

DynaBioS: A Platform for Cell/Biodynamics Simulators

Takao Shimayoshi Member (ASTEM Research Institute of Kyoto)

Kenta Hori Non-member (Leading Project for Biosimulation, Kyoto University)

Jianyin Lu Non-member (Leading Project for Biosimulation, Kyoto University)

Akira Amano Non-member (Graduate School of Infomatics, Kyoto University)

Tetsuya Matsuda Non-member (Graduate School of Infomatics, Kyoto University)

Akinori Noma Non-member (Graduate School of Medicine, Kyoto University)

Keywords: biological simulation, development platform, myocardial tissue, heart motion, excitation propagation

Biological simulation has become an important technology in biological research. For the analysis of complicated biological processes multi-domain simulation techniques are essential. In addition, due to the continuing advances in various related areas, simulation models are subject to continuous modifications. However, many existing biosimulators are implemented in a monolithic software architecture which is constructed using a combined model of all concerning domains and thus leads to high developing costs. To improve this situation, we propose a novel biosimulator development platform, the Dynamic Biosimulator System (DynaBioS).

The targets of the biosimulator involve complicated interactions among different domains, while each interaction itself is rather sparse. Based on these characteristics, in DynaBioS biological activities are simulated as interactions among software components, each of which is a sub-simulator of a single phenomenon and exchanges event messages with others. Each simulator system is composed of a system core and components. The system core consists of a simulation controller and a model manager (Fig.1). The simulation controller manages the sequence of the system operations that are defined in a simulation scenario. The model manager maintains the simulation data followed by the definition of a model object. The simulation scenario and the model object are coded by the user with the help of functions provided by

the DynaBioS system. Component specific functions can be implemented on the standard interface. It allows easy implementation of components by using existing software products with a simple wrapper.

We have successfully implemented a cell physiology simulator component, a structural mechanics simulator component, a 3D visualization component and several others using the DynaBioS platform. Then, simulation systems for the contraction of myocardial tissue, for the wall motion of the left ventricle, and for myocardial excitation propagation were constructed efficiently. Several components could be implemented at remarkably low developing cost by wrapping existing sophisticated software products.

The main feature of DynaBioS, the independent simulation of a phenomenon by each component, allows for collaborative implementation of a simulation system by researchers in different domains. Furthermore, easy replacement of each component model dealing with a phenomenon is enabled. This platform considerably reduces the costs in the development of simulators, by implementation of components using existing software, and by reuse of components. Although the over-head of the component-based architecture is large compared to that of a monolithic architecture, the results of an evaluation experiment (Table 1) show that the over-head of DynaBioS are about 3% what is sufficiently small.

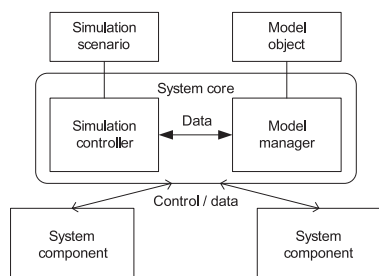


Fig. 1. System structure of DynaBioS

Table 1. Measuring results of the system overhead

num. of elem.	over head (ms)	calculation (ms)
100	28.7	983
200	52.6	1940
400	118.4	3960
800	244.6	8005

細胞・生体機能シミュレータプラットフォーム DynaBioS

正員 嶋吉 隆夫* 非会員 堀 謙太**
 非会員 陸 建銀** 非会員 天野 晃***
 非会員 松田 哲也*** 非会員 野間 昭典****

DynaBioS: A Platform for Cell/Biodynamics Simulators

Takao Shimayoshi*, Member, Kenta Hori**, Non-member, Jianyin Lu**, Non-member,
 Akira Amano***, Non-member, Tetsuya Matsuda***, Non-member, Akinori Noma****, Non-member

Biological simulation has become an important technology for biological research. Though multi-domain simulation technique is required for analysis of complicated biological activities, multi-domain biosimulator system tends to be very complicated and so requires a high developing cost. To improve this situation, we propose a biosimulator development platform, DynaBioS, which can handle complex interactions between phenomena in different domains, such as electrophysiology and mechanics. A biosimulator system is composed of components, each of which is a sub-simulator of a phenomenon, and exchanges event messages to each others as the interaction of the phenomena. This design allows easy replacement of a model for a phenomena by interchanging a corresponding component. This platform reduces costs to develop simulators, by implementation of components by wrapping existing software products, and by reuse of components. Examples of developed simulators are given to show that this platform facilitates the development of biosimulators.

キーワード：生体機能シミュレーション，開発プラットフォーム，心筋組織，心拍動，興奮伝播

Keywords: biological simulation, development platform, myocardial tissue, heart motion, excitation propagation

1. 序 論

生体は様々な多くの現象が相互に依存してその機能を実現する複雑系である。その様な生体機能のメカニズム解明のためには、生体活動の機序を定量的に理解するとともに、生体機能全体の包括的メカニズムを把握することが重要である。生理・生化学分野では古くから、生体に関する実験結果に基づいた定量的知識が蓄積され、生体活動の機序を

理解するために個々の生体機能を定量的数理モデルで表現し説明することが行われてきている。また、それら生体機能モデルを計算機でシミュレーションする生体機能シミュレーションも普及しており、それによって複雑なモデルの構築、検証が可能になるなど、生理学研究において生体機能シミュレーションは非常に重要な技術となっている。従来は、単一機能についてのモデル化およびシミュレーションが行われるに過ぎなかったが、近年、計測技術の発展による実生体計測データの充実や計算機能力の向上などによって、生体機能を構成するいくつかの現象を連成解析するシミュレーションが可能になっている⁽¹⁾。

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が不可欠である。また、複数現象を連成解析するシミュレーションの実現には大規模で複雑なソフトウェアが必要とされる。従来の連成解析シミュレータは、医学生物学研究者自らが長時間を費やして実装する、あるいは、医学生物学研究者の協力のもとで工学、情報学系研究者が実装する方法が採られていた。医学生物学研究者にとってシミュレーションはあくまで手段に過ぎず、その目的は生体機能メカニズムの解明および、新事実の発見にある。そのため、研究者によるシミュレータの実装コストを下げるこ

* 財団法人京都高度技術研究所

〒 600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134

ASTEM Research Institute of Kyoto

134, Chudoji-Minamicho, Shimogyo-ku, Kyoto 600-8813

** 京都大学細胞・生体シミュレーションプロジェクト

〒 606-8501 京都市左京区吉田近衛町

Cell/Biodynamics Simulation Project, Kyoto University,

Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501

*** 京都大学情報学研究科

〒 606-8501 京都市左京区吉田本町

Graduate School of Infomatics, Kyoto University

Yoshida-Honmachi, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501

**** 京都大学医学研究科

〒 606-8501 京都市左京区吉田近衛町

Graduate School of Medicine, Kyoto University

Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501

とは極めて重要である。また、特に研究の初期段階においては、試行錯誤を繰り返しながら様々なシミュレーション実験を行う必要があるため、生理学研究者の要求が迅速にソフトウェアに反映される必要がある。つまり、医学生物学研究の場面においては、研究者自身にとって比較的容易かつ速やかに、大規模で複雑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が重要である。しかしながら、これまで生体機能シミュレーションシステムにおいては主に、開発効率と比較して実行時の効率などが重視され設計および構築が行われてきた。一方、訓練用シミュレータなどの大規模分散シミュレーションにおいては、異種シミュレータ間の接続のために標準アーキテクチャ仕様として HLA (High Level Architecture)⁽²⁾ が策定されシステム開発の効率化が図られている。しかし、本研究の対象は医学生物学分野における数値計算ソルバ間の連成解析 (coupling analysis) を行うシミュレーション計算であり、HLA は PDES (Parallel Discrete Event Simulation) などの高度なシミュレータ間連携を扱うことの出来る枠組みであるため、不要な機能を多く含んでいる。また、その仕様は有償であり、加えて、本研究に関連する既存の数値計算ソルバのほとんどは HLA に対応していない。このため、HLA は医学生物学研究者にとって導入負荷が高い。

そこで本稿では、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削減することを目的に、ソフトウェア工学手法を適用して設計開発した、生体機能マルチドメイン分散シミュレータの開発プラットフォーム DynaBioS および、そのプラットフォーム上に実装したシミュレーションシステムについて報告する。

2. 生体機能シミュレーション

〈2・1〉 対象問題の特徴 生体機能シミュレーションの解析対象は生体機能メカニズムである。本節では、生体機能シミュレーションが扱う問題の特徴について、心拍動のシミュレーションを例に説明する。

まず、心拍動のメカニズムと、そこに関与する現象について概説する⁽³⁾。心臓は全身に血液を循環させるポンプとして機能する臓器であり、その壁を構成する筋肉が収縮・弛緩することで血液を拍出する。心筋組織を構成する心筋細胞は、膜電位と呼ばれる細胞膜を介した細胞内外の電位差を持ち、外部から電気的刺激を受けると膜興奮と呼ばれる膜電位の一過性上昇を生じる。さらに、膜興奮は隣接する細胞への電気的刺激として作用して隣接細胞の膜興奮を引き起こす。この膜興奮の伝播が連鎖的に生じる現象は興奮伝播現象と呼ばれる。膜興奮を起こした心筋細胞は、細胞内分子機械の働きにより機械的収縮力を発生する。逆に細胞への外力は膜興奮に影響を及ぼす。この現象を興奮収縮連関と呼ぶ。心筋細胞が同期して収縮力を発生することにより心筋組織が機械的に収縮する。心室全体の収縮に伴って上昇した心室内圧が動脈圧を凌駕すると、心室から動脈へと血液が拍出される。このように心拍動の機序は、細胞、

組織、臓器レベルの多数の現象の相互作用により成立していることがわかる。さらに、関与する現象の分野も、生化学、生理学や、力学、電磁気学など非常に多様である。

上述した心拍動に関し、問題の計算規模について検討する。個々の現象について考えると、心室全体の興奮伝播現象における電位勾配変化は電場解析問題として、また収縮による心室の機械的変形は構造力学解析問題としてモデル化されるが、精密な計算を行う場合、問題の計算規模は極めて大きくなる。また、心筋細胞の膜興奮現象や興奮収縮連関などは、数十から数百個の微分方程式としてモデル化されるが、その計算規模は中程度のものである。このように、個々の現象の解析問題は、主に中規模から大規模である。次に、現象間の相互作用について注目する。心拍動は複数の現象から構成され、その現象間には複雑な相互作用がある。一方で、心筋細胞の膜興奮現象と興奮伝播現象は相互に影響を及ぼし合うが、現象間の相互作用を担う主要素は膜電位および細胞膜を通る電流量であり、一般的にこの二変数を境界として連成解析が行われる。また、心筋細胞の膜興奮現象と機械的収縮現象は、興奮収縮連関を介して相互に影響を及ぼしあうが、細胞に関する応力と変位を境界要素としてモデル化することができる。このように、現象間の相互作用は交換される情報量が疎な結合としてモデル化することが可能である。ただし、一般的な物理現象解析シミュレーションと同様に、各現象は相互に強く影響を及ぼすため、時相に関して密な連成解析を行う必要がある。つまり、個々の相互作用は時相間隔については密な結合である。

次に、各現象を扱うモデルについて考える。細胞レベルの生理学現象については、多くの現象で正確な機序が未解明であることや、動物種差が存在することなどの理由から、例えば膜興奮のモデルにも定説と呼べるモデルは存在せず、これまでに多くのモデルが発表されており、現在も改良が行われている段階にある。同様に、組織レベルの現象においても、心筋の材料特性や精密構造が未解明であることなどから、心室全体の収縮変形を表現する構造力学モデルについても多くのモデルが提案されている状況である。このように、生体機能に関与する現象を表現したモデルの多くは、いまだ標準モデルが存在せず発展途上にある。

ここまでに述べた特徴は心拍動に限らず生体機能に共通して当てはまる。まとめると、生体機能シミュレーションの対象問題には以下の特徴があるといえる。(1) 複数の多様な現象から構成されており、その現象間に複雑な相互作用が存在する。(2) 個々の現象は中規模から大規模の数値解析問題であり、個々の相互作用では現象間の境界領域は小さく、時相に関しては密な結合である。(3) 各現象を扱うモデルの多くには標準モデルがなく多数のモデルが提唱されている。

〈2・2〉 従来のシミュレータソフトウェア これまで、複数現象の連成解析を行う生体機能シミュレータソフトウェアの実装では、シミュレーションを行う研究者自身が、解

析対象となる複数現象を扱うための複合モデルを作成し、複合モデルをモノリシック型ソフトウェアに実装する手法が主であった。例えば、細胞の興奮収縮連関モデルと心室全体の変形を計算する構造力学モデルとを連成解析するシミュレータの場合、構造力学モデルの計算手法として用いられる有限要素法において、材料特性などを表す行列に興奮収縮連関のモデル式を埋め込むことで、二つの現象を連成解析するシミュレータが実現される^{(4)~(7)}。

従来手法では、モノリシック型であるため計算の高速化が比較的容易に達成できるという利点がある反面、いくつかの問題点が存在する。複合モデルを構築するためには、そこで扱う現象について深い知識が要求される。しかし、生体機能に関与する現象は非常に多様であるため、それらすべての分野を一人の研究者が完全に理解することは極めて困難である。そこで、多分野の研究者による共同作業が望まれるが、従来手法では異なる現象がコード上で密に結合するため、共同作業によってソフトウェアを実装する場合に、各研究者の実装部分を完全に分離することが出来ず、実装効率の面で問題がある。また、従来手法では、複数分野にまたがった現象の連成解析計算を行う必要があるため、その数値計算手法は特殊なものとなる。このため、ソフトウェアの大部分を独自に実装する必要がある。例えば、構造力学モデルと細胞生理学モデルとの連成シミュレータを実装する場合に構造力学解析の既存ソルバを利用するためには、生理学現象の解析計算を追加するためのソース修正が必要になるが、それには既存ソルバの実装について詳細な知識が必要とされる。また、ソースコードが入手不可能な高性能商用パッケージの利用も不可能である。

その一方で、生体機能シミュレーションの要素となる個々の単一現象については、利用可能なシミュレータソフトウェアが多数存在する。生理学現象については、モデル発表時にそのシミュレータが同時に公開されることが多い。また、代謝系、電気生理学現象を扱う汎用シミュレータも公開されている^{(8)~(9)}。構造力学解析や電磁場解析などについても、商用のものも含めて多くの汎用ソルバやシミュレータが存在する。従来手法では既存のソフトウェア資産を十分に活用することが困難であるが、逆に、生体機能シミュレータを実現する際に既存ソフトウェアを有効活用できれば、開発コストの大幅な削減が可能である。また、前節で述べたように、生体機能シミュレーションの対象となるモデルの多くは未だ発展途上にあるため、シミュレーションではより新しい正確なモデルを使用することが望ましい。つまり、生体機能シミュレーションを用いた円滑な生理学研究のためには、部分モデルを容易に交換できることが重要である。しかし従来手法では、複合モデルを構成する一部のモデルを別のモデルに交換するには、ソフトウェアの比較的大きな変更が必要になることが多く、部分モデルの交換に伴うコストが大きい。

3. DynaBioS プラットフォーム

〈3・1〉 システム設計 本研究では、複数現象の連成解析を行う生体機能シミュレータを開発する際の問題点を解決するため、生体機能シミュレーションに広く利用可能なシステム構築プラットフォームとして、DynaBioS プラットフォームを提案する。本プラットフォームは、〈2・1〉節で述べた生体機能シミュレーションの特徴に基づいて、各現象の解析計算を行う数値計算ソルバを用いた同期的連成解析を対象に、システム開発の効率性向上を目的にした設計を採用している。以下に、DynaBioS プラットフォームのシステム設計について説明する。

生体機能は、複数の現象が相互作用を伴って進行するシステムとして捉えることができる。そこで DynaBioS プラットフォームでは、個々の現象を独立した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。

システムの基本構成について説明する (Fig.1)。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。システムコアはさらに、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、ユーザー定義されるシミュレーションシナリオに記述される。同様に、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処理はモデルオブジェクトとして記述される。

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、シミュレーション実行に必要なデータを管理する。モデルマネージャは、モデルオブジェクトを用いて、システムコンポーネント間で交換されるデータの格納、取得を行う。

システムコンポーネントは主に、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

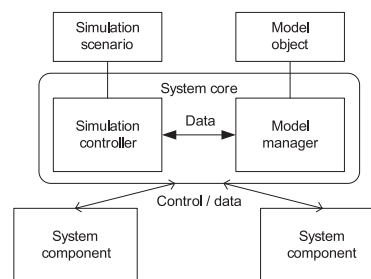


Fig. 1. The system structure of DynaBioS

Header		Body	
ModuleID	Data size	Command	Data (Operand)

Fig. 2. The format of event message

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もコンポーネントとして実現される。各システムコンポーネントは、システムコアプロセス空間で動作する内部コンポーネントまたは、別プロセスで動作する外部コンポーネントの動作形態をシステム実行時に選択可能である。

〈3・2〉コンポーネントインタフェース DynaBioSプラットフォームではイベントメッセージによって現象間の相互作用が表現されるが、現象間の境界領域は小さいため、各コンポーネントの持つ制御機能には高度な複雑さは要求されない。また、現象間には頻繁な相互作用が発生するため、イベントメッセージの交換頻度も非常に高くなり、イベントメッセージのオーバーヘッドがシステムの実行効率に及ぼす影響は大きい。そこで、DynaBioSプラットフォームで利用するメッセージ交換プロトコルには、CORBAなど既存のメッセージ規約は利用せず、不要な機能を極力削除したオーバーヘッドの小さい独自形式のプロトコルを策定し使用する。一方、生体機能を構成する現象は多様であることから、システムコンポーネントの機能も多様なものになるため、各コンポーネントがシステムコアに提供する機能は共通化することができない。しかし、システムコアからは抽象化して扱われる必要がある。そこで、イベントメッセージは基本書式を共通化した上で各システムコンポーネント固有のインタフェースを柔軟に記述可能な設計を用いる。なお、内部コンポーネント、外部コンポーネントとのメッセージ交換においては、同一のメッセージデータ形式を利用し、それぞれメモリ渡し、TCP通信を用いてメッセージ交換を行う。

イベントメッセージはヘッダ部と本体からなる (Fig.2)。メッセージヘッダには、コンポーネント ID とメッセージ本体のバイト長が格納される。ここで、コンポーネント ID はシステムを構成するコンポーネントごとに一意に付加される番号であり、システムコアからのメッセージでは送信先の、システムコアへのメッセージでは送信元のコンポーネント ID が格納される。メッセージ本体は、イベントのコマンド種別を表す整数値とデータ部からなる。データ部は、コマンドに対するオペランドデータであり、コンポーネントおよびコマンド種別ごとにその形式が規定される。

システムコアとコンポーネント間のメッセージ送受信では、メッセージヘッダの情報にのみ基づいて処理が行われる。一方、個々のシミュレーションシナリオおよびコンポーネントにおいてはメッセージ本体のみを取り扱えばよい。その実装のために、メッセージの作成、メッセージデータ部への各種データ型の変数または配列の書込および読出、メッセージの送受信処理を行う関数群が含まれるクラスライブラリが提供される。なお、既存ソフトウェアについて、その固有インタフェースと DynaBioS のメッセージ形式との

Table 1. List of system core providing functions

Name	Function
allocateComponent	allocate a new component
releaseComponent	release a allocated component
getModel	retrieve the model object
sendMessage	send a message synchronously
postMessage	send a message asynchronously
processMessage	process a received message

変換を行うラッパーを実装することにより、DynaBioSのシステムコンポーネントとして利用することが可能である。

〈3・3〉システム動作 DynaBioSプラットフォームでは、システム動作はシミュレーションシナリオに、データ処理はモデルオブジェクトに定義されるが、これらは開発ユーザがプログラムコードで記述する。これは実行速度と記述能力とを確保することを考慮したことによる。シミュレーションシナリオには、システムの動作シーケンスやコンポーネント間の関係動作などが、初期化処理、終了処理および、システム状態に応じたイベント応答処理ルーティンとして記述される。初期化処理ではモデルオブジェクトの取得と初期設定や、コンポーネントの割当、初期設定などが、終了処理ではコンポーネントの解放などが記述される。大局的なシステム動作シーケンスはシステム状態の遷移として記述される。ここで、各処理ルーティンには、基本的に、プログラム制御文および、Table 1 記載のシステムコア提供関数を用いたシステムコアへの要求を記述する。ただし、特殊な処理のために具体的な処理コードを記述することも可能である。モデルオブジェクトには、コンポーネント間で交換されるデータに対して各コンポーネント用データ形式での格納および取得処理が記述されるが、それにはバイナリデータから各種データ型への変換処理などを実装したライブラリ関数が利用できる。

システムの実行はシステムコアプロセスの起動により始まる。なお、システムコアとは別プロセスで動作するシステムコンポーネントは、システム実行に先立ち起動する。次に、シミュレーションシナリオに記述された初期化処理ルーティンが実行される。その後、システムはメッセージ受信とその応答処理の繰り返しにより動作が進行する。メッセージを受信したシミュレーションコントローラは、シミュレーションシナリオのイベント応答処理ルーティンの記述内容に従い処理を行う。受信イベントがシミュレーションデータを含む場合、そのデータはモデルマネージャを介してモデルオブジェクトに渡される。また、コンポーネントに対してシミュレーションデータを含んだイベントを送信する場合、モデルオブジェクトから必要な形式でデータを取得する。シミュレーションが終了状態に達すると、シミュレーションシナリオの終了処理ルーティンが実行された後、システムコアプロセスが終了する。

4. シミュレーションシステム

〈4・1〉実システムの開発 DynaBioSプラットフォーム

Table 2. Command list of cell physiological simulator component

Command	Transmit data	Response data
Set model	a model description file	
Stepwise execution		
Get variable values	variable names	variable values
Set variable values	variable names and values	
Quit		

ムでは、システム開発ユーザに対してシステムコアおよびクラスライブラリ群が提供される。生体機能シミュレータシステムを構築する場合、プラットフォームが提供するクラスを継承してシミュレーションシナリオおよびモデルオブジェクトのコードを作成し、システムコアとリンクすることにより、シミュレーションの実行バイナリが得られる。

DynaBioS プラットフォームのシステムコアとコンポーネントなどはウェブサイト (<http://www.dynabios.org>) 上で公開されている。これまでに DynaBioS プラットフォームを用いて、心筋組織や循環動態のシミュレーションシステム^{(10)~(14)}、薬物吸収シミュレーション⁽¹⁵⁾、細胞モデルのパラメータ最適化処理システムなどが実装されている。これらのシステムは異なるコンポーネントの組み合わせを用いて実現されている。以降の節で、いくつかの実装例について説明する。

〈4・2〉 システムコンポーネント実装例 DynaBioS プラットフォームでは、既存ソフトウェアをコンポーネントとして利用可能である。ここでは、これまでに実装したコンポーネントのうち、細胞生理学シミュレータコンポーネントおよび構造力学シミュレータコンポーネントについて説明する。

細胞生理学シミュレータコンポーネントは、連立常微分方程式として表現される細胞生理学モデルを陽解法により計算するコンポーネントである。このコンポーネントは、Java アプリケーションである汎用細胞生理学シミュレータソフトウェア simBio⁽¹⁶⁾ をラッピングすることにより実装されており、イベントメッセージを変換して simBio の機能呼び出しを行うモジュールを実装することでシステムコンポーネント化を実現している。本コンポーネントが提供する機能一覧を Table 2 に記す。

構造力学シミュレータコンポーネントは三次元形状や材料特性からなる構造力学モデルを有限要素法により計算するコンポーネントである。このコンポーネントは、商用パッケージソフトウェアであるコマンドライン実行型の有限要素法ソルバ MSC.Marc に対して、その実行を制御するラッパーソフトウェアとユーザーティンを用いて実装されている。なお、本コンポーネントはその構造上、外部コンポーネントとしてのみ動作可能である。

〈4・3〉 心筋興奮伝播シミュレーションシステム 心筋興奮伝播シミュレーションシステムは、心筋細胞の膜興奮と心筋組織の電位分布を連成計算することで、二次元に配置した心筋組織における興奮伝播をシミュレートするシ

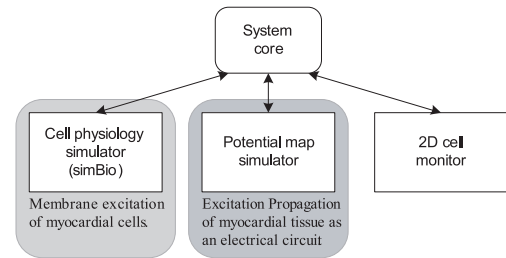


Fig. 3. A simulation system for myocardial excitation propagation

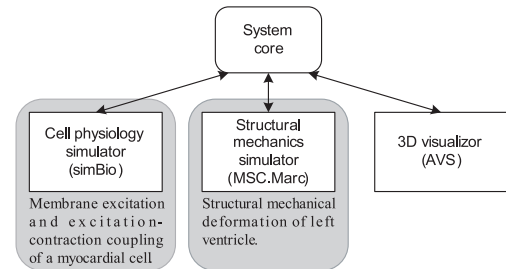


Fig. 4. A simulation system for wall motion of left ventricle

テムである⁽¹⁵⁾。このシステムは細胞生理学シミュレータコンポーネント、電位分布シミュレータコンポーネント、二次元セル表示コンポーネントから構成される (Fig.3)。電位分布シミュレータコンポーネントは二次元ユニットの電位を電気回路として差分計算するコンポーネントであり、二次元セル表示コンポーネントは各ユニットの数値を画面表示するコンポーネントである。

このシステムでは、二次元の心筋組織を格子状のユニットに分割し、各ユニットに相当する心筋細胞の電気的興奮を個別に細胞生理学シミュレータコンポーネントで計算する。そして、電位分布シミュレータコンポーネントとの間で膜電位変化を交換することで、組織全体の興奮伝播を連成計算する。このシステムでは、細胞生理学シミュレータコンポーネントに与える心筋細胞モデルのパラメータを調整することにより、様々な生理的環境下における心筋組織の興奮伝播を解析可能である。

〈4・4〉 左心室拍動シミュレーションシステム 左心室拍動シミュレーションシステムは、心筋細胞の生理学的動態の計算から得られる細胞収縮力を用いて左心室全体の構造力学的変形現象を計算することにより、左心室の拍動をシミュレートするシステムである⁽¹⁷⁾。このシステムは、細胞生理学シミュレータコンポーネント、構造力学シミュレータコンポーネント、三次元可視化コンポーネントから構成される (Fig.4)。ここで、三次元可視化コンポーネントは、三次元形状とそれに付加された数値データを三次元可視化するコンポーネントであり、商用可視化ツールキット AVS を用いて実装されている。実行画面を Fig.5 に示す。

このシステムでは、全細胞を代表する細胞生理学モデルと、左心室壁を構成する各細胞の収縮方向を表す細胞配列

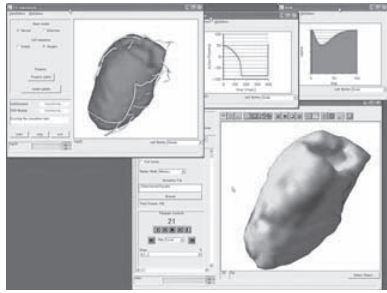


Fig. 5. A screenshot of the simulation system for wall motion of left ventricle

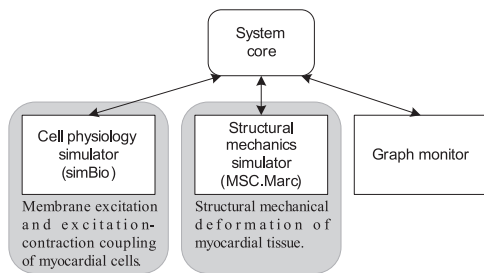


Fig. 6. A simulation system for contraction of myocardial tissue

を含んだ左心室の三次元モデルを用いる。各タイムステップにおいて、まず心筋細胞が発生する収縮力の経時変化を細胞生理学シミュレータコンポーネントによって計算する。次に、構造力学シミュレータコンポーネントによって、計算された収縮力経時変化を入力として、拍動中の左心室の構造力学的変形を計算する。このシステムでは、心室筋細胞モデルのパラメータを変化させることによって、細胞における生理学的変化が左心室全体の収縮に及ぼす影響を解析可能である。また、左心室形状モデルや細胞配列モデルを変更することにより、左心室の幾何学形状や細胞配列が拍動中の心室壁の変形に与える影響を解析し可視化できる。

〈4・5〉 心筋組織収縮シミュレーションシステム 心筋組織収縮シミュレーションシステムは、心筋細胞の膜興奮および興奮収縮連関と、心筋組織の構造力学的変形現象を連成計算することにより、心筋組織の収縮変形をシミュレートするシステムである。このシステムは、細胞生理学シミュレータコンポーネント、構造力学シミュレータコンポーネント、グラフ表示コンポーネントの3コンポーネントから構成される (Fig.6)。ここで、グラフ表示コンポーネントは数値列をグラフ表示するコンポーネントである。

このシステムでは、心筋組織の三次元モデルは六面体形状のユニットに分割され、各ユニットに一つの心筋細胞モデルが与えられる。心筋細胞の機械的収縮をユニットごとに異なる細胞生理学シミュレータコンポーネントで計算し、組織全体の変形を計算する構造力学シミュレータコンポーネントとの間で変位および収縮力に関するパラメータを双方向に交換することにより連成計算を行う。本システムで

Table 3. Measuring results of the system overhead

elements	system core [ms]	structural mechanics simulator	
		wrapper [ms]	MSC.Marc [ms]
100	28.4	0.26	983
200	52.1	0.50	1940
400	116.1	2.26	3960
800	242.8	1.82	8005

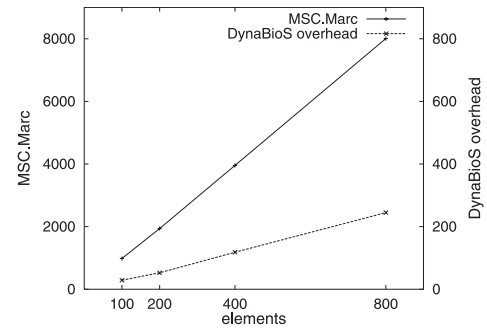


Fig. 7. Measuring results of the system overhead

は、細胞生理学シミュレータコンポーネントに与える心筋細胞モデルのパラメータ調整により、様々な生理的環境下における心筋組織の収縮変形を解析可能である。また、構造力学シミュレータコンポーネントに与える境界条件の変更により、異なる物理的環境における心筋組織の収縮変形を計算可能である。本システムを用いたシミュレーション解析について文献(12)(13)に報告されている。

このシステムは、表示用コンポーネントを除けば〈4・4〉節の左心室拍動シミュレーションシステムと同じコンポーネントから構成されるが、シナリオとモデルの違いにより、異なるシミュレーションが実現されている。左心室拍動シミュレーションシステムでは、代表細胞の生理学的動態から得られる細胞収縮力を用いて左心室全体の構造力学的変形を計算することで、大規模な三次元形状モデルに対する組織変形が計算可能である。一方、心筋組織収縮シミュレーションシステムは、全細胞ユニットの細胞生理学モデルと構造力学モデルを連成計算することにより心筋組織収縮変形の精密な計算が可能であるが計算量は大きい。

〈4・6〉 システムオーバーヘッド評価 DynaBioS プラットフォームはシステムを複数コンポーネントに分離しイベント駆動する形式のため、モノリシック型ソフトウェアに比べてシステムのオーバーヘッドが大きく、計算速度については不利である。そこで、実システムのオーバーヘッドを、〈4・5〉節の心筋組織収縮シミュレーションシステムを用いて計測した。計測実験で使用したPCは、CPUがHyper Threadingを有効にしたPentium Xeon 2.80GHz Dual構成、OSがRedHat Enterprise Linux WS4.0である。さらに、組織形状として立方体の細胞ユニット100個、200個、400個、800個を直列に並べたモデルを用い、心筋細胞モデルとして野間らによるKyoto Model⁽¹⁸⁾を使用した。なおグラフ表示コンポーネントは無効化した。システムコア

および、構造力学シミュレータコンポーネントのラッパー部分、解析計算本体の MSC.Marc 部分で、それぞれ消費された CPU 時間を測定した結果を Table 3 および Fig.7 に示す。なお、細胞生理学シミュレータコンポーネントについては、Java を用いて実装されているため、有効な CPU 時間を測定することが不可能である。

CPU 時間のうち、システムコアと、構造力学シミュレータのラッパー部分の CPU 時間が、DynaBioS システムによるオーバーヘッドにあたる。いずれの要素数においても、これらの合計は、シミュレーションの解析計算部分で要した CPU 時間に比べて、3%に満たない。さらに、要素数つまり問題規模が大きくなるに従って、DynaBioS によるオーバーヘッドはほぼ線形に増加している。これは、DynaBioS の主要な処理内容はイベントメッセージ処理であり、イベントメッセージ交換数はほぼ細胞ユニット数に比例するためと考えられる。なお、今回の計測実験で用いた形状モデルは非常に単純なものであり、構造力学計算においては問題規模と計算量とがほぼ線形になるものであったが、実際のシミュレーションでの計算量は一般的に、問題規模の大きさに対して指数的に増加する。

5. 考 察

生体機能シミュレーションでは多様な現象を扱う必要があり、多分野の研究者による共同作業が望ましい。DynaBioS プラットフォームでは、個々の現象が独立したコンポーネントに実装されるため、作業分担によるシステム構築が容易である。さらに、本プラットフォームでは、既存ソフトウェアをラッピングしシステムコンポーネントとして用いることが容易であるため、既存ソフトウェアの再利用によりコンポーネント開発に必要なコストを低く抑えることができる。本稿で例示したシステムの使用コンポーネントのうち、細胞生理学シミュレータコンポーネント、構造力学シミュレータコンポーネント、および三次元可視化コンポーネントが、既存ソフトウェアを利用して実装されたものである。特に、構造力学シミュレータコンポーネントは、ソースコードが入手できない商用ソフトウェアであるが、今回の実装では 161 ステップのラッパーソフトウェアを実装することで、大規模かつ高機能なコンポーネントが実現されている。その開発コストは独自に同様のコンポーネントを開発する場合と比べて極めて低いものとなっている。

生体機能シミュレーションでは、細胞生理学などのように、異なるシミュレーションに共通する現象があるため、コンポーネント再利用による開発効率向上に対する有効性は高い。また、本設計では解析対象に含まれる単一現象のモデル交換が、該当コンポーネントのみを変更することにより実現できるため、モデル交換に伴うコストを低く抑えることができる。さらに、本稿で報告した細胞生理学シミュレータおよび構造力学シミュレータの両コンポーネントは、対象モデルを容易に変更することができる汎用シミュレータソフトウェアをコンポーネント化したものであるため、多

くのシミュレーションで共通に利用可能であり、開発コストの低減に大きく寄与すると考えられる。

〈4.3〉節で述べた心筋興奮伝播シミュレーションシステムについて開発効率について検討する。本システムで利用される細胞生理学シミュレータコンポーネントは既存ソフトウェア simBio を用いて実装されたものであるが、このうち simBio の計算エンジン部分は約 3000 ステップ、simBio 上に実装された細胞モデル Kyoto Model は約 1250 ステップである。また、simBio をコンポーネント化するために約 120 ステップを要している。次に、電位分布シミュレータコンポーネントの数値計算部分は約 100 ステップ、コンポーネント化コードは約 50 ステップである。一方、シミュレーションシナリオは約 400 ステップ、モデルオブジェクトは約 260 ステップで実装されている。従来のモノリシック型ソフトウェアを用いた一般的な実装方法では、複合モデルを作成した上で連成計算部分を実装する必要がある。これは、上記の細胞生理学シミュレータコンポーネントの計算エンジン部分、細胞モデル部分、電位分布シミュレータコンポーネントの数値計算部分に相当する実装であり、単純に合計すると約 4350 ステップになる。一方、本プラットフォームを用いた実装では、開発利用者が記述する必要がある部分はシミュレーションシナリオとモデルオブジェクトであり計 660 ステップである。また、これにコンポーネント化に要したステップ数を加えても 830 ステップである。このことから、本プラットフォームは、開発コストの低減に有効であるといえる。

既に多数のシステムが DynaBioS プラットフォームを用いて実装され、それらを利用したシミュレーション研究が報告されている^{(10)~(15)}。そこで用いられているシステムは比較的短期間で開発されたものであり、研究者がシステム開発に費やす時間を削減することで、シミュレーションを用いた解析により多くの時間を使うことができる。これらのことから、DynaBioS プラットフォームは生体機能シミュレーション研究に有用であると考えられる。

一方、システムの動作速度について考えると、モノリシック型実装と比較して DynaBioS プラットフォームでは多少のシステムオーバーヘッドが生じる。しかし、〈4.6〉節の結果が示すとおり、実際のシミュレーションにおいてはオーバーヘッドは小さく、開発時間の短縮と比して考えると計算速度低下の影響は十分に小さいといえる。逆に、DynaBioS プラットフォームでは、各コンポーネントの別プロセスでの実行に対応しており、複数コンポーネントを異なる計算機上で実行することで負荷を分散することが可能である。

6. 結 語

本稿では、複雑系生体機能シミュレータシステムの開発効率向上を目的にソフトウェア工学手法を適用した DynaBioS プラットフォームを提案し、それを用いて開発した生体機能シミュレータシステムについて述べた。DynaBioS プラットフォームでは、複数現象の相互作用としてとらえ

られる生体機能を、現象を扱うコンポーネント間の連係動作として計算機上に再現する。既存ソフトウェアの流用やシステムの分割開発、ソフトウェア再利用が容易なシステム設計により、様々な生体機能シミュレータを簡便に構築可能であることを示した。DynaBioS プラットフォームを用いることで、複数現象を連成解析する複雑な生体機能シミュレーションを容易に実行することが可能であり、より詳細な生体機能の解析により生体の活動機序のさらなる理解を促進できると考えられる。

一方、現在の設計では、シミュレーションシナリオおよびモデルオブジェクトはプログラミング言語を用いて記述する方式となっている。この方式は、動作効率や記述内容の柔軟性という点では優れているが、その反面、多くのシステムに現れる定型的動作もユーザが記述する必要がある。また、コンポーネント間の分散並列実行に関しても、シミュレーションシナリオに明示的に記述する必要がある。そのため、シミュレーションシナリオとモデルオブジェクトの記述性向上が今後の課題である。

謝 辞

本研究は、文部科学省リーディングプロジェクト「細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト」の助成を受けて実施された。本研究にあたり、上記プロジェクト京都大学拠点メンバーの方々にご協力をいただいた。また、財団法人京都高度技術研究所の池田所長並びに神原室長にご指導をいただいた。ここに感謝の意を表す。
(平成 18 年 3 月 31 日受付, 平成 19 年 5 月 28 日再受付)

文 献

- (1) P. Hunter, P. Robbins, and D. Noble: "The IUPS human physiome project", *Eur. J. Physiol.*, Vol.445, pp.1-9 (2002-10)
- (2) "IEEE Standard for Modeling and Simulation (M&S) High Level Architecture (HLA) — Framework and Rules", IEEE Std 1516-2000, The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc. (2000-9)
- (3) 本郷利憲・廣重力 (監修): 「標準生理学」, 医学書院, 第 5 版 (2000)
- (4) M. Tokuda, K. Sekioka, T. Ueno, T. Hayashi, and F. Havlicek: "Numerical Simulator for Estimation of Mechanical Functions of Human Left Ventricle (1st Report, Discussion of a Basic System)", *Trans. Jpn. Soc. Mech. Eng.*, Vol.58-A, No.551, pp.1100-1106 (1992-7) (in Japanese)
徳田正孝・関岡清次・上野高廣・林 哲也・F. Havlicek: 「心臓左心室力学的機能評価のための数値シミュレータの構築 (第 1 報, 基本システムの検討)」, *機学論 A*, 58, 551, pp.98-104 (1992-7)
- (5) N. P. Smith, P. J. Mulquaney, M. P. Nash, C. P. Bradley, D. P. Nickerson and P. J. Hunter: "Mathematical modelling of the heart: Cell to organ", *Chaos, Sol. & Frac.*, Vol.13, No.8, pp.1613-1621 (2002)
- (6) M. Vendelin, P. H. Bovendeerd, J. Engelbrecht, and T. Arts: "Optimizing ventricular fibers: uniform strain or stress, but not atp consumption, leads to high efficiency", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol.283, No.3, pp.1072-1081 (2002-9)
- (7) H. Watanabe, S. Sugiura, and T. Hisada: "Finite element analysis on the relationship between left ventricular pump function and fiber structure within the wall", *JSME Int. J. Ser. C*, Vol.46, No.4, pp.1330-1339 (2003)
- (8) K. Takahashi, N. Ishikawa, Y. Sadamoto, H. Sasamoto, S. Ohta, A. Shiozawa, F. Miyoshi, Y. Naito, Y. Nakayama, and M. Tomita: "E-CELL2: Multi-platform E-CELL simulation system", *Bioinformatics*, Vol.19, No.13, pp.1727-1729 (2003-9)
- (9) A. Garny, P. Kohl, and D. Noble: "Cellular open resource (COR): a public cellml based environment for modelling biological function", *Int. J. Bif. Chaos*, Vol.13, No.12, pp.3579-3590 (2003-10)
- (10) A. Amano, K. Kanda, T. Shibayama, Y. Kamei, and T. Matsuda: "Model generation interface for simulation of left ventricular motion", *Trans. IEICE*, Vol.J88-D-II, No.5, pp.943-953 (2005-5) (in Japanese)
天野 晃・神田健一・柴山 司・瓶井 悠・松田哲也: 「左心室拍動シミュレーションのためのシミュレーションモデル生成インタフェース」, *信学論*, J88-D-II, 5, pp.943-953 (2005-5)
- (11) A. Amano, T. Nishi, J. Lu, N. Schneider, T. Matsuda, H. Kotera, and A. Noma: "Strong coupling system for the LV motion simulation in a distributed simulation environment", *Proc. 27th Ann. Int. Conf. IEEE/EMBS*, pp.5511-5514 (2005-9)
- (12) J. Lu, T. Nishi, T. Ashihara, N. Schneider, A. Amano, T. Matsuda, and H. Kotera: "The Influence of Activation Time on the Contraction Force of Myocardial Tissue: a Simulation Study", *Trans. Jpn. Soc. Med. Bio. Eng.*, Vol.44, No.1, pp. 170-176 (2006-3) (in Japanese)
陸建銀・西 俊文・芦原貴司・ナタリー シュナイダー・天野 晃・松田哲也・小寺秀俊: 「心室筋興奮到達時間の組織収縮力への影響: シミュレーションによる解析」, *生体医工学*, 44, 1, pp.170-176 (2006-3)
- (13) Y. Takada, J. Lu, T. Shimayoshi, S. Ishikawa, A. Amano, H. Kotera, and T. Matsuda: "Stress distribution in a cylinder and a measurement based left ventricular shape model", *Trans. Jpn. Soc. Med. Bio. Eng.*, Vol.44, No.4, pp.613-620 (2006-12) (in Japanese)
高田康弘・陸建銀・嶋吉隆夫・石川覚志・天野 晃・小寺秀俊・松田哲也: 「実心臓に基づく形状及び円筒形状を用いた左心室拍動シミュレーションにおける収縮末期応力分布の比較」, *生体医工学*, 44, 4, pp.613-620 (2006-12)
- (14) Y. Nobuaki, T. Nishi, A. Amano, Y. Abe, and T. Matsuda: "Integrated multi-domain simulation system for cardiovascular dynamics simulation", *Trans. Jpn. Soc. Med. Bio. Eng.*, Vol.44, No.1, pp.163-169 (2006-3) (in Japanese)
信秋 裕・西 俊文・天野 晃・阿部泰之・松田哲也: 「循環動態シミュレーションのための統合マルチドメインシミュレーションシステム」, *生体医工学*, 44, 1, pp.163-169 (2006-3)
- (15) 堀 謙太・陸建銀・嶋吉隆夫・西 俊文・芦原貴司・寺島啓介・天野 晃・松田哲也: 「DynaBioS アーキテクチャに基づく分散型生体機能シミュレータの開発」, 第 49 回システム制御情報学会研究発表講演会講演論文集, pp.237-238 (2005-5)
- (16) N. Sarai, S. Matsuoka, and A. Noma: "simBio: A java package for the development of detailed cell models", *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, Vol.90, No.1-3, pp.360-377 (2006)
- (17) T. Shimayoshi, K. Hori, J. Y. Lu, A. Amano, and T. Matsuda: "A software environment for simulators suitable for complex biological analysis", *Proc. 26th Ann. Int. Conf. IEEE/EMBS*, pp.3047-3050 (2004-9)
- (18) S. Matsuoka, N. Sarai, K. S., K. Ono, and A. Noma: "Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study", *Jpn. J. Physiol.*, Vol.53, No.2, pp.105-123 (2003-4)

嶋 吉 隆 夫 (正員) 1997年京都大学工学部情報工学科卒業。1999年同大大学院修士修了。同年三菱電機(株)入社。ネットワークソフトウェアシステムの研究開発に従事。2003年(財)京都高度技術研究所研究員。生体シミュレーションのためのソフトウェアシステムの研究に従事。IEEE EMBS, 情報処理学会各会員。



堀 謙 太 (非会員) 1995年大阪大学工学部機械工学科卒業。2000年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科博士修了。同年京都大学医学部附属病院リサーチアソシエイト。2003年同大学院情報学研究科研究員。2005年群馬県立県民健康科学大学診療放射線学部講師。遠隔医療支援等の研究に従事。日本VR学会, 日本VR医学会各会員。工学博士。



松 田 哲 也 (非会員) 1981年京都大学医学部卒業。1988年同大学院博士修了。医学博士。同大学医学部附属病院助手。1997年同助教授。2000年同大学院情報学研究科教授。心臓の収縮モデル, 循環器領域のMRI撮像法・画像処理に関する研究に従事。ISMRM, SCMR, IEEE EMBS, 日本内科学会, 日本循環器学会, 生体医工学会, 日本磁気共鳴医学会各会員。



陸 建 銀 (非会員) 2002年京都工芸繊維大学博士修了。同年オムロン(株)センシング研究所, 顔認識などの研究開発に従事。2004年京大学生体・細胞シミュレーションプロジェクト研究員, 生体シミュレーション, 特に心筋細胞・心臓の収縮シミュレーションの研究に従事。IEEE EMBS, 電子情報通信学会会員。



野 間 昭 典 (非会員) 1969年広島大学医学部卒業。1977年広島大学大学院医学研究科博士修了。医学博士。同年ドイツ・ザール大学医学部訪問研究員。1979年岡崎国立共同研究機構生理学研究所助教授。1985年九州大学医学部教授。1993年京都大学医学部教授。心筋の生理学等に関する研究に従事。日本生理学会, 心電図学会, 循環器学会各会員。



天 野 晃 (非会員) 1988年京都大学工学部電気工学科卒業。1990年同大学院修士修了。1993年同大学院博士学修退学。同年工学部助手。1995年広島市立大学助教授。2002年京都大学大学院情報学研究科助教授。生体シミュレーション, コンピュータビジョン等の研究に従事。IEEE EMBS, CS, 電子情報通信学会, 人工知能学会, 生体医工学会各会員。

