitude and speed dependent manners *Cardiovasc Res* 72:403-411 (2006)
- Sugiura S, Nishimura S, Yasuda SI, Hosoya Y, Katoh K, Carbon fiber technique for the investigation of single cell mechanics in intact cardiac myocytes *Nature Protocols* 3:1453-1457 (2006)

- Nishimura S, Nishimura M, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Manabe I, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels (2007) Diabetes in press
- Hamamoto M, Tomita S, Inagaki M, Yutani C, Yamashiro S, Sunagawa K, Nakatani T, Kitamura S, Bone marrow cell transplantation into the heart is not a critical factor of ventricular fibrillation in a rat doxorubicin-induced cardiomyopathy model. J Arrhythmia 2006; 22:86-91
- Matsushima S, Ide T, Yamato M, Matsusaka H, Hattori F, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Hasegawa Y, Kurihara T, Oikawa S, Kinugawa S, Tsutsui H, Overexpression of mitochondrial peroxiredoxin-3 prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice. Circulation. 2006 Apr 11;113(14):1779-86.
- Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Kinugawa S, Tsutsui H, Targeted deletion of matrix metalloproteinase 2 ameliorates myocardial remodeling in mice with chronic pressure overload. Hypertension. 2006 Apr;47(4):711-7.
- Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model:high-resolution optical mapping study. J AM Coll Cardiol.2006 May 16;47(10):2074-85.
- Kawano S, Kubota T, Monden Y, Tsutsumi T, Inoue T, Kawamura N, Tsutsui H, Sunagawa K, Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006 Sep;291(3):H1337-44.
- Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K, Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007 Feb;292(2):H921-7.
- Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M, Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291: H2187-91.
- Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Matsusaka H, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Sunagawa K, Tsutsui H, Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006 Nov;291(5):H2237-45.
- Monden Y, Kubota T, Tsutsumi T, Inoue T, Kawano S, Kawamura N, Ide T, Egashira K, Tsutsui H, Sunagawa K, Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2007

Mar 1;73(4):794-805.

(2) 特許出願

平成 18年度特許出願:0件(CREST 研究期間累積件数:1件)