

ここまできたコンピュータシミュレーション, マルチスケール心臓シミュレータ

杉浦清了*, 岡田純一*, 鷺尾巧*
渡邊浩志*, 久田俊明*

はじめに

心臓の機能を把握することは多重のフィードバック機構を内在したダイナミックな現象を理解することであり, このために循環器領域ではシミュレーションの応用が早くからなされてきた. Guyton による全循環系を対象とした大規模なシミュレーション¹⁾はあまりにも有名であるが, その後も Suga & Sagawa²⁾それに続く Sunagawaら³⁾によって提唱された時変エラストランス, 動脈エラストランスといった概念は心臓と体循環系の相互作用, 心臓エナジェティクスなどベッドサイドで得られる所見に直結した事象を見事に説明している⁴⁾.

その後の循環器領域における分子細胞生物学研究の隆盛はともするところこうしたアプローチを軽視する風潮を生んできたが, その有用性は決して否定されるものではない. むしろ近年, ポストゲノム研究の一環として生体の機能情報のデータベース化を目指すフィジオームという研究領域が注目されており, この有力な方法論として生体シミュレーションを推進する動きが活発になっている⁵⁾. こうした動きの根底にあるのは還元主義のみでは生命現象を理解することはできないという視点であるが, 他方 Guyton の時代から比べれば格段に向上した計算機の能力とそれに伴う計算科学の進歩が大きな推進力となっていることは確かであろう.

我々は最新の計算科学を活用することによって分子の動態に基づいて各細胞が機能し, その集合としての心臓が拍動するまでを再現する心臓シミュ

レータを開発した. これはいわば心臓機能に関する分子レベルから臓器レベルまでの知識を統合した3次元の動的機能画像データベースであり, 膨大で細分化した知識をコンピュータの中で構造化する試みであると同時に臨床応用をも見据えたものである.

ここではこのシミュレータの概要, 応用例を紹介するとともに将来の展望についても述べる.

シミュレータの構築

既に述べた通り我々のシミュレータは分子メカニズムに基く仮想心筋細胞を組織構造に従って結合し, さらに実際の心臓の形状に従って配列することにより構築されているが, その計算は有限要素法に基いている⁶⁾.

A. 心筋細胞モデル

チャンネルやポンプなどの働きによって生成されるイオン電流のモデルを組み合わせる心筋細胞の膜電位や細胞内カルシウム濃度の変化を再現するものを電気生理モデルと呼び多数の報告があるが, 本研究では心室筋細胞には ten Tusscher らのヒト心筋細胞モデル⁷⁾および一部のシミュレーションにおいて Rudy らのモデル⁸⁾を使用した. また心房筋には Courtemanche ら⁹⁾, プルキンエ線維には DiFrancesco らのモデル¹⁰⁾を取り入れている. 細胞電気生理モデルによって得られたカルシウム濃度が心筋細胞の収縮装置であるサルコメアの動力学モデルへの入力となり興奮収縮連関の全過程を再現する. カルシウムと調節蛋白(トロポニン C: TnC)の結合とそれに続く細いフィラメントの活性化, さらにアクチンとミオシンの相互作用による

*東京大学大学院新領域創成科学研究科人間環境学専攻

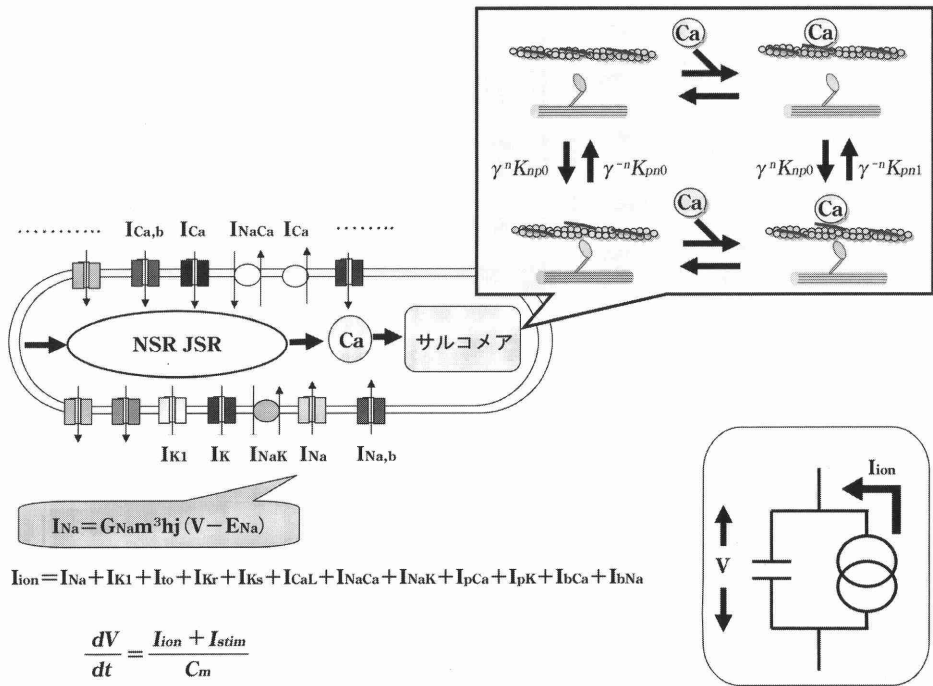


図1 心筋細胞モデルの概要

膜を通したイオン電流が膜の容量を充電, 放電することにより膜電位が変化する. それに伴う細胞内カルシウム濃度の変化がクロスブリッジ動態(右上)を制御する.

力発生までの過程を再現する収縮モデルも多くのもが報告されているが本研究では Rice らのモデル¹¹⁾を基に改良したものをを用いた. これら二つのモデルを組み合わせたものを心筋細胞モデルとした(図1).

さらにこのような細胞電気生理モデルを実際の心筋組織と同様に電氣的に結合することによって興奮の伝播を再現した. ここでは実際の組織の性質を反映し伝導率に異方性を導入し, さらに用途に応じてモノドメインモデルとバイドメインモデルの両者を使い分けた.

B. 心臓モデル

心臓モデルの形状は実際の心臓のマルチスライス CT データを基にしており 3 次元再構成の後, 有限要素モデルを構築した. 心臓の有限要素モデルは両心房, 両心室および心室内刺激伝導系(プルキンエ線維)を含み 664,334 要素から構成されている. 本モデルでは心腔内の血液も同様に有限要素法でモデル化されており, こちらは 435,227 要素からなる(図2).

心臓の壁内には特有の線維(細胞)の走行が存在し心室内では心内膜側では縦走しているものがし

だいに向きを変え中層で短軸面に走行した後心外膜側では短軸面に 60 度の方向を向くことが知られている¹²⁾が両心室, 心房も含め, こうした線維方向もモデル化した(図3). さらに心室壁内ではほぼ 4 層の心筋細胞(線維)が線維組織に包まれたシートと呼ばれる構造をとっておりシート間の結合組織が疎であるためシート同士が収縮の間に滑りが生じることによって壁厚を有効に増加させることに寄与しているとの説が提唱されている¹³⁾. 本モデルでは心筋組織の物性に直交異方性を導入することによりシート構造までも再現している.

現状のモデルは心臓に大動脈弁と大動脈弓部を結合したものとなっている. 静脈系を含めた体循環系, 肺循環系との相互作用については各血管との接合部に循環の電気回路アナログを結合し, 圧(=電圧)と血流量(=電流)を計算することによりモデル化した. 図4にシミュレータの概念を再度示すが心臓を構成する有限要素の各々が心筋細胞の集合に相当しており, その中では興奮収縮連関の分子過程が繰り返され心臓全体の機能発現を支えている.

なお電気生理学的解析のためにこれに加え心臓

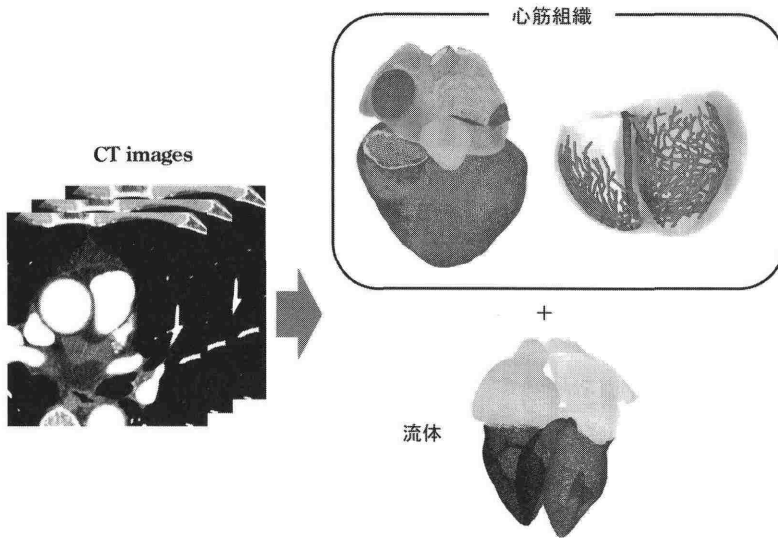


図2 心臓形状モデル

ヒトのマルチスライスCTデータより有限要素モデルを構造(心筋)部分と流体(血液)部分について作成した。

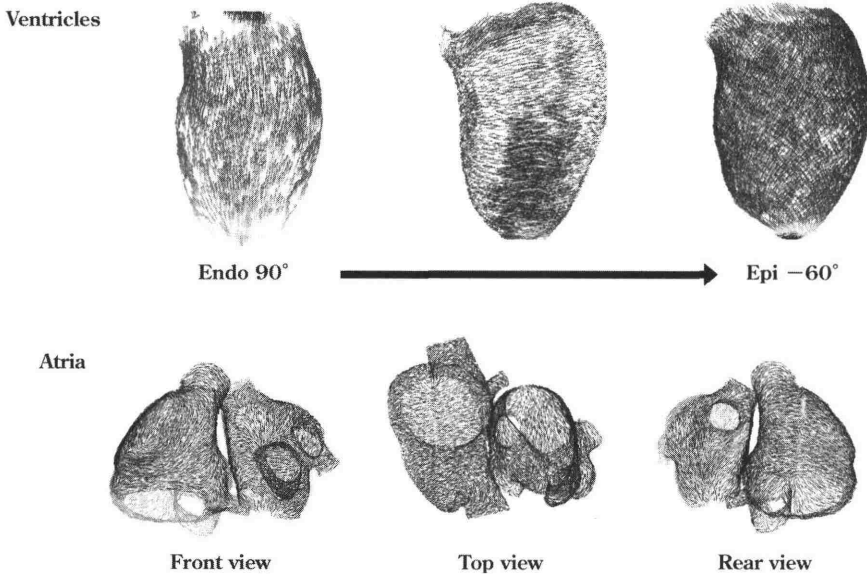


図3 心筋線維方向

上段：左心室の線維方向を内膜側(左)から外膜側(右)まで示す。
下段：両心房の線維方向を各方向から示す。

とそれを取りまくトルソ(胸部)についてのボクセル有限要素モデル(ノード数：49,425,860)も作成している。

C. 計算法

心筋の収縮弛緩に伴う血行動態という流体と構造の相互作用の強い連成問題を解くために流体・構造の境界面で流体要素と構造要素の節点を一致

させ系全体の方程式を一括して解く強連成法によって解を得た^{14,15)}。計算には研究室内に設置したPCクラスター(Pentium4 3.2GHz×128)を用いた。

D. 分子メカニズムに基づく心臓シミュレーション

図5に心臓シミュレータの計算結果を示す。ここでは洞結節に相当する部位に刺激電流を加えているが、引き続き右心房から左心房へと興奮(膜電

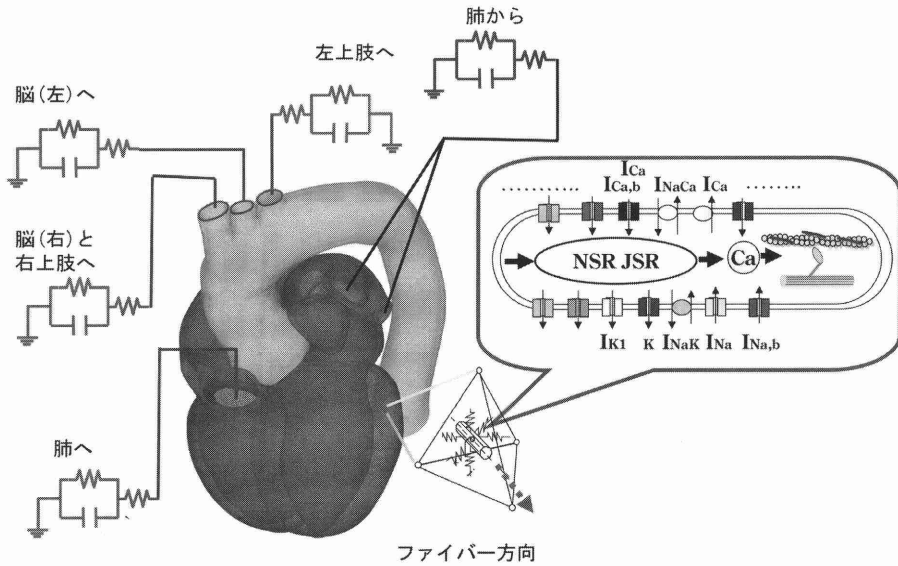


図4 モデルの構成

血管の各断端にはその末梢部分のインピーダンスに相当する windkessel が接続されている。各有限要素は心筋細胞の集合に相当する。

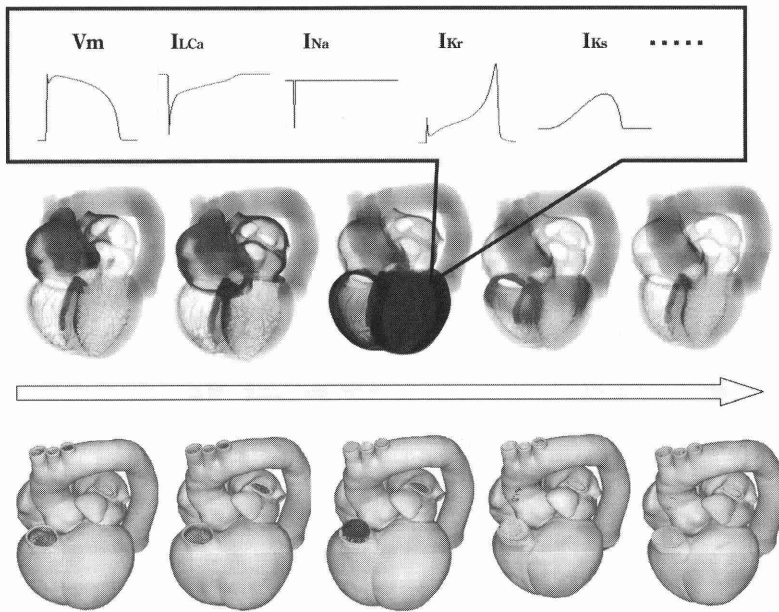


図5 心臓シミュレータの結果

中段に示す興奮の伝播によって各細胞モデルでは上段に示すようなイオン電流が流れ膜の脱分極が起こっている。その結果下段に示す心臓の収縮が起こり血液を駆出する。

位の脱分極)が伝播した後房室伝導遅延の後ヒス束、プルキンエ線維を速やかに伝導してから心室全体に興奮が広がっており(図5中段)、これに平行して各部位の心筋が収縮し図内の血管断端から血液が流出した(図5下段)。これらの現象が再現

される間には上段に示したようなイオン電流が(図5上段)各要素において時間刻みごとに計算されている。

E. 臨床への応用(インシリコ臨床検査)

心臓の全ての現象を再現している本シミュレー

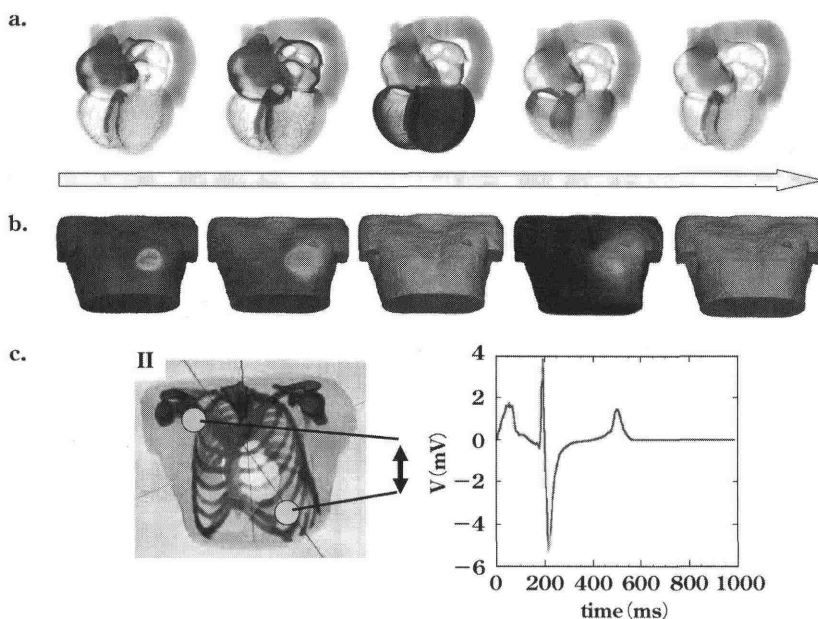


図6 心電図

- a. 膜電位の分布, b. 体表面(トルソ表面)の電位分布,
- c. 電極の位置とそれによって記録される心電図(第II誘導)

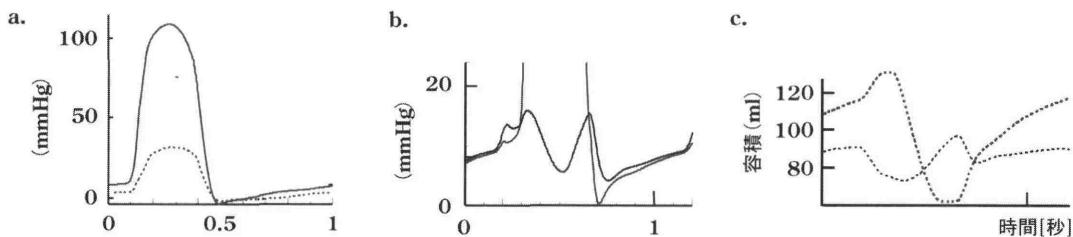


図7 心行動態

- a. 左室圧(実線), 右室圧(破線), b. 低圧部分を拡大した左室圧(赤)と左心房圧(青),
- c. 左室容積(赤)と左心房容積(青)

タの特徴を活かせば臨床検査をシミュレーションすることも可能となる。

F. 心電図

図6aに心臓の膜電位(脱分極部位)の分布を、図6bにそれに伴う体表面電位分布を示す。計算には前述のトルソを用いバイドメインモデルを適用した。体表面電位分布は特殊な検査として用いられることはあるが一般臨床では用いられないことを考えトルソの上で標準誘導のうち第II誘導に相当する二点間での電位を計算し図6c右に示した。P波からT波までの心電図波形が記録されている。この場合も特に心電図用のシミュレーションを行ったわけではなく本シミュレータの結果である正常に機能している心臓から関係のある情報を抽出

したものである。

G. 血行動態

流体構造連成解析は心臓内血液の流速、圧の詳細で厳密なデータを提供する。図7にはa: 左心室(実線)と右心室(破線)の内圧の時間経過, b: 左心室圧(赤: 低圧部のみを拡大)と左心房圧(青), c: 左心室(赤)と左心房(青)の容積変化を示したが、これらは平均的な成人のデータと良く一致している。ここでは示さないがシミュレーションによって実測を超えた空間解像度で心腔内圧の分布を得ることができており、次に示す詳細な流速分布と組み合わせ病態モデルにおけるデータを検討すれば心臓の収縮・弛緩についての新しい指標開発も可能と考えられる。

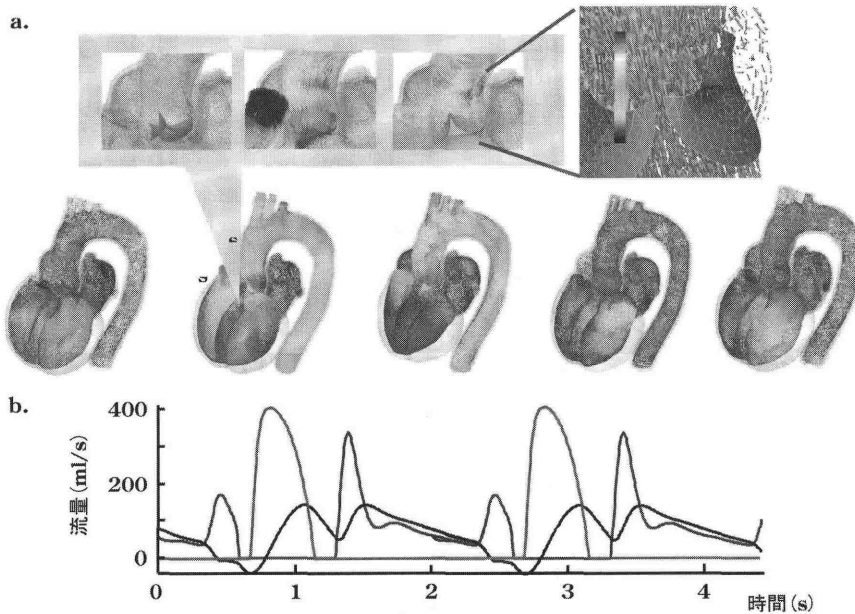


図8 心腔内血流

- a. 心周期各時相の心腔内の血流速度分布と大動脈弁領域の拡大図，バルサルバ洞内に渦が形成されているのが見える。
- b. 流量の履歴 緑：大動脈弁，赤：僧帽弁，青：肺静脈

図8aには両心房，心室内の血流速度分布を心周期に従って示した．ここでは明らかでないが動画では左心房から流入した血液が渦を形成し左心室流出路へ向かっていることが認められMRIによる観察データと一致した¹⁶⁾(なお動画については研究室ホームページを参照されたい <http://www.sml.k.u-tokyo.ac.jp/en/index02.html>)．上段に拡大図として示した大動脈基部の血流および弁の動きもMRIの速度マップと同様であり¹⁷⁾バルサルバ洞内の渦の形成が弁の閉鎖に重要な役割を果たしていることが示唆された．臨床では血流はドップラーエコーによって計測された流入および流出路における流速が心機能評価に用いられる．図8bではその表示に倣って大動脈(緑)，僧帽弁(赤)，肺静脈(青)の血流量の時間経過を示している．僧帽弁部での急速流入(E)波と心房(A)波，肺静脈部でのS波とD波など通常成人で観察されるパターンが認められる．なお図中では流量(ml/秒)で表示されているが，それぞれの弁口面積(4~5cm²)を勘案すれば臨床における正常値と同等(74~100cm/秒)である．

H. 不整脈

不整脈研究の領域は血行動態などの症候面から

組織，細胞レベルでのメカニズム解明までに及ぶが心臓シミュレータはそのすべてを統一的に示すことができる．例として心室細胞をモデル化した．心室細胞に伴い不規則に大きさや位置を変える spiral wave が観察され(図9a)，体表面にも不規則な電位分布(図9b)が認められた．第II誘導心電図(図9c)はこれを反映した典型的な心室細胞の心電図となった．心室細胞が致命的であるのは心筋が同期して収縮しなくなるため律動的な圧の上昇が失われ血液を拍出できなくなるからである(図9d)．この間血液は心室内に滞留して血栓の原因にもなる(図9a右)．電気現象のみのシミュレータは散見されるが心臓の収縮および血行動態まで臨床において重要なすべての徴候を呈示できるものは本シミュレータのみである．

I. 除細動シミュレーション

心室細動は致命的な疾患であり，救命率の向上のために植込型除細動器の効果が注目されている．本シミュレータは新しい少電力型の除細動器の開発にも応用されつつあるが，そこで除細動時の心臓の電位分布の変化を観察することができた．図10aにモデルの概要を示す．右心室に電極が挿入され対極を兼ねた除細動器が左前胸部に装着され

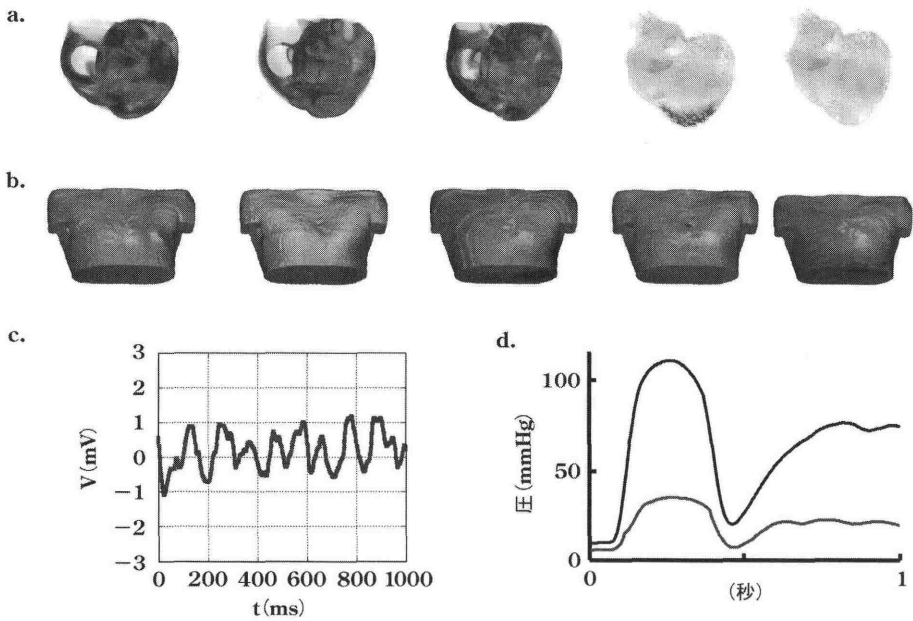


図9 心室細動の動態

- a. 興奮の旋回と収縮, 右の2コマには血流を示す, b. 体表面電位, c. 心電図(第II誘導), d. 左室圧(黒)と右室圧(赤)の正常心拍から細動への遷移

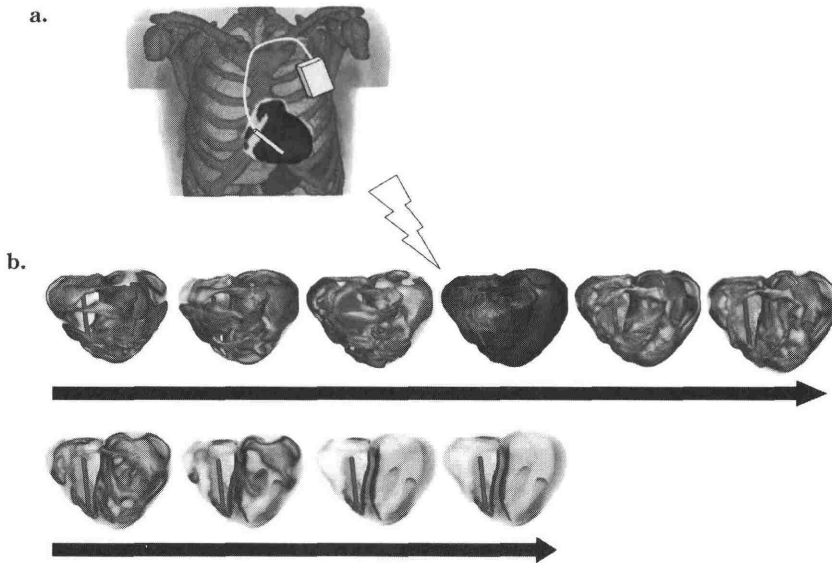


図10 除細動

- a. 植込型除細動装置の電極配置
- b. 除細動シミュレーション, 細動中に電気刺激が印の時点で加えられた.

ている。前項と同様に誘発された心室細動に対して図10bのマークの時相でパルス刺激が加えられた。これによって心室全体が脱分極し、その興奮がおさまることによって細動は停止した。既に電極の配置によって除細動に要する電力に大きな差

があることを確認しており心臓の形態を再現した3次元シミュレーションの有用性を示す結果であるとともに治療方針によって結果が異なる、換言すれば治療法の適否を判定することのできるモデルの実現が現実性を持ってきたと考えている。

将来の展望

我々は並行して細胞内微細構造も再現した仮想心筋細胞¹⁸⁾およびそれを結合して心臓全体を構成するというさらに詳細なマルチスケールシミュレーションも開発を進めている。その実用化にはさらなる計算機の能力の向上が必要であるが、その結果ミクロの現象からマクロの現象までが完全に一体となったモデル化が実現すれば分子レベルの知見と臨床の場で問題となるマクロの徴候との因果関係を明らかにすることができると思われる。

文 献

- 1) Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 34: 13-46.
- 2) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 1974; 35: 117-26.
- 3) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, et al: Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* 1983; 245: H773-80.
- 4) Sagawa K, et al: Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship. Oxford: Oxford Univ Press; 1988.
- 5) Hunter PJ, Borg TK: Integration from proteins to organs: the Physiome Project. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 237-43.
- 6) 久田俊明, 野口裕久: 非線形有限要素法の基礎と応用. 東京: 丸善; 1995.
- 7) ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ, Panfilov AV: A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1573-89.
- 8) Luo CH, Rudy Y: A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res* 1991; 68: 1501-26.
- 9) Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S: Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* 1998; 275: H301-21.
- 10) DiFrancesco D, Noble D: A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 307: 353-98.
- 11) Rice JJ, de Tombe PP: Approaches to modeling cross-bridges and calcium-dependent activation in cardiac muscle. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 85: 179-95.
- 12) Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, et al: Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* 1969; 24: 339-47.
- 13) LeGrice IJ, Takayama Y, Covell JW: Transverse shear along myocardial cleavage planes provides a mechanism for normal systolic wall thickening. *Circ Res* 1995; 77: 182-93.
- 14) Zhang Q, Hisada T: Analysis of fluid-structure interaction problems with structural buckling and large domain changes by ALE finite element method. *Comput Methods Appl Mech Engrg* 2001; 190: 6341-57.
- 15) Watanabe H, Sugiura S, Kafuku H, et al: Multiphysics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method. *Biophys J* 2004; 87: 2074-85.
- 16) Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ, et al: Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature* 2000; 404: 759-61.
- 17) Markl M, Draney MT, Miller DC, et al: Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of aortic flow in healthy volunteers and patients after valve-sparing aortic root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 456-63.
- 18) Okada J, Sugiura S, Nishimura S, et al: Three-dimensional simulation of calcium waves and contraction in cardiomyocytes using the finite element method. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C510-22.