

生きた心臓を京に再現

UT-Heart

杉浦清了

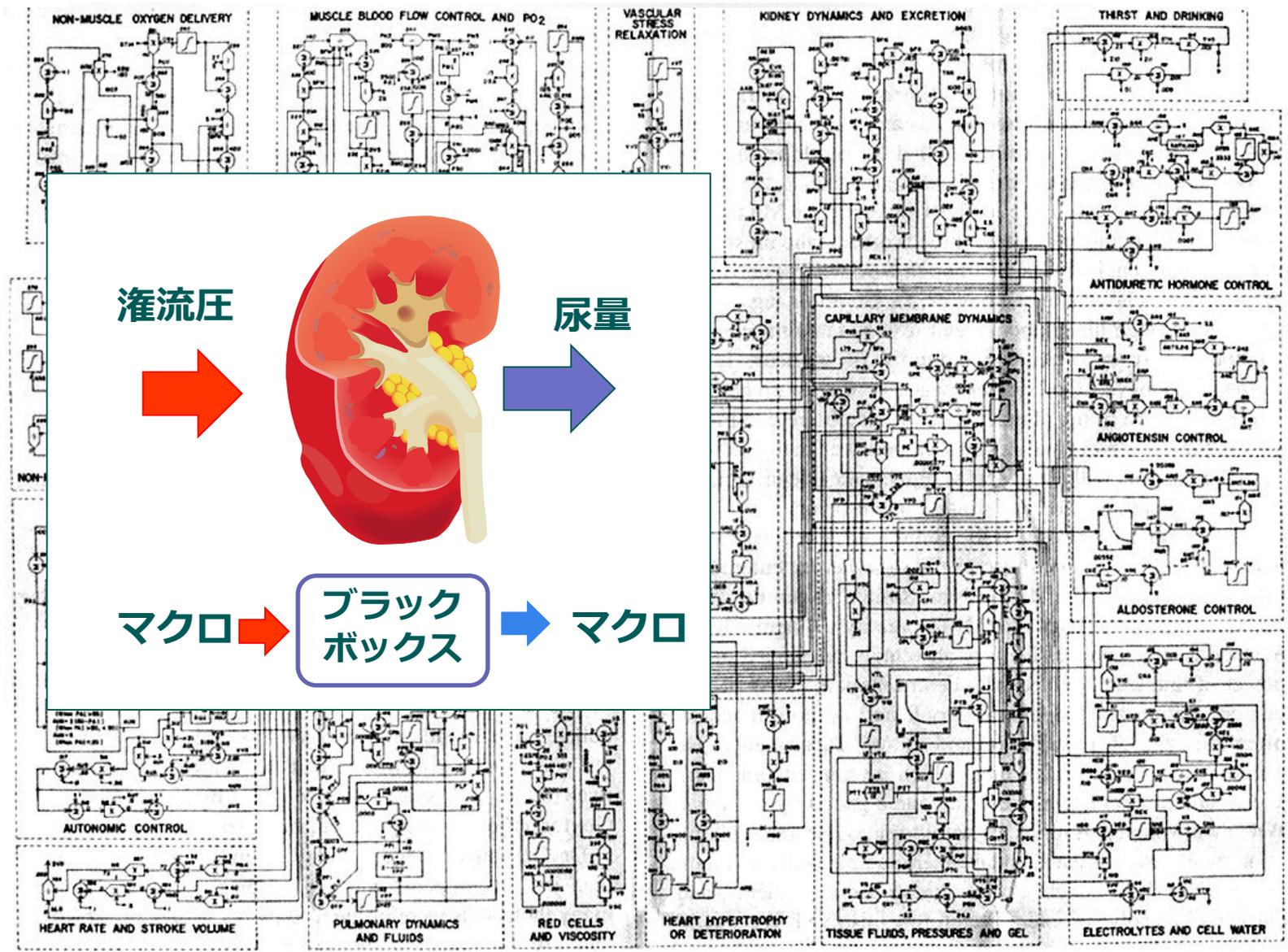
東京大学大学院新領域創成科学研究科

<http://www.sml.k.u-tokyo.ac.jp/>

京コンピュータシンポジウム2013
2013年5月13日 東京



20世紀における心臓（循環器）シミュレーション



現在の疾病に関する考え方



疾病の原因・治療の対象はミクロ

原因遺伝子が分かったら

症状のメカニズムを解明 → 効果的な診断・治療

例： ADA (Adenosine deaminase)欠損

酵素の欠損



代謝物の蓄積

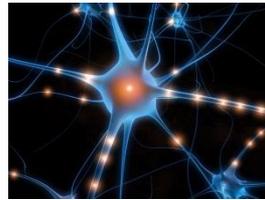
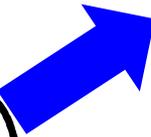
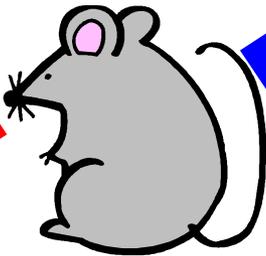
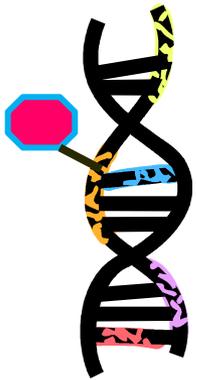


免疫細胞の機能異常・免疫不全



酵素の補充・遺伝子治療

遺伝子改変動物



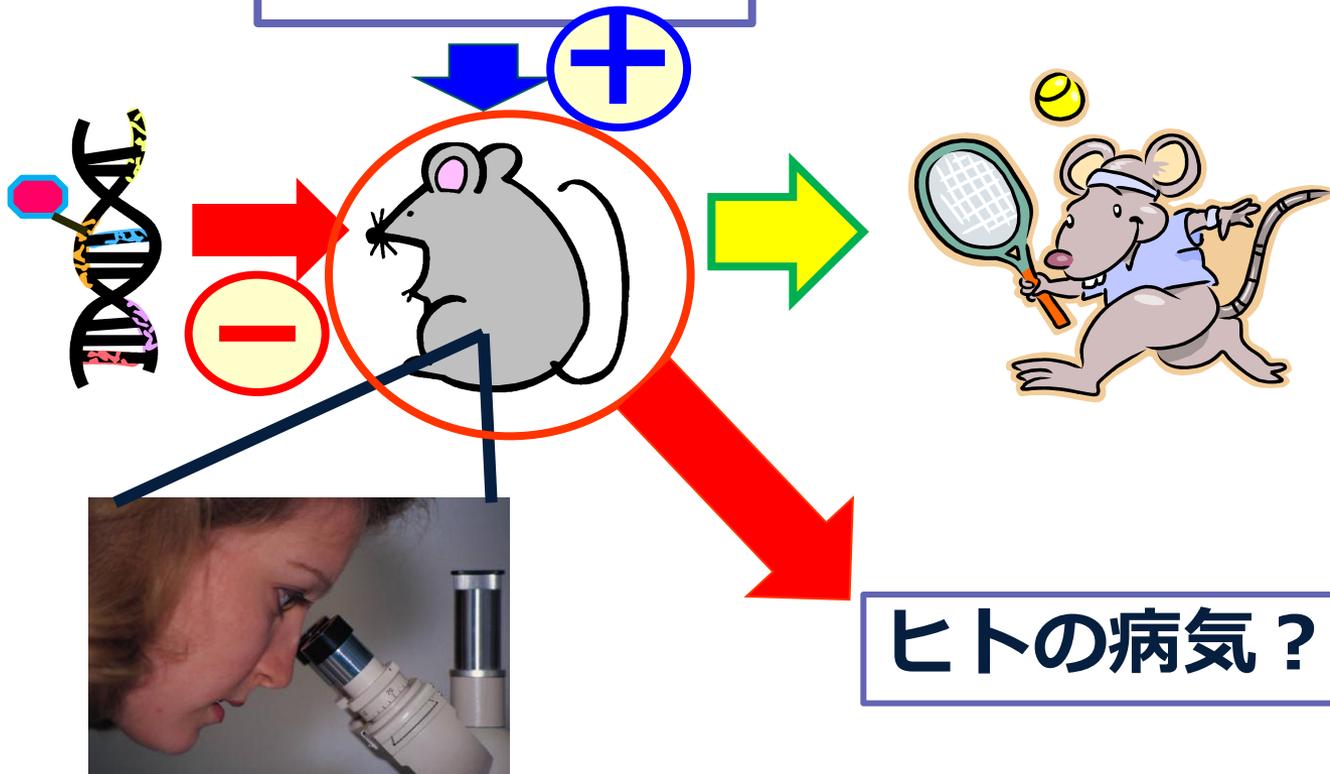
組織・細胞
の観察



症状
の検討

残された課題

生体の代償機構



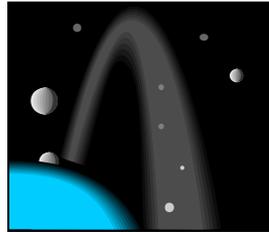
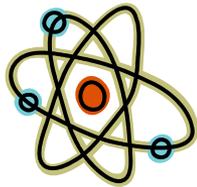
観察の限界

生体の中で分子の動きを見る

シミュレーションの意義

1. 見えないものを見る

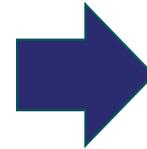
原子の動き、ブラックホールの中.....



**生体内での
分子の動き**

2. 不可能な実験を行う

巨大建造物、気候変動.....

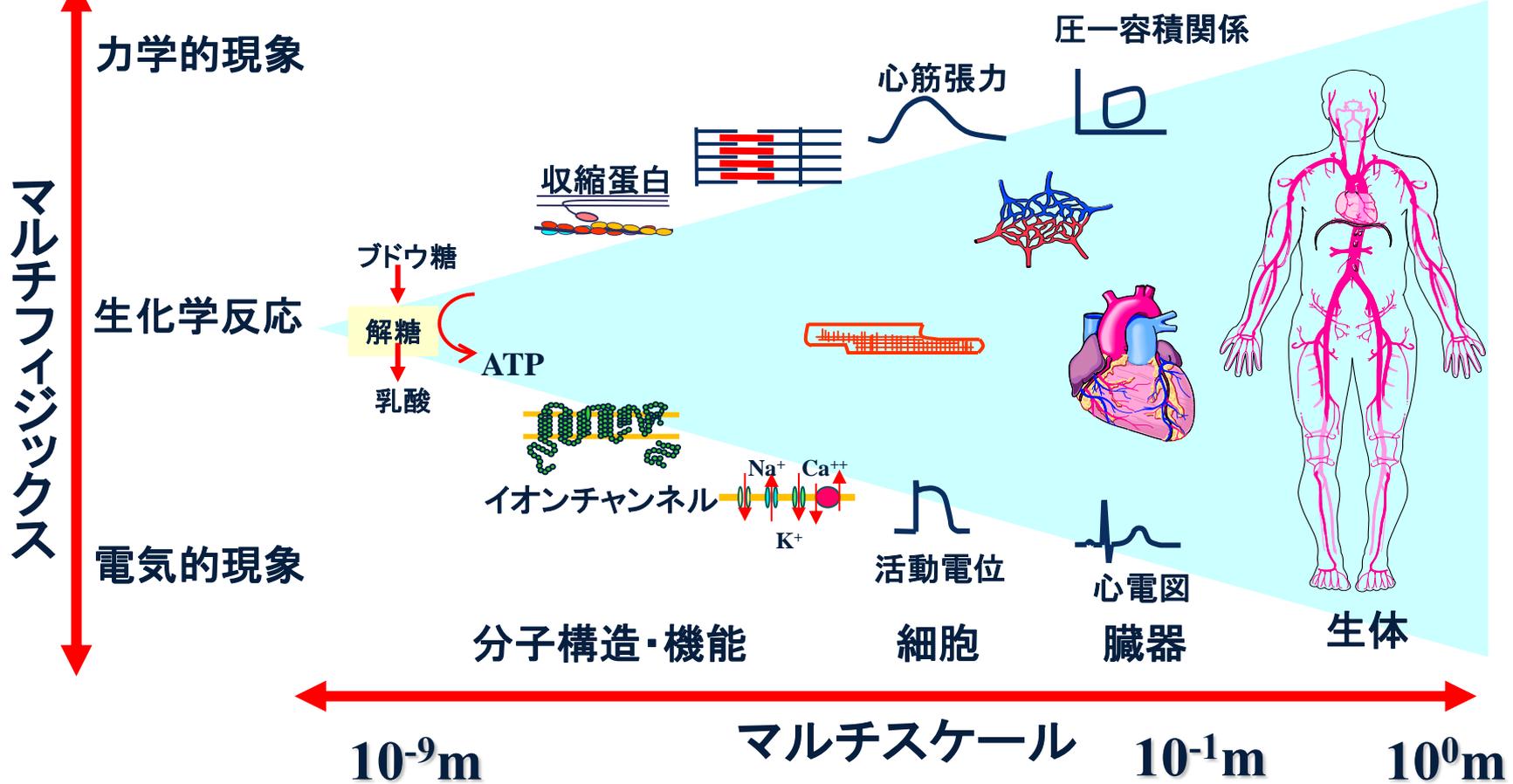


**ヒトを対象とした
遺伝子改変実験**

そのためには

限りなく本物に近い臓器モデルをコンピュータ内に作る

マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ



UT-Heart project

FIRST:最先端研究支援プログラム 12009-2013

JST 産学共同シーズイノベーション化事業 2007-2010

JST CREST 2003-2008

HPCI 戦略プログラム

Phase I

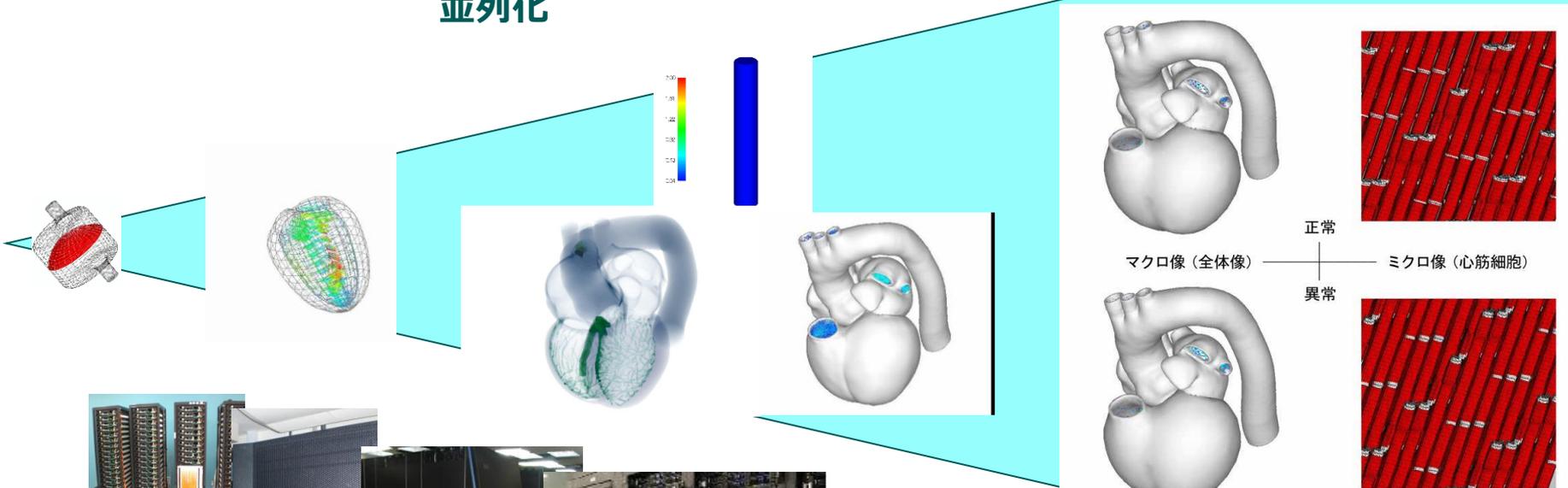
2001年 -
左心室モデル

Phase II

全心臓モデル・FEM細胞
マルチフィジックス・シミュレーション
並列化

Phase III

マルチスケール・シミュレーション
超並列化



Pentium4



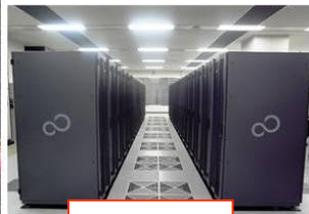
IBM Power6



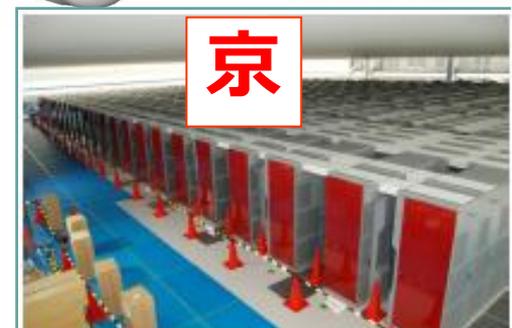
IBM BlueGene



HA8000



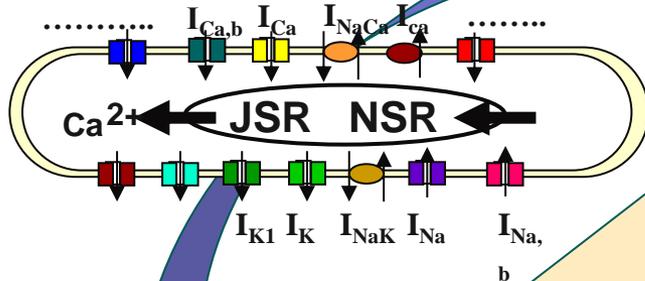
RICC



京

in silico 心臓の作り方

通常モデル

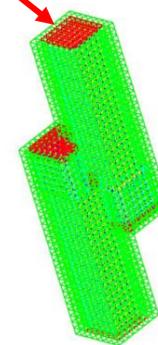
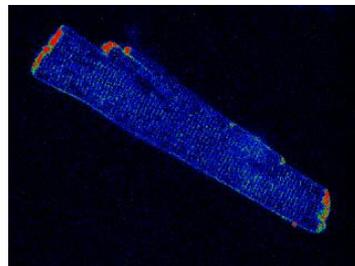
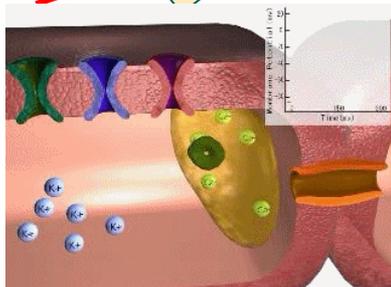
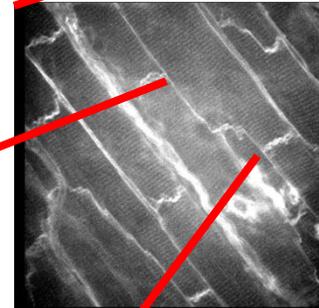
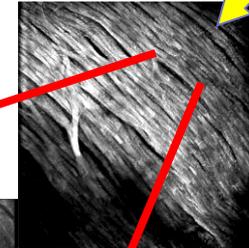


分子

細胞

組織

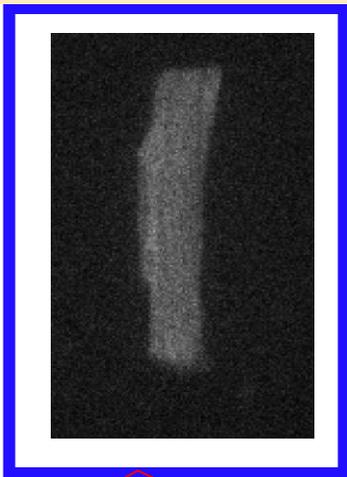
臓器



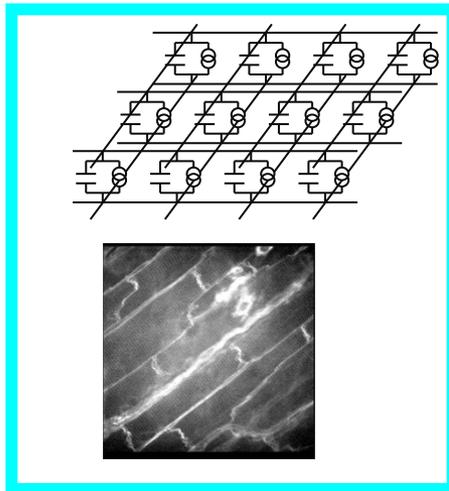
京におけるモデル

細胞内構造

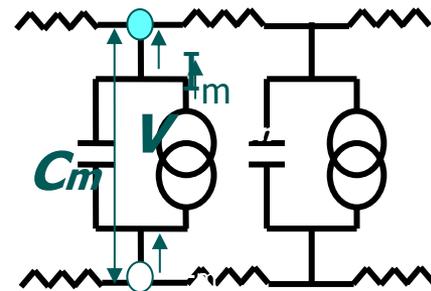
バーチャル心筋細胞



バーチャル組織



Bidomain model



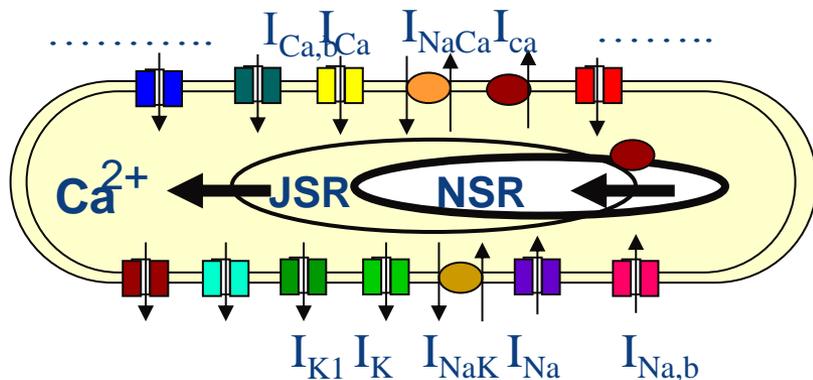
Monodomain model

代謝モデル

電気生理モデル

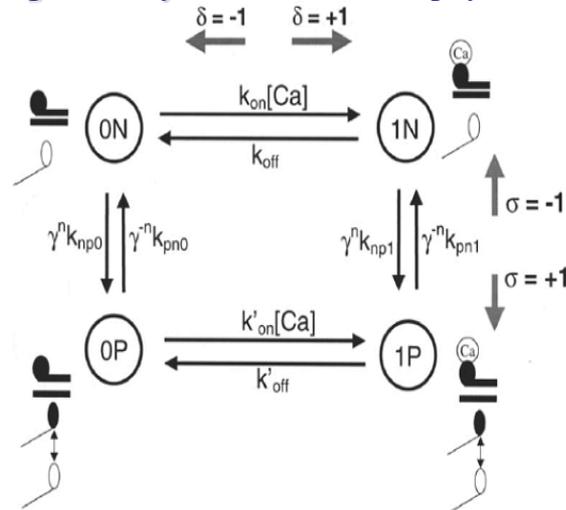
TenTusscher K.H.W.J. et al Am J Physiol 2003
Courtemanche M. et al Am J Physiol 1998

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa}$$



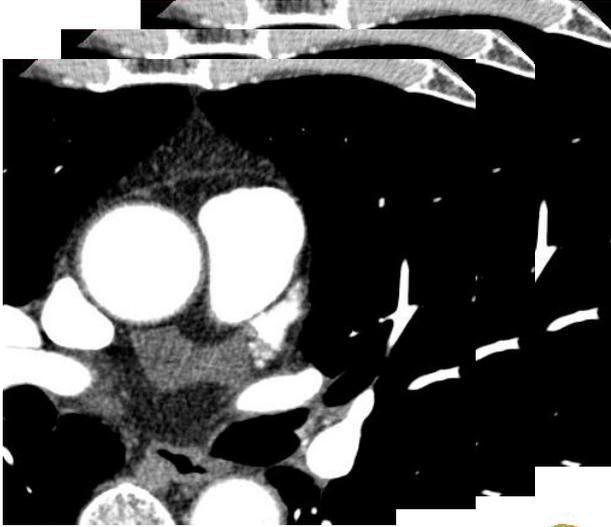
サルコメアモデル

Ising model by Rice J.J. et al. Biophys J 2003

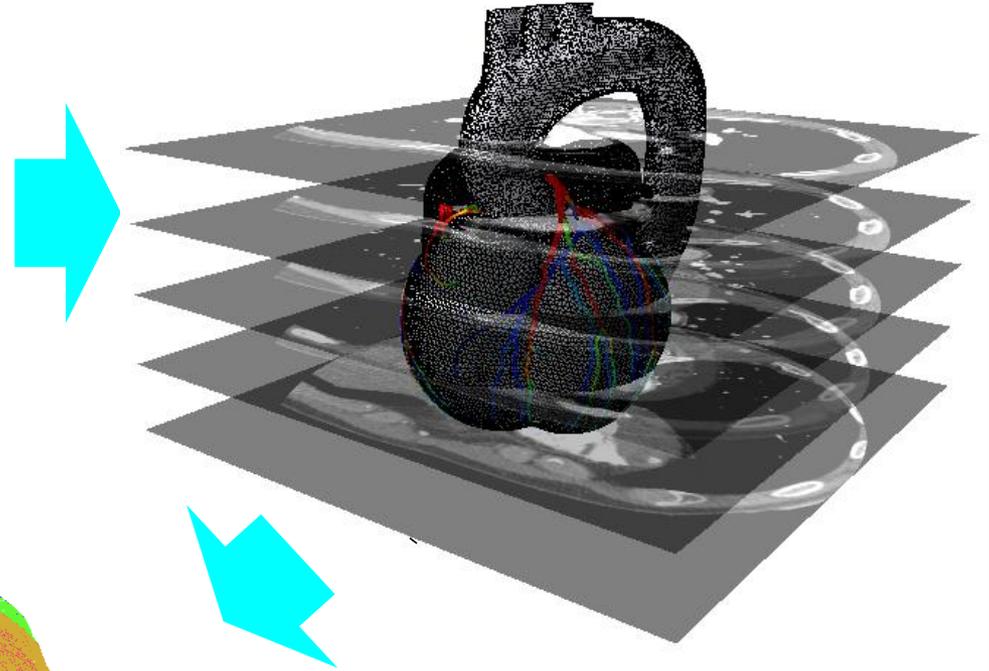


組織から臓器へ

CT images

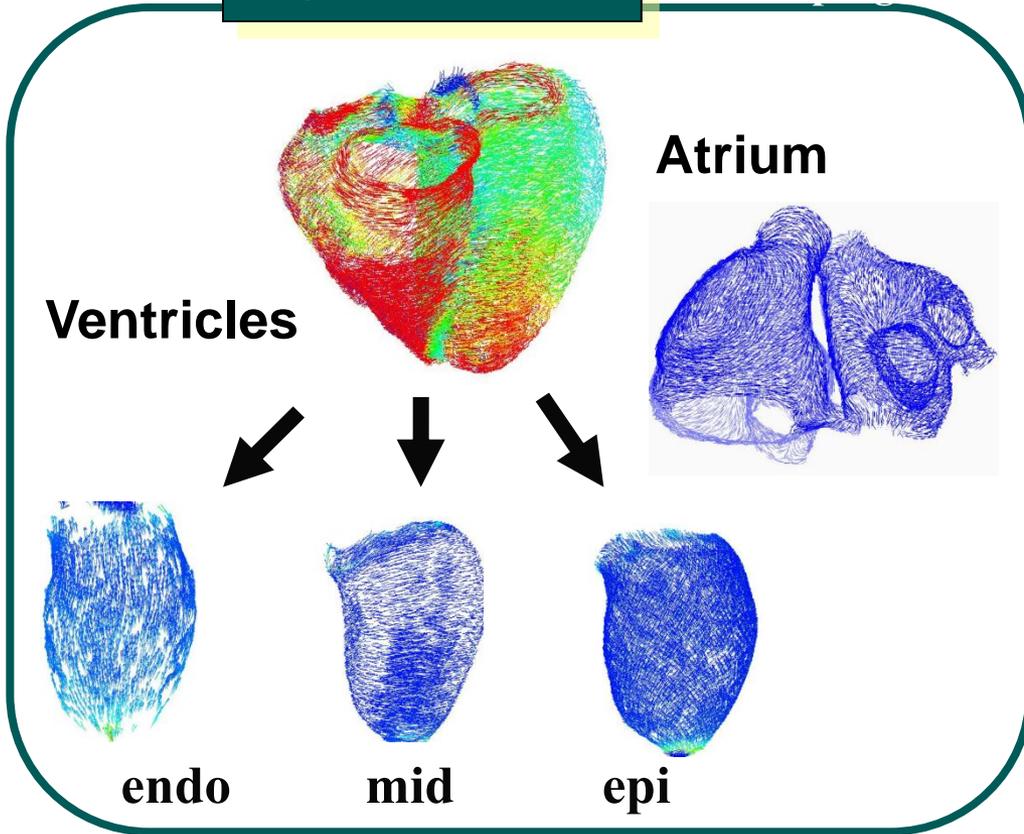


3D reconstruction

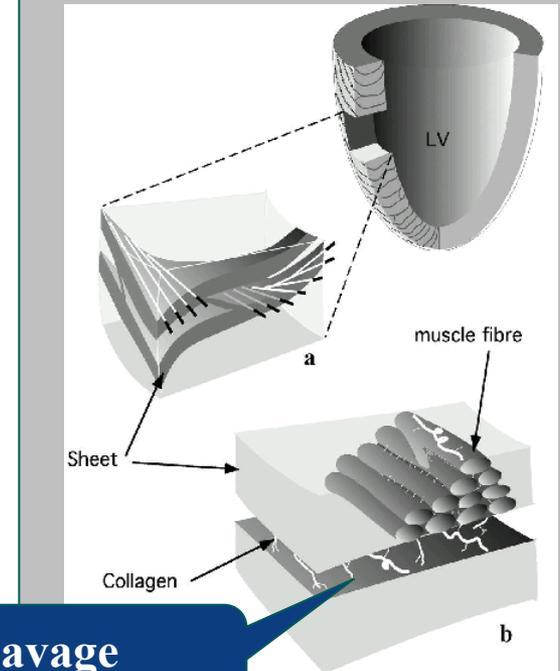


有限要素法

ファイバー方向 on



シート構造



Cleavage plane

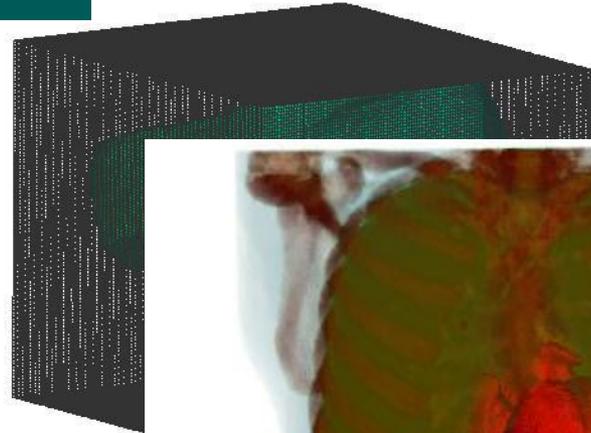
LeGrice, Hunter, P. J. et al.
Am. J. Physiol.1995.

伝導系

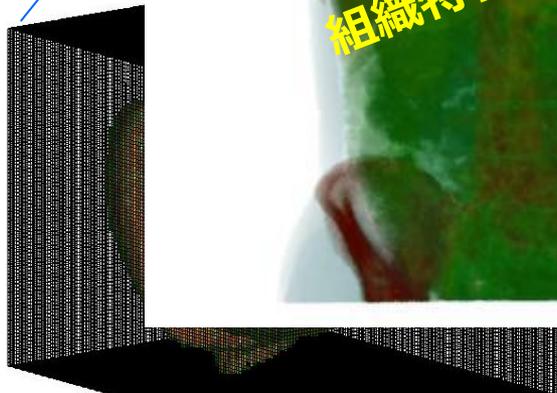


電気生理用voxel モデル

トルソ



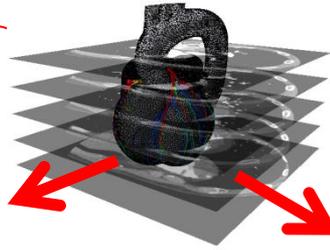
心臓



30,819,249 nodes

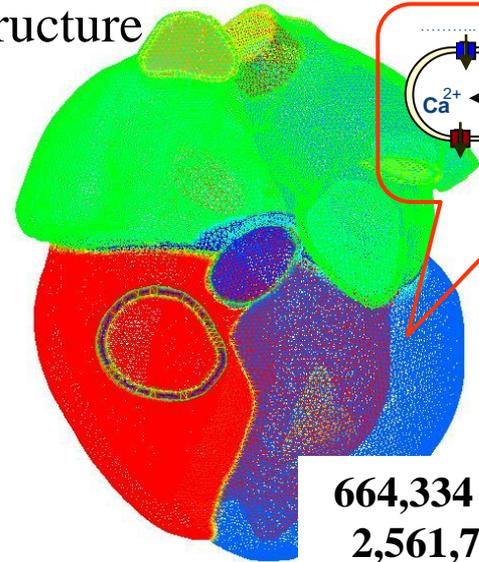
(Total 49,425,860 nodes)

組織特有の伝導率



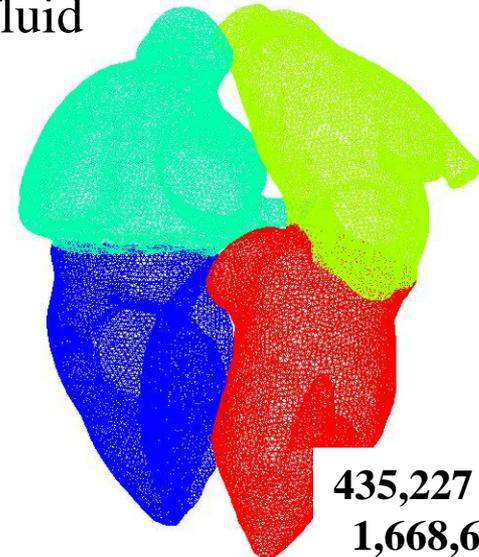
力学解析用Tetrahedral FEM モデル

structure



664,334 elements
2,561,750 DOF

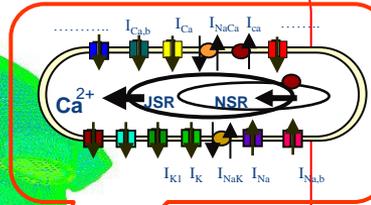
fluid



435,227 elements
1,668,669 DOF



(total ~4.2 million DOF)

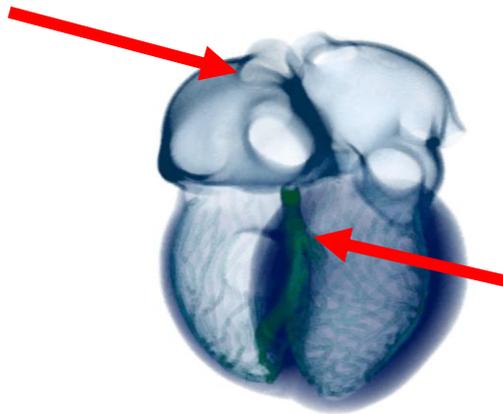


自律的な興奮伝播と収縮弛緩

洞房結節
(ペースメーカー)

右房

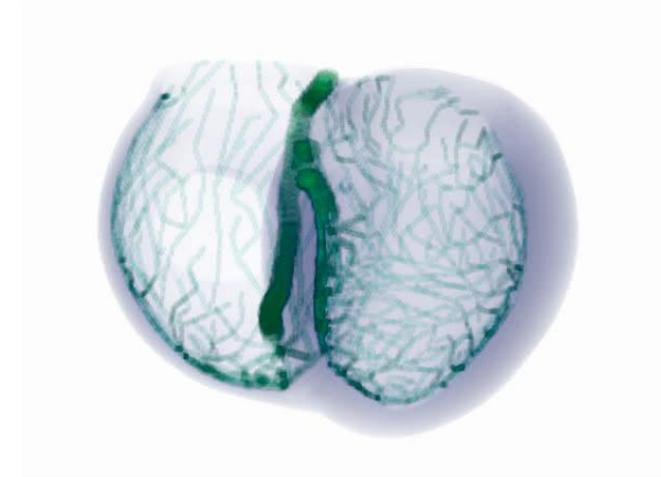
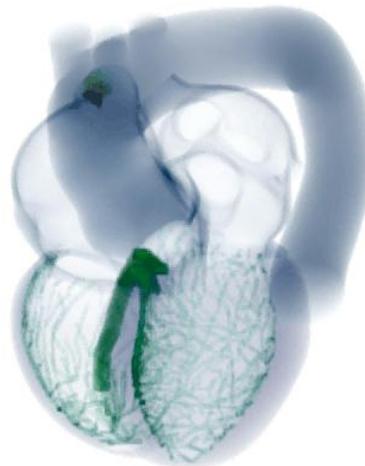
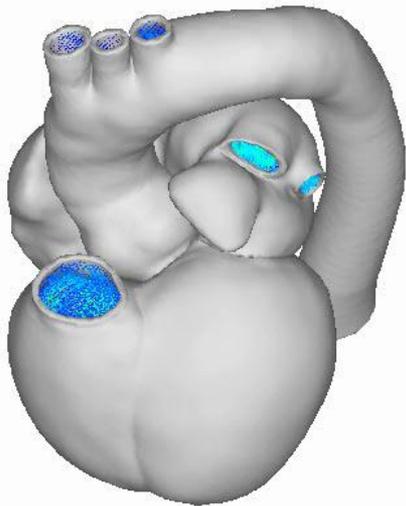
右室



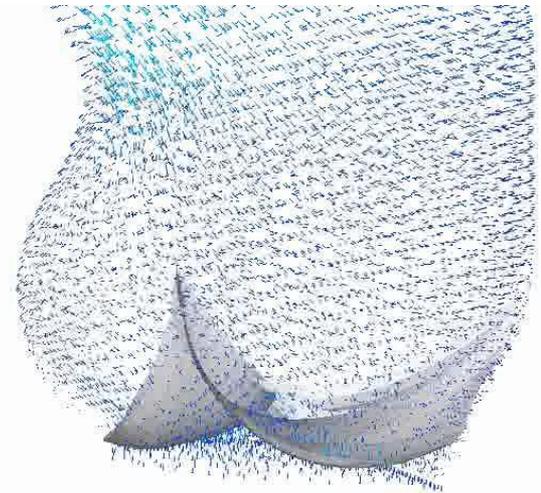
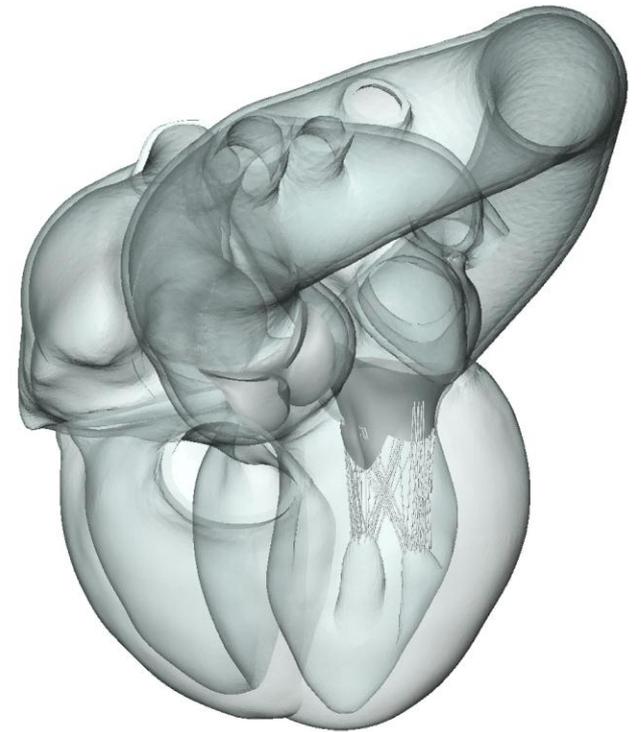
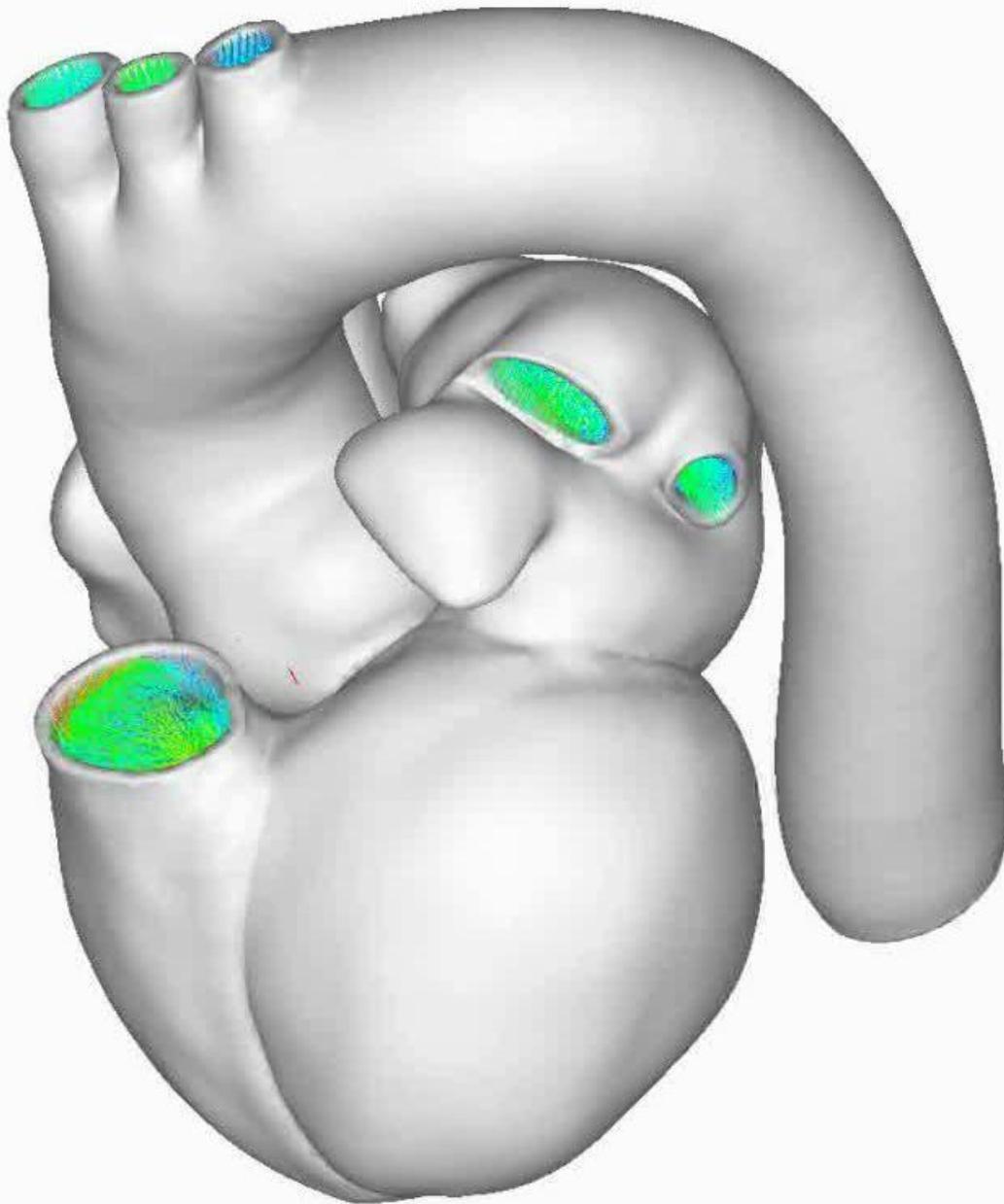
左房

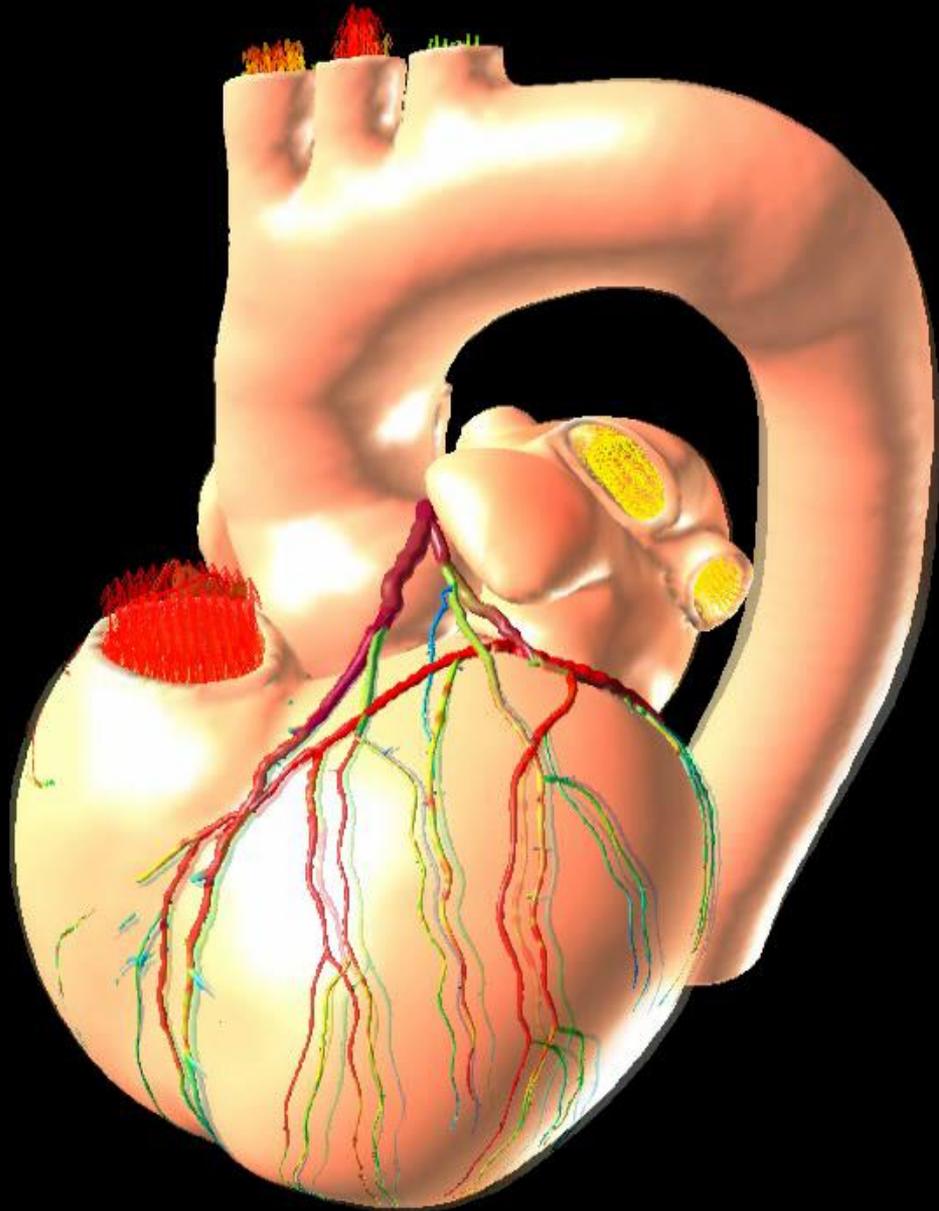
Purkinje fibers

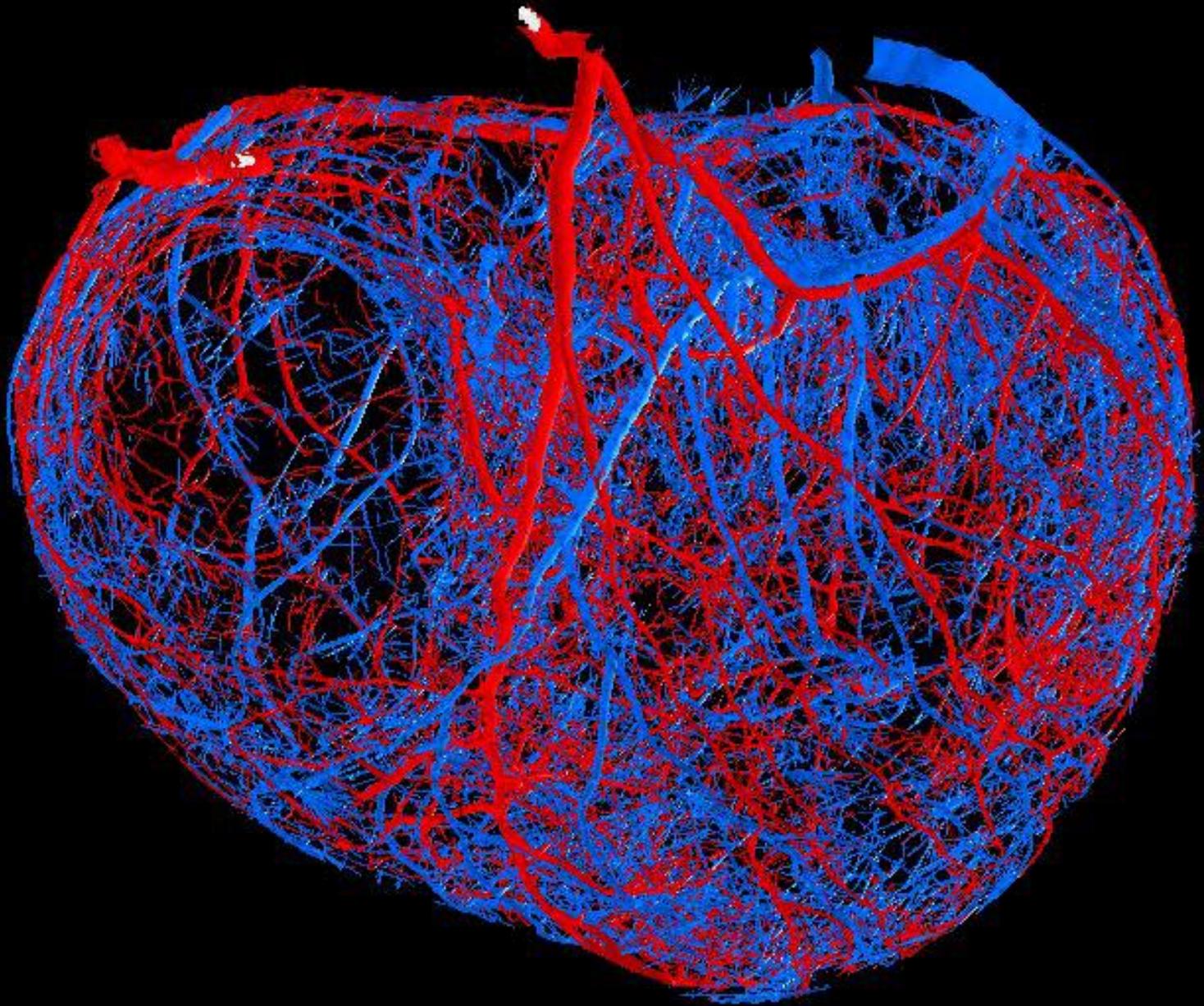
左室



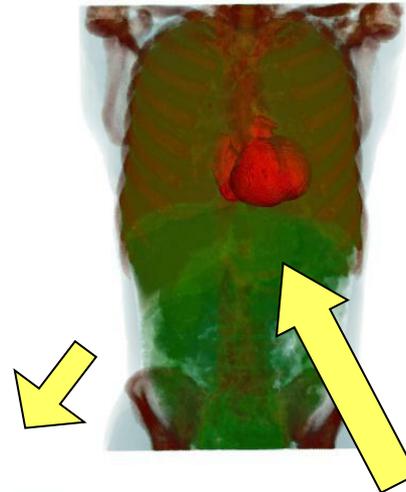
slow motion 14







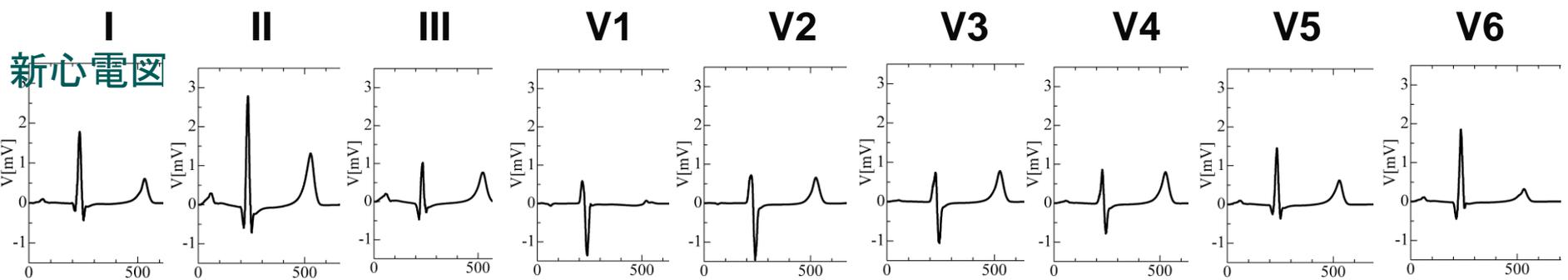
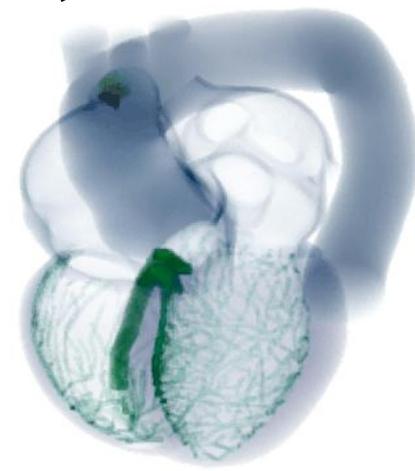
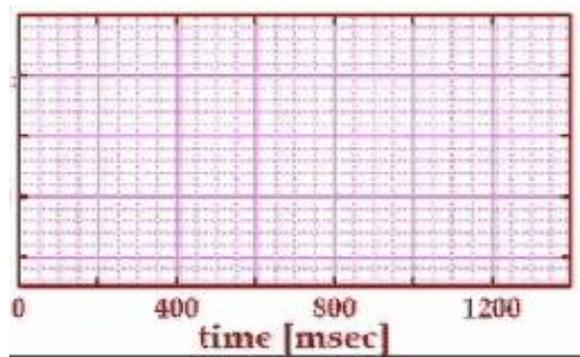
心電図シミュレーション

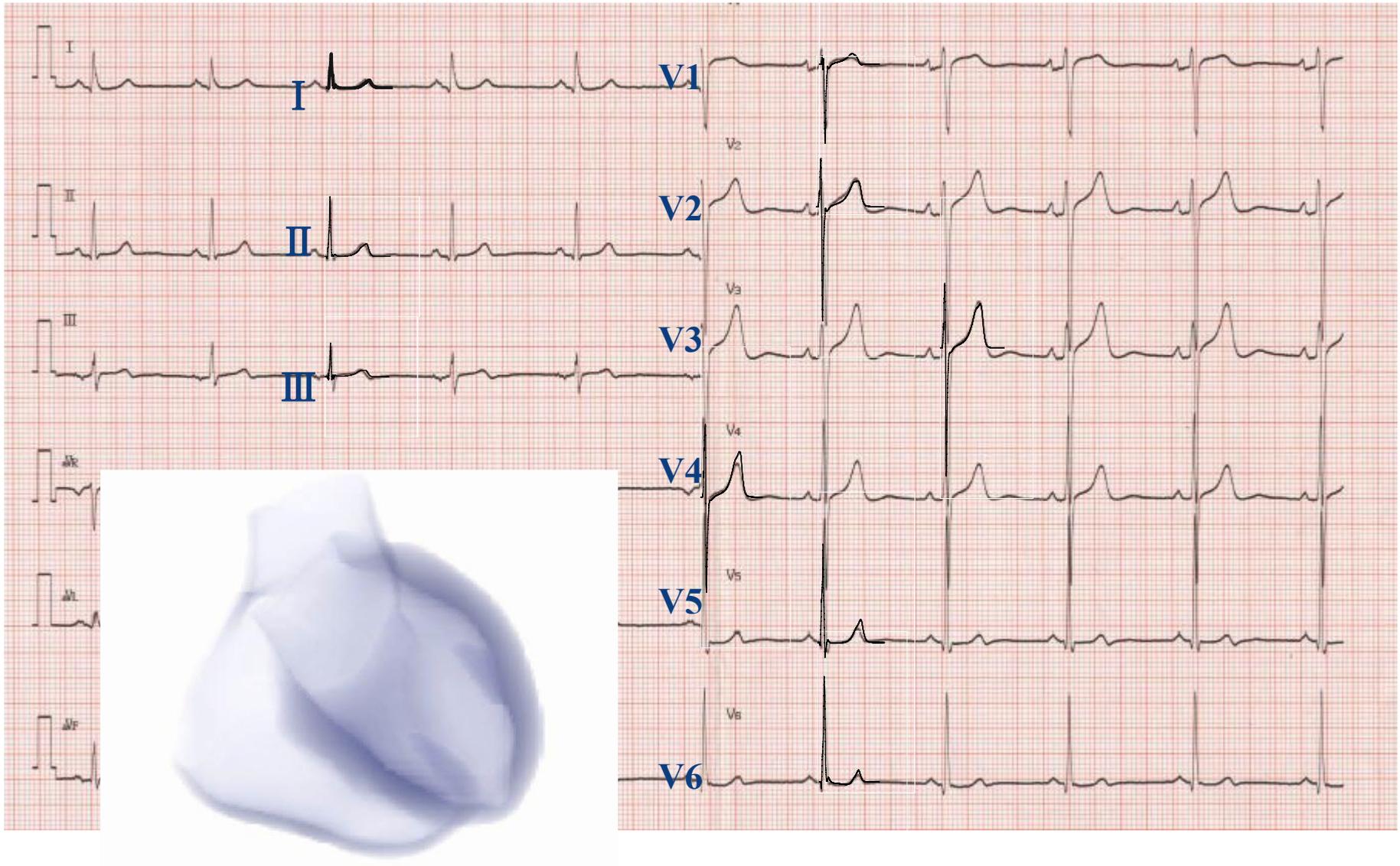


膜電位

体表面電位

第二誘導

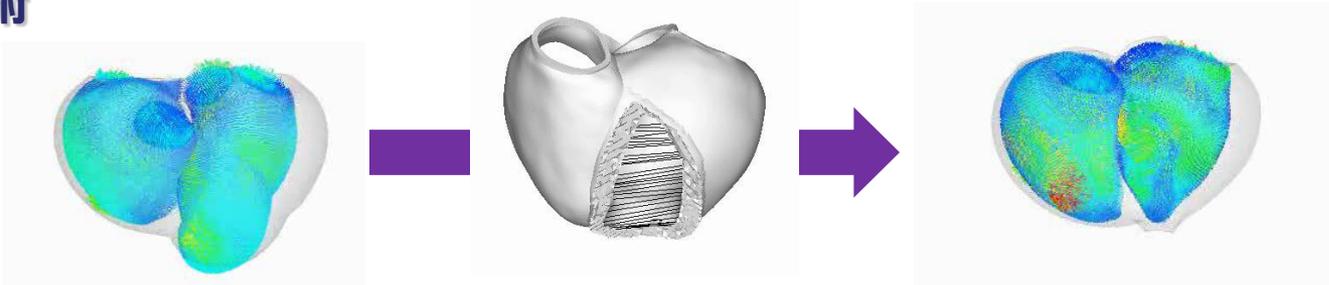




応用分野

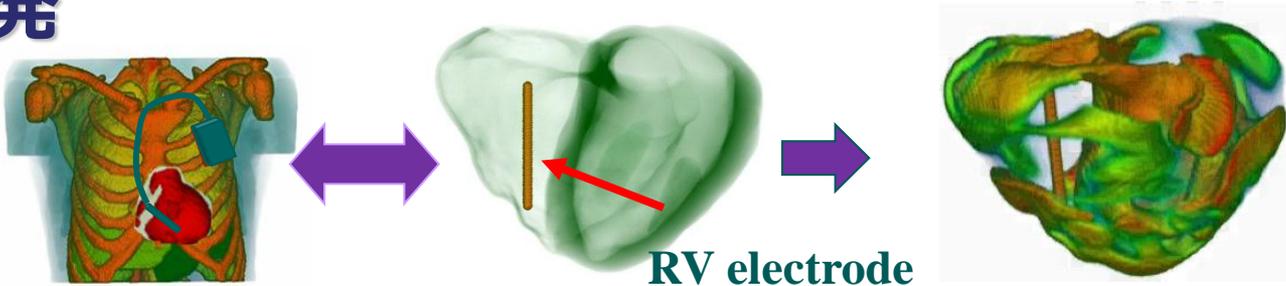
1. *In silico* 診断&治療によるテーラーメイド医療

例：外科手術



2. 機器開発

例：ICD



3. 創薬

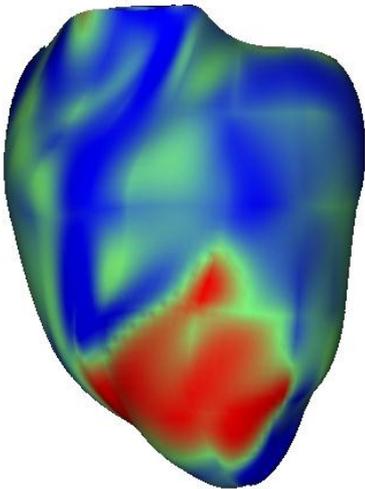
例：薬剤の副作用（催不整脈性）評価

世界の動向

USA

Johns Hopkins Univ.

UCSD



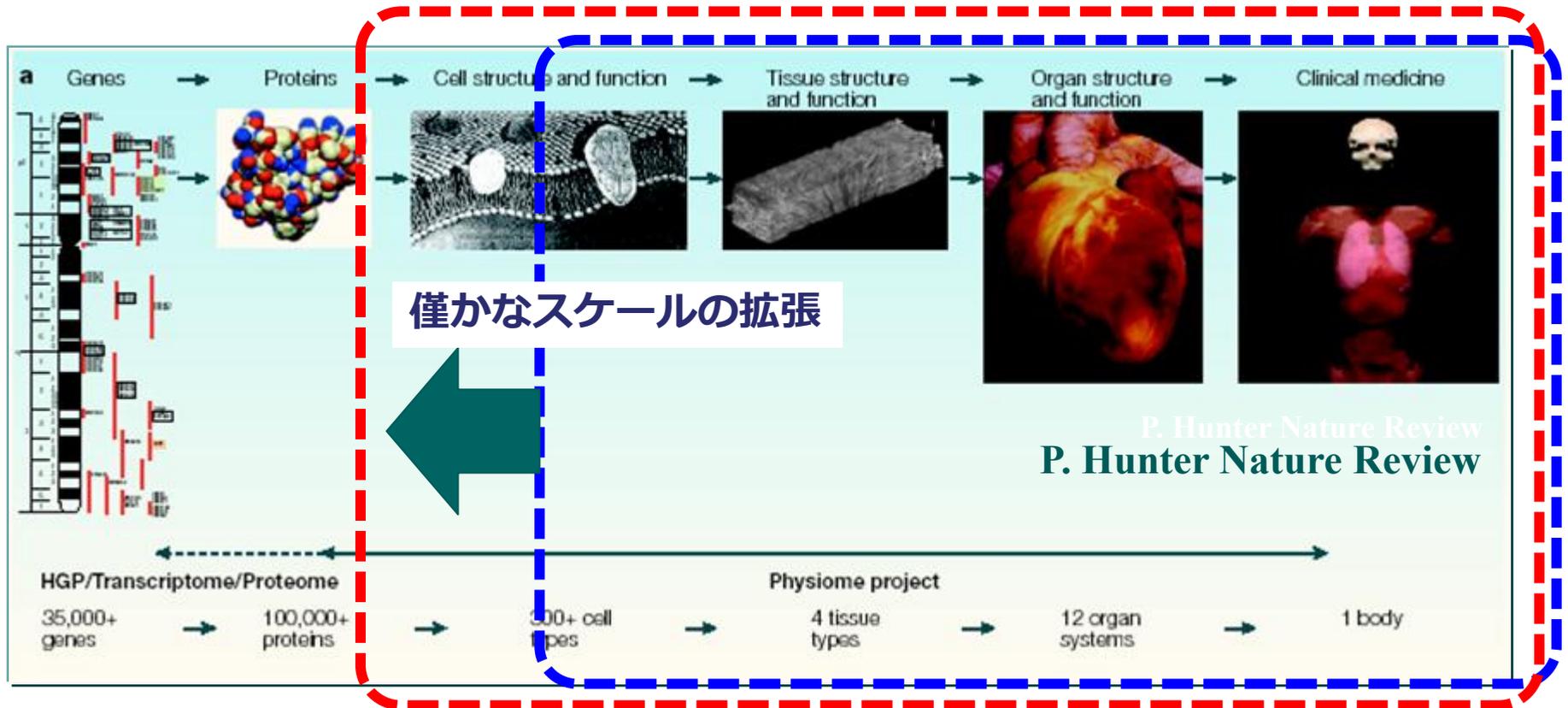
全心臓モデル (心室のみ) no
 血流 no
 冠動脈 no
 マルチスケール no
 Bi-domain+torso no



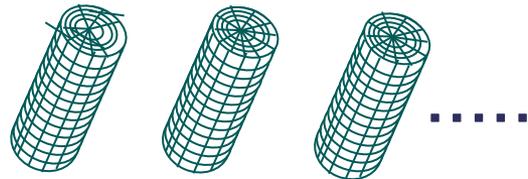
- | | | |
|----------------|---|--|
| PHILIPS | Philips Research Aachen | |
| | The University of Oxford | |
| | Universitat Pompeu Fabra | |
| | The University of Sheffield | |
| | INRIA | |
| | King's College London | |
| | Academic Medical Center Amsterdam | |
| | Universität Karlsruhe | |
| | INSERM | |
| | Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg | |
| | Hospital Clinico San Carlos de Madrid Insalud | |
| PHILIPS | Philips Healthcare | |
| | Berlin Heart GmbH | |
| | HemoLab BV | |
| | Volcano Europe SA / NV | |
| | PolyDimensions GmbH | |
| PHILIPS | Philips Healthcare España | |

UT-Heartは世界をリード

各細胞を精密にモデル化すると



スケールの拡張は×細胞数の効果



0.1 million
d.o.f

0.1 million
d.o.f

0.1 million × 0.66 million cells = 660億自由度

研究室のシステム

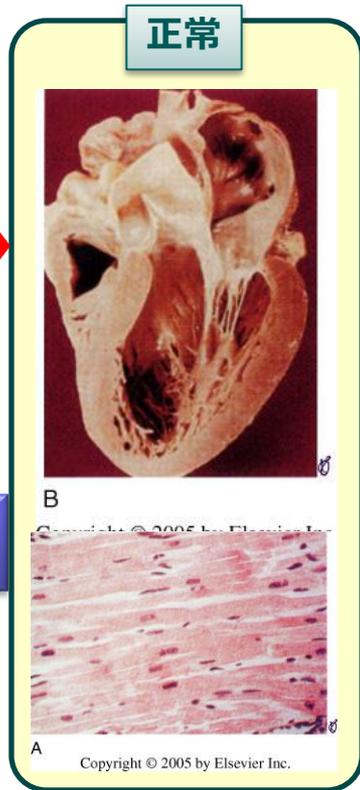
(300CPU) 700日

→ **Power of “K”**

1日以内で

Target: 肥大型心筋症

原因不明の心肥大



細胞の錯綜配列



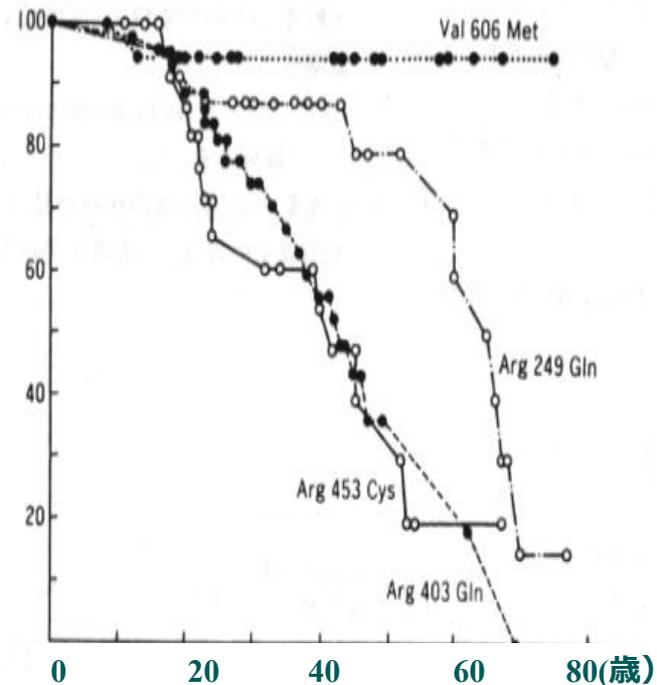
B

Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

Braunwald's Heart Disease 7th ed.
Elsevier Saunders

若年者の突然死

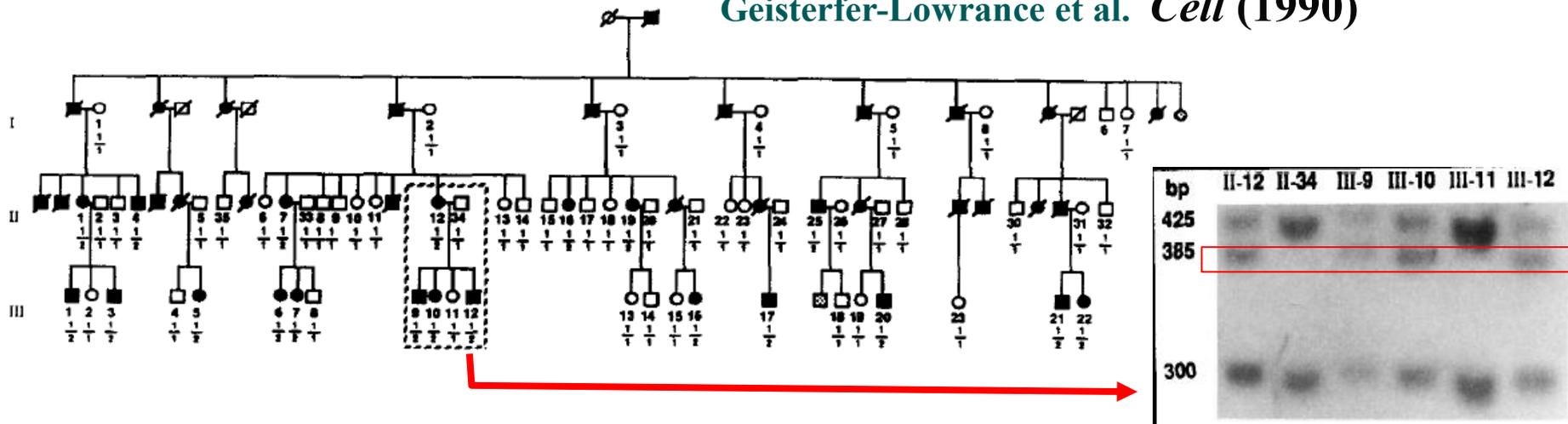
累積生存率 (%)



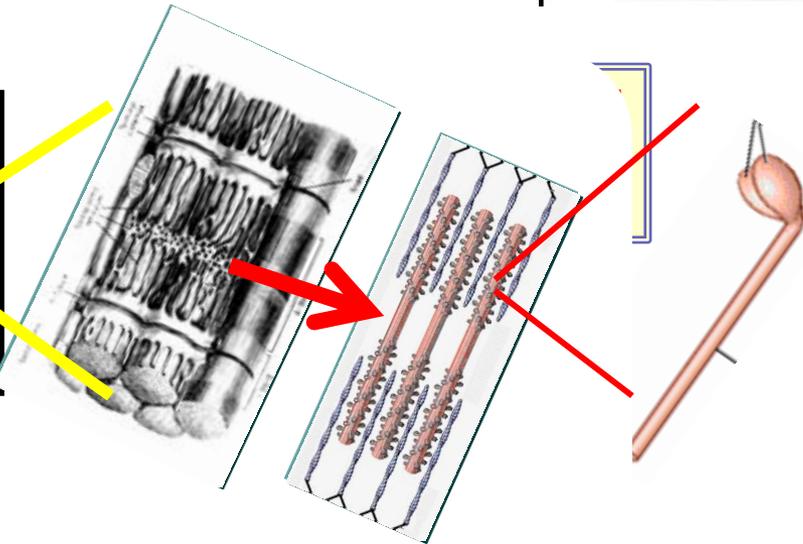
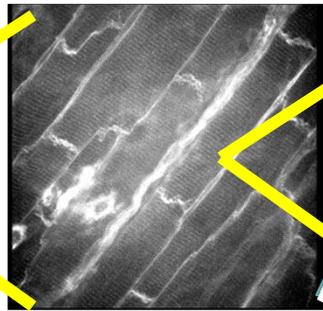
Watkins H et al. New Engl J Med 1992

遺伝子の連鎖解析がミオシンの変異を病因と同定

Geisterfer-Lowrance et al. *Cell* (1990)



A
Braunwald's Heart Disease 7th ed.
Elsevier Saunders



その後他のサルコメアタンパクの異常も報告されている。

メカニズム解明への実験的アプローチ（ミオシンの例）

遺伝子改変動物

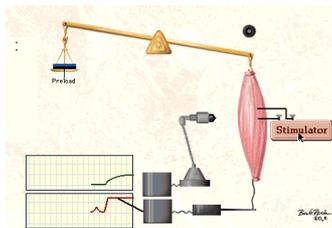
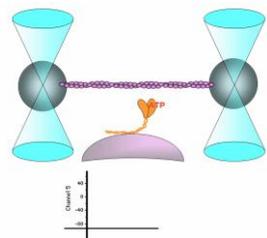
分子・細胞レベル機能測定

明らかになったこと



病態の再現

患者の筋標本



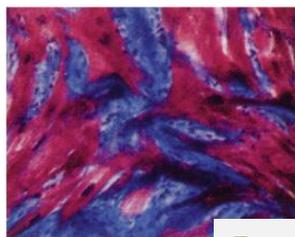
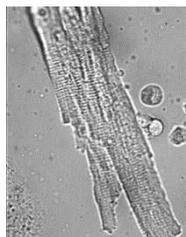
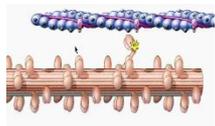
A.D.A.M Interactive physiology

1990年代
ミオシンの機能低下
(代償性の肥大??)



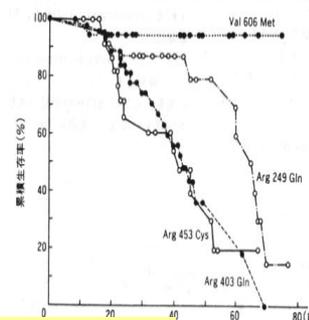
2000以降
変異ミオシンは高機能
→なぜ病気に？

この先のGAPを実験でつなぐことが可能か？



B
Copyright © 2005 by Elsevier Saunders

Braunwald's Heart Disease 7th ed.
Elsevier Saunders



遺伝子 タンパク

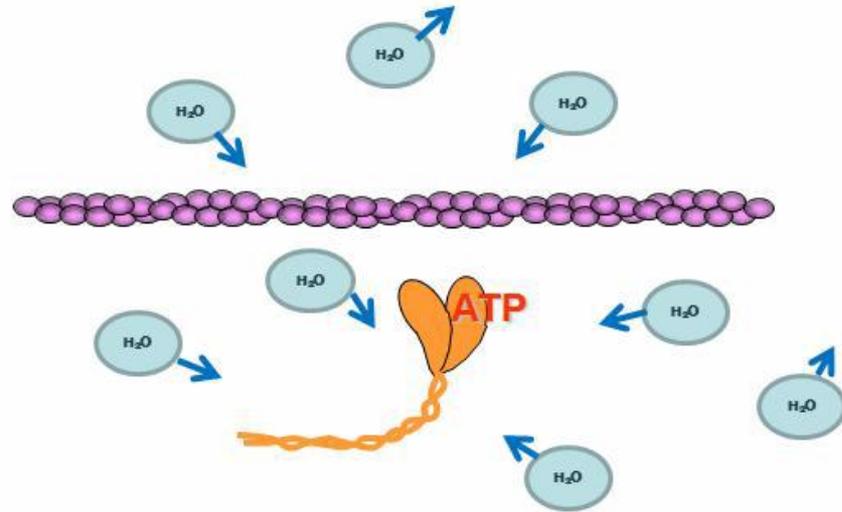
細胞

組織

臓器

症状

病気の原因ミオシンはモータータンパク(分子機械) しかし その本体は

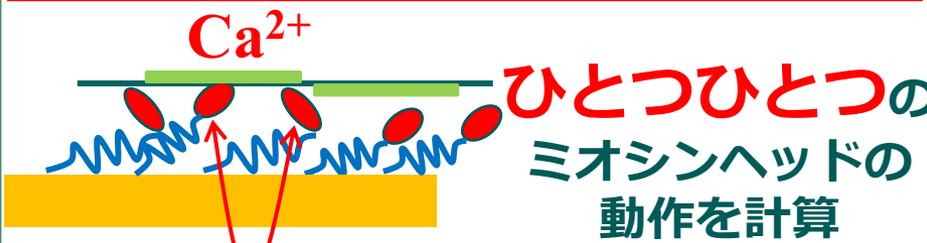
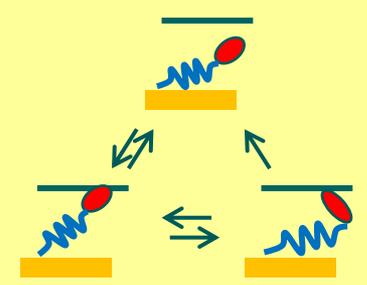


熱揺らぎの中で確率的に進行する生化学反応
隣の分子と協調的に動く
→ ミオシンのモデル化に重要

これまでのモデル
常微分方程式近似により生理的
な収縮弛緩を再現。

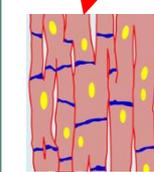
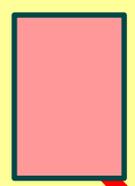
京を使うことによって
モンテカルロシミュレーションに
よって心臓を動かすことが可能

平均的な
ミオシンヘッドの
動作を計算



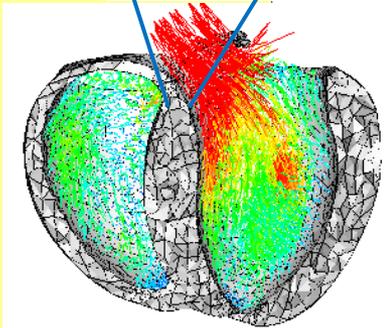
- ・隣との協調的な動き
- ・熱ゆらぎ→
- ・分子間相互作用の本質を再現

単一材料で
心筋を表現



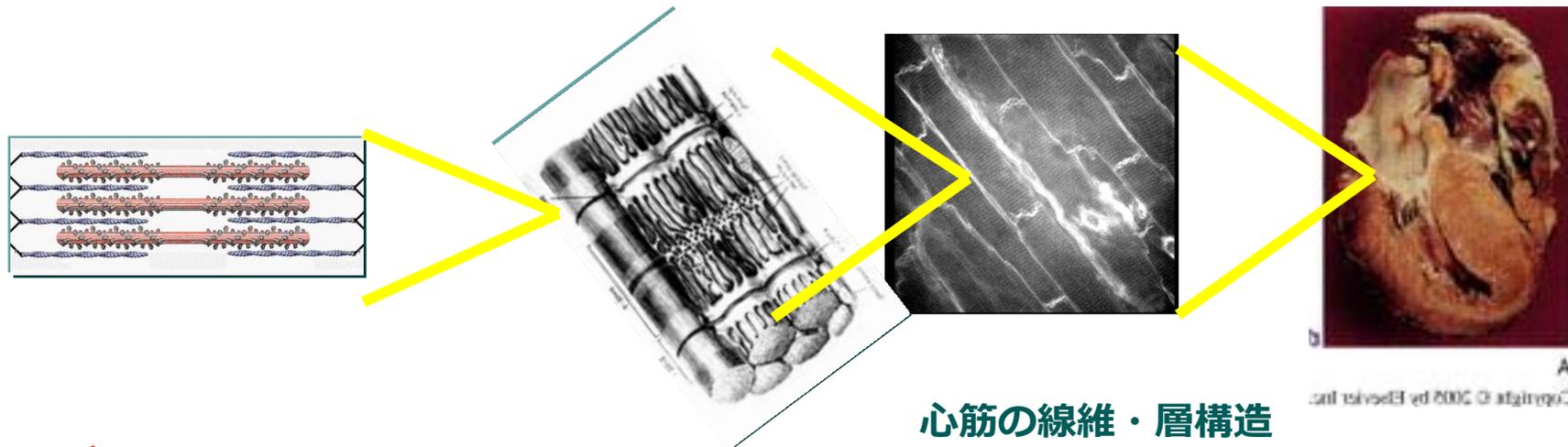
心筋細胞の集合体

要素



心室壁と血流との
相互作用

京を活用したマルチスケール解析手法

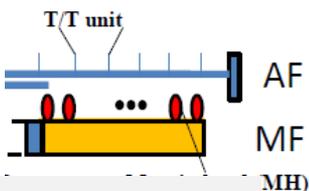
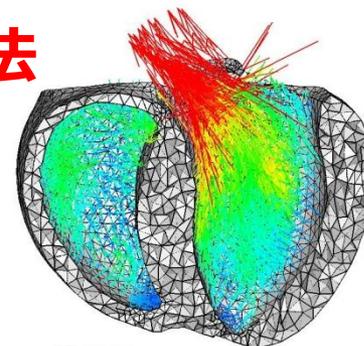
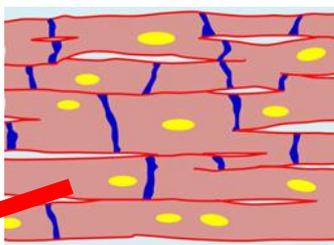
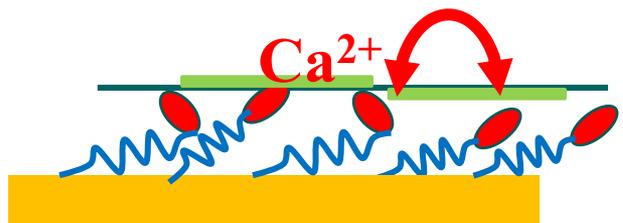


ミクロ(分子)からマクロ(臓器)までをseamlessにつなぐ

サルコメアカ学
(確率的状態遷移モデル)
近傍間協調性もモデル化

細胞構造(FEMモデル)

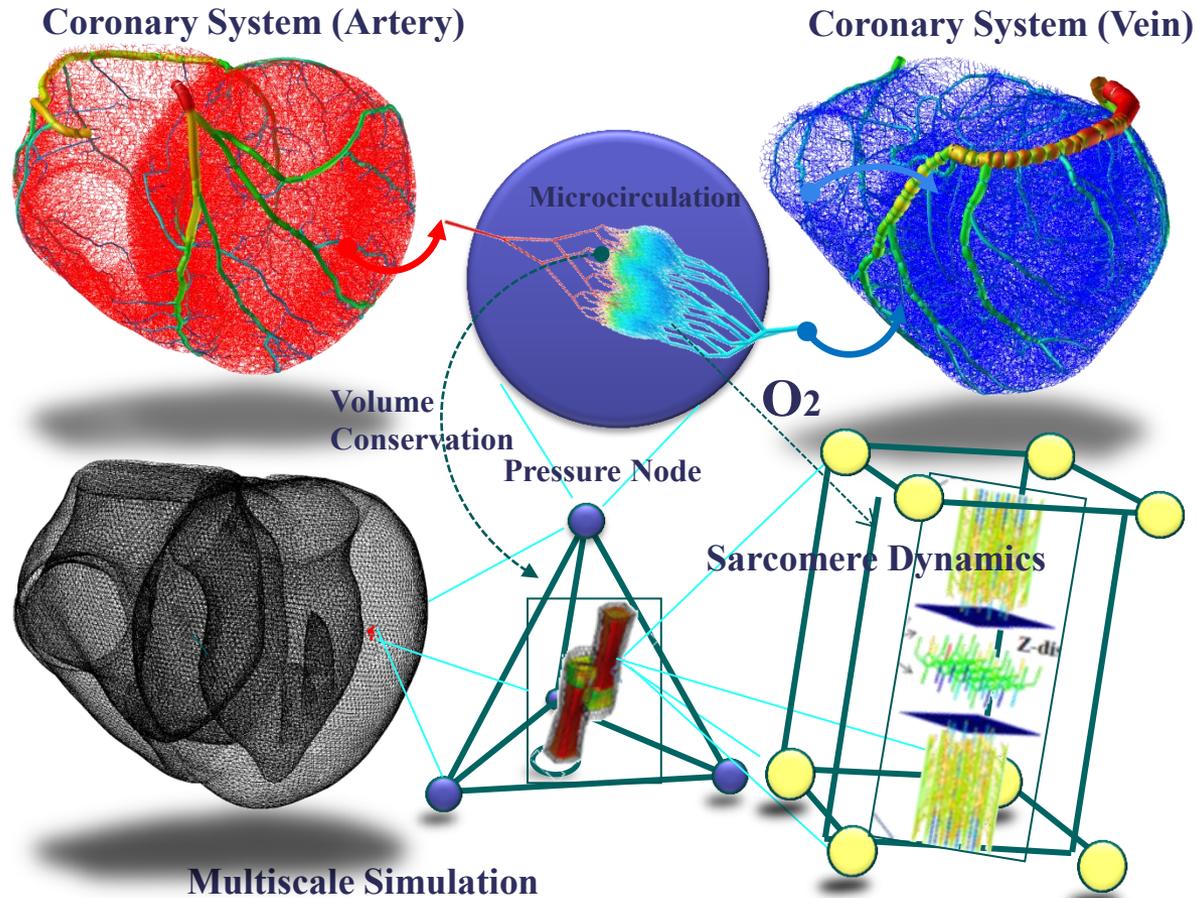
均質化法



各筋原線維要素に3 2個のフィラメントペアを埋め込む

線維・層構造に沿って各マクロ有限要素に細胞構造モデルを配置

京の中に再現された心臓^P



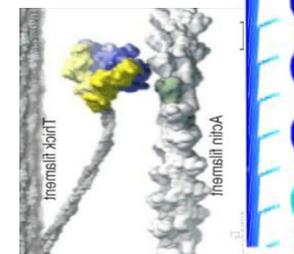
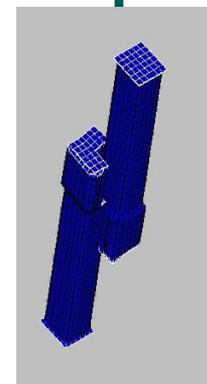
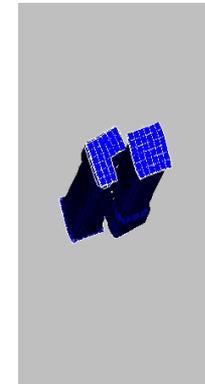
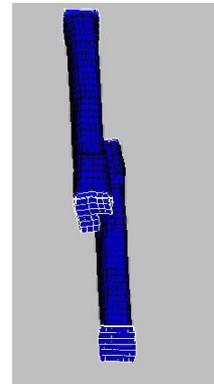
(f)

Contraction Force

Endo

Mid

Epi



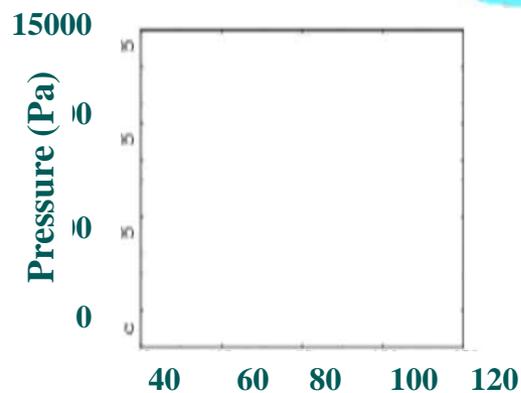
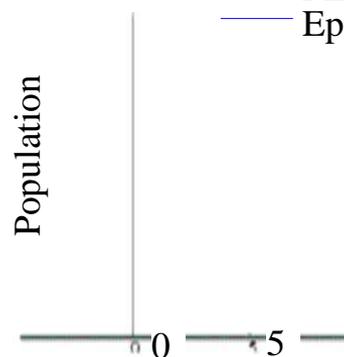
— Endo
— Middle
— Epi



Population

Myosin-arm stretch [nm]

Arm stretch Distribution

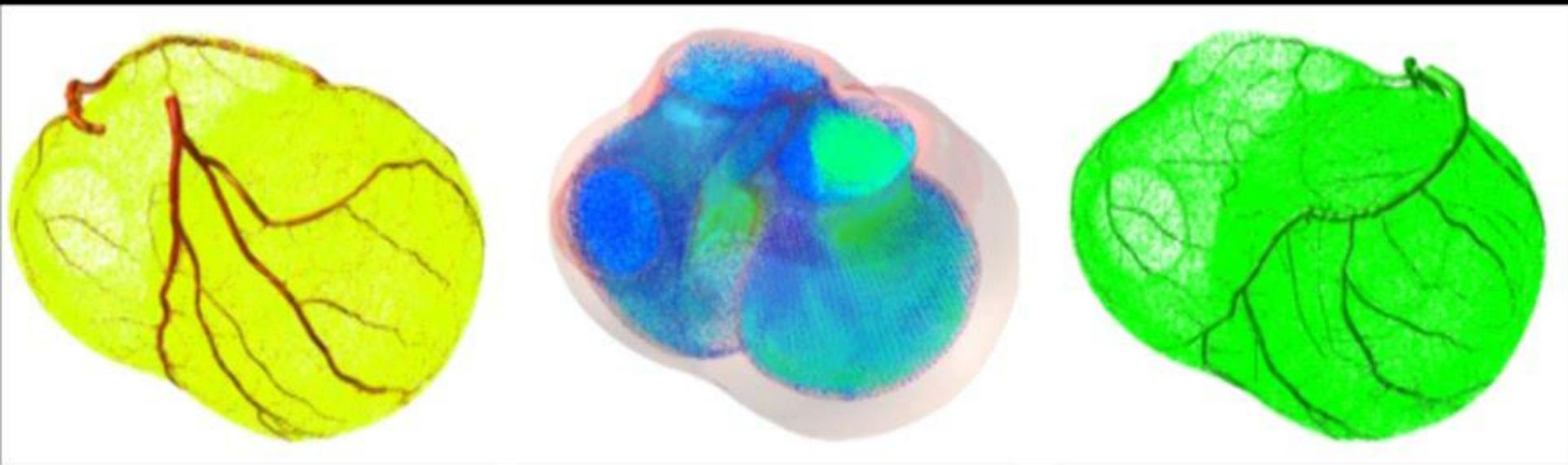


Volume (ml)

圧-容積関係

One of 2K Sarcomere Samples

冠循環の流れ



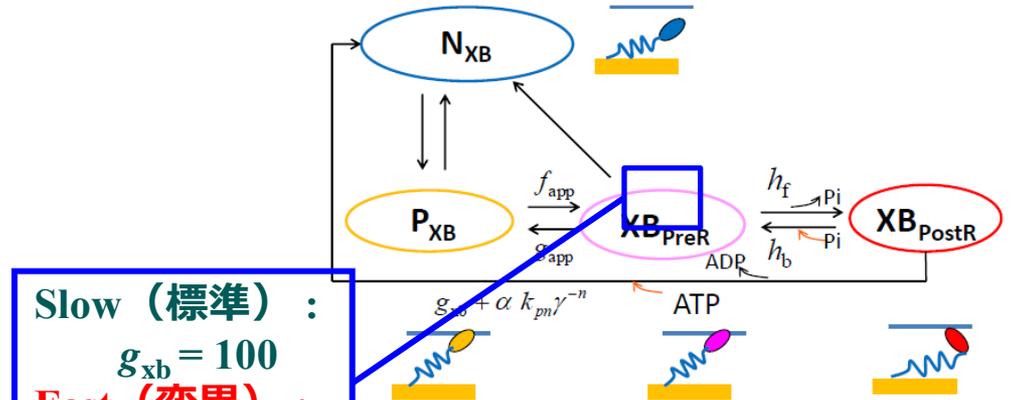
In silico transgenic 肥大型心筋症ヒトモデルの作成

肥大型心筋症：常染色体優性遺伝
ヘテロ接合体を想定

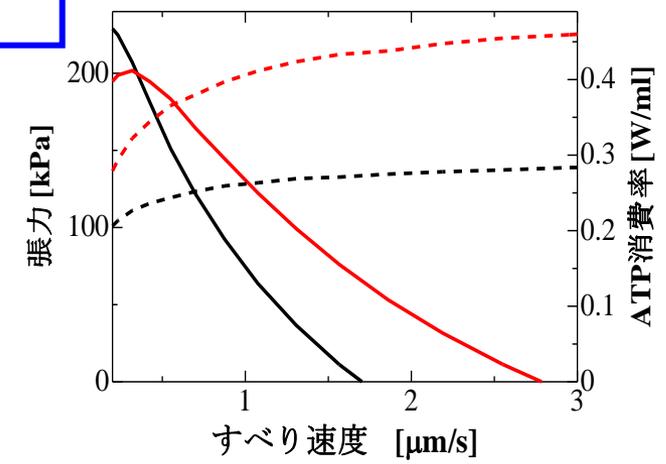


正常ミオシンと高機能変異ミオシン
を50:50で混在させる。
細胞レベル
筋原線維レベル（現在検討中）

変異ミオシン ATP活性 ↑ 滑り速度 ↑

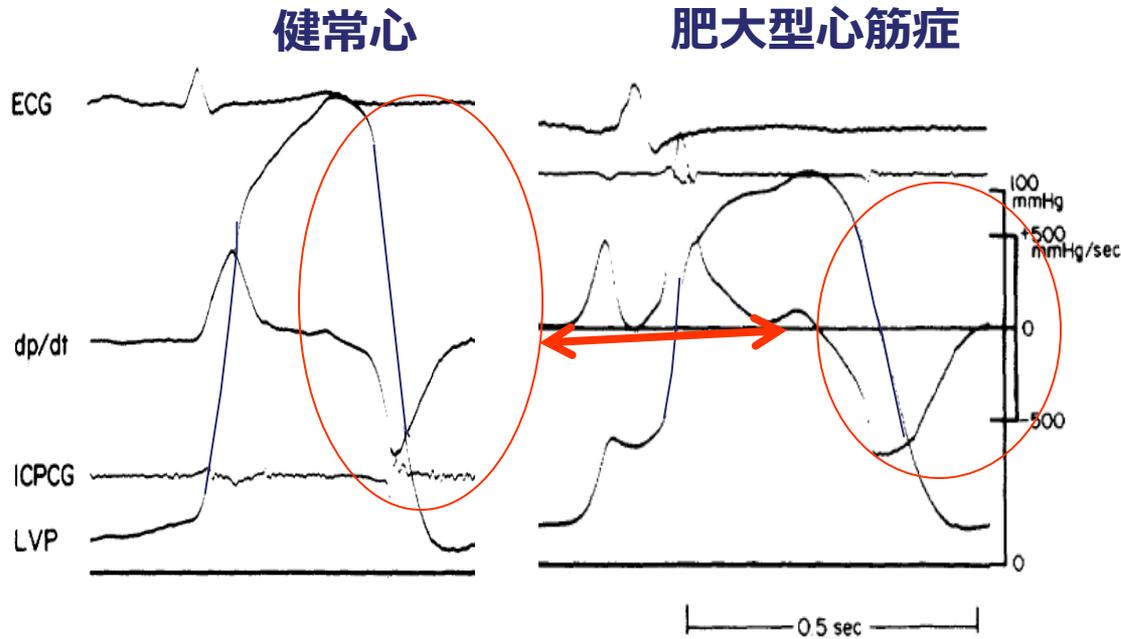


Slow (標準) :
 $g_{xb} = 100$
Fast (変異) :
 $g_{xb} = 200$

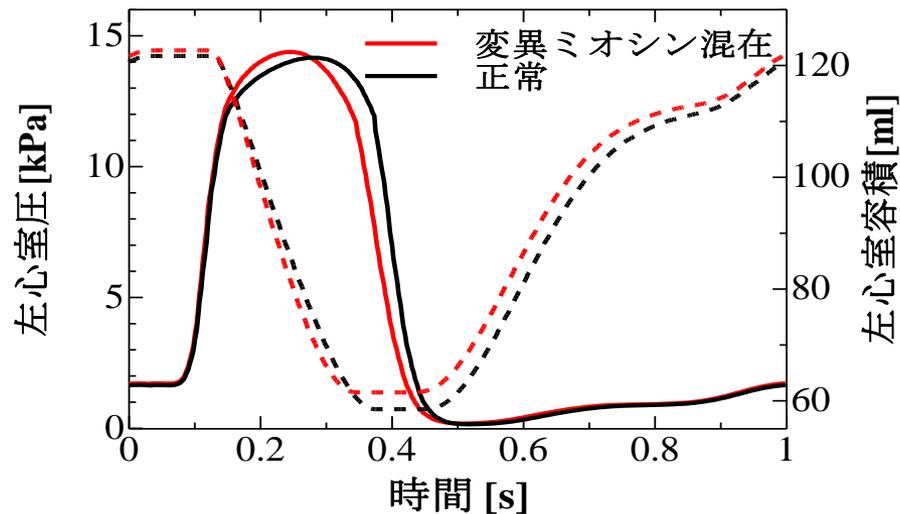


肥大型心筋症の病態の再現

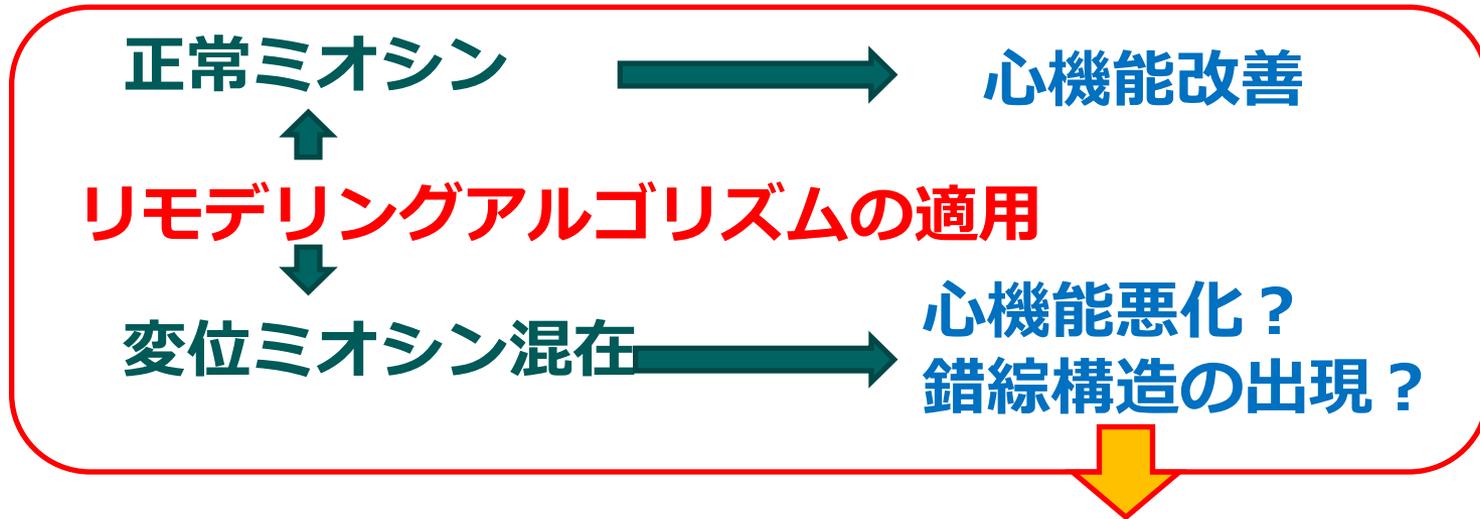
1. 弛緩 (relaxation)のスピードの低下



Hirota Y
Circulation 1980

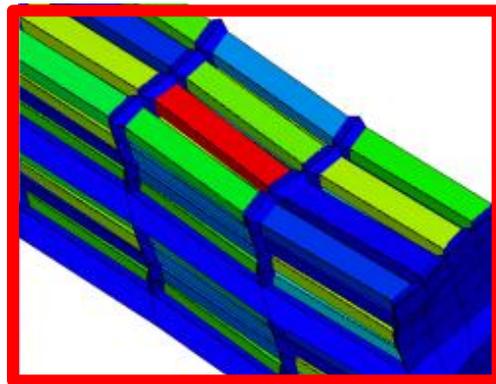


心筋リモデリング→肥大の出現

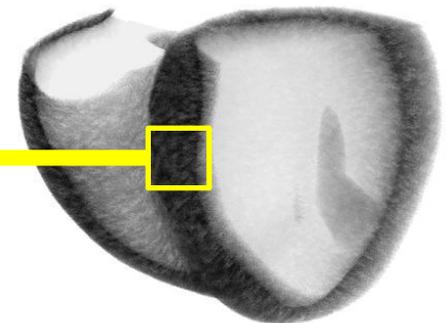
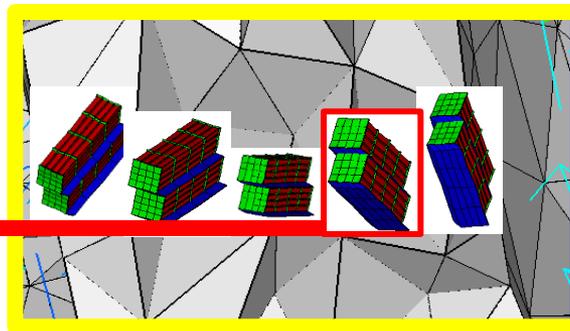


肥大化による機能代償

細胞集合体形状のリモデリング

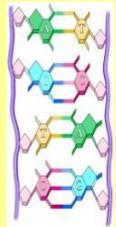
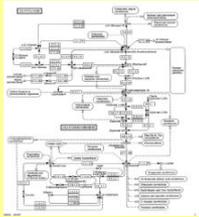


細胞集合体の向きのリモデリング

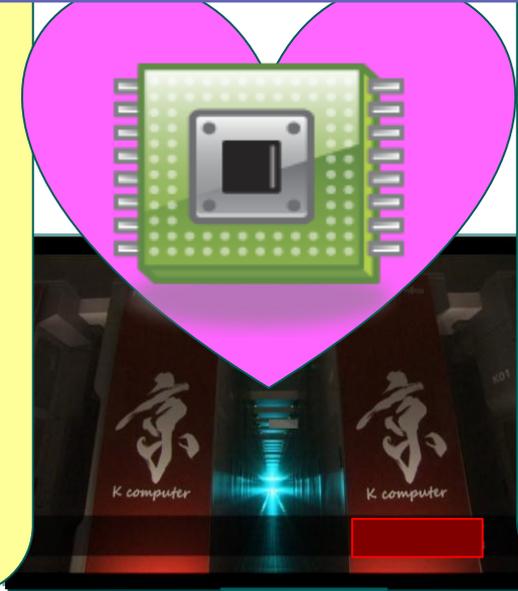


京はベンチとベッドサイドを結び研究を加速する

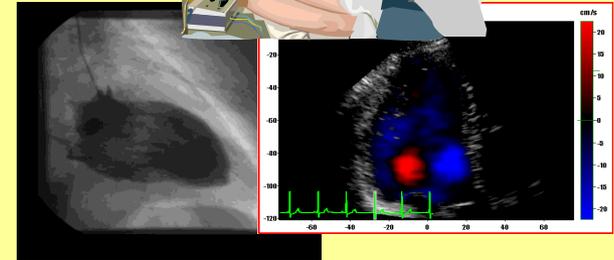
基礎医学・生物学



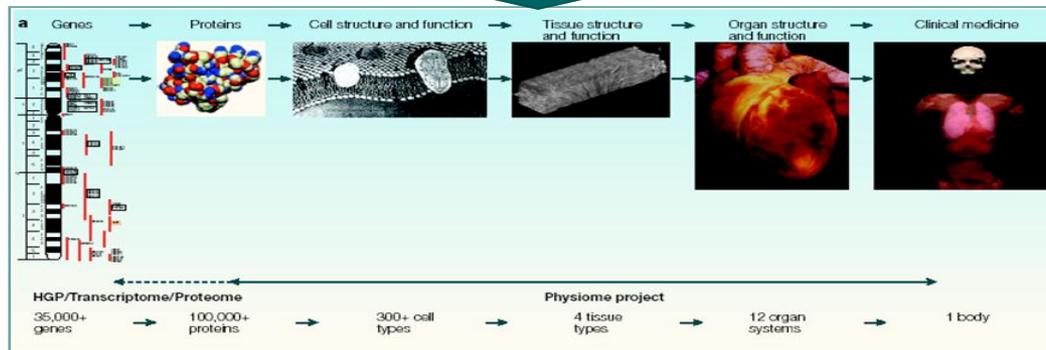
トランスジェニック ヒト心臓モデル



臨床医学



さらなるスケールの拡張へ



新領域創成科学研究科
バイオメカニクス分野

崔小可
高橋彰仁
鷺尾巧
岡田純一
渡邊浩志
久田俊明*

医学部附属病院 循環器内科

山下尋史
保田壮一郎
假谷太郎
今井靖
永井良三**

富士通(株).

門岡良昌
細井聡
渡邊正宏
平原隆生
山崎崇
岩村尚
中川真智子
畠中耕平
米田一徳

(株)富士通九州システムズ

松永浩之

- * 研究代表者
- ** 自治医科大学