

電気生理学モデルに基づく心臓拍動シミュレーション

天野 晃[†] 松田 哲也[†]

[†] 京都大学情報学研究科 京都市左京区吉田本町

E-mail: †{amano,tetsu}@i.kyoto-u.ac.jp

要旨 従来の生体モデルの研究では現象を再現するシステム同定モデルの構築が中心であったが、ライフサイエンス分野の急速な発展により、近年分子実体に基づく精密な細胞生理学の第一原理モデルが実現されるようになってきた。第一原理モデルは、対象の構造や構成部品を精密に再現しているため、疾患等の原因を細胞に遡って解析することができるという点で、新しい解析手法が実現できると期待される。我々は心臓拍動の仕組みの解明と薬物が心臓機能に与える影響を細胞・組織レベルで評価するため心筋細胞の第一原理モデルに基づく左心室拍動モデルを構築している。第一原理モデルは計算負荷が大きいという問題があるが、我々のシステムでは第一原理モデルである左心室モデルとシステム同定モデルである集中定数を用いた血管系モデルのハイブリッド型連成シミュレーションを用いることでこの問題に対処している。

キーワード マルチスケールシミュレーション、マルチドメインシミュレーション、第一原理モデル、分散シミュレーション

1. はじめに

生命科学分野における研究の進展に伴い、ヒトゲノムの解読など、生体に関する定量的なデータが大量に蓄積されるようになってきている。これらのデータは、特定の現象や微細な構造物の仕組みに関するものが多い。生命現象は、これらの現象や機構が複雑に協調することで実現されていると考えられているが、このような側面は依然として未解明な部分が多い。このため様々な現象を統合して生命現象を理解しようとする試みの重要性が高まってきた。Physiome [1] プロジェクトはこのような目的で研究をすすめるものであり、このような研究において最も強力な解析ツールは生体機能シミュレータである。

従来生体を対象としたシミュレーションモデルの構築は、システム全体の挙動を再現するシステム同定モデルが利用されることが多く、生体パラメータの制御において有用性が確認されている。一方、分子実体に基づいた微細な分子機能が定量的に解明されるようになり、これらを組み合わせることで複雑な機能を実現し、逆に分子機能の定量的なモデルにフィードバックを行う、第一原理モデルと呼ばれる構成的なシミュレーションモデル構築が始まっている。

多くの場合、第一原理モデルの構築は、限られた知識や、環境条件下で得られた実験結果を用いて行われるため、モデルの適用範囲が明らかではない、あるいは精度が低いという問題がある。近年この問題に対処するアプローチとして、複数モデルを組み合わせることにより、より大きなシミュレーションモデルを構成し、そのシミュレーション結果を評価することにより、個々の構成要素の評価を行うという手法が用いられるようになってきた。このような手法は、まさに知識を集積することにより、新たな知識を創造する方法であるといえる。

一方、生体の特徴の一つとして、ある機能を実現するために、多数の構成要素を用いた複雑なシステムが用いられているということが挙げられる。このような構成は、同じ機能を実現するために複数の冗長経路を持ったシステムになっていることが多く、システムの冗長性や安定性が生体システムの特徴の一つにもなっている。このため、生体システムの第一原理モデルは、多数の構成要素から成る複雑なシステムになることが多く、効率良くシミュレーションモデルを構成する手法と同時に、計算の高速化が重要な課題である。特に、複数の生体モデルを組み合わせるにより、より大きなシミュレーションモデルを構成する場合、多岐に渡る物理現象に関わる複雑なシミュレーションモデルを計算し、それらの現象間の相互作用も計算する必要がある。このようなシミュレーションは、マルチスケール、マルチドメイン (あるいはマルチフィジックス) シミュレーションと呼ばれ近年重要性が叫ばれてる。

ここでは、精密な心筋細胞モデルを元に、心筋組織特性、心臓拍動あるいは血管中の血圧と血流変化を表す循環動態のシミュレーションを例にとり、現実的なモデルの組合せを積極的に利用することで、詳細なモデルの構造やパラメータが、異なるスケールのシミュレーション結果に与える影響を評価できることを示す。

2. 心臓の生理学特性

心筋壁の収縮に影響を及ぼす生理学要素としては、心筋壁の3次元形状、心筋壁における心筋細胞の方向である細胞配列、ペースメーカー細胞で発生した周期的興奮を心臓全体に伝える刺激伝導系、心房・心室内の血液の流体特性、血管系における血圧、血流、血管抵抗などの全身循環動態、心筋に酸素と栄養を供給する冠状動脈、心室壁組織の弾性・粘性などの力学特性、

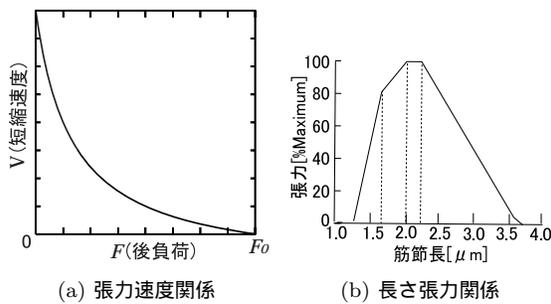


図 1 心筋組織の収縮特性

さらにイオンチャネルや収縮力発生機構などの細胞の機能要素から構成される心筋細胞が挙げられる。

生体内の心筋細胞は、収縮時に張力と筋長が同時に変化しますが、生理学実験における収縮特性の測定では、心筋の張力あるいは筋長を一定にした条件を用いることが多い。張力を一定にした収縮実験を等張収縮実験と呼び、また筋長を一定にした収縮実験を等尺収縮実験と呼ぶ [2]。

等尺収縮実験では、心筋の両端を固定することで筋長を一定にし、発生張力の時間変化を測定する。等尺収縮実験では、発生張力の最大値は筋長に依存することが知られており、発生張力と筋長の関係を表す長さ張力関係は図 1(b) のようになる。心筋細胞では、その構造単位である筋節の長さ (筋節長) が $2.2\mu\text{m}$ のとき、発生張力が最大であり、筋節長がこれより長くなるとほぼ直線的に減少し、また短くなる場合も張力は減少する。

等張収縮実験では、心筋の一端を固定し他端に一定の荷重を加えた状態で収縮量 (筋長) の時間変化を測定する。この実験では加える荷重を後負荷と呼び、後負荷が存在しない場合の収縮を無負荷収縮と呼ぶ。後負荷が存在する場合、筋肉の短縮速度は後負荷の大きさにより変化するが、短縮速度と後負荷の関係を張力速度関係 (図 1(a)) と呼ぶ。このとき、後負荷 F と心筋の短縮速度 V の間には、以下の Hill の式が成立する [2]。

$$(F + a)(V + b) = (F_0 + a)b \quad (1)$$

ここで、 F_0 は $V = 0$ 、すなわち等尺収縮時に発生する張力、 a 、 b は筋の種類により定まる定数である。

等張収縮における心筋の短縮速度としては、両端を固定した筋肉に刺激を加えた後一定時刻において固定をはずし一定負荷を加えた状態における短縮速度を計測する、瞬時短縮実験における短縮速度を用いる [3]。張力速度関係に関する研究は数多く報告されており、筋肉を固定する際の半筋節長 (以後 L_{init}) や刺激開始から固定端開放時までの時間 (以後 t_r) などの実験条件の変化により、張力速度関係は変化するとされている。Nobleらのネコの心筋を用いた実験では、 L_{init} が最大収縮力を発生する半筋節長 (以後 L_{max} とする) に近づくに従って、最大負荷 F_0 と最大短縮速度 V_{max} が大きくなり、張力速度関係の非線形性は強くなると報告されている (図 2) [4]。また、Bodemらは刺激開始から固定端解放時までの時間を変化させ張力速度関係を測定しており、 t_r が最大収縮力発生時刻に近づくに従って、後負荷 - 短縮速度曲線の傾斜が緩やかになると報告している (図 3) [5]。

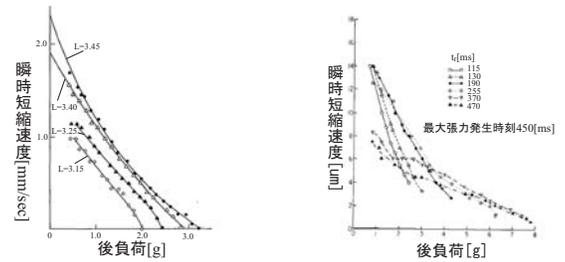


図 2 L_{init} と張力速度関係 ([4]) 図 3 t_r と張力速度関係 ([5])

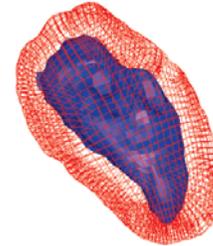


図 4 左心室 3 次元形状モデルの生成

なお、心筋細胞が興奮しておらず、収縮力が発生していない状態の心筋細胞の自然長を静止長と呼び、一般に心筋筋節長の静止長は約 $1\mu\text{m}$ である。

3. 左心室拍動モデル

左心室の拍動を再現するシミュレーションモデルの構築に当たっては、モデルの構成要素として様々な要素モデルを考慮する必要がある。

3.1 左心室 3 次元形状モデル

拍動に伴う左心室の変形は有限要素法を用いて計算するため、左心室の 3 次元形状モデルとして、メッシュモデルを用いる。拡張末期におけるヒト胸部 MR 画像群から左心室壁に相当する領域を抽出し、左心室の 3 次元画像データを作成する。使用した MR 画像は人間の胸部、上腹部の横断面画像群であり、各画像は $1\text{mm} \times 1\text{mm}$ の大きさのピクセル 256×256 個で構成される。この画像を体軸方向に 2mm 間隔で 65 スライス撮影した画像群を用いた。次に左心室 3 次元画像に対し等値面を生成し、認識モデルを利用した 6 面体メッシュ生成手法 [6] により 6 面体メッシュを生成した。生成したメッシュデータを図 4 に示す。

また、冠状動脈は心筋細胞に栄養と酸素を供給する動脈であり、左心室拍動シミュレーションにおいて、冠状動脈モデルを導入し、心筋梗塞などの病態を再現し解析を行うことは重要である。実データに基づいた冠状動脈の形状モデルを生成するため、上記 MR 画像群から冠状動脈部を抽出した。また、抽出した動脈位置に基づいて微細動脈を手動的に追加した。冠状動脈の支配領域は、ひとつの冠状動脈からのみ酸素と栄養の供給を受けているとされる [7] ため、左心室 3 次元形状モデルの各メッシュに酸素と栄養を供給している冠状動脈の位置は、その要素からもっとも近い冠状動脈の構成血管とした。

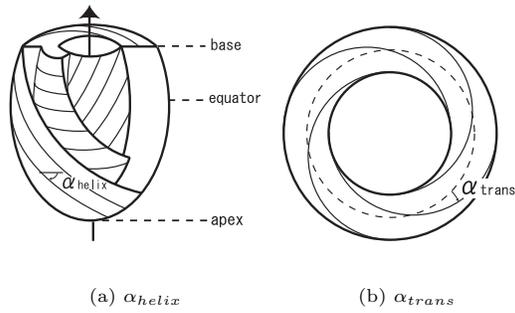


図 5 細胞方向を表現する二つの角度

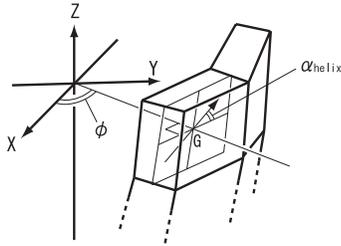


図 6 単純配列モデル

3.2 左心室細胞配列モデル

左心室壁の心筋細胞は、部位により方向に違いがあることが知られており、この情報を配列情報と呼ぶ。左心室の心尖部を apex、心基部を base、左心室壁の内側面である心内膜を endo、左心室壁の外側面である心外膜を epi と呼ぶとする。apex から base に向かう軸は左室長軸と呼ばれる。左室長軸と直交する断面で、半径が最も大きい面を equator と呼ぶ。このとき左室長軸と直交する面からの細胞の傾きを α_{helix} (図 5(a))、左室長軸と直交する平面内において円の接線からの細胞の傾きを α_{trans} (図 5(b)) と定義し、細胞の方向をこれらの角度で表現する。

本研究では細胞配列が拍動に与える影響を評価するために、二つのモデルを用意した。一つは、 α_{helix} , α_{trans} が心壁内で変化しない“単純配列モデル”であり、もう一つは、実心臓の細胞方向計測結果をモデル化した Huyghe らの提案したモデル (以下 Huyghe モデル) である。

単純配列モデルは、心壁の全ての部位で α_{trans} が 0 度、 α_{helix} が一定となるモデルである。直交座標系で表現された点 (x, y, z) における細胞の方向 (v_x, v_y, v_z) は以下ようになる。

$$v_x = \cos \phi \cos \alpha_{helix} \quad (2)$$

$$v_y = \sin \phi \cos \alpha_{helix} \quad (3)$$

$$v_z = \sin \alpha_{helix} \quad (4)$$

$$\phi = \tan^{-1}(y/x) \quad (5)$$

以下、 α_{helix} が d 度の単純配列モデルを、 d 度の単純配列モデルと呼ぶ。

Streeter ら [8] は、イヌの心臓に対し α_{helix} を実測し、この結果から α_{helix} の数式モデルを提案している (図 7)。一方、 α_{trans} に関しては、Huyghe ら [9] により、イヌの心臓に対す

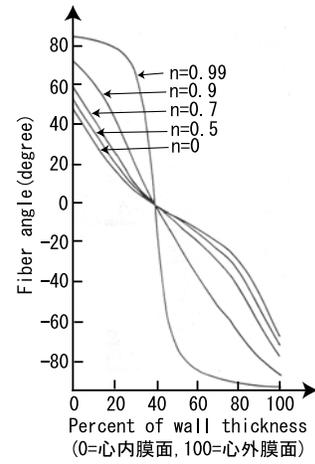


図 7 Streeter による α_{helix} のモデル

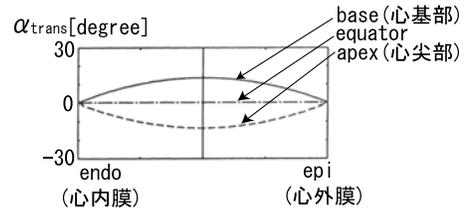


図 8 Huyghe モデルにおける心内膜から心外膜に向かう α_{trans} の変化

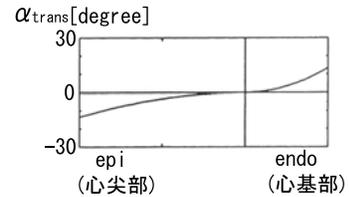


図 9 Huyghe モデルにおける心尖部から心基部に向かう α_{trans} の変化

る計測結果を用いて数式モデルが提案されている。このモデルにおける心内膜から心外膜方向への α_{trans} の変化を図 8 に示す。実線は心基部における変化、一点鎖線は equator ($\theta = \pi/2$) における変化、点線は心尖部における変化を示している。また心尖部から心基部方向への α_{trans} の変化を図 9 に示す。ここでは、これら二つのモデルを合わせたモデルを Huyghe モデルと呼ぶ。

3.3 心筋細胞の電気生理学モデル

本研究では、心筋細胞の電気生理学モデルとして、野間らの提案している“Kyoto モデル” [10] を用いている。

心筋細胞は $10\mu\text{m} \times 7\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ 程度の細長い細胞であり、ペースメーカー細胞で生ずる電気刺激により特徴的な活動電位を発生する。このとき、細胞内に急激なカルシウム濃度の上昇が起こり、これに伴って長軸方向に収縮力を発生する。このような活動は、細胞膜上のイオンチャネル等の機能要素や細胞内の収縮力発生機構等の細胞内小器官により生ずるが、“Kyoto モデル”はこれら機能要素を精密にモデル化しており、極めて正確な活動電位、収縮力変化を再現可能である。本研究では、

左心室 3D モデルの各要素が発生する収縮力を “Kyoto モデル” により計算している。

心筋の最小単位は筋節であり、これらは太いフィラメント（ミオシン）・細いフィラメント（アクチン）・クロスブリッジから構成されている。また、組織の伸展力は並列弾性要素として表される。KYOTO モデルで採用されている Negroni-Lascano モデル [11] では、収縮要素と並列弾性要素をモデル化しており、収縮要素はクロスブリッジの形成を 4 状態モデルで、また並列弾性要素は半筋節長に依存するばねモデルで表されている。

3.4 心筋組織材料特性モデル

構造力学モデルの材料特性としては、NL モデルの並列弾性特性を持つ材料を用いることが望ましいが、多くの有限要素法ソルバでは、NL モデルの並列弾性要素にあたる材料は定義されていない。そこでここでは、一般の有限要素法ソルバにおいても利用可能な超弾性体の構成則に基づいて、細胞の収縮方向における応力 - ひずみ関係を定義する。

ここでは、心筋組織の実験データから定式化されている Lin らの超弾性体モデル [12] を参考にし、簡単のため異方性を無視したモデルを用いた。本研究で用いた超弾性体の構成式は以下のようになる。

$$W = C_1(e^Q - 1) \quad (6)$$

$$Q = C_2(I_1 - 3)^2 \quad (7)$$

ここで、 I_1 はひずみの第一不変量である。最小二乗法により C_1 と C_2 のフィッティングを行った結果、 $C_1 = 11.5$ 、 $C_2 = 5.6$ となった。定義した材料の応力 - ひずみ関係は Lin らによる心筋組織の生理学実験データと比較し、許容範囲であることを確認した。また、超弾性材料は FEM の計算量が大きいため、大規模な問題では線形弾性材料も利用する。

3.5 血管系モデル

血管系のシステム同定モデルとしては、弾性血管と抵抗血管をモデル化した Windkessel モデルが用いられることが多い [2]。

Windkessel モデルは、容量や抵抗素子の接続方法に様々なモデルが提案されているが、連成計算アルゴリズムに直接関係する左心室モデルとの接続方法としては、左心室に抵抗のみが接続されているモデル（以下抵抗接続モデル）（図 10(a)）と、容量及びその他の素子が接続されているモデル（以下容量接続モデル）（図 10(b)）がある。ほとんどの血管系モデルは、これらの二つのモデルのいずれかと同様の関係式により表現される。

4. 連成シミュレーションシステム

4.1 細胞・生体機能シミュレータプラットフォーム

複雑な現象を解析する生体機能シミュレータの実装には、生体機能に関する専門的知識および大規模なソフトウェアを構築するプログラミング技術が不可欠である。従来は、医学生物学研究者が長時間を費やして実装することが多かったため、シミュレータソフトウェアの実装コストを下げることは極めて重要である。また、研究者自身にとって容易に大規模な連成シミュレーションのプロトタイプシステムを構築するための環境

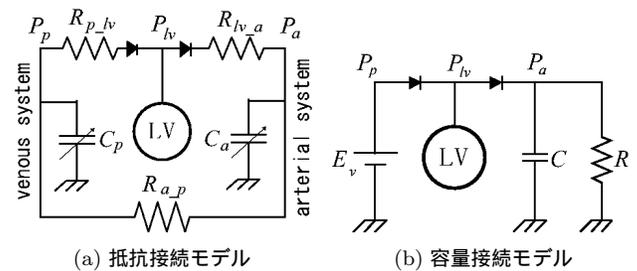


図 10 血管系モデル

が重要である。我々は、複数現象の連成解析を扱う生体機能シミュレータの開発コストを低下することを目的として、マルチドメイン分散シミュレーションプラットフォーム DynaBioS を提案している [13]。

DynaBioS は、生体機能シミュレーションの特徴を生かし、コンポーネント型かつイベント駆動型アーキテクチャに基づいた設計としている。個々の独立した現象をソフトウェアコンポーネントとして実装し、現象間の相互作用をコンポーネント間のイベントメッセージとして交換することで、生体機能を扱うシミュレーションシステムを実現する。各システムは、システム全体の統合管理を行う単一のシステムコアと、特定機能を実現したソフトウェア部品であるシステムコンポーネントから構成される。さらに、システムコアは、システム動作の制御を行うシミュレーションコントローラと、システムのデータ管理を行うモデルマネージャから構成される。システムのコンポーネント構成およびシステム動作手順は、システムコアとは独立に交換可能なシミュレーションシナリオに記述される。また、システムコンポーネント間で交換されるデータの保持および変換はシミュレーションモデルとして記述される。シミュレーションコントローラは、すべてのシステムコンポーネントを管理する機能を持つ。また、システムの動作手順が定義されたシミュレーションシナリオに従って、システムコンポーネントとの間でイベントメッセージの交換とその処理を行うことにより、システム動作を進行させる。モデルマネージャは、システム内で処理・交換されるデータの定義であるシミュレーションモデルを用いて、シミュレーション実行に必要なデータを管理する機能を持つ。モデルマネージャはシミュレーションコントローラからの要求に応じて、システムコンポーネント間で交換されるデータの対応関係を通知する。また、必要な場合にはシステムコンポーネントに応じたデータ形式の変換を行う。システムコンポーネントは主に、システムが対象とする生体機能に含まれる特定現象のシミュレータであるが、可視化やデータベースアクセスなどの入出力機能、最適化処理などのデータ処理機能などの周辺機能もシステムコンポーネントとして実現される。

4.2 細胞生理学シミュレーションモデル記述言語

細胞生理学モデルを電子的に表現するための記述言語としては CellML [14] が提案されており、CellML の取り込みに対応したシミュレーション環境も開発されている。CellML はモデル定義の記述には十分な能力を持っているが、シミュレーション実行には、例えばモデルを用いてどう実験するかといった情

報も必要とされるが、CellML は十分ではない．またモデルの部分修正を伴う開発段階においては、完成モデルの記述を主目的とした CellML は利便性に欠ける面もある．そのため、細胞生理学モデルの開発に対する利便性向上のためには、細胞生理学シミュレーションの実行に適した記述形式が必要である．我々は、細胞生理学モデルの開発場面での使用を前提にした、細胞生理学シミュレーションの実行に必要な情報を記述するための記述言語として、CPSML(Cell Physiology Simulation Markup Languages) を提案している [15] ．

CPSML において記述されるモデル構造とは、モデルを構成する機能要素と、それらをつなぐ変数（連結変数）との関係を表したものである．それに加えて、モデル構造を編集する上での利便性を考え、各機能要素や変数の解剖学的階層構造における配置も記述される．CPSML ではモデル構造を記述するための記述形式 PMSML (Physiological Model Structure Markup Language) を規定する．本記述形式では、モデルの解剖学的階層構造が XML タグの階層構造として表現される．

シミュレーション実験方法には、実験環境と実験プロトコルとが含まれる．実験環境とは、モデルに対してどのような条件、環境の下でシミュレーションを実行するかという情報であり、実験プロトコルとは、モデルを使ってどのようなシミュレーション実験を行うかという情報である．実験環境は、シミュレーションにおいては、モデルを構成する変数の初期値の集合として表現できる．また、実験プロトコルは、特定の条件下で実行されるモデルに対するイベント群として考えることができる．例えば、一定時間後に薬剤を投与する、というプロトコルは、シミュレーション時間が特定時間より大きいという条件の下で、薬剤濃度を表す変数を特定値に設定する、という動作を持つイベントとして表現できる．CPSML では、シミュレーション実験方法を記述するための記述形式 PSPML (Physiological Simulation Protocol Markup Language) を規定する．本記述形式では、シミュレーション実験方法に関する情報を実験環境と実験プロトコルとに二分して記述する．

4.3 細胞生理学モデル構築支援システム

従来の細胞モデル構築ツールにおいては、シミュレーションのための細胞モデル編集作業には、プログラムの改良や CellML の編集等の生理学及び情報科学分野の知識を必要とする．そのため、情報科学分野に必ずしも通じていない生理学研究者でも効率的な細胞モデルの構築が可能な方法が求められている．我々は、効率的な細胞モデルの構築を支援するために細胞生理学に関するオントロジーを用いた手法を検討し、モデル構築支援に必要な細胞生理学オントロジーを提案している．

5. 実験

5.1 張力速度関係

非線形弾性要素として、式 (6), (7) で表される超弾性体を用いて心筋組織の生理学特性を評価した．形状モデルとしては、単一種類の細胞が同一の方向に多数配列された組織を想定し、1 辺が $1[mm]$ の 6 面体メッシュを用いた．なお、細胞モデルにおける初期半筋節長 L_{init} は自然長である $0.97[\mu m]$ とした．

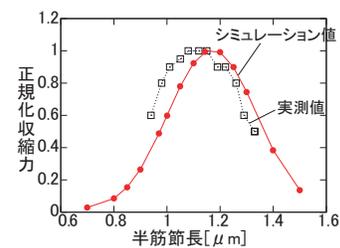


図 11 長さ張力関係

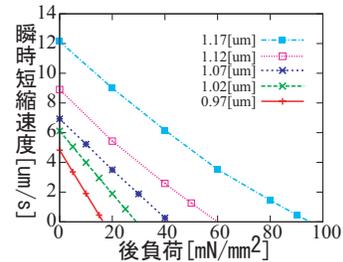


図 12 $t_r = 50[ms]$ において L_{init} を変更した張力速度関係

長さ張力関係を、実組織を用いた実験の実測値と比較した．有限要素法においては、6 面体メッシュの各節点を完全に固定することで要素を等尺状態とした．なお実測値は、モルモットの単離心筋細胞を用いた等尺実験結果であり、静止半筋節長は $0.94[\mu m]$ であった．

等尺収縮実験により得られた長さ張力関係を図 11 に示す．また、静止半筋節長が $0.94[\mu m]$ であるモルモットの単離心筋細胞から得られた実測値を図中に示す．図の縦軸に示した収縮力は、連成シミュレーションの結果及び実測値について、それぞれの最大発生収縮力で正規化した値を用いている．また、横軸は半筋節長である．シミュレーションモデルで実組織に極めて近い特性が得られていることが確認できる．

次に、刺激開始から固定端解放時までの時間 t_r や心筋を固定する際の半筋節長 L_{init} が張力速度関係に与える影響を確認するために、瞬時短縮実験を行なった．本実験では、短縮速度が比較的安定である固定端解放後 $1.5[ms]$ から $2.5[ms]$ までの短縮速度を平均した値を瞬時短縮速度とした．2 種類の t_r について L_{init} を変更したときの張力速度関係を図 12, 13 に示す．図 12, 図 13 より、 t_r を固定して L_{init} を変更することにより張力速度関係が変化することを確認できた． L_{init} が $0.97, 1.02[\mu m]$ の場合、張力速度関係はほぼ線形となった．等尺収縮実験の結果から、本シミュレーションシステムにおける L_{max} は $1.15 \sim 1.20[\mu m]$ 付近と考えられるが、瞬時短縮実験において L_{init} が増加し、この L_{max} に近づくに従って、最大短縮速度 V_{max} 及び心筋が短縮可能な最大の後負荷 F_0 が増大するとともに、張力速度関係の非線形性も増大することを確認できた．これは、Noble らの生理学実験の結果 [4] と同様の傾向である．また、 t_r を変更した実験結果では、 t_r が最大収縮力発生時刻に近づくに従って、後負荷 - 短縮速度曲線の傾斜は緩やかになってゆくことを確認できたが、これは、Bodem らの生理学実験の結果 [5] と同様の傾向である．

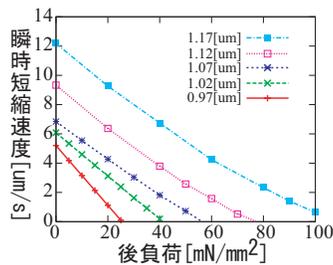


図 13 $t_r = 90[ms]$ において L_{init} を変更した張力速度関係

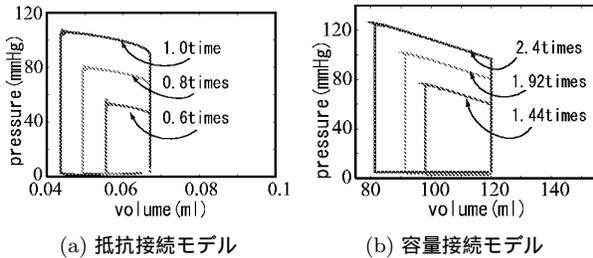


図 14 FEM 構造力学モデルの実験結果

5.2 循環動態シミュレーション

連成システムの有効性を確認するため、FEM に基づく左心室構造力学モデルと抵抗接続モデル及び容量接続モデルを組み合わせたシステムと、ラプラス則に基づく左心室構造力学モデルと抵抗接続モデル及び容量接続モデルを用いた循環動態のシミュレーションを行った。

左心室モデルとして FEM に基づく左心室構造力学モデルを用いた場合における結果を図 14(a)、図 14(b) に示す。各図は各血管系モデルを用いた場合において、細胞モデルでの発生収縮力を変化させた場合における左心室の圧容積関係を示している。ラプラス則に基づく左心室構造力学モデルと結合する抵抗接続モデルにおいては、簡単なモデルとして左心室を除く血管系が 2 つのコンパートメントで表現されるモデルを用いた結果を図 15(a) に示す。

各図は心周期における左室内圧、動脈圧、および静脈圧の時間変化を表している。以上の結果より、本システムを用いて、様々な左心室モデル、血管系モデルの組み合わせにより循環動態シミュレーションが可能であることが確認できた。すなわち、これはモデルの交換が容易であることを示している。また、細胞モデルにおける発生収縮力の変化が循環動態に影響を及ぼしていることが確認できた。

本システムでは、細胞モデルの機能要素がより大きなモデルのシミュレーション結果に与える影響が評価可能である。ここでは、循環動態ではなく不整脈に大きな影響を与える活動電位の延長をもたらす K チャネルの電流低下モデルとして、IKr 電流を阻害したモデルが循環動態に与える影響をシミュレーションで評価した。結果を図 15(b) に示す。活動電位の延長は、不整脈を生じるという点で極めて大きな問題であるが、この結果から、循環動態に対してはほぼ影響がないことが確認できる。

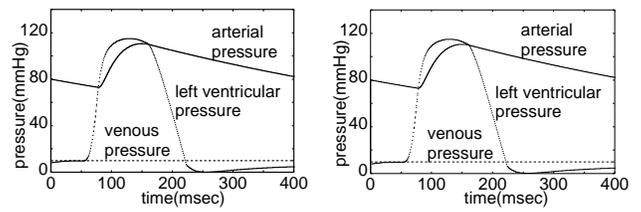


図 15 ラプラス則モデルの実験結果

6. ま と め

本論文では、生命科学分野において注目されているシミュレーションについて、マルチスケール・マルチドメインシミュレーションを効果的に実現する手法として、第一原理に基づくモデルとシステム同定モデルを用いたシミュレーションの有効性を説明した。実際の応用例として、細胞モデルに基づく心臓モデルと、血管系モデルの連成による循環動態シミュレーションについて、連成シミュレーションシステム及びモデル記述に関する現状と今後の課題を説明した。

文 献

- [1] Edmund J. Crampin, Matthew Halstead, Peter Hunter, Poul Nielsen, Denis Noble, Nicolas Smith and Meryryn Tawhai Computational physiology and the physiome project. *Experimental Physiology: Translation and Integration*. 2004 Jan;89(1):1-26.
- [2] 本郷利憲, 廣重力: 標準生理学, 第 5 版. 医学書院, 2000.
- [3] Pieter P. de Tombe and Henk E. D. J. ter Keurs. Sarcomere Dynamics in Cat Cardiac Trabeculae, *Circulation Research*, Vol. 68, pp.588 – 596, 1991.
- [4] Marc I. Noble, T. Earle Bowen and Lloyd L. Hefner. Force-Velocity Relationship of Cat Cardiac Muscle, Studied by Isotonic and Quick-Release Techniques, *Circulation Research*, Vol. 24, pp.821 – 833, 1969.
- [5] Rainer Bodem and Edmund H. Sonnenblick. Mechanical activity of mammalian heart muscle: variable onset, species differences, and the effect of caffeine, *American Journal of Physiology*, Vol. 228, pp.250 – 261, 1975.
- [6] Jun Doi, Keisuke Inoue, Atsushi Yamada: A face clustering method for a hexahedral meshing, *29th Design Automation Conference*, 2003.
- [7] Yarbrough WM, Spinale FG: “Large animal models of congestive heart failure: a critical step in translating basic observations into clinical applications.” *J. Nucl. Cardiol.*, 10(1):77–86, 2003.
- [8] S.M. Henty, M. Spotnitz, Dali P. Patel, John Ross Jr., Kaniel D. Streeter, Jr. and Edmund H. Sonnenblick: Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole, *Circulation Research*, Vol. 24, pp. 339–347, 1969.
- [9] T. Arts, D. H. Van Campen, P. H. M. Bovendeerd, J. M. Huyghe and R. S. Reneman: Influence of endocardial-epicardial crossover of muscle fibers on left ventricle wall mechanics, *J. Biomechanics*, Vol. 27, No. 7, pp. 941–951, 1994.
- [10] S. Matsuoka, N. Sarai, S. Kuratomi, K. Ono, and A. Noma, “Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study,” *Jpn J Physiol*, 2003 in press.
- [11] A. Negroni and C. Lascano. Concentration and elongation of attached cross-bridges as pressure determinants in a ventricular model, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, Vol. 31, pp.1509 – 1526, 1999.

- [12] D. H. S. Lin, F. C. P. Yin. A Multiaxial Constitutive Law for Mammalian Left Ventricular Myocardium in Steady-State Barium Contracture or Tetanus *ASME*, Vol.120,pp.504 – 517,1998.
- [13] T. Shimayoshi, K. Hori, J. Y. Lu, A. Amano, T. Matsuda: “A Software Environment for Simulators Suitable for Complex Biological Analysis,” *IEEE EMBC*, pp.3047–3050, 2004.
- [14] Autumn A. Cuellar, Poul F. Nielsen, David P. Bullivant, and Peter J. Hunter. CellML 1.1 for the Definition and Exchange of Biological Models. *Conf. Proc. 2003 IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems*. 2003 Nov; 451-456.
- [15] Takao SHIMAYOSHI, Akira AMANO, Tetsuya MATSUDA: “A Description Language for Cell Physiological Simulation,” *APCMBE*, PA-3-09, 2005.