

課題名 (タイトル) :

心筋梗塞・脳梗塞のマルチスケールシミュレーション

利用者氏名 : ○泰地 真弘人*, 島本 憲夫**, 清水 和弥**

所属 : *情報基盤センター 技術開発ユニット

**東京大学 大学院工学系研究科 機械工学専攻

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

本研究課題は、「予測医療に向けた階層統合シミュレーション」の研究の中で、心筋梗塞などに対する血栓シミュレーションと筋繊維の集合体としての骨格筋シミュレーションに関するものである。

(1) 血栓シミュレーション

心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす血栓は、損傷した血管壁に血小板が粘着・凝集していくことで形成されるが、その詳細なメカニズムはわかっていない。血栓症の治療においては、これまでの臨床での経験則に依るところが大きく、薬剤効果の予測が難しい状況にある。本研究では、有限差分法に基づいた流体構造連成計算手法による血流計算を基盤に、血栓の生成・成長過程をシミュレーションによって再現し、血栓症を発症するメカニズムの解明と、安全で効果的な抗血栓治療のための薬剤療法への貢献を果たすことを目的としている。

(2) 筋骨格シミュレーション

神経疾患に起因した運動機能障害を解明するために、脳・脊髄・骨格筋を統合させた数理モデルを構築し、原因究明や治療法の開発等に資することを目的としている。具体的には、大脳からの運動指令を受け、それが脊髄中を修飾・伝達され、筋繊維レベルの収縮から筋肉全体が収縮される過程を再現するマルチスケール骨格筋シミュレータの開発を行なう。脳神経レベルからの階層性を取り入れることにより、神経疾患からの運動機能障害を再現し、具体的な疾患としてパーキンソン病で見られる振戦・固縮等のメカニズム解明や治療法の検討を行うことが目的である。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究課題では「京」でのシミュレーション実施を想定しており、そのための開発環境として RICC を利用している。

(1) 血栓形成の素地となる血小板の粘着・凝集には、血小板の活性化が大きく関係する。活性化を惹起する物質が血小板表面にある受容体と結合すると、その刺激を契機に、血小板内部では様々な物質の化学反応の連鎖が生じ活性化を増幅する物質(例えば Ca^{2+} など)の濃度が増加する。これにより、蛋白質 GP IIb/IIIa の活性化を誘発し、活性化した GP IIb/IIIa は血小板同士の結合を架橋する蛋白質と結合していくことで血小板凝集が進んでいく。血小板表面の受容体が惹起物質の濃度分布に応じて結合するモデルを考え、個々の血小板内の物質濃度の変化は、反応速度論に基づいた常微分方程式の連立式により計算する。血流計算には、有限差分法に基づいた流体構造連成計算手法を用いて血小板周りの流れ場の計算を行い、あわせて血小板表面での惹起物質の濃度変化を計算する。これらを連動することで惹起物質による血小板活性化と血小板凝集が進んでいく過程についての解析を行っていく。

(2) 各ニューロン間における電気信号の伝達を記述する連立常微分方程式を解くことで、脳から発せられた運動指令が筋肉の収縮を起こす信号へと変換・伝達される過程を得ることができる。骨格筋モデルでは、非圧縮・非線形弾性体モデルを用いて筋肉等の各要素を記述し、骨・腱・筋肉から成る関節を非定常有限要素法により解析することでその運動状態を得る。

3. 結果

(1) 血小板の活性化を惹起させる物質として ADP(アデノシン二リン酸)を対象とする。血小板表面には ADP と結合する受容体(P2Y₁₂, P2Y₁)が

あり、これが ADP と結合すると血小板内での活性化反応がおこり GP IIb/IIIa が活性化して、架橋蛋白質と結合していく。また活性化した血小板からは ADP の放出が起こり、血小板近傍での ADP 濃度が上昇して、ADP 結合の連鎖が増幅される。この過程のシミュレーションとして、血管壁に粘着した血小板が ADP 結合により活性化する動作として、①血小板表面の P2Y₁₂/P2Y₁₂ 受容体が ADP 濃度に応じて ADP と結合する確率モデル、②ADP 結合により血小板が活性化(Ca²⁺増加)し、この濃度に応じた GPIIb/IIIa 活性化モデル、③活性化した GPIIb/IIIa がフォンビレブラント因子とフィブリノゲンと結合する確率モデルが運動する血小板モデルを考えた。このモデルを用いて、流れ場により ADP 濃度に変化していく段階で、血小板表面の ADP 結合、血小板内の活性化反応、GP IIb/IIIa の活性化・架橋蛋白質との結合、あわせて ADP 放出による活性化増幅についての経時変化の挙動を確認した。

(2) 脊髄神経ネットワークモデルは、各ニューロンの数理モデルをコンダクタンススペースのモデルへと改良するとともに、固有受容器を支配する◎運動ニューロンや、介在ニューロンを含む脊髄の神経ネットワークを構築した。この脊髄モデルと一組の筋肉から構成される簡易関節モデルを組み合わせることで、脳からの信号に相当する運動指令を様々に変化させた場合の各ニューロンの活動などを詳細に把握することが可能となった。

また、骨格筋有限要素法モデルについては、予測子-修正子法に基づいた動的解法を筋肉のような非圧縮・非線形弾性体モデルへと適用した。基本的な変形運動に対しての検証を通じ、生体材料への適用も可能であることを確認した。本手法はこれまで広く一般的に材料解析に用いられている手法に比べ、大規模並列計算に適したモデルであると考えており、今後の脳・脊髄・骨格筋統合シミュレーションに向けた重要な知見である。

4. まとめ

(1) 血小板が凝集に至る過程で重要な役割を果たす ADP 刺激による血小板の活性化の振る舞い

に着目した計算モデルについて検討した。P2Y₁₂/P2Y₁ 受容体が ADP と結合する段階から、血小板内の活性化、GPIIb/IIIa の活性化・架橋蛋白質と結合する過程についてのシミュレーションを行い、血小板凝集のベースとなる血小板活性化の動作について確認した。

(2) 脊髄神経系モデルは固有受容器からのフィードバック等も含めほぼモデル化を完了した。本モデルの各ニューロンの記述にはコンダクタンススペースのモデルを用いており、ニューロンの発火パターンだけでなく、イオンチャネルの特徴などもモデルに反映させることが可能である。関節運動に簡易なジョイントモデルを用い、大脳からのある運動指令に対する脊髄ニューロンの活動状態を把握することが可能となった。また、同時に筋骨格モデルの有限要素法手法に改良を加え、予測子-修正子法に基づいた動的解析手法が筋肉のような非圧縮・非線形弾性体の解析に有用であることを示した。

5. 今後の計画・展望

(1) 本年度は、血小板内での化学反応は Ca²⁺を対象としたシンプルな計算モデルであり、今後はより緻密な反応計算の組込みを図っていく。また流れ場は簡易計算を用いており、血流計算との連成したシミュレーション系の構築を進めて行く。さらに、計算モデルを用いて、血小板の凝集を抑制する抗血小板薬の効果を評価していく方法について検討を進めていく予定である。

(2) 骨格筋有限要素法モデルを実際の関節運動に適用可能なように早急に改良し、脊髄モデルとの統合を進めて行く予定である。同時に、脳モデルとの統合に向けて改良を重ねて行く予定である。