

「循環器系疾患シミュレータの開発」

提案機関 Advanced Algorithm & Systems

共同研究者 棚橋隆彦先生

目次

1. 緒言.....	3
2. 動脈瘤シミュレータ.....	4
3. 血栓症シミュレータ.....	7
4. 心臓シミュレータ.....	10
5. 結語.....	15

1. 緒言

近年、計算機の高性能化と共に、地球シミュレータのように種々の分野でシミュレーション計算が行われ、実用化されている。生体工学の分野でも血管内を流れる血液流や心臓壁の収縮による拍動流など、研究が盛んになってきて有用な成果も得られつつある。このような研究動向の中で、新たな病理メカニズムの解明、予防医学、創薬事業などが生まれてきて、医療分野に計算機シミュレーションが貢献している。この提案書では、循環器系疾患シミュレータの開発、と題して動脈瘤、血栓症、心臓解析を扱うシミュレータについて議論し、その有効性を示す。循環器系というのは、固体としての血管壁や心臓壁と、その中を流れる血液流から構成されている。このような系を扱う問題は、流体-構造連成問題と呼ばれる。

弊社が開発を目指している GSMAC 有限要素法による流体-構造連成問題シミュレータの、生体工学への応用を考えるシミュレーションモデルを提案しようというのが、この提案書の目的である。GSMAC 有限要素法というのは、流体力学で発展した HSMAC 法という手法を、有限要素法に拡張したもので、その特徴は、流体と固体、特に柔らかい固体が相互作用をする系（流体-構造連成問題）を一体的に解くことができる、強連成法を用いている点にある。以上のような問題に対して、強連成法は収束性に優れ、計算時間の短縮化が図れる。以下の章で、動脈瘤、血栓症、心臓拍動について、医学的解説記事を紹介して、その上で循環器系疾患シミュレータの働きについて説明していく。各章で便宜上、動脈瘤シミュレータ、血栓症シミュレータ、心臓シミュレータと名前が分かれているが、全て循環器系疾患シミュレータの一部であり、統合化されている。

2. 動脈瘤シミュレータ

最初の研究対象として、人体血管に発現する動脈瘤の問題を取り上げる。以下にウェブサイトにあった解説記事を引用する。

[\(http://www.ryanfable.com/\)](http://www.ryanfable.com/)

「動脈瘤とは？」

動脈瘤は血管の動脈内で起こる病気です。動脈のかべ(動脈壁)が何らかの原因で弱くなり、その部分が血流に押されて徐々に膨らむことで血管の一部がこぶ状になることから動脈瘤となります。

動脈瘤について

動脈瘤の多くは動脈硬化が原因といわれ高齢で高血圧や喫煙者はリスクが大きくなります。また遺伝的に一親等内で家族歴がある場合も発症する確率が高いともいわれています。その他に感染症や外傷によっても発症します。動脈瘤は血液の経路となる動脈の頭部、腕、胸部、腹部、および抹消部で発症します。それぞれ部位によって脳動脈瘤、胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、抹消動脈瘤などがあります。多くの場合、発症しても動脈周囲の神経への圧迫などの影響がない限り症状として現れないことがあります。一旦破裂すると後遺症や死に至る場合が多く危険な病気です。動脈瘤は一般的な定期健診などで発見されることは少ないですが、CT(X線コンピュータ断層撮影)やMRI(磁気共鳴断層撮影)の登場により容易に血管の状態を調べることができるようになりました。そのほかにも血管造影、超音波等が利用されています。これらの機器を利用して、外来受診でその日に判明する場合や数日間の検査入院という方法もあります。さらに脳ドックと呼ばれる特定部位などの検診も盛んになってきており、未破裂状態で動脈瘤が検出されるケースも増えています。動脈瘤が発見されてもすぐに破裂するというわけではありません。部位、形状、大きさなどの状態や経過を観察したり、その人の年齢や健康状態によって治療方法が検討されます。手術をする場合は、主に切開し動脈瘤箇所をクリップで留めるクリッピング術、血管内にコイルやバルーンをつめる血管内手術などがあります。その他にもガンマナイフという切開手術をしない治療で、脳が対象ですが特殊な放射線を病変部にだけ照射する方法もあります。これらの施術は個々人の状態や状況によって選択されることとなります。

動脈瘤の発生原因

動脈瘤は血管が構成される内膜、中膜、および外膜の三層構造のうち、内膜から中膜の動脈壁が弱くなってその部分が血流に圧され拡張するためです。動脈瘤の原因は、代表的なものとして動脈硬化、その他に梅毒、炎症性疾患、特発性のう胞性中膜壊死、外傷などが挙げられます。動脈硬化は、動脈壁が厚く硬くなった状態で、粥状動脈硬化と細動脈硬化があります。粥状動脈硬化は血液中のコレステロールなどがおかゆ状の固まりになって血管の内膜に沈着し弾力性がなくなります。血管の中膜層まで硬化が侵攻すると断裂や壊死が起こり大動脈瘤となります。細動脈硬化は喫煙などで末端の細い動脈の収縮性が失われ硬化するものです。」

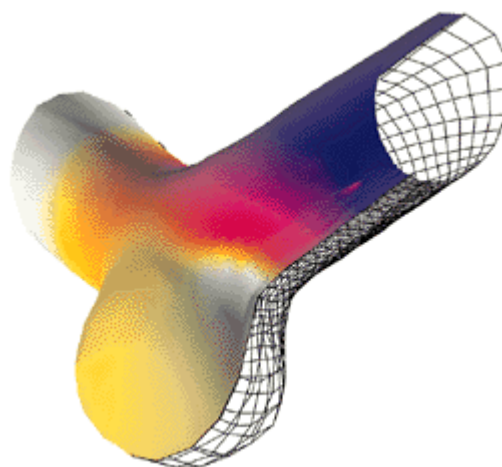
上記の動脈瘤の問題に対して、GSMAC 有限要素法による、流体-構造連成問題シミュレータと分子イメージングを組み合わせて、予測・予防・創薬に役立てようというのが主旨である。ここで、分子イメージングとは、生物が生きた状態のまま外部から生体内の遺伝子やタンパク質などの様々な分子の挙動を観察する分子イメージング技術について、PET (Positron Emission Tomography) を中心としたイメージング技術を利用し、創薬プロセス改革、疾患の診断技術及び治療の評価技術の開発を目指す技術です。

血管壁を構成する分子群の内、その強度を低下させる原因物質を突き止めるため、分子プローブを導入する。原因物質分子の増加と、血管壁に生じる動脈瘤の相関関係を、GSMAC 有限要素法による、流体-構造連成問題シミュレータを用いて、数値解析を行う。その際、血管壁の弾性パラメータは実験的に、又は解析結果より測定データにフィッティングさせて、求める。この結果、分子イメージングにより捉えた原因物質より、動脈瘤の病変程度を知ることができ、発症メカニズムを解明できる。従って、患者の体内に分子プローブを注入し、PET などの分子イメージングにより、動脈瘤発現以前にその可能性を予測できることになり、予防に役立つものと考えられる。また、原因物質の生成を食い止める薬剤を分子プローブとして、分子イメージングにより原因物質の減少を調べ、GSMAC 有限要素法による、流体-構造連成問題シミュレータを用いて、動脈瘤の縮小を予測計算し、薬剤の効果を推量することも可能である。

ここでは分子イメージング技術の応用を扱ったが、これを利用しないで本シミュレータを用いる方法もある。血管が血液流の圧力により、膨張した様子を CT や MRI で撮影し、それとシミュレーション結果より、血管壁の弾性率を推定できる。また、本シミュレータにより、動脈瘤の破裂の危険度を予測することもできる。以下に動脈瘤の数値解析概念図を示す。

図1 脳性動脈瘤解析概念図 (ANSYS 社による)

脳性動脈瘤は健康と密接な関わりがあります。動脈瘤内の精密な血流シミュレーションによって、血管の拡張や血管破裂の危険性を未然に確認することができますが、このような情報は代用の治療方法と比較するため、外科医の力を目覚しく向上させることが期待されています。



上図では、血管の屈曲部に大きな動脈瘤が生じているのがわかる。以上に述べてきたように、分子イメージングやCT、MRI 技術と計算機シミュレータの組み合わせにより、新たな治療法、予防医学、創薬技術が開発されるものと期待される。

3. 血栓症シミュレータ

最初に血栓とはどういうものか、ウェブサイトの解説記事を紹介する。

(<http://www.e-kenko.org/syoujou/kessen.html>)

■血栓症とは

血栓とは、血管の中で血液が固まり、血管壁に付着したものです。血栓により血管が狭くなり、あるいは完全にふさがれてしまうと血液の流れが滞り、組織や臓器に障害を引き起こします。これが血栓症です。



■血液の線溶作用の機能不全が血栓症を引き起こす

血管が傷ついて破れたとき、血液中の血小板がその傷口に集まり、止血します。そこへフィブリン（血液中の線維素）が凝集して血栓となり、完全に止血し、血管壁細胞の増殖が起こり、血管が修復されます。通常であればその後血栓（繊維素）を溶かす成分が働き、血流が元通りになります。この働きを線溶作用といいます。

この線溶作用が正常に働かず血栓が血液の流れを妨げたり、完全に血液の流れを遮断してしまうのが血栓症です。日本人の40歳台の5人に1人、50歳台で3人に1人、60歳台で2人に1人、70歳台ではほぼ全員血栓症であるといわれています。

<エコノミークラス症候群も血栓症>

最近よく耳にするエコノミークラス症候群も血栓症の1つです。乾燥した機内で長時間座り詰めの結果、血流が徐々に悪くなり下肢静脈に血栓ができ、この血栓が肺まで達すると肺動脈の血管が詰まり息苦しさや胸の痛みとなり最悪の場合呼吸困難により死亡することもある恐ろしい病気です。

<塞栓（そくせん）症>

出来た血栓がはがれ、血流によって移動し、他の部位の血管をふさいだ状態を塞栓症といいます。塞栓症の原因は他にもありますが、原因の大部分が血栓といわれています。

■血栓症の主な症状

血栓がある場所により症状が異なります

発生部位	症状
脳	脳梗塞（脳血栓、脳塞栓）、一過性脳虚血発作
肺	肺血栓塞栓症
心臓	狭心症、心筋梗塞、心房内血栓
その他	腸間膜血栓、深部静脈血栓症（エコノミー症候群）など

血管が詰まることによる直接的な症状のほか、血流を阻害することによる各臓器の障害も考えられます。糖尿病、腎臓病、肺気腫、肝臓病なども血栓が関わっている場合がありますと言われています。

■血栓症の原因

血液の性状が変化したり（凝固しやすくなる）、血管壁の変化（炎症や損傷）、血流のうっ滞などで起きます。加齢による血管の老化、線溶作用の低下、血液成分の変化も原因の一つです。

<アテローム（粥状）動脈硬化も血栓症の原因>

動脈硬化の中で最も多いのがアテローム（粥状）動脈硬化で、このアテローム性動脈硬化は血栓をどんどん作ります。活性酸素によって酸化された悪玉コレステロールが血管壁の細胞の脂質をどんどん酸化していきます。そこにマクロファージがやってきて血管の中にもぐり込んで酸化コレステロールを食べ続けます。最終的には泡沫細胞となり、コブのようになって血管をせばめ、血流を阻害します。そこに血小板やフィブリンが溜まり、血栓を形成していきます。

静脈の血栓は脳梗塞や心筋梗塞の原因となる動脈におこる血栓（血流速度の速いところに行ける血小板が中心の血栓）とは違い血流のうっ滞、血管障害、血液凝固能の亢進の3つの因子が重要ですが、殆どは血流のうっ滞が主因です。

血栓が生じる主因は高血圧、ドロドロ血、血管の大きな変形などによる異常血流のため、

血管壁に強い力が加わることにより、血管内壁に傷を生じることにあることが以上よりわかる。この現象を解析するための血栓症予防シミュレータを開発しようというのが、本提案書の目的である。このような流体としての血液流と、構造体としての血管壁が相互作用する系は、流体-構造連成問題として GSMAC 有限要素法を用いて、強連成法により一体化して解くことができる。高血圧、ドロドロ血の特性パラメータより、どこの血管内壁が受ける応力がどの程度大きいかを数値解析し、血栓の発現可能性を予測できる。その結果、血栓ができやすい、血管部位、高血圧値、ドロドロ血の粘度、を知ることができ、それらを観察・測定することにより血栓症の危険度が予測され、血栓症の予防に役立てられる。また、血管内壁に生じた血栓が高血圧、ドロドロ血により、はがれやすいかどうかの程度をシミュレーション計算し、塞栓症の危険度を知ることがも可能である。それと、フィブリンに分子プローブを導入し、PET などによる断層撮影によって、血栓の発現を調べることが考えられ、血栓症予防シミュレータと組み合わせることにより、分子イメージング手法の応用も可能である。この組み合わせの下、血栓発現シミュレーションの精度を上げることができる。

4. 心臓シミュレータ

以上に記した種類の問題に対して、GSMAC 有限要素法は、生体のような特に柔らかい固体に対する流体-構造連成問題を扱うのに適していて、強連成法は収束性に優れ、計算時間の短縮化が図れる。また、第 2 章の中で記述した動脈瘤予防シミュレータと、第 3 章の血栓症予防シミュレータの基本部分は共通であり、商品としては共用化できるように開発する予定である。次に、心臓もシミュレータの計算対象にして、血栓のできやすい人工心臓弁の問題や、人工心臓の解析問題なども扱えるようにしたいと考えている。心臓シミュレータは各大学プロジェクトで研究されていて、大規模な開発になっているのが現状だが、弊社でも共同開発して、全てを統合して、循環器系疾患シミュレータという循環器系汎用統合ソフトとして、売り出す予定である。以下に京都大学のプロジェクトによる Kyoto Model について、引用する。<http://www.biosim.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>

心臓シミュレーション

心臓は全身に血液を循環させる、生命の維持にとって最も重要な臓器の一つです。当プロジェクトでは、心臓を最初のシミュレーション対象として研究開発に取り組んでいます。

■[心筋細胞モデル](#)

■[心臓モデル](#)

- [力学現象](#)
- [電気現象](#)

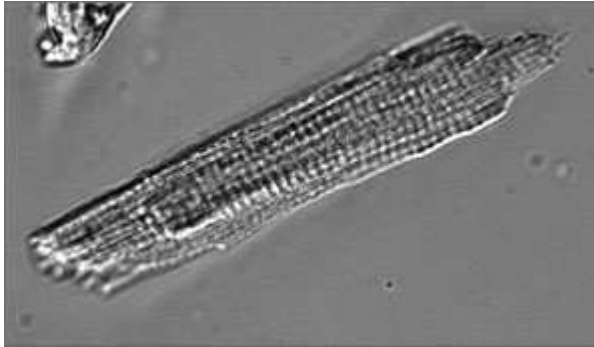
心筋細胞モデル

心臓は非常に多くの心筋細胞から構成されています。さらに、心筋細胞は大きく 2 種類の心筋細胞に分けられています。

一つは血液を全身に循環させるポンプ機能に重要な収縮力を発生する固有心筋です。もう一つは心臓の律動的な拍動を形成するのに重要な興奮伝導系の特殊心筋です。

京大グループでは、心筋細胞モデルとして Kyoto Model を開発しました。Kyoto Model は、様々なイオンチャネル・トランスポーター・各種細胞機能（筋小胞体、収縮要素、ミトコンドリアなど）が実装された包括的な心筋細胞モデルです。Kyoto Model では、異なる機能を持つ心筋細胞モデルとして、固有心筋のひとつである心室筋細胞モデルと、特殊心筋のひとつ

つである洞房結節細胞モデルの 2 種類の細胞モデルを開発しました。



心室筋細胞



洞房結筋細胞

洞房結節細胞モデルでは心臓のペースメーカー電位の発生をシミュレーションでき、その結果は実測値と良く一致します。

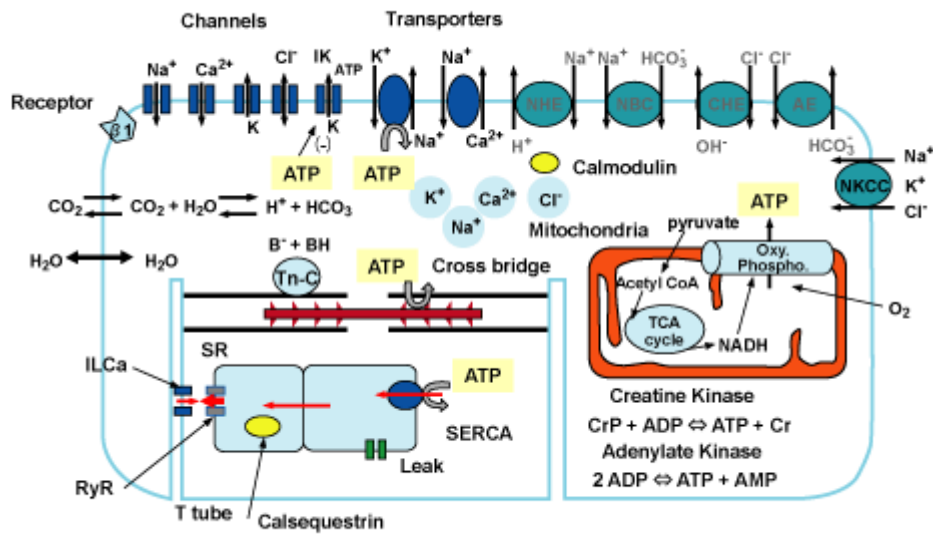
また、心室筋細胞モデルには心筋収縮機能が実装されており、細胞の電気的な膜興奮と心筋収縮を同時にシミュレーションできるモデル（興奮収縮連関モデル）となっています。

[細胞シミュレータを Java アプレットで実行する](#)

実行には Java VM が必要です。[Sun のサイト](#)から入手してください。

現在までに、心室筋細胞モデルには、心肥大などの病態に関係の深い [細胞容量調節機能](#)、詳細な [ミトコンドリアモデルを含むエネルギー代謝系機能](#)、心臓の神経支配の影響を理解するのに重要な [β 受容体シグナルトランスダクション機能](#)、などの細胞機能要素が追加されています。

現在、より包括的な心筋細胞モデルの開発を目指して、様々な機能要素の実装が進められています。



心臓モデル

心臓全体の拍動は、心筋が電氣的刺激を受けて収縮することで引き起こされますが、それは電気生理学現象、力学現象、電気現象などが相互に作用しあうことで成り立っている複雑なメカニズムで動いています。

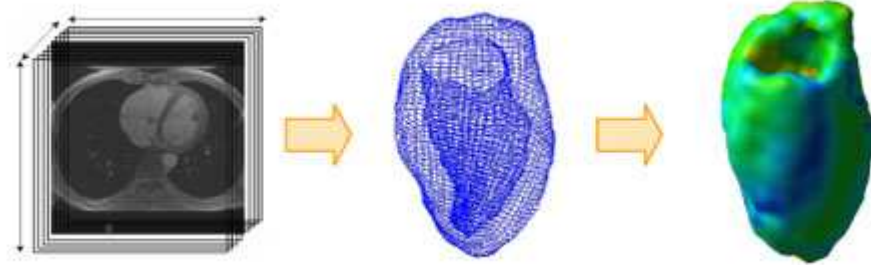
新しい観測方法が開発されつつある一方で、活動心臓の観測にはいまだに大きな制限があり、不整脈や心不全などの病態に関してはまだ明らかにされていない部分が多くあります。そこで、精密な心筋細胞モデルに基づいたコンピュータ・シミュレーションによって心臓収縮メカニズムの解明に貢献できれば、心臓疾患の治療や新薬の創出にも大きな意義があります。

力学現象

当プロジェクトでは、左心室をたくさんの小さい要素に分割し、各々の要素の動きから心室全体の収縮を計算するアプローチを取っています。

まず、人間胸部の MRI 画像から左心室部分を抽出し、それを要素ブロックに分割して左心室の3次元形状モデルを作ります。各要素に相当する心筋細胞は、刺激によって興奮し、カルシウム濃度の上昇によって収縮力が発生します。この挙動は Kyoto Model に基づいて計算できます。心筋細胞の収縮による心室全体の力学的変形は、有限要素解析法を用いて計算できます。そのとき、収縮による形状変化は心筋細胞の生理学動態に影響を及ぼすため、心室全体の力学モデルと細胞モデルとの間でフィードバックして、密に連成計算する必要があ

ります。この計算過程を短いタイムステップで繰り返すことで、左心室の周期的な拍動をシミュレーションすることができます。



当プロジェクトでは、生体シミュレーション開発プラットフォーム DynaBioS®を用いて、左心室拍動シミュレーションシステムを開発しています。

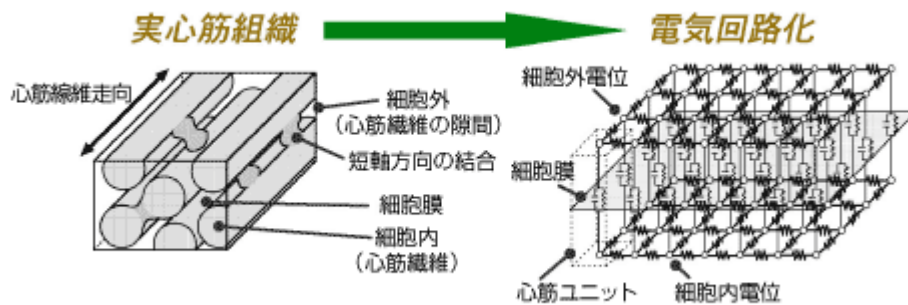
また、心筋モデルの生成インターフェイスや心室駆出率計算などの周辺ツールも整備を進めています。これまでに、要素の心筋繊維方向を変えて実験を行った結果、心筋細胞の繊維方向の空間分布が左心室の駆出率に大きな影響を与えることが確認できました。また、心筋梗塞によって一部の心筋の収縮が止まった状態の拍動実験も行っています。

今後は、収縮モデルの改良や刺激伝導系との連携などを実現し、心不全などの病態解明への利用を目指して、より精度の高いシミュレーションシステムを開発していきます。

電気現象

心臓における興奮収縮は、個々の心筋細胞に蓄えられた静止膜電位という電気的なエネルギーが細胞膜内向き電流によって連鎖反応的に開放される興奮伝播によって実現されます。多くの不整脈は虚血や心不全などの電気的な異常を契機として発生します。臨床や動物実験では、興奮伝播現象を事細かに調べたり、マクロレベルとマイクロレベルの電気的な関係を詳細に検討したりすることはできませんが、心臓の電気現象に焦点をあてた興奮伝播シミュレーションは、まさにそういった問題を一度に解決できるものと言えるでしょう。

心筋組織は無数の心筋細胞が長軸方向に連結した心筋線維と、その間を埋める細胞外液で構成されますが、それらを要素ごとに分けて電気回路化することで、興奮伝播が可能な仮想心筋組織が実現されます。



電気現象シミュレーションの応用として、QT延長症候群や心室頻拍などの遺伝性不整脈のシミュレーション(滋賀医科大学呼吸循環器内科 堀江稔先生らとの共同研究)、プルキンエ線維網による心室内正常興奮・再分極様式の再現や心臓突然死の原因となる頻脈性不整脈のシミュレーション(国立循環器病センター研究所 中沢一雄先生らとの共同研究)なども行うことで、常に臨床的な病態も見据えた心臓シミュレーション研究を行ってきました。

現在、当プロジェクトでは Kyoto Model を心筋ユニットとして、それらを DynaBioS 上で多数結合した、有限要素法や有限差分法による心臓モデルの構築と興奮伝播のシミュレーションを行っています。今後は、さらに力学系の興奮収縮メカニズムとの関係を深めるとともに、不整脈と非常に関連の深い心不全の病態解明も目指す予定です。

上記の研究で得られた結果を応用して、モデルを簡略化することにより、手頃な計算機を用いてシミュレーション計算可能にする。そして、心筋梗塞のような様々な心臓病や人工心臓弁、人工心臓などの解析に役立てていこうと考えている。

5. 結語

マーケティングについて少し述べる。本シミュレータの特長は、前述の強連成法を採用している点にある。汎用流体-構造ソルバーの ANSYS などの場合、弱連成法を採用して、ここで議論したような、流体と固体の相互作用が大きい問題では、反復計算による収束性が悪く、計算時間がかかると言われている。この提案書に記したような流体としての血液流と、構造体としての血管壁や心臓壁が相互作用する系は、流体-構造連成問題として GSMAC 有限要素法を用いて、強連成法により一体化して解くことができ、計算時間も短縮化が図れる。この点で本シミュレータは優位にあると言え、セールスポイントになる。また、ANSYS の販売数は日本で 650 ライセンスであり、ANSYS マルチフィジックスという製品の価格は 1,155 万円と高価である。以上を考えると、販売価格を数百万円に抑えることにより、市場占有率 10%として多めに見積もって数十セット程度売れるのでは、と予測する。販路としては、医療研究機関、大学医学部・工学部、製薬メーカーなどに治療、予防医学、創薬の分野で需要があると考えられる。この提案書は動脈瘤、血栓症、心臓の解析について書かれているが、こうした研究機関では少し異なる研究領域などもあるから、そうした異なる条件などにも対応して受託・改良することは可能である。

循環器系疾患シミュレータ開発には多くの工数が要求され、大きな研究開発プロジェクトになるだけに、国の公募型研究開発資金援助を獲得することが必要不可欠である。科学技術振興機構（JST）の研究成果最適展開支援事業（A-STEP）に応募申請する予定であるが、採用されれば、嬉しい限りである。