

基礎医学と臨床を結ぶマルチスケール心臓シミュレータ

UT-HEART

杉浦清了 東京大学大学院新領域創成科学研究科

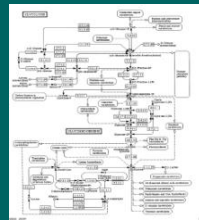
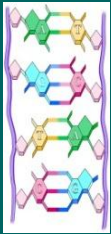
<http://www.sml.k.u-tokyo.ac.jp/>



何故マルチスケール心臓シミュレーションが必要か

基礎研究

疾患と遺伝子異常との関係
薬効を分子レベルで解明



Gap

臨床

心電図、圧、壁運動...



遺伝子 分子 超分子 細胞 組織 臓器

しかし、
治療はマルチレベル

薬

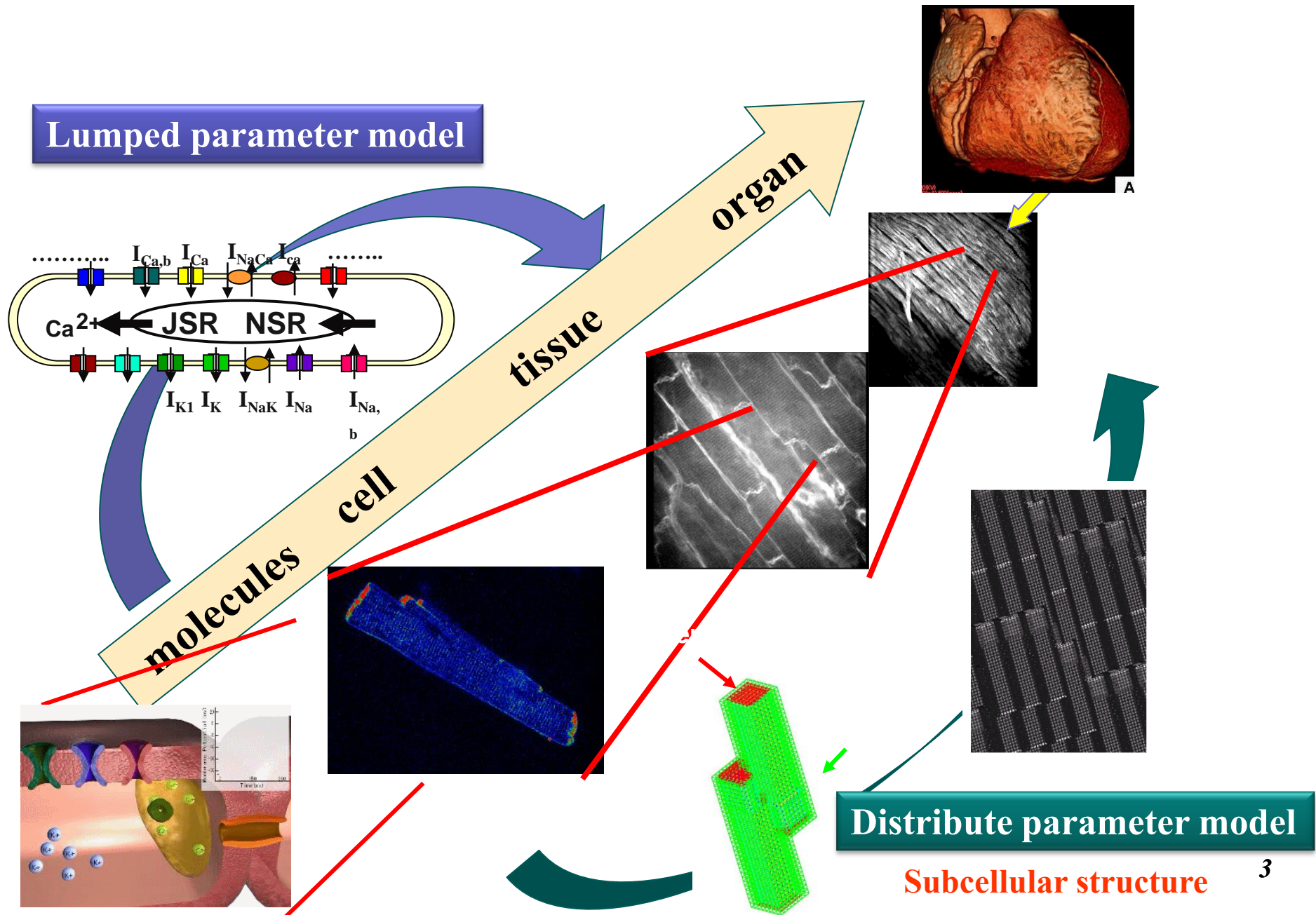
血管内治療

ペースメーカー

手術

膨大な量の知識、複雑な要素間の関係
→コンピュータを活用し単なるデータベースを越えて知識を統合
→本物の心臓をコンピュータ内につくる

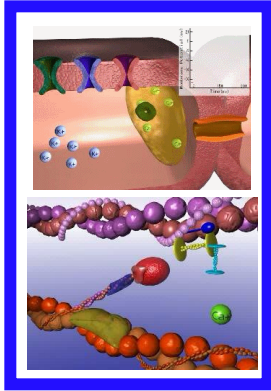
in silico 心臓の作り方



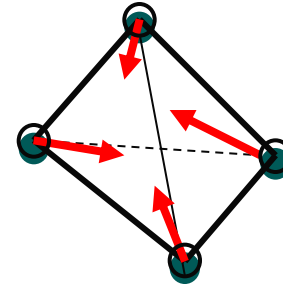
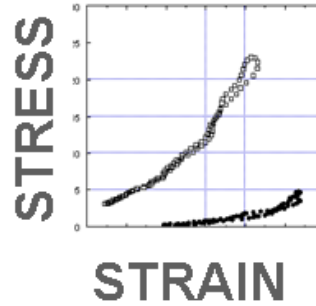
心筋細胞モデルから組織の物性へ

標準モデル

Lumped model

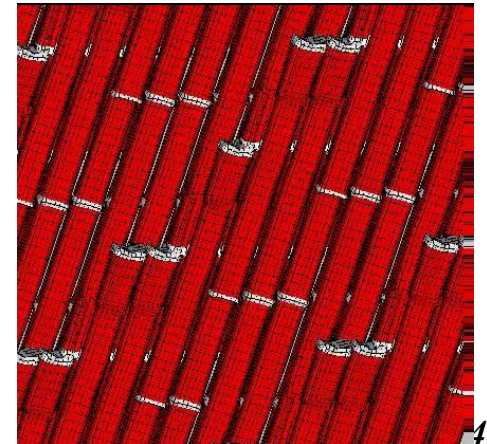
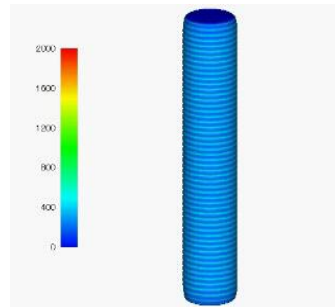
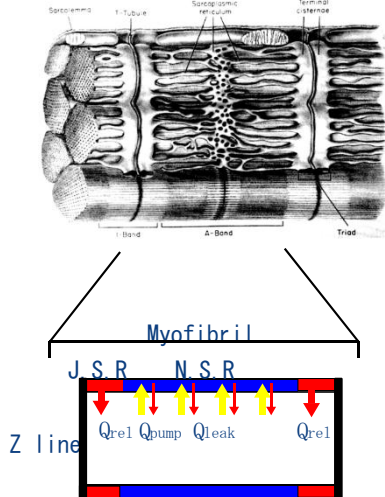


心筋組織の構成式(巨視的応力・歪関係式)



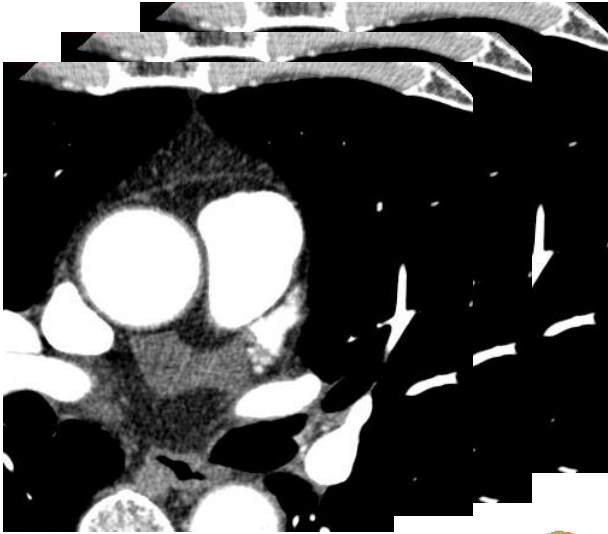
(真の) マルチスケールモデル: seamless integration

細胞内構造を再現したモデル

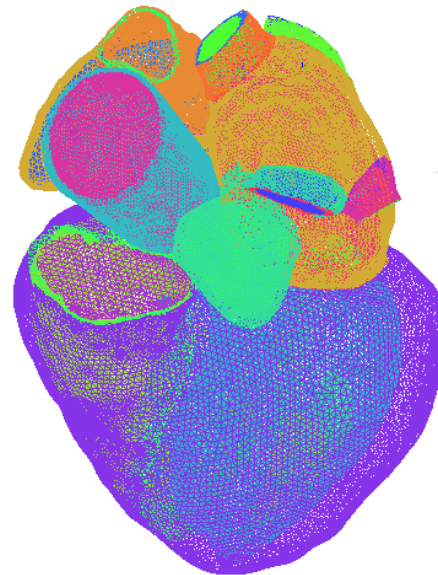
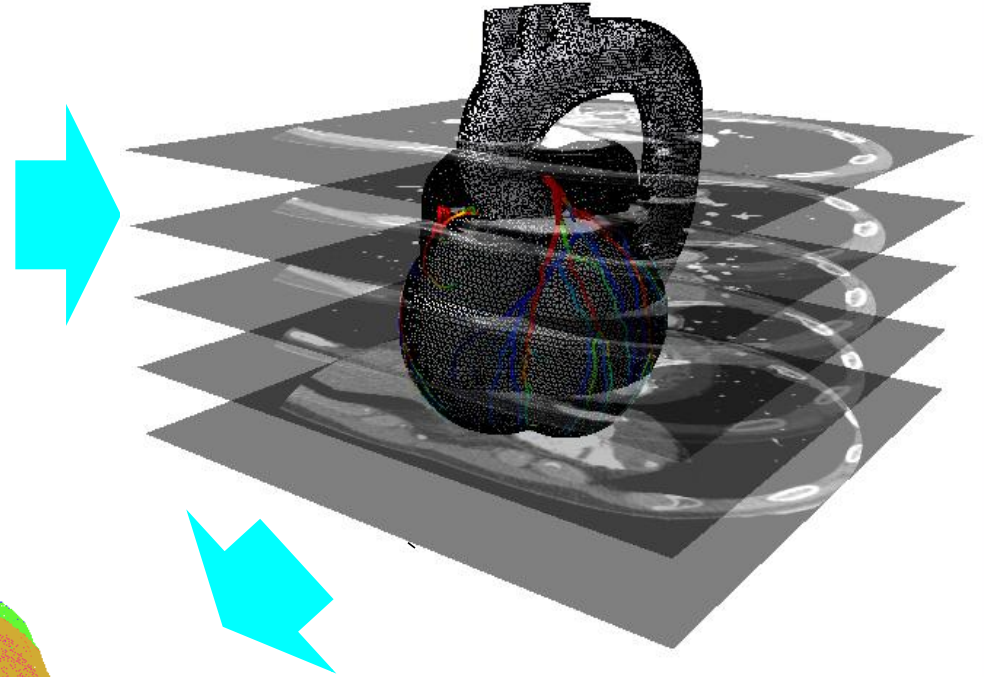


組織から臓器へ

CT images

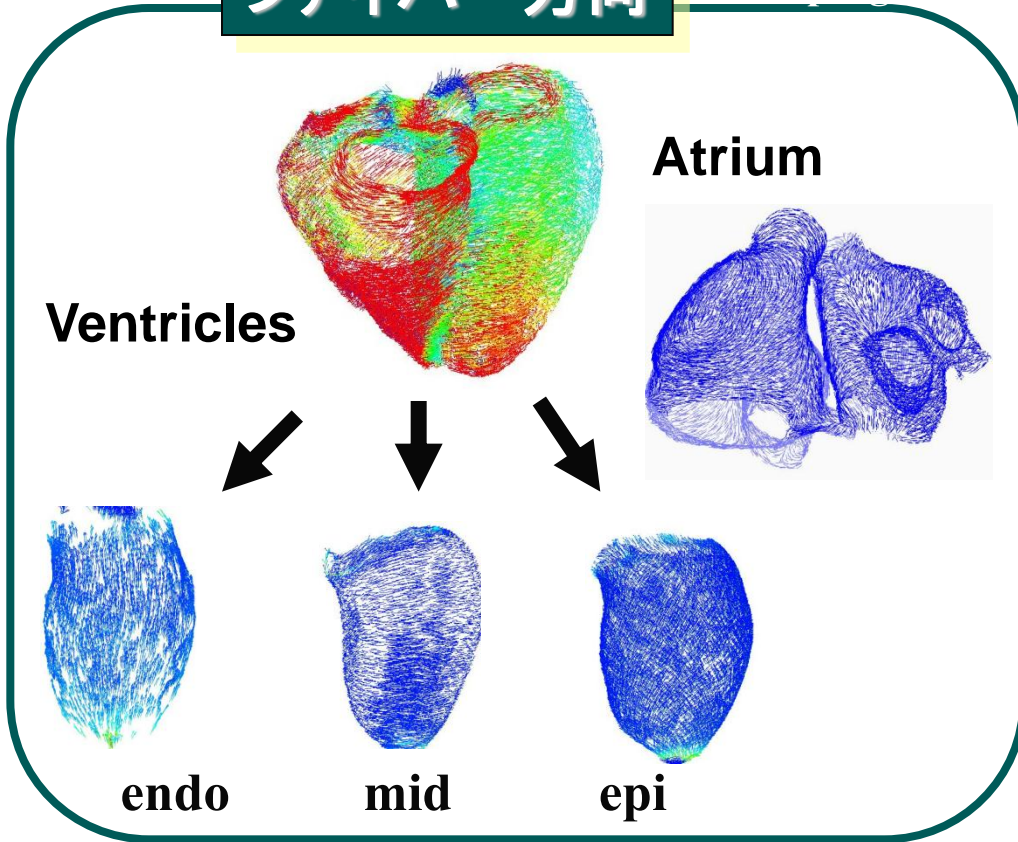


3D reconstruction

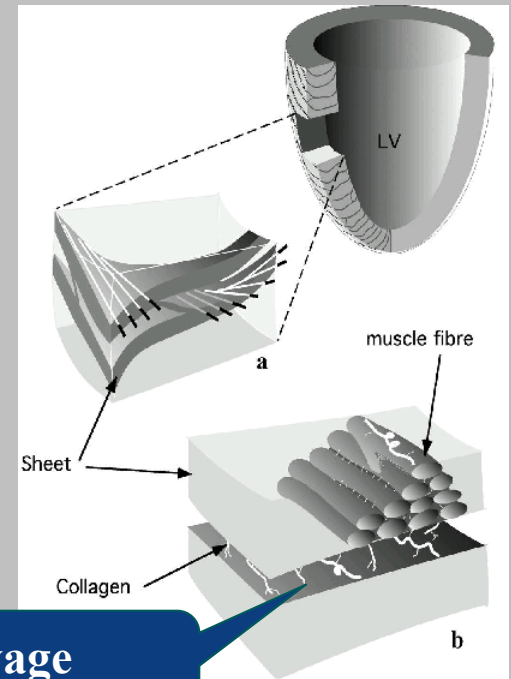


Finite element method

ファイバー方向



シート構造



Cleavage plane

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

伝導系

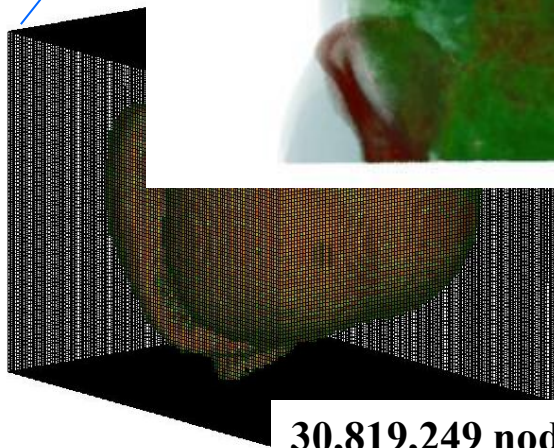


電気生理用voxel モデル

トルソ



心臓

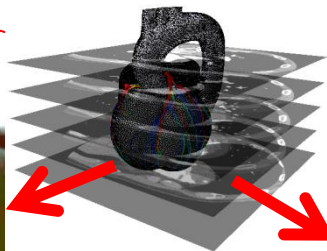


30,819,249 nodes

(Total 49,425,860 nodes)

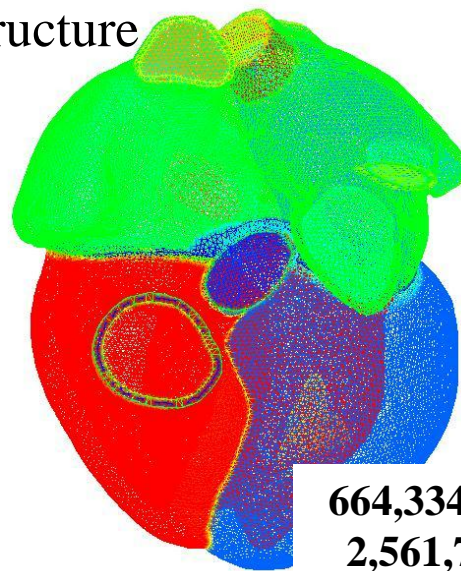


Specific conductivity for each organ



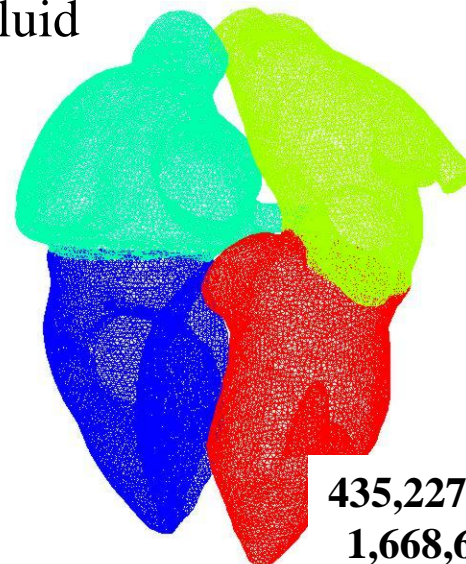
力学解析用Tetrahedral FEM モデル

structure



664,334 elements
2,561,750 DOF

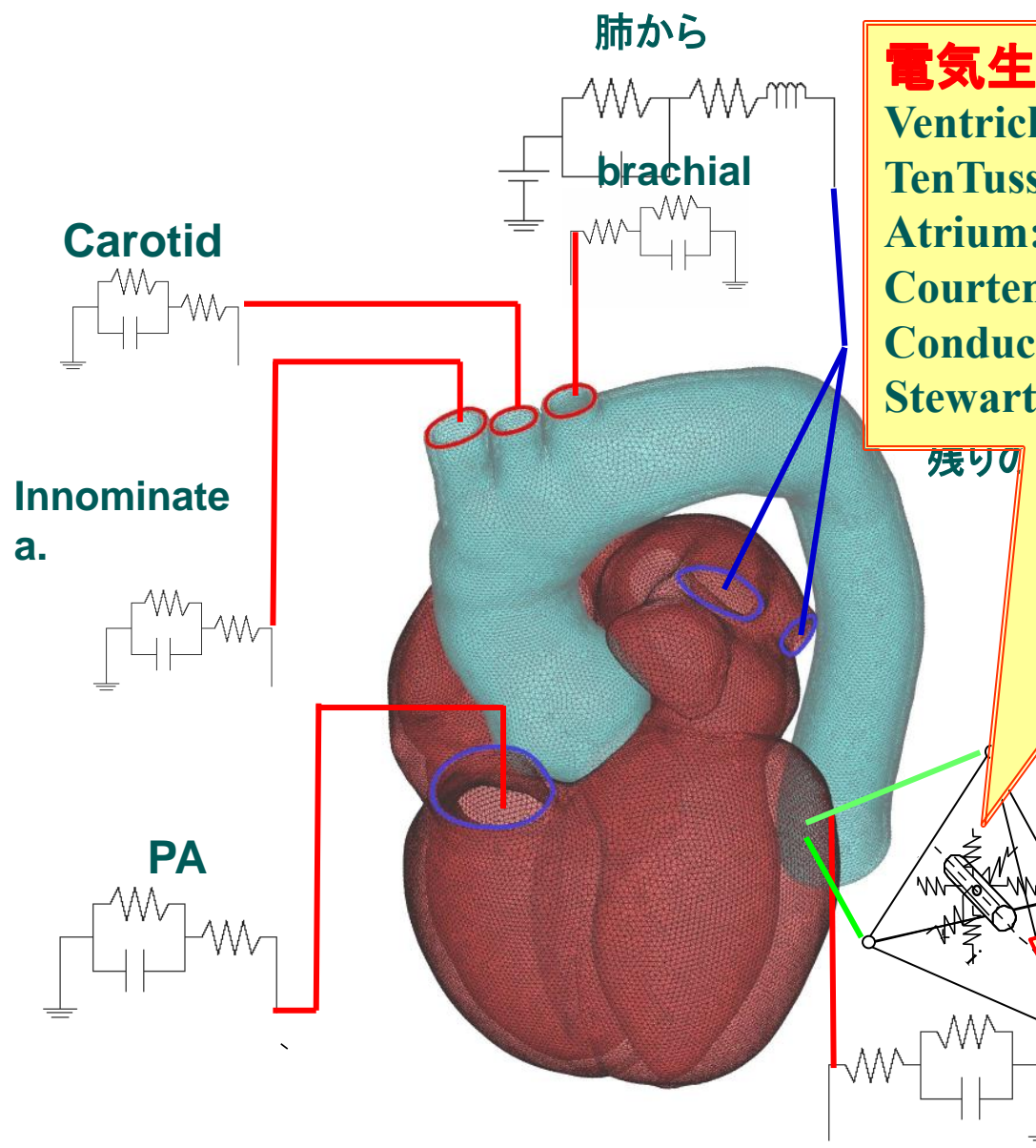
fluid



435,227 elements
1,668,669 DOF

(total ~4.2 million DOF)

細胞モデルと境界条件



電気生理モデル

Ventricle:

TenTusscher K.H.W.J. et al Am J Physiol 2003

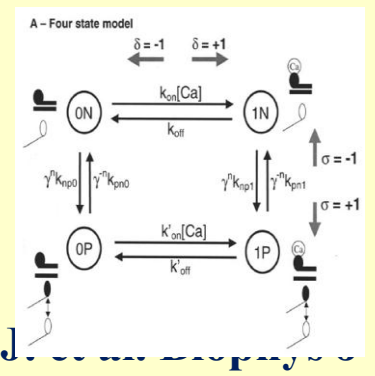
Atrium:

Courtemanche M. et al Am J Physiol 1998

Conduction system:

Stewart P et al. Philos Transact A 2009

収縮モデル



Rice J.J. et al. Am J Physiol 2003

→ modified to ODE

興奮傳播

洞房結節

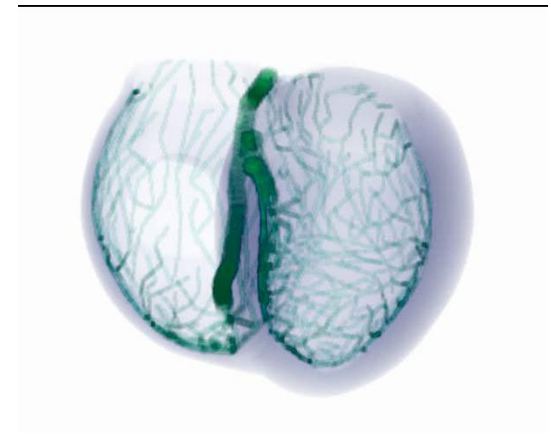
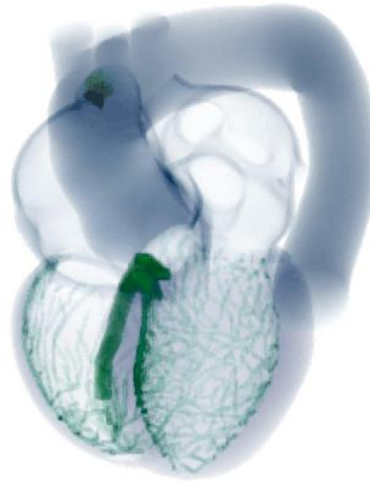
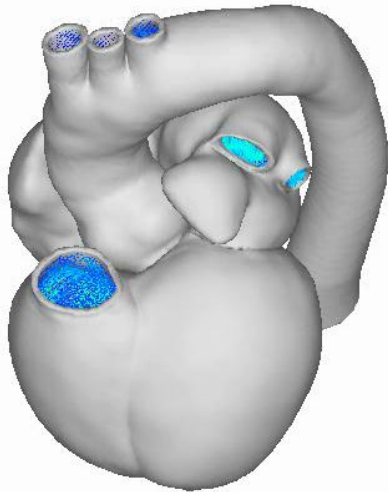
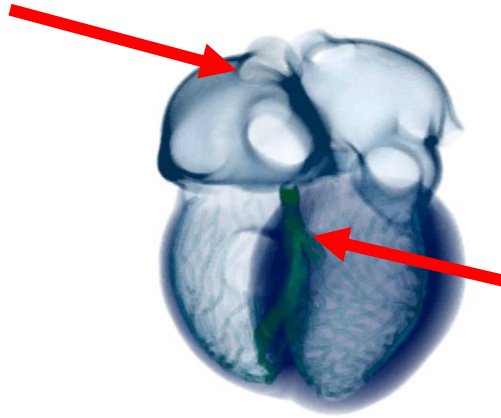
右房

右室

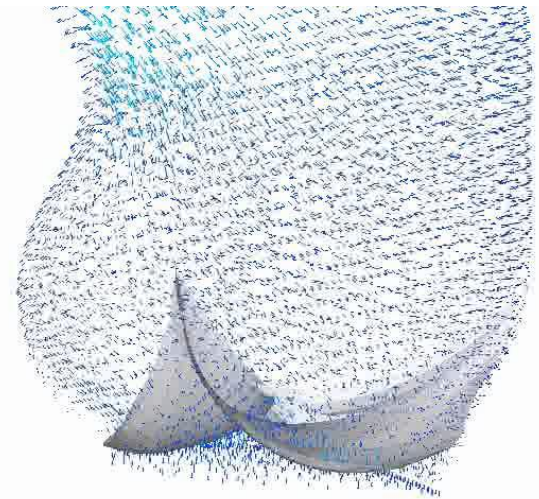
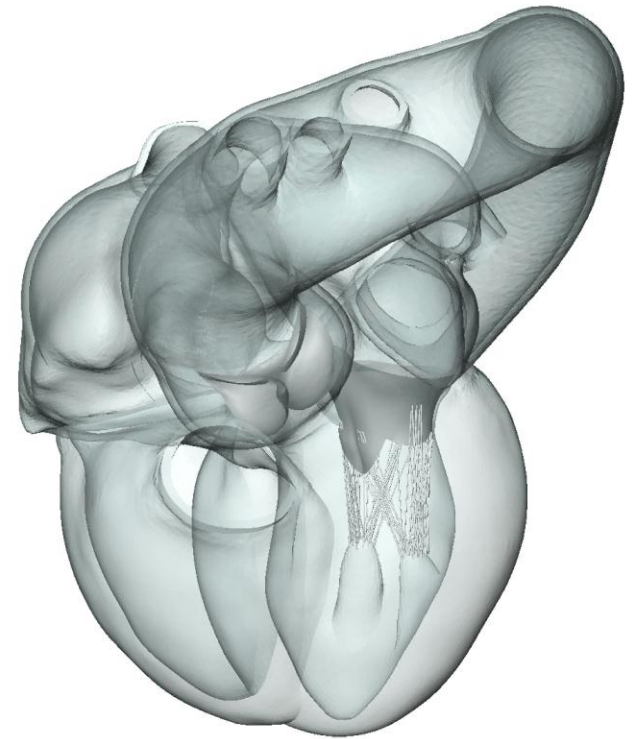
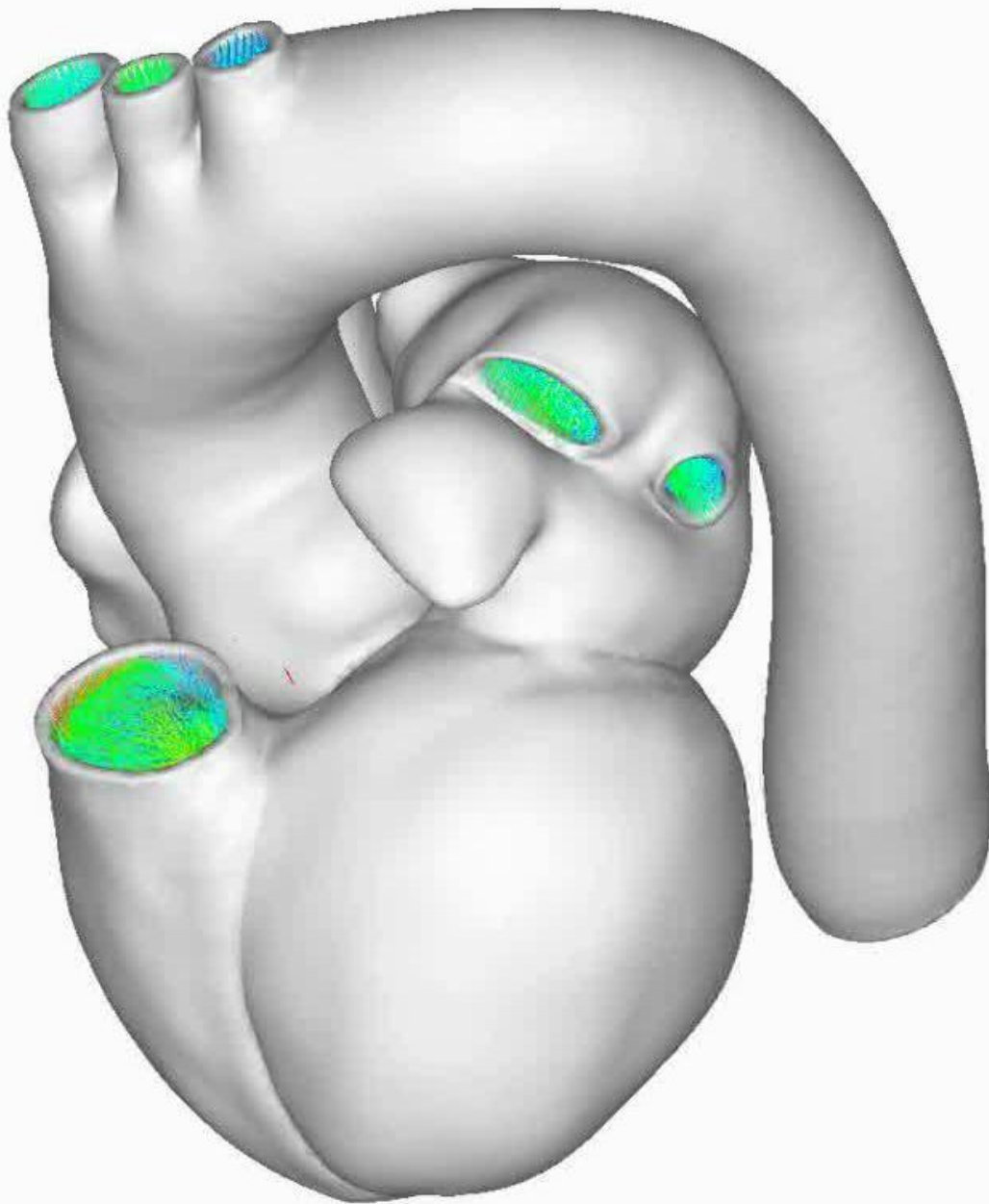
左房

Purkinje fibers

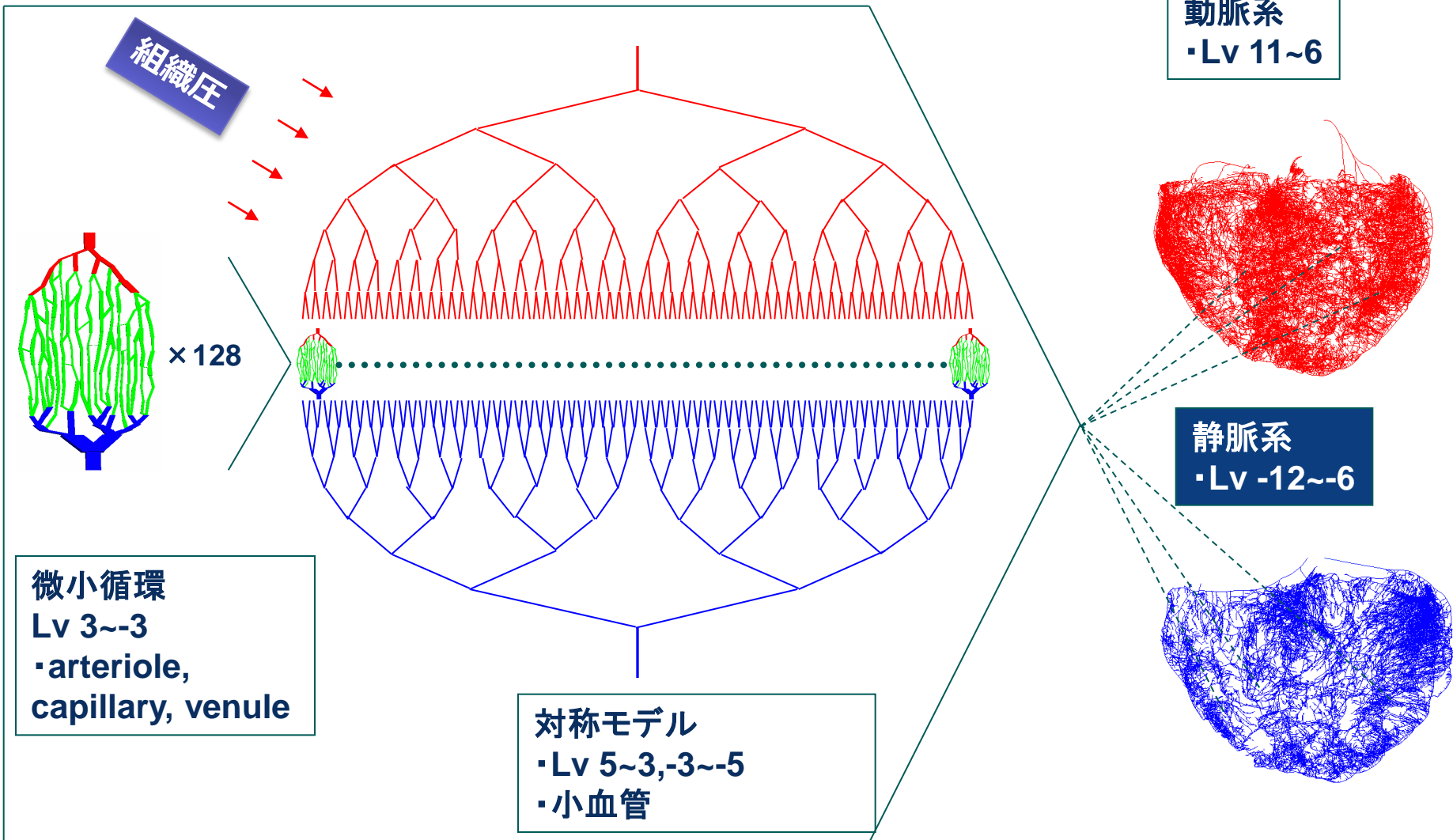
左室



slow motion 9



冠循環のマルチスケールモデル



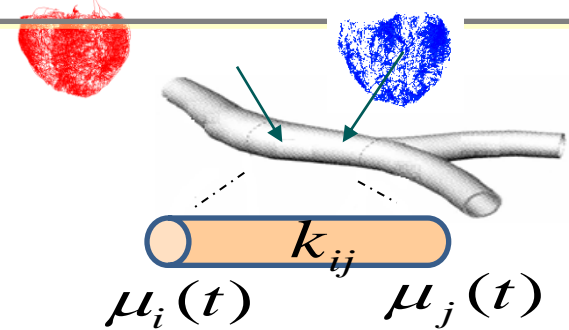
マイクロモデル

マクロモデル

圧-流量関係

マクロモデル血管の流れの式

$$Q_{ij}(t) = \frac{\pi D_{ij}(t)^4}{128 \mu L_{ij}} (\mu_i(t) - \mu_j(t))$$



ミクロモデル

・血管の容量成分も考慮

圧 vs. 半径 ⁽¹⁾β: コンプライアンス

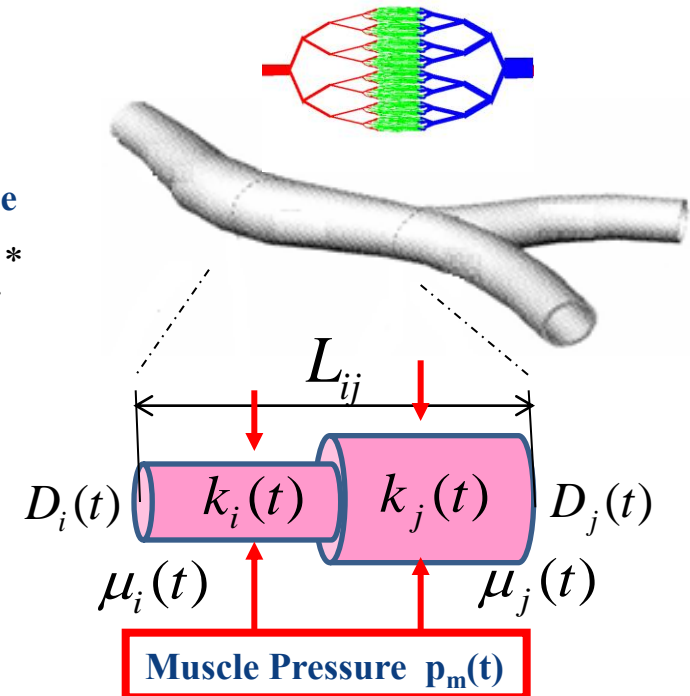
Base line

$$D_i(t) = \beta \cdot ((\mu_i(t) - p_m(t)) - (\mu_i^* - p_m^*)) + D_i^*$$

コンダクタンス

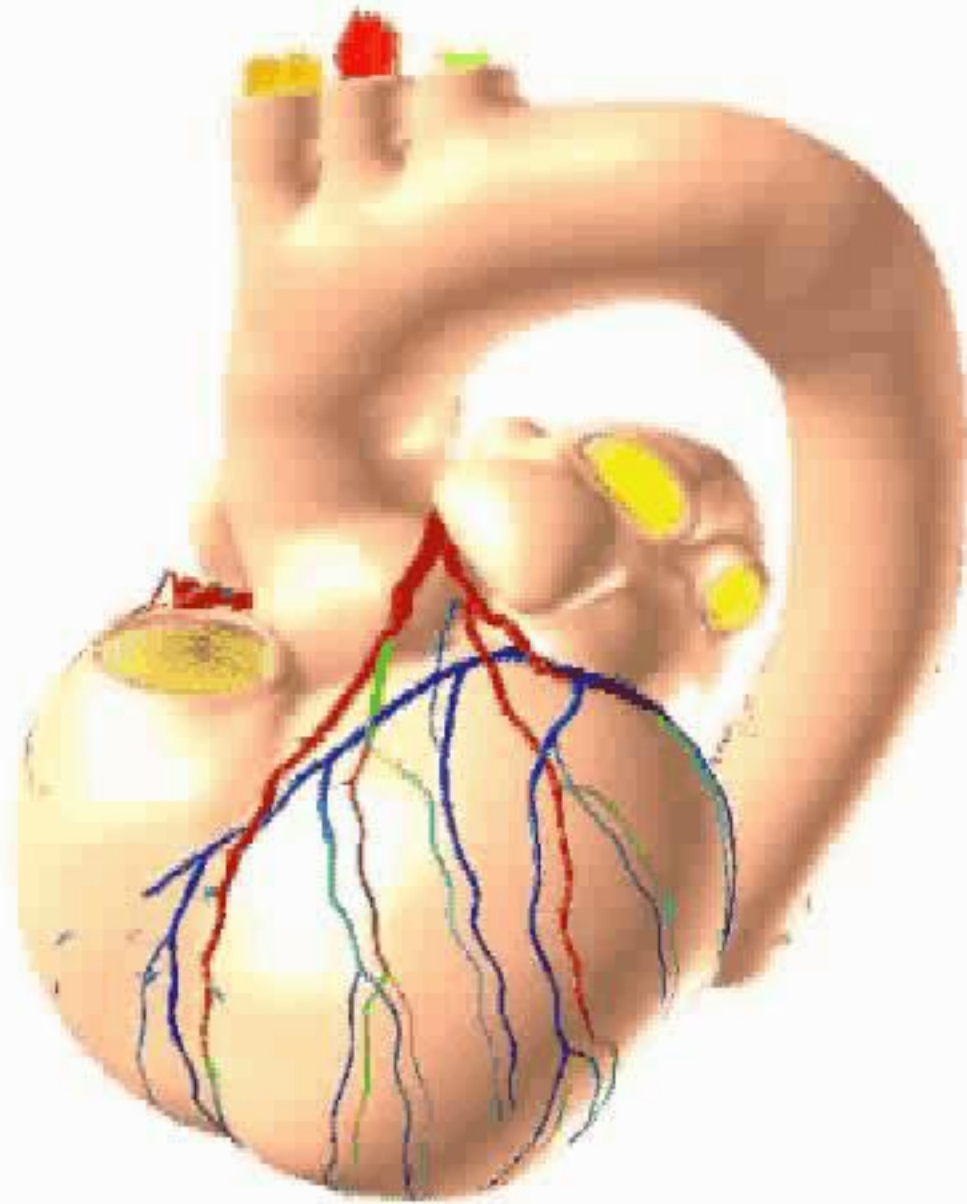
血管容量変化

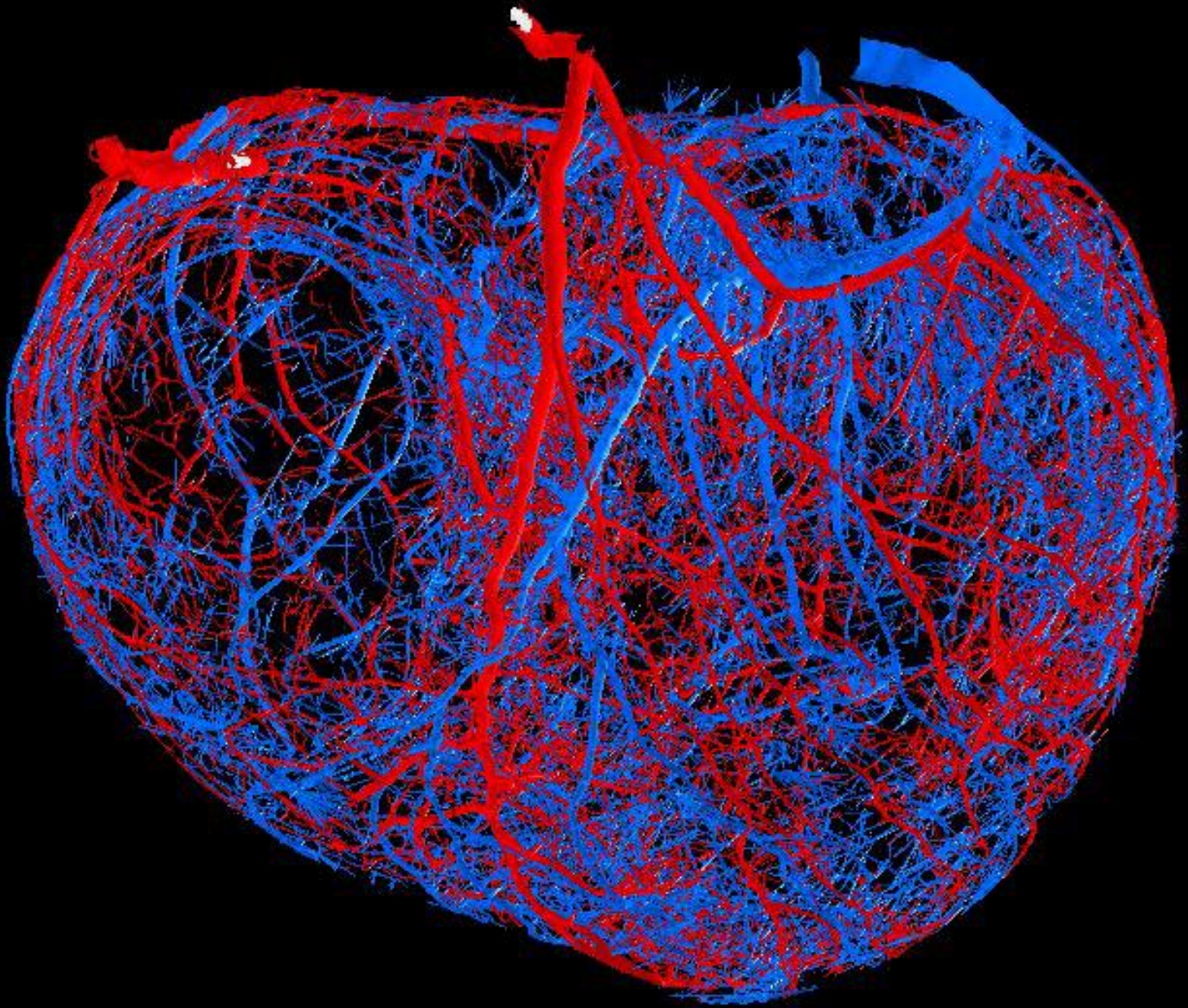
$$k_i(t) = \frac{\pi D_i(t)^4}{128 \mu L} \quad \frac{dV_i}{dt} = \frac{\pi L_{ij} dD_i(t)^2}{dt}$$



Huo and Kassab: American Physiological Society.107.500:505,2009

Algranati, Kassab, Lamir et al. . Am J Pysiol Heart Circ Physiol 298:H861-873, 2010.



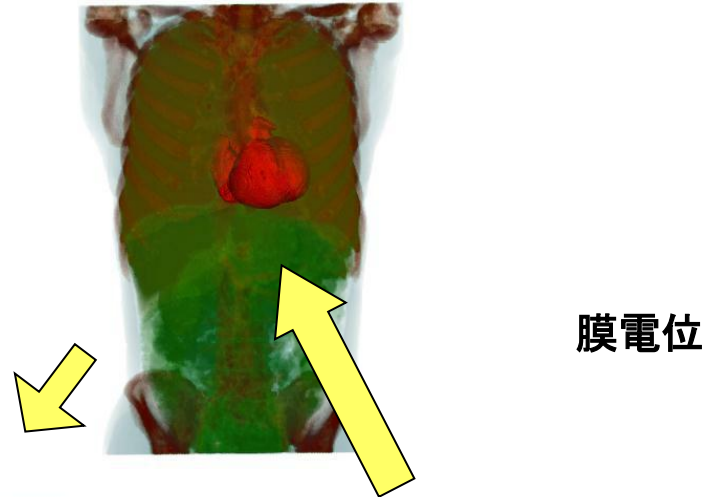


In silico 診断&治療



In silico 診断

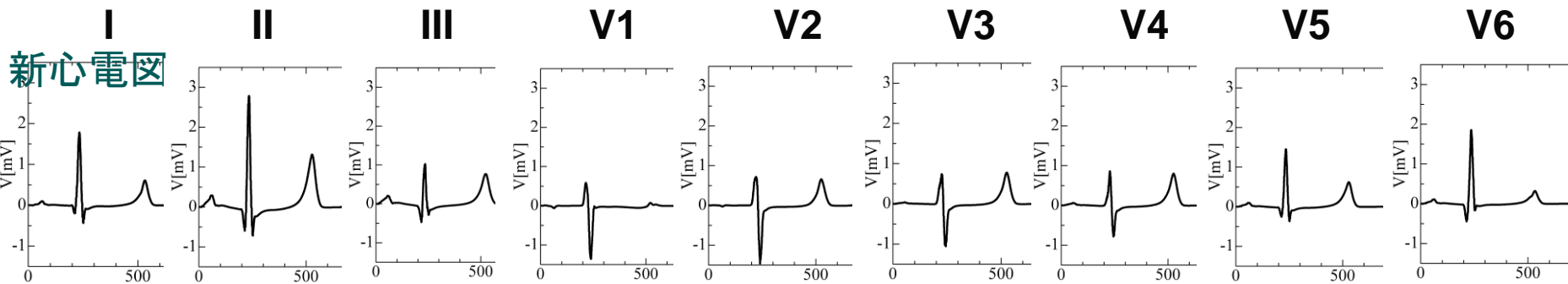
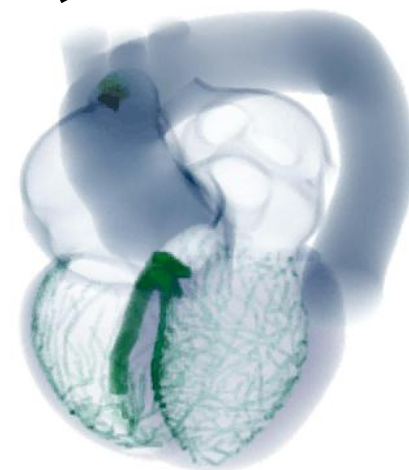
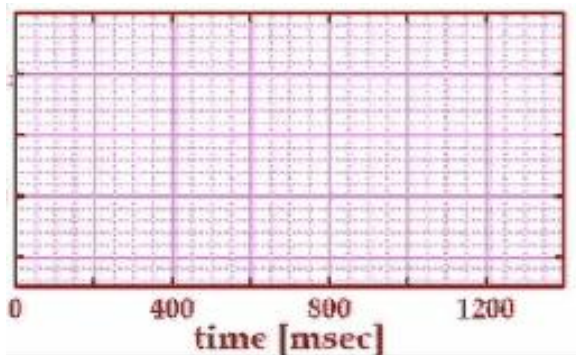
2. 心電図



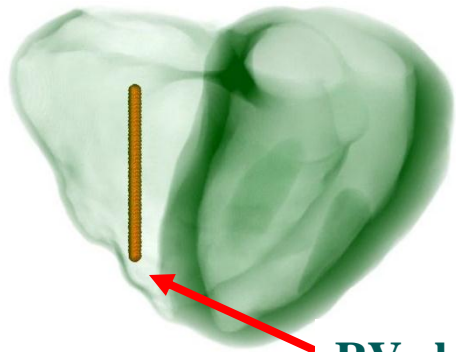
体表面電位

膜電位

第二誘導

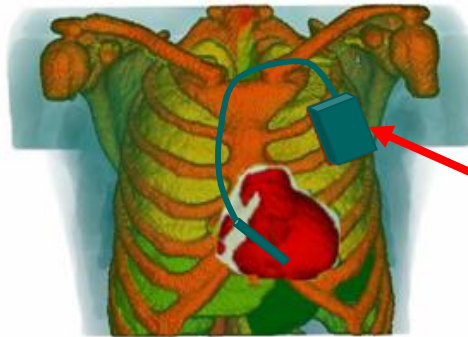


Implantable cardioverter and defibrillator (ICD)



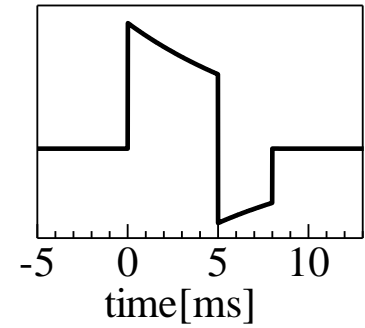
RV electrode

通電



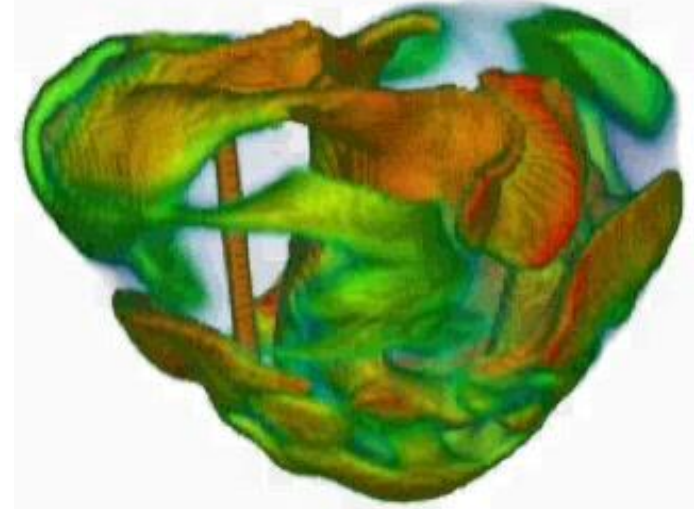
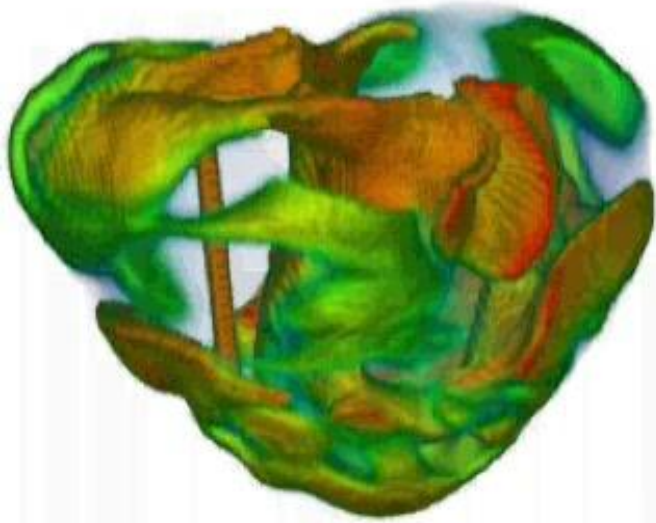
対極

波形



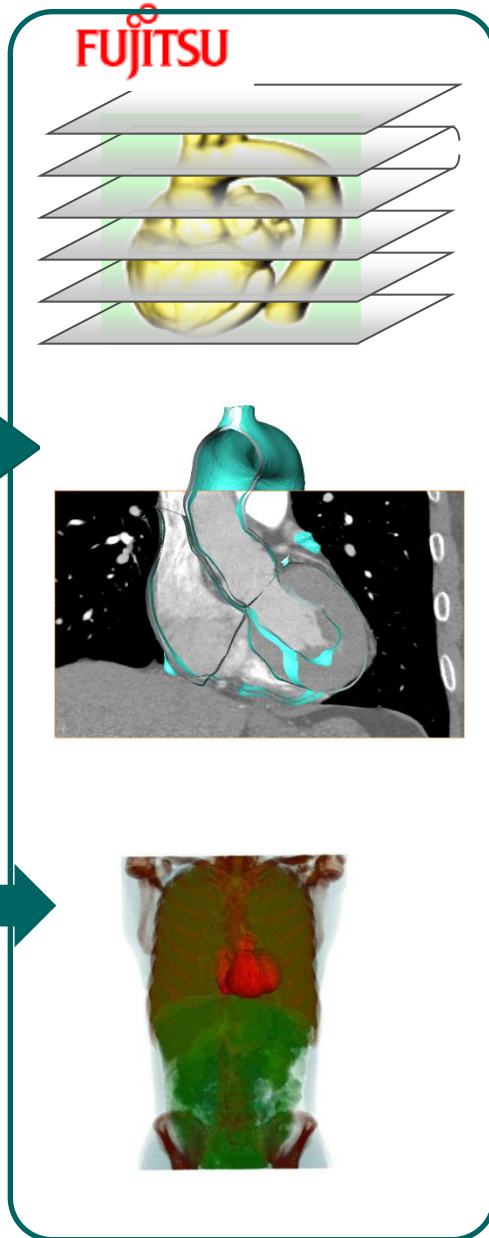
Failed case
(10[J])

Successful case
(16[J])



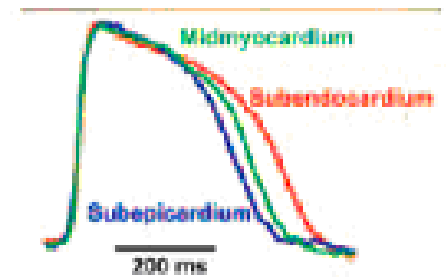
個別心臓モデルの作成による最適医療

CT data



活動電位持続時間の分布

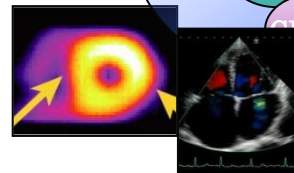
Transmural or apico-basal



Labo. data

臨床検査

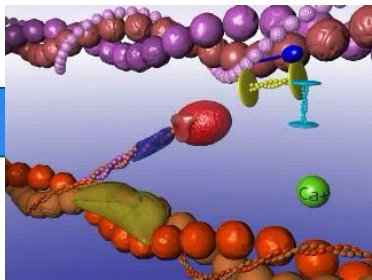
Images



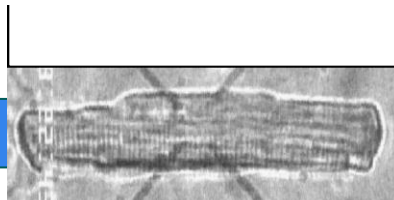
- troponin
- BNP
- HbA1c
- NT-MB

Basic science

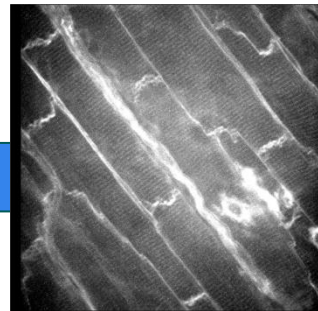
心臓力学のマルチスケール解析



$\sim 10^{-12} \text{N}$
 $\sim 10^{-8} \text{m}$



$\sim 10^{-6} \text{N}$
 $\sim 10^{-6} \text{m}$



$\sim 10^{-3} \text{N}$
 $\sim 10^{-3} \text{m}$

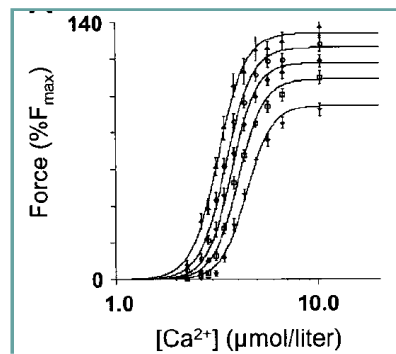


$\sim 10^0 \text{N}$
 $\sim 10^0 \text{m}$

P21-24 非公開

収縮タンパクは独立に機能していない

1. Ca ハンドリング
2. クロスブリッジ動態
3. 協調性

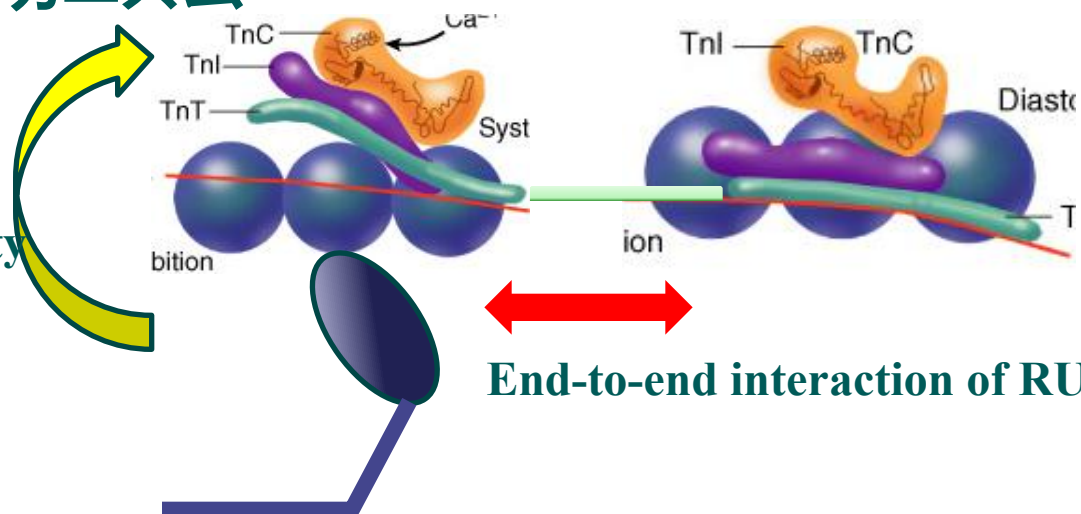


Dobesh et al. 2003

Hill coefficient >7.0

提唱されているメカニズム

力 (歪み)
→ TnC-Ca affinity



end-to-end interactionのモデル

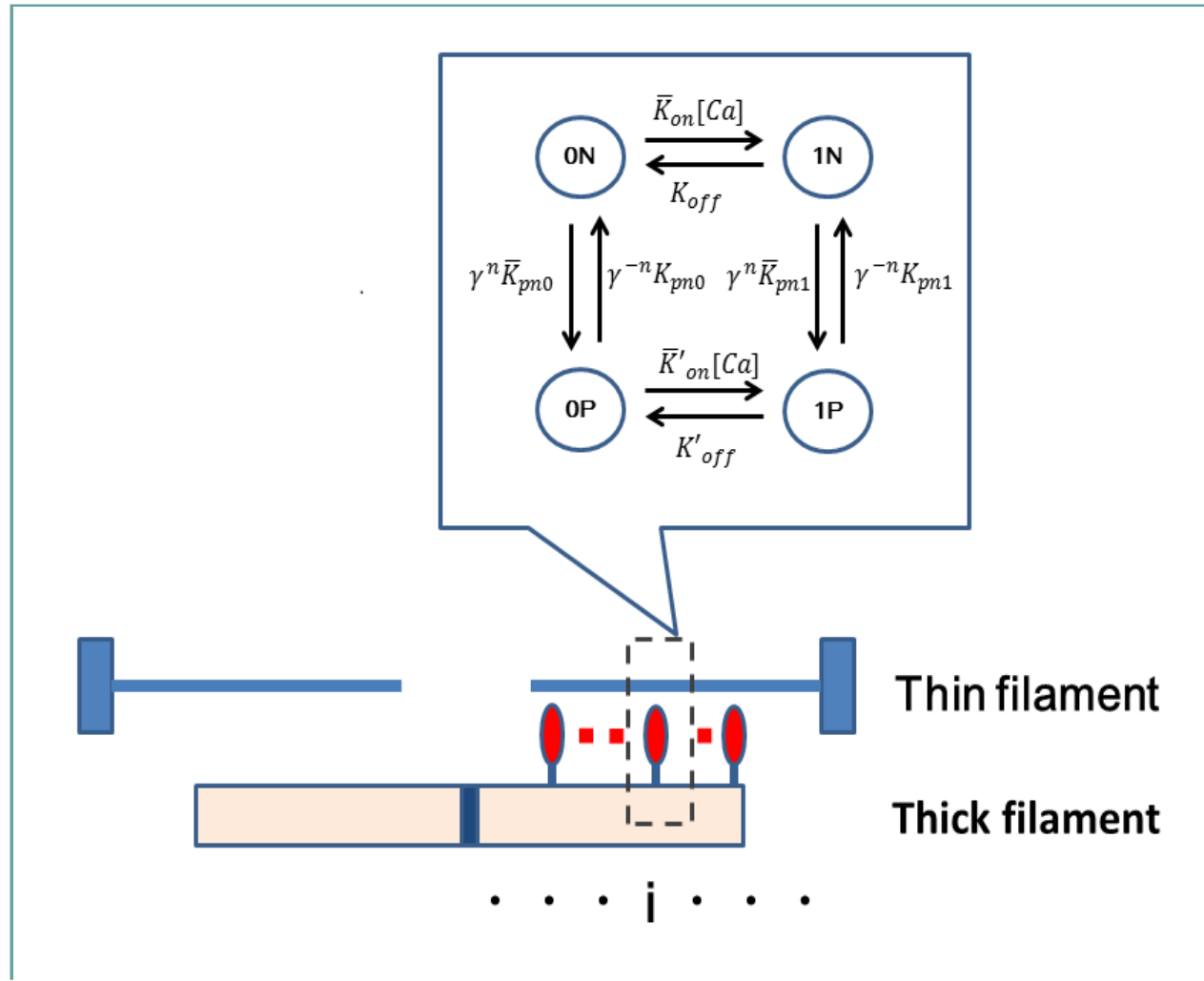
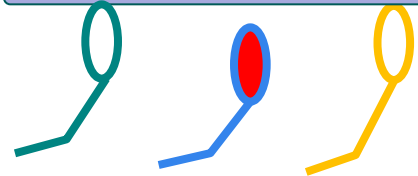
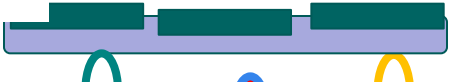
n=0



n=1

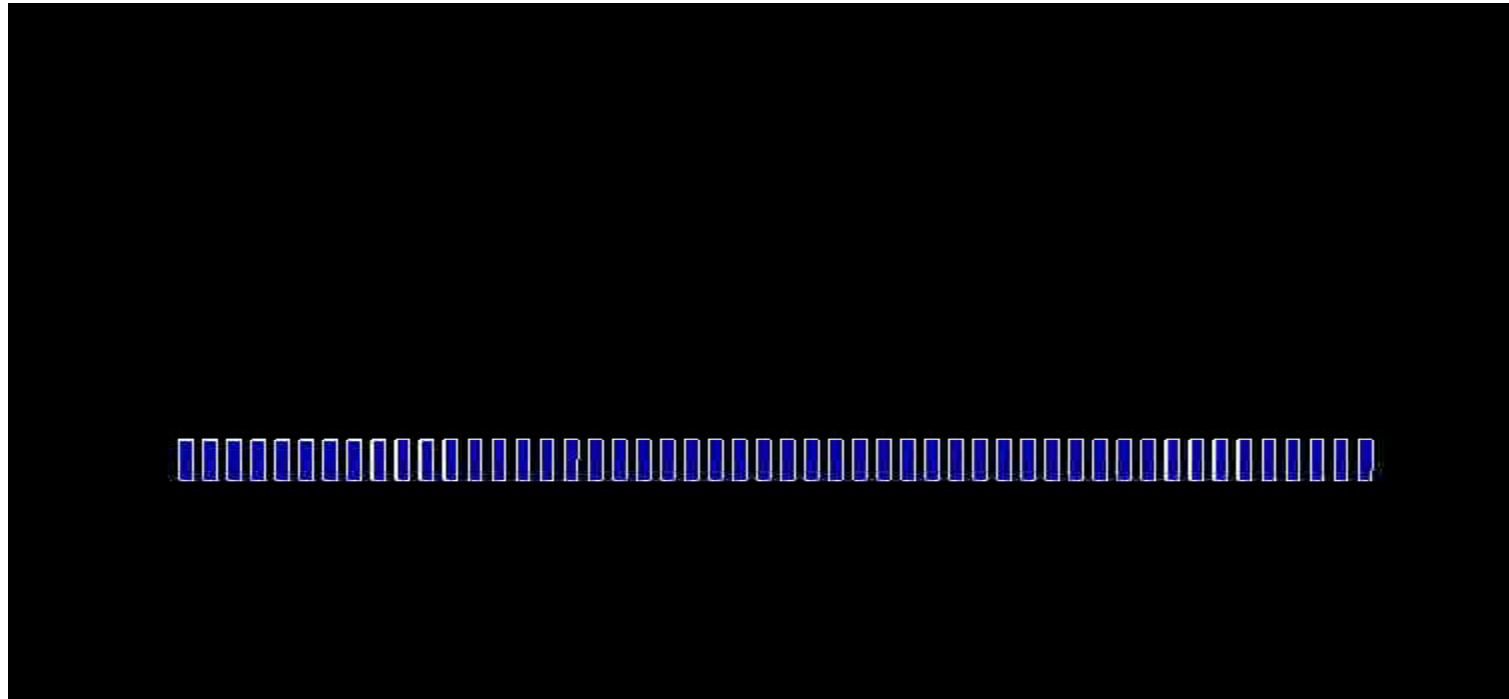
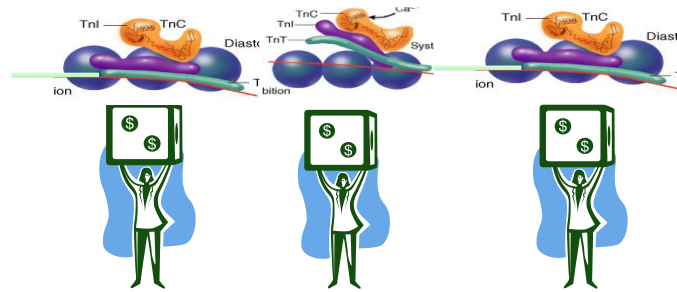


n=2



Rice et al, 2003

サルコメにおける協調性 の Monte Carlo (MC) シミュレーション



計算量の点から心臓モデルへの応用は困難

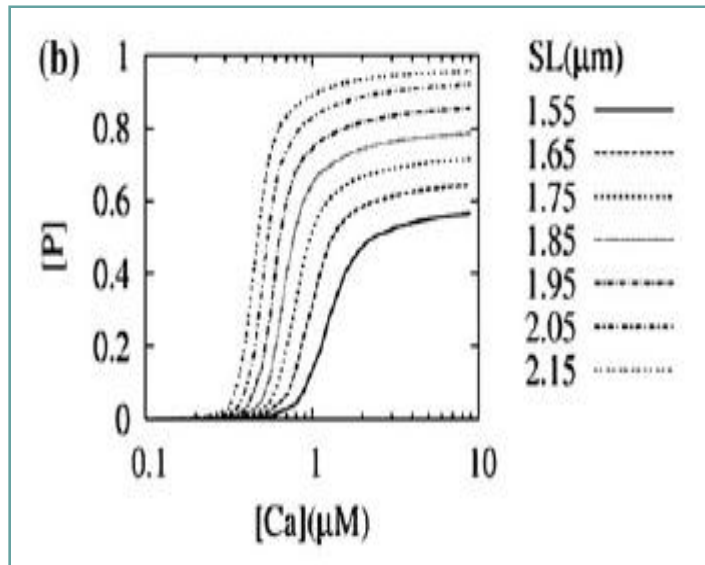
MC シミュレーションの常微分方程式近似

>10000 のMC
シミュレーション
結果から

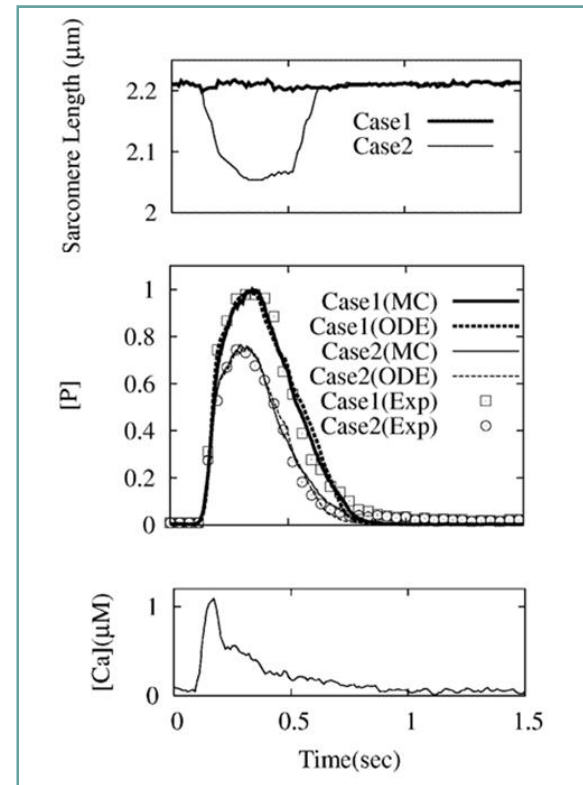
常微分方程式

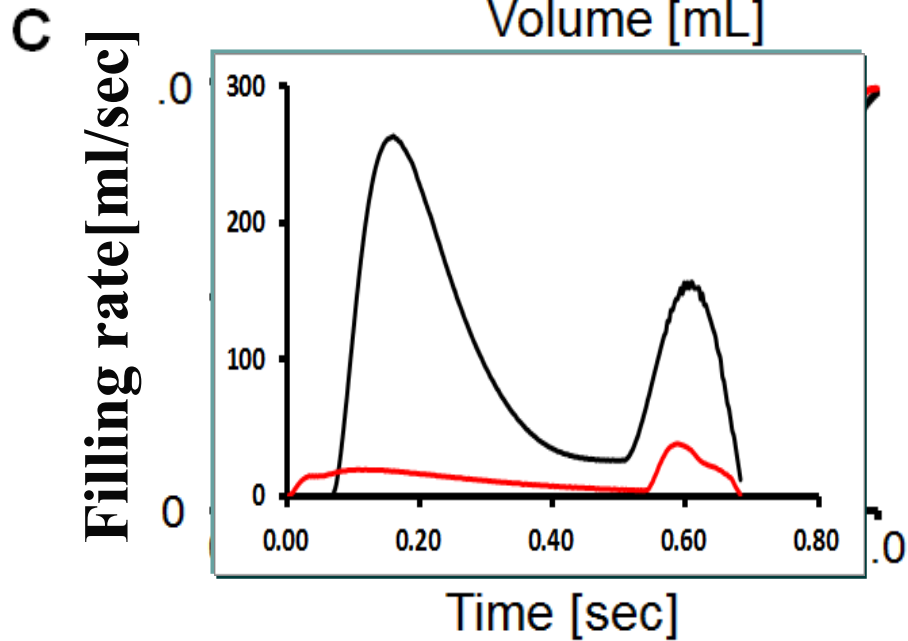
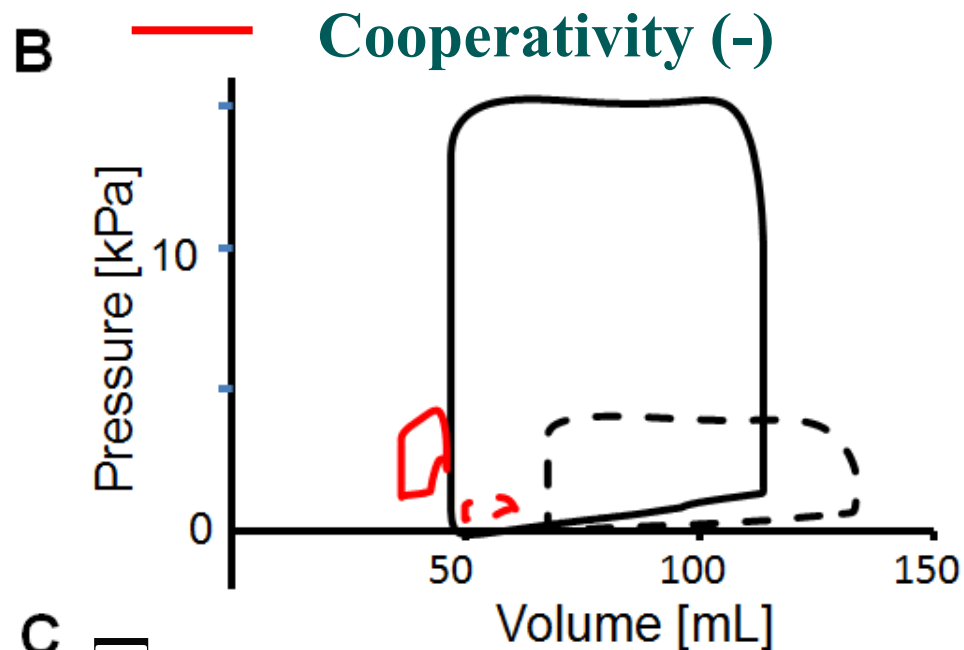
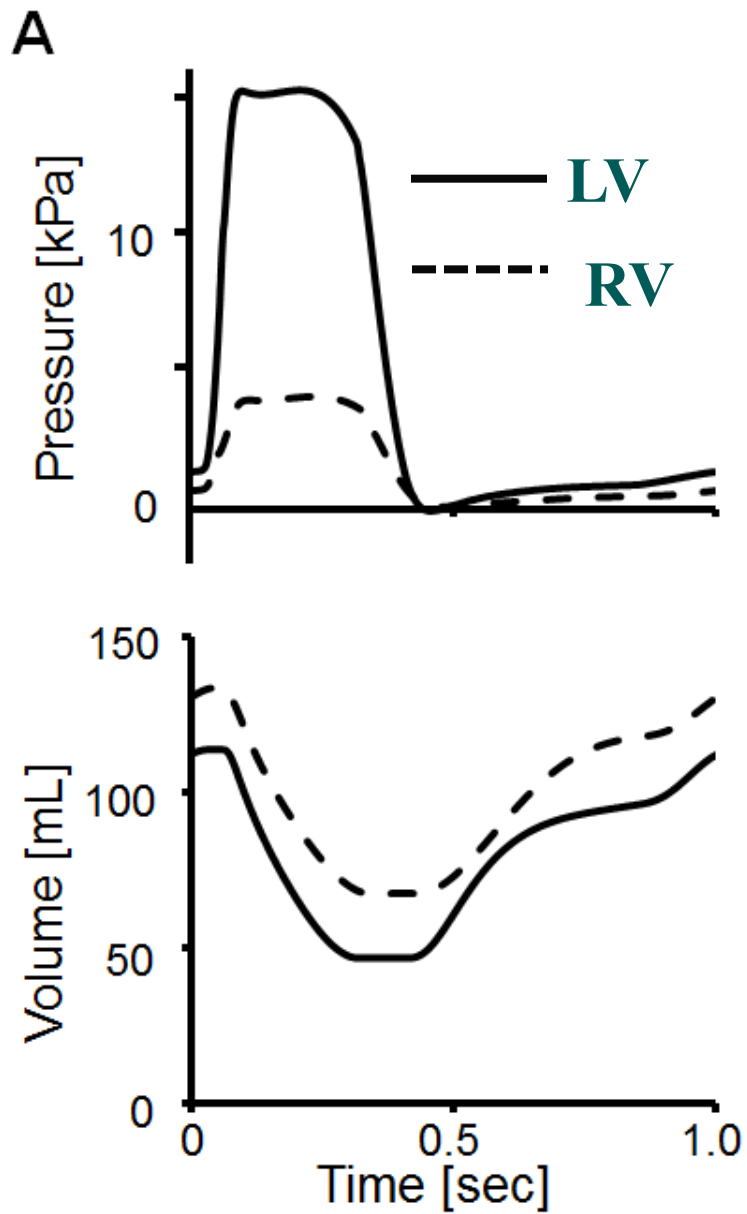
$$\frac{d^i p_i}{dt} = \sum_{\xi, \eta=N, P} {}^i A_i(\xi, \eta) \cdot {}^i p_i^{\xi, \eta}, i = 1, \dots, nu.$$

Force-[Ca] relation



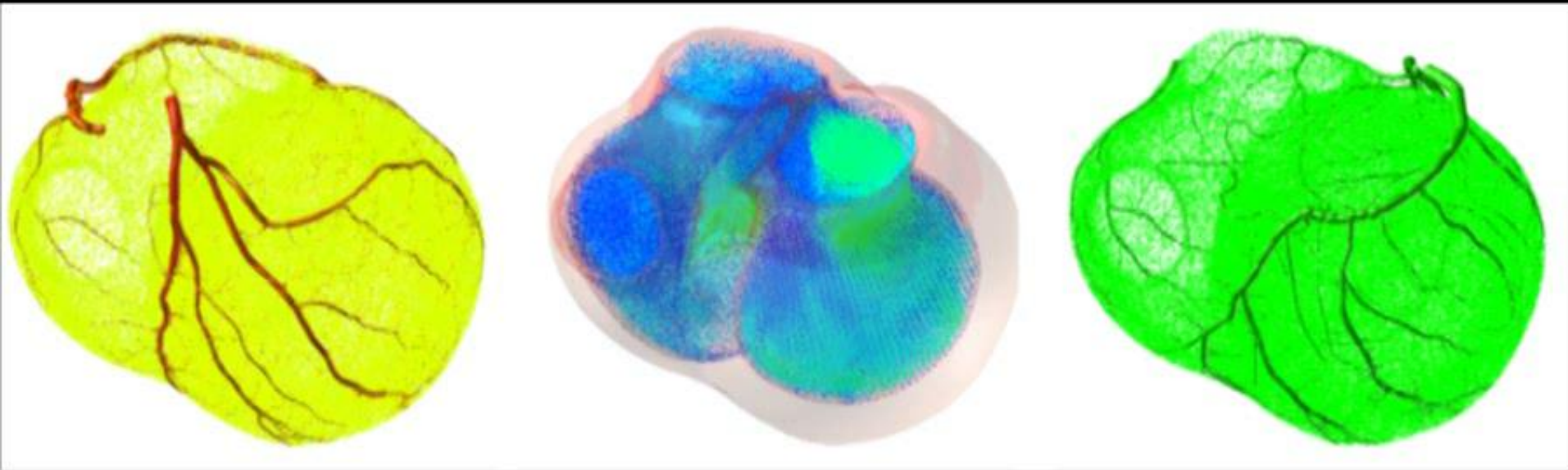
Isometric & shortening twitch





P31-37 非公開

京による計算結果

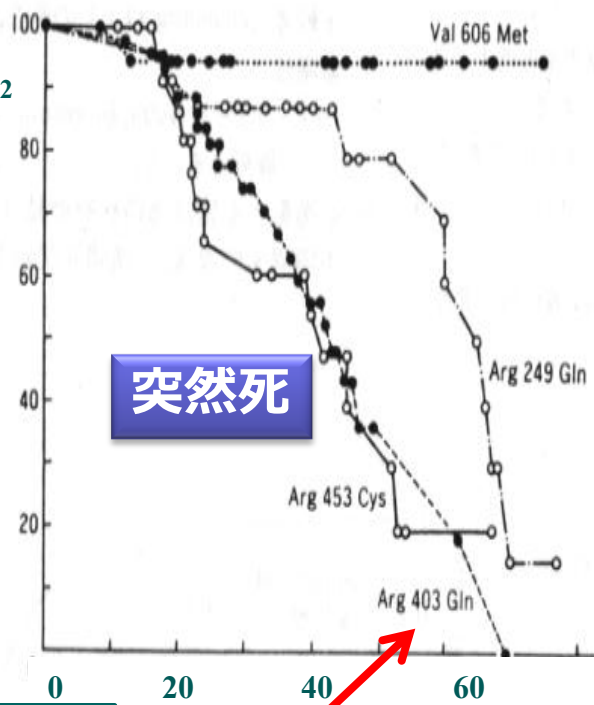


Target: 肥大型心筋症

原因不明の心肥大

Watkins H et al. New Engl J Med 1992

累積生存率(%)

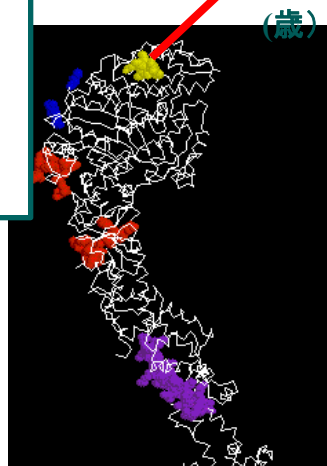


突然死

ミクロとマクロを繋ぐ
メカニズムは不明!

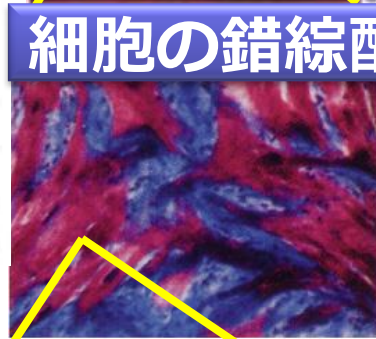
有効な治療法はない

Protein Database

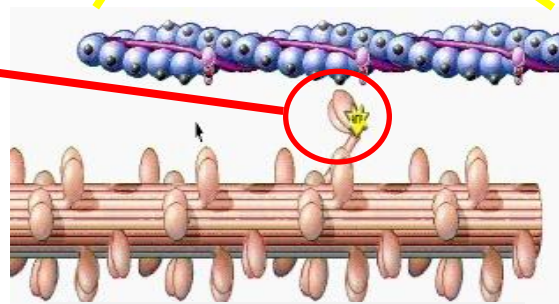


ミオシンの構造と変異部位

細胞の錯綜配列

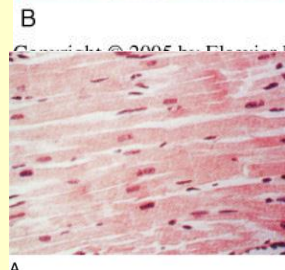


Copyright © 2005 by Elsevier Inc.



A.D.A.M Interactive physiology

正常



Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

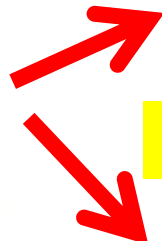
ミオシンを中心
としたサルコメ
アタンパクの機
能異常
(サルコメア病)

メカニズム解明への実験的アプローチ（ミオシンの例）

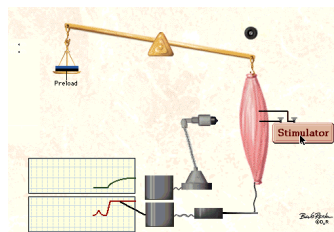
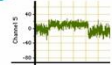
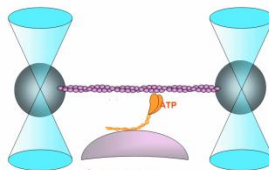
遺伝子改変動物

分子・細胞レベル機能測定

明らかになったこと



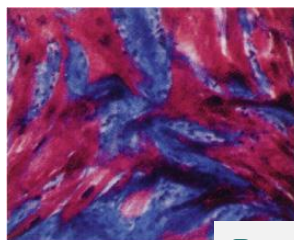
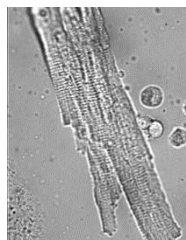
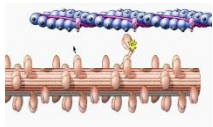
患者の筋標本



A.D.A.M Interactive physiology

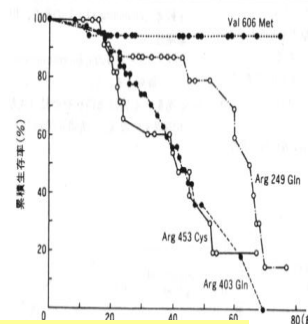
ミオシン
ATPase活性
分子滑り速度
の変化
↓
Cross-bridge
動力学の変化？

この先のGAPを実験でつなぐことが可能か？



B
Copyright © 2005 by Elsevier

Braunwald's Heart Disease 7th ed.
Elsevier Saunders



遺伝子

タンパク

細胞

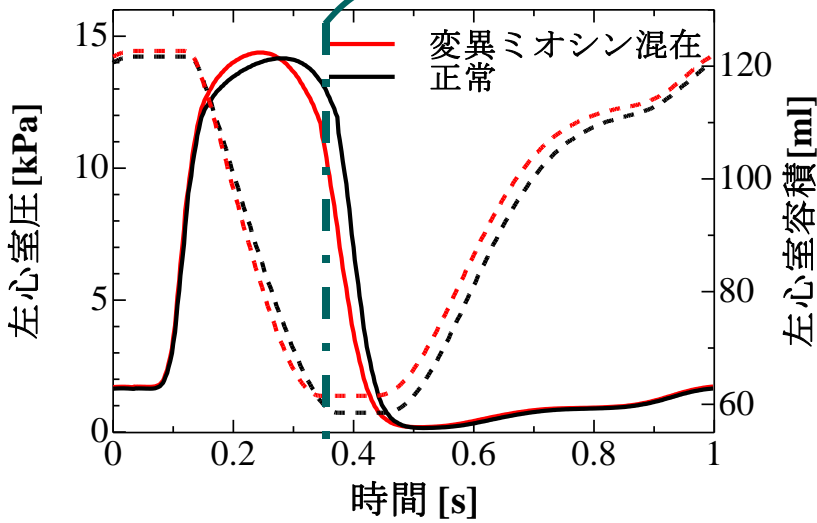
組織

臓器

変異ミオシン細胞を50%の割合で混在させた例

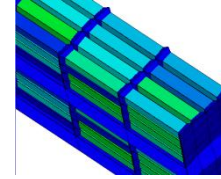
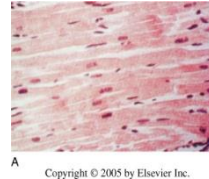
- 弛緩タイミングのずれから生じる弱い錯綜構造が出現
- 心臓の拍出量および仕事量が低下の傾向
- 弛緩能(心室圧の低下速度)が低下の傾向

典型的な病態形成につながると考えられる変化を観察

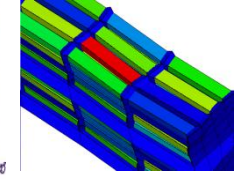
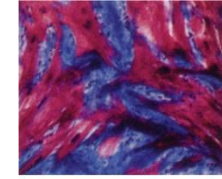


細胞組織構造(収縮末期)

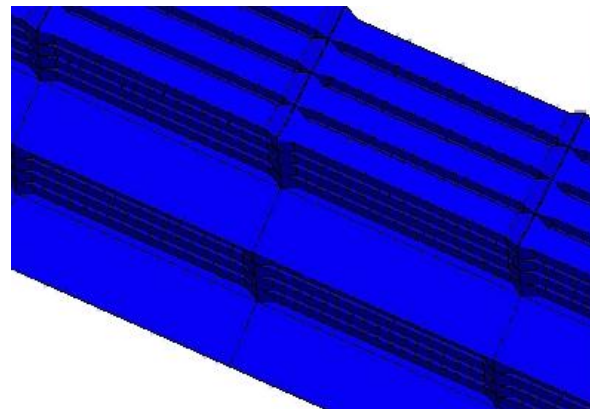
正常



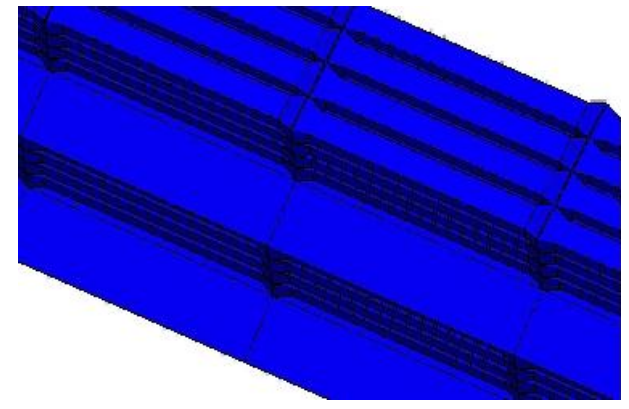
変異ミオシン混在



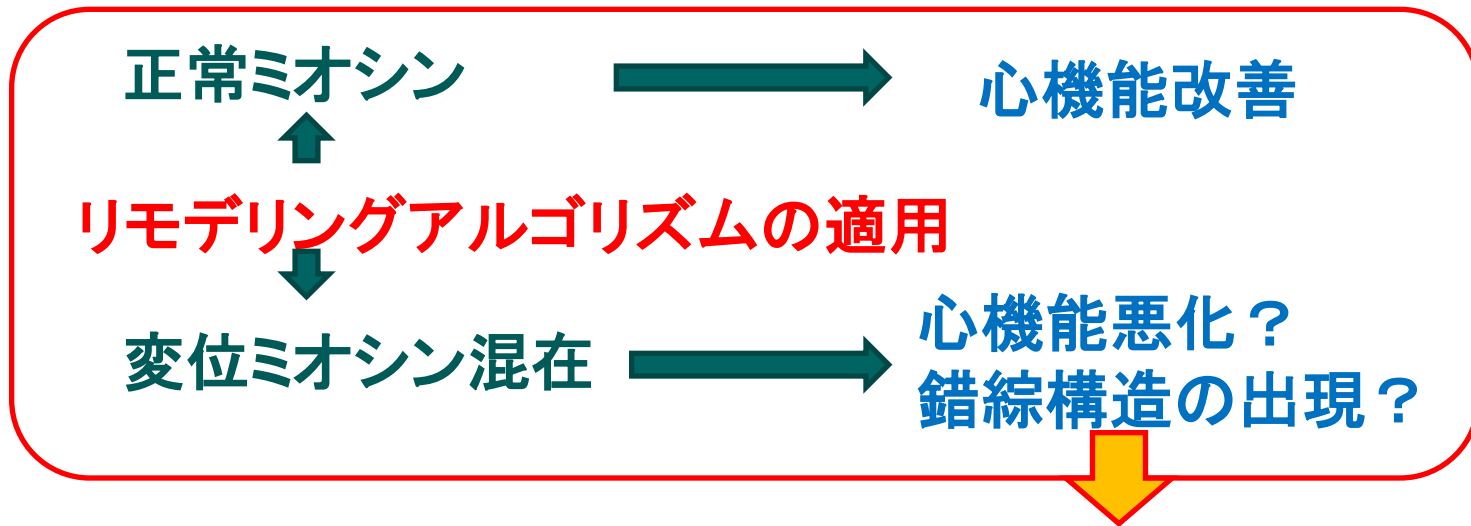
正常



変異ミオシン混在

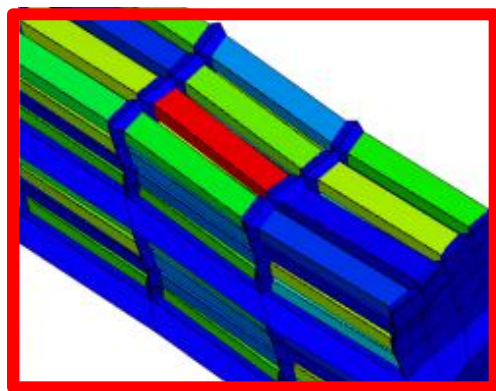


心筋リモデリングの肥大型心筋症への適用

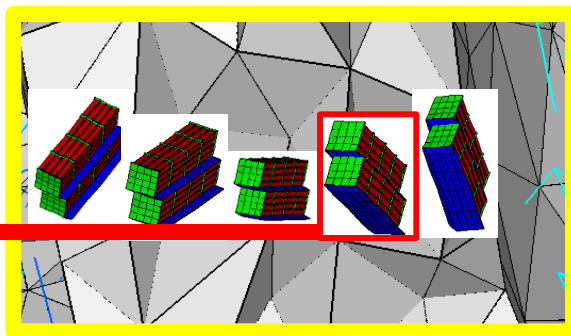


肥大化による機能代償

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



京コンピュータ

利用回数は限定されるため研究としての利用となる

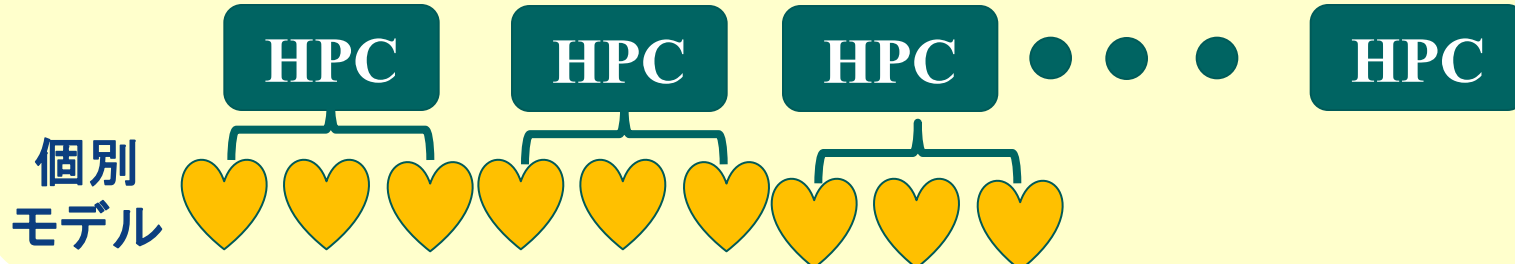
診断治療機器
の開発

代表的疾患の
シミュレーション

新薬の効果副
作用判定

メカニズムの解明+モデルのどの部分を簡略化できるか評価

小規模HPCによる個別化シミュレーション→臨床応用





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**

* 研究代表者
** 自治医科大学

富士通(株).

門岡良昌
細井聡
渡邊正宏
平原隆生
山崎崇史
岩村尚
中川真智子
畠中耕平
米田一徳
Vladmir Chalupecky
安宅正
中西誠

(株)富士通九州システムズ

松永浩之

U-T Heart

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



END