

「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

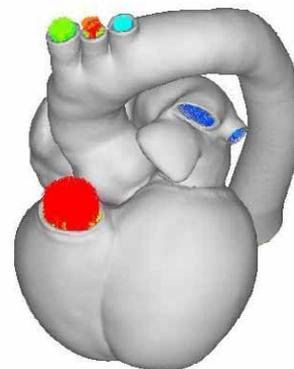
1. 研究実施の概要

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＋心臓弁＋大動脈）の収縮、血液の拍出に至る心臓マクロモデルはほぼ完成のレベルにある。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た。今後はこれを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

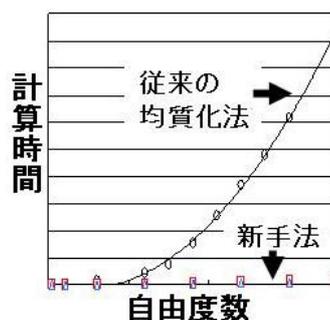
当研究チームにおいてはヒト心臓の拍動を模擬できるマクロ構成則に基づくシミュレータの高度化研究を実施してきたが、平成 18 年度、計画通り whole heart (全心臓) についての作業を完了し(右図)、平成 19 年度からは検証作業を行ってきた。検証は心電図を始めとする電気現象、並びに圧・容積関係と血流速度分布を始めとする力学現象の両現象について、病院から得られる臨床データと比較することにより行った。特に本年度は典型的な疾患を再現できるかどうか重点を置



き、不整脈、心筋梗塞、弁膜症などについて検討を行い、検証を完了した。なお次年度は本シミュレータに、第2項の理論に基づき、第3項で示す数値細胞モデルを組み込み、考案した数値解法を取ることでマルチスケール心臓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

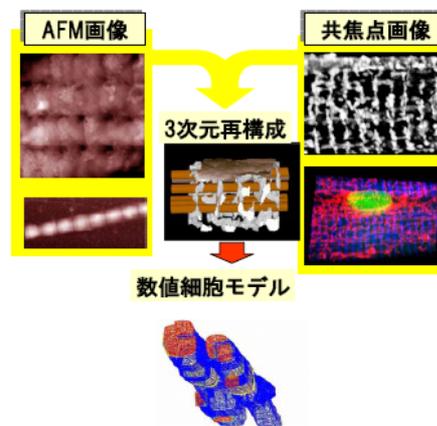
心臓⇔数値細胞の架橋、即ちマルチスケール解析を現実のものにする為には、非線形問題では実行不可能な程に膨大な計算量となる均質化法 (homogenization method) を大幅に効率化しなければならない。東京大学グループは新たに「高精度低負荷モード重ね合わせ型均質化法」を考案し、精度を確保しつつ大幅に計算量を削減できることを小規模問題において数値的に確認した(本理論は国内誌へ掲載が終わり、国際誌への投稿を進めている)。また本理論をより現実的な左心室拍動問題へと



適用し、その有効性を実証すると共に whole heart のマルチスケールシミュレーションに関する計算時間の見積もりを行った。この見積もりはペタスケールのスーパーコンピュータを用いた場合についても行った。

3 細胞3次元構造測定実験と数値細胞モデルの検討

マルチスケール解析の基礎データとして細胞の微細構造情報は必須である。これまで主に用いられてきた電子顕微鏡は解像度は高いものの得られる情報が断片的であり全体の構造を知るには不適であった。東大グループは表面形状について高い解像度を持ち固さ情報も得られる原子間力顕微鏡と内部構造をタンパク特異的に解析できる共焦点顕微鏡の両者の利点を生かし同時観察および画像重ね合わせによって行うことによって細胞の主要な要素の3次元構造をサブミクロンの解像度で再構成した。これに基づいて数値細胞モデルを作成

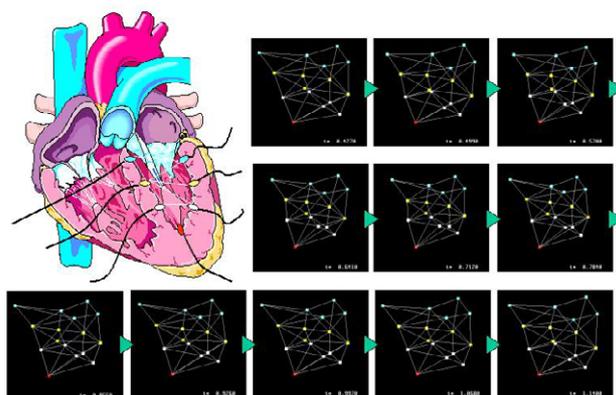


するとともに、生きたままの細胞を観察できるという今回の手法の利点を活かし、興奮時の細胞内カルシウム濃度分布、細胞膜の変形に伴う電位の変化などについて数値細胞モデルの検証を行いモデルの妥当性を確認した。

4 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。イヌ心臓シミュレータの検証を行うために、イヌ心臓におけるマクロな電氣的・力学的特性に関する検

証用実験データを取得した。電気的特性に関しては、心表面マッピングを用いて容量負荷による興奮伝播の遅延と心室再分極時間の短縮の空間分布を明らかにした。また薬剤に対する応答も調べた。さらに力学的特性に関しては、超音波クリスタル法(図)を用いて正常および脚ブロックにおける圧容積関係および心臓局所の変形を計測し、脚ブロックにより局所の収縮タイミングが遅延して心拍出量が低下することを確認した。以上の実験とイヌ心臓モデルによるシミュレーションを比較し良好な結果を得た。



3. 研究実施体制

(1)「東京大学」グループ

① 研究者名:久田 俊明(東京大学)

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

(2)「国立循環器病センター研究所」グループ

① 研究者名:杉町 勝(国立循環器病センター)

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および基礎実験データの取得
3. 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)

- 1) Nobuko Koshihara, Joji Ando, Xian Chen, Toshiaki Hisada, Multiphysics Simulation of Blood

Flow and LDL Transport in a Porohyperelastic Arterial Wall Model, Journal of Biomechanical Engineering, ASME, Vol.129,374-385, June 2007

- 2) 岡田純一、久田俊明、混合型有限要素法を用いた均質化法における超弾性体の圧縮性制御に関する研究、日本機械学会論文集「A 編 材料力学、材料など」2007(平成 19 年) Vol.73、735 号 A 編(2007 年 11 月発行)
- 3) 岡田純一、鷺尾 巧、久田俊明、非線形問題に対する低計算負荷均質化法の提案、日本機械学会論文集 A 編、2007(平成 19 年)
- 4) Nishimura S, Nishimura M, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Manabe I, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels Diabetes 56:1517-26, (2007)
- 5) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S Adipose tissue remodeling and malfunctioning in obesity revealed by *in vivo* molecular imaging (Review) Bioimaging 15:9-15 (2007)
- 6) Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings *Acta Physiol (Oxf)* 191: 275-284, 2007
- 7) Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H2254-2261, 2007
- 8) 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* 292: H921-927, 2007
- 9) Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H1564-1570, 2007
- 10) Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol* 102: 622-627, 2007
- 11) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H2516-2522, 2007
- 12) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci* 137:44-50, 2007

- 13) Monden Y, Kubota T, Inoue T, Tsutsumi T, Kawano S, Ide T, Tsutsui H, Sunagawa K. Tumor necrosis factor- α is toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 293: H743-H753, 2007
- 14) Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 77: 713-721, 2008
- 15) Washio, T, Okada J, Hisada T, "A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model", *SIAM Journal on Scientific Computing*, to be published

(2) 特許出願

平成 19 年度国内特許出願件数： 0 件 (CREST 研究期間累積件数： 1 件)