

医療における解析・予測ツールとしての細胞・生体 シミュレーション

Biomedical Simulation as an Analysis Tool in Medical Area

天野 晃, 松田 哲也

Akira AMANO, Tetsuya Matsuda

京都大学情報学研究科

Graduate School of Informatics, Kyoto University

概要

近年, ライフサイエンス分野における急速な研究の進展により, 生体における分子レベルの機構が急速に解明されるようになり, これらの知見を統合することにより, 薬物に対する応答などを予測可能な, 生体の詳細な原理モデルの実現が期待されるようになってきている. 本稿では, 詳細な定量的モデルが実現されつつある心筋細胞及び心臓・血管系のモデルを取り上げ, モデルの現状について紹介し, 医療においてどのような利用が期待されているかを紹介する. また, 生体シミュレーションモデルに特有の複雑さに対処し, 効率的なシミュレーションを実現するためのソフトウェア環境について紹介する.

Abstract

From the recent advances in the life science field, many biological mechanisms are being analyzed. By integrating these knowledge, biological simulation models are expected to become an important tool for the biological system analysis. In this paper, the current status of biological simulation models especially of the cardiac models are surveyed together with some simulation software environments to simulate these models.

キーワード: 生体機能シミュレーション, 心筋細胞モデル, 心拍動, 薬物作用

Keywords: Biomedical Simulation, cardiac cell model, heart motion, drug effect

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、生体における特定の現象や微細な構造物の仕組み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。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。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り、Physiome[1] プロジェクトや文部科学省の細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト [2] はこのような目的で始まったものであり、現在計画が始まった地球シミュレータの後継機を実現する次世代スーパーコンピュータプロジェクトにおいても、重要なアプリケーション領域の一つに挙げられている。

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。

生体に関するシミュレーションモデルは、生体機能を理解し、生体機能に障害がある病態を改善するために加える治療の方針や効果を評価するために用いることが究極の目的であるといえる。生体の機能の一つとして、正常の状態におけるシステムとしての効率の高さがあげられる。システム同定モデルは、このようなシステムの効率の高さの解析には極めて有効である。一方、生体のもう特徴の一つとして、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。このような冗長経路や制御システムは、正常な状態では生体機能を維持するために有効であるが、制御範囲を超えた病態においては、状態を悪化させる方向に機能することも多い。第一原理モデルを用いた生体シミュレーションは、このような生体機能の解明と制御を目的とした機能解析が対象になっていると考えることができる。

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、生体機能のシミュレーションモデルの現状と検討されている医療への応用可能性について解説する。

2 細胞の代謝シミュレーション

生体機能のシミュレータとしては、細胞の代謝経路やシグナル伝達経路をシミュレートする、細胞の遺伝子発現シミュレータの研究が比較的先行している。細胞は、核の中にある遺伝子の塩基配列情報に従い様々なタンパク分子を合成する(遺伝子発現)。遺伝子発現は、細胞内の各種分子、あるいは細胞外の物質により促進あるいは抑制され(細胞シグナル伝達)、このような仕組みにより、細胞は外的な環境の変化に対し、自身の状態を変化させている。しかしながら、ヒトの場合、遺伝子の配列情報は完全に解明されているが、各遺伝子がコードする殆どのタンパク質の機能は未解明であり、また、各遺伝子発現に関するシグナル伝達の分子メカニズムは、未解明の部分が多い。このため、遺伝子発現の仕組みを解明するツールとして、バイオインフォマティクス技術が大いに利用されてきた。

遺伝子発現シミュレータは、それぞれの遺伝子が発現する条件を定量的に推測するツールとして利用されており、特に富田らの E-Cell[3] が先行している。E-Cell では、比較的遺伝子の数が少ない酵母細胞で、生存に必要な不可欠な遺伝子に絞って、その発現をシミュレーションすることに成功している。最近では、細胞内に存在する多数の物質の正確な定量は困難であることから、定性的なシミュレーションモデルと定量的なシミュレーションモデルを組み合わせで計算を行う機構を採り入れている。また、北野共生システムプロジェクト(ERATO)では、定量的モデルを解析するシミュレータとして Systems Biology Workbench(SBW)を開発している[4]。また、よりシンプルなモデル記述形式により遺伝子発現の解析を行うシステムとして GenomicObject Net[5]が挙げられる。このシステムでは、シミュレーションモデルとして、記述が容易なペトリネットを拡張したモデルを利用しており、生命科学者にも利用しやすいことを特徴としている。

3 細胞の電気生理学シミュレーション

細胞機能あるいはその調節に関しては、遺伝子発現を伴う比較的ゆっくりと進行するものと、短時間の間に完結し、特にタンパク分子の新生や破壊を考慮しなくて良いものとの分類して考えると都合が良い。心臓を構成する心筋細胞においても、これら2種類の現象が進行している。比較的ゆっくりと進行する現象としては、心不全等の病気において、長期的に細胞の形態や生理学的な特性が変化し、組織の形態が変化する現象が挙げられる。これらの現象については、現在急速に現象の解明は進んでおり、病態においてどのような状態の変化が生じているかはデータが蓄積されつつある。しかしながら、これらの変化が生じる機序に関しては未解明の部分が多く、定量的なシミュレーションモデルの実現には至っていない。一方、短時間の現象としては、心筋細胞の電気生理学現象がある。細胞の電気生理学の分野では、定量的な測定結果が比較的豊富で、細胞内小器官や細胞膜上の機能要素の定量的モデルが従来から研究されている。

心筋細胞は主に、細胞膜に存在するイオンチャネル、トランスポーター等のイオンの流入流出を制御する機構、細胞内に存在するミトコンドリア、筋小胞体等のATP産生、イオン濃度制御に関わる機構及び細胞の機械的収縮力発生機構であるクロスブリッジ機構から構成される。1980年代以降、細胞膜上の単一チャネル計測法の発展等により、様々なイオンチャネル、トランスポーターの電気生理学特性がかなり精密にモデル化されるようになった。これらの知識は、個別に研究が進められた結果であるが、これらの知識を集約することで細胞全体としての挙動を再現する研究が始められるようになり、心筋細胞に関するシミュレーションモデルが提案されるようになってきている。これらの研究では、細胞膜上のタンパク質や細胞内小器官の数などは変化しない定常状態の細胞を想定しており、長期的な細胞状態の変化については、まだ定量的なモデルは提案されていない。このようなモデルは、細胞単体の挙動再現のみならず、これらを組み合わせた心臓臓器の機能を再現することを目標としている。

現在提案されている心筋細胞モデルでは、受動的イオン流路であるイオンチャネルとして、Naチャネル、L型Caチャネル、T型Caチャネル、2種類の遅延整流性Kチャネル、内向き整流Kチャネル、一過性外向き電流、能動的イオン交換機転として、Na/Kポンプ、Na/Ca交換機転等がモデル化されている。また、細胞内カルシウムバッファとしてカルモジュリン、筋小胞体、筋小胞体上のCaポンプ、Ca放出チャネル等がモデル化されている。

心筋細胞の活動にはエネルギー源である ATP が必要であり，ATP 産生機構としてミトコンドリアのモデルも含まれているものがある．さらに，機械的な収縮力を発生する収縮機構として，トロポニンモデル，クロスブリッジモデル等がモデル化されている．また，最近では，神経伝達物質等の収縮性を制御するシグナル伝達機構のモデル化も進んでいる．

現在の心筋細胞モデルは，主にモルモット，ラット等の小型哺乳類を対象として構築されており，提案されているモデルとしては，Rudy らのいわゆる Luo-Rudy モデル [6]，Noble らのモデル [7]，野間らのモデル (KYOTO モデル) [8] 等が挙げられる (図 1)．また，最近ではヒト心臓に関するデータが増えてきており，これらの基礎データを用いてヒト心筋細胞モデルが提案されるようになってきている．モデルとしては，Priebe らのモデル [9] (PB モデル)，Ten Tusscher らのモデル [10] 等が挙げられる．これらのモデルは，必ずしも上記の全ての要素を含んでいるわけではなく，例えばミトコンドリアの詳細なモデルや収縮機構のモデルは KYOTO モデルにしか含まれていない．また，ヒト心筋細胞モデルは，実験データに限られているため，総じてモルモットやラットのモデルに比べ精度は低い．

これらのモデルでは，細胞の興奮性はかなり正確に再現が可能であり，イオンチャネル等に直接影響を与える薬物の影響等の解析にもかなり有効なツールとなっている (図 2)．ある薬物がチャネルに与える影響は，実際の生理実験等により確認する必要があるが，細胞全体の示す反応が単一チャネルの影響と整合するか等，個々の実験結果が全体の実験結果と整合するかどうかを確認する手段としてシミュレーションモデルは有効であると考えられるようになってきている．当初シミュレーションモデルは，実験事実以上の結果は与えないという意味で有効性はない，あるいはモデルに対する理解の低さからなんでも出来るという万能性を期待するという両極端な意見が強かったが，現在は現実的に可能なことが徐々に明らかになりつつあるという段階であるといえる．

一方，これらのモデルでは，長期的な細胞状態の変性は扱うことができない．これは，特に臨床において病態の解明や改善という観点から極めて強い要求があるが，現在のシミュレーションモデルでは，経時的な変化を定量的に再現することは困難であり，ある病態の再現等が現実的に可能な範囲である．経時的な変化は，現実的な要求の強さから，今後のシミュレーションモデルの研究にとって大きな方向の一つになると考えられる．

このようなシミュレータ開発のためのプラットフォームとしては，オクスフォード大学の Noble らのグループが開発した Cellular OpenResource (COR) [11] というシミュレータがある．また，NRCAM では，グラフィカルな細胞機能のモデリングインタフェースを持つ

Virtual Cell と呼ばれるシミュレータ [12] を実現している。カリフォルニア工科大の Bower らは、神経細胞に特化したシミュレータとして GENESIS システム [13] を実現している。また、アムステルダム大の Roel らは Silicon Cell [14] と呼ばれるシミュレータを実現している。また、まだ完成度は低い OpenSource プロジェクトとして Cell Electrophysiology Simulation Environment (CESE) [15] 等も挙げられる。我々のグループでは、汎用性のある電気生理学モデルの記述を目指し、simBio[16] という細胞シミュレーションプラットフォームを実現している。このシステムでは、生理学者に最小のコストで生理学モデルを構築してもらうことを目的に、オブジェクト指向モデルに基づいた細胞モデルの記述法を採用している。

4 組織・臓器のシミュレーション

近年、細胞等の定量的なモデルに基づいて組織や臓器の挙動をシミュレートする研究が進められており、特に心臓に関しては、心筋細胞の電気生理学モデルに基づいて臓器全体の挙動をシミュレートする研究が進んでいる。心臓は、心房、心室などの構造、心臓に酸素と栄養を供給する冠状動脈、右心房付近に存在し周期的な電気パルスを発生するペースメーカー細胞から構成される洞房結節、心筋細胞に収縮開始刺激を伝える刺激伝導系などで構成される。また、心房と心室の心筋細胞は、発生する活動電位波形がやや異なり、さらに、心室内壁部と外壁部の心室筋細胞の性質もやや異なることが知られている。心筋細胞は、部位によりその方向が異なることが知られており、これを細胞配列と呼ぶ。心筋組織はシート状の構造を持つことが知られており、シートとシートの間は結合組織により緩く結合されている。このため、心筋組織の電気伝導特性と力学的特性は異方性を有し、更に強い非線形特性を持つことが知られている。

一方心臓全体の電氣的活動は、古くから心電図という形で計測されており、正常な電氣的刺激の伝導過程として、洞房結節において生じる電氣的パルスが心房に伝播し、房室結節において遅延したのちヒス束を経て心室に伝播する過程も詳しくわかっている。また、左脚ブロックや致死性の不整脈に関する計測データも豊富である。しかしながら、直接的に電氣的興奮を計測する手段は未だに限られている状況である。心臓全体の運動は、磁氣的な標識を用いて組織の運動を画像化する MRI tagging 手法 [17] などで計測可能であり、左心室は心軸を回転中心とする回転運動を起こしていることが知られている。心尖部におけ

る回転方向と心臓の上部に相当する心基部における回転方向は逆であり、全体として雑巾を絞るような運動になっていることが確認されている。心臓のシミュレーションにおいては、このような現象を再現する様々な構造や特性を実現することが課題となっている。

心臓の電氣的刺激の伝播である興奮伝播現象のシミュレーションは比較的古くから行われている。心筋細胞モデルにより、電気生理学的特性がかなり正確に再現されるようになったことから、細胞モデルを多数配置することで、正常あるいは不整脈等の異常な興奮伝播の再現を試みる研究が進められた。興奮伝播現象の計算は、初期の1次元的な電気現象の計算モデルであるケーブルモデルから出発し、細胞外液の電位勾配を考慮しないモノドメインモデル、細胞外液の電位勾配も計算するバイドメインモデルへと発展し、ほぼ標準的なモデルは確立したと考える良い状態である [18]。バイドメインモデルは、細胞からの流出・流入電流が存在する状態における電位分布を計算するため計算量が膨大になり、現在は実心臓に基づいた大規模な形状モデルを用いて、有限要素法の高速計算を行うことで、様々な条件下、あるいは除細動装置等が存在する場合における興奮伝播現象を計算し、除細動装置の最適設計等に応用されている。

心臓の興奮伝播現象の計算においては、心臓は変形しない固定形状を用いることが多いが、心臓の力学的変形は非線形性が強く、さらに細胞の発生張力を正確に再現する細胞モデルに限られていることから、現在でも正確な運動の再現を目指して研究が進められている状況にある。オークランド大の Hunter らは、多くの構成要素とその複雑な配置に基づき心臓全体の拍動をシミュレートしている [19]。用いられているモデルは、形状、細胞配列、力学的特性、電気伝導現象など多くのモデルを統合したものになっているが、計算量の問題から近似が多いという問題がある。また、国内では、東京大学の久田らにより、心筋組織の粘弾性特性を考慮した心臓拍動シミュレーションが研究されている [20]。Bovendeerd らは、回転楕円状の左心室モデルにおいて、心筋梗塞による虚血部分をモデル化しシミュレーションにより左心室のポンプ機能を評価することで、虚血領域と循環動態や局所壁運動との関連を評価している [21]。Vendelin らは、回転楕円状左心室モデルにおいて、比較的簡易な ATP 生産・消費モデルを持つ心筋細胞モデルを用いて心拍動をシミュレーションし、心筋細胞方向の分布が、仮説とされている応力分布の均等化をもたらしてはならず、ATP 消費分布を均等化している可能性を指摘している [22]。

これらのモデルは、一定の近似の元で臓器全体の動きの再現を試みているが、例えば、局所的な心筋細胞の短縮率が 15~20%であるのに対し、左心室の正常な駆出率(拡張時の内腔

体積に対する収縮時に拍出される血液の割合) が 60%~70%を実現するために、シミュレーションモデルではかなり大きな細胞短縮率を用いているものが多い。このようなモデルは、実際には非生理的な部分を含んでいるため、シミュレーション結果には多くの近似や仮定が含まれていることを認識しておくことが重要である。

我々のグループでは、これらの近似を用いて臓器全体の挙動を評価する手前の段階として、心筋組織レベルの挙動を、可能な限り正確なモデルに基づいて評価するシミュレーションも行っている。陸らの研究では、心臓が血液を拍出するまでの等容性の収縮期間を想定し、等尺状態における心筋組織において、電気的な興奮の伝導速度と組織が発生する収縮力の関係について、可能な限り正確な心筋張力発生機構に基づいた解析を行っている [23]。

臓器全体のシミュレーションは、現在のところ未解明な要素が多く、高精度な再現は実現されていないが、細胞や細胞内の活動と臓器としての機能には一定の関連が存在する状況までは再現できていると考えられる。このため、数値そのものを信頼するのではなく、評価しようとしている薬物の影響や電気的現象等の外乱に対して、心機能がどの程度変化するかという相対的な評価に限定して実際の利用場面を探っていく必要があると思われる。

5 まとめ

個々の現象や機構の解析に重点が置かれていた従来の生命科学研究に対し、これらの要素の協調により実現されている生命活動を統合的に理解することが重要視されるようになってきており、このための強力なツールとして、細胞や生体機能のシミュレーションが重要視されてきている。極めて複雑な機構から構成され、常に全体として一貫した機能を実現している生体に対して、研究されている定量モデルは部分的な構造を再現しているに過ぎないため、常に応用範囲に制限があるが、その範囲内に限定しても、ミクロの現象や薬物作用などがマクロな現象に与える影響を定量的に確認する手段として非常に有効であると考えられる。現在はまだ生命科学知識の集約としてのシミュレーションモデル構築は、研究がはじめられた段階にあるといえるが、今後は大きな研究の流れになっていくものと考えられる。

[1] Peter Hunter, Peter Robbins, Denis Noble: "The IUPS human physiome project," Eur J Physiol, 445:1-9, 2002.

- [2] 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」
<http://www.lp-biosimulation.com/>
- [3] Masaru Tomita et al: “E-CELL: Software environment for whole cell simulation,”
Bioinformatics, 15, 1, 72-84, 1999.
- [4] H. Kitano et al: “The ERATO Systems Biology Workbench: Architectural Evolution,”
 ICSB2001, Caltech, 4-7, 2001.
- [5] H. Matsuno, A. Doi, M. Nagasaki, S. Miyano: “Hybrid Petri Net representation of
 gene regulatory network.” *Proc. Pacific Symposium on Biocomputing*, pp.338-349, 2000.
- [6] C. Luo, Y. Rudy, A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular Action Potential. I.
 Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes, *Circ Res*, 1994;74:1071-1096
- [7] D. Noble, A. Varghese, P. Kohl, P. Noble, Improved guinea-pig ventricular cell model
 incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension-dependent processes,
Can J Cardiol , 14, 123-134, 1998.
- [8] N. Sarai, S. Matsuoka, S. Kuratomi, K. Ono, and A. Noma, “Role of individual ionic
 current systems in the SA node hypothesized by a model study,” *Jpn J Physiol*, 2003.
- [9] L. Priebe, D. J. Beuckelmann, Simulation Study of Cellular Electric Properties in
 Heart Failure, 1998, *Circulation Research*, 82, 1206-1223.
- [10] K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, A. V. Panfilov, A model for human
 ventricular tissue, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1573-H1589, 2004.
- [11] A. Garny, P. Kohl, D. Noble: “Cellular Open Resource (COR): a public CellML
 based environment for modelling biological function,” *Int J Bif Chaos* 13/12: 3579-3590
 (2003).
- [12] L. M. Loew, and J. C. Schaff: “The Virtual Cell: a software environment for compu-
 tational cell biology,” *Trends Biotechnol*, vol. 19, no. 10, pp. 401-406, 2001.
- [13] P. Adorjan, G. Barna, P. Erdi, T. Grobler, A. Kepecs. M. Lengyel, F. Ventriglia:
 “Multicompartmental modeling of hippocampal pyramidal cells and interneurons with
 the GENESIS software tool,” *Neurobiology*, 4: 247-249, 1996.
- [14] “The Silicon Cell website” <http://www.bio.vu.nl/hwconf/Silicon/>
- [15] “Cell Electrophysiology Simulation Environment (CESE) website” <http://cese.sourceforge.net/>
- [16] N. Sarai, A. Amano, S. Matsuoka, T. Matsuda, A. Noma, “Development of the

Cardiac Cell Model by Applying Object-Oriented Methods,” IEEE EMBC, 2003.

[17] L. Axel, L. Dougherty: “MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization,” Radiology, Vol 171, 841-845, 1989.

[18] 岡本良夫他, 心臓のフィジオーム, 森北出版, 2003.

[19] N. Smith, P. J. Mulquiney, M. P. Nash, C. P. Bradley, D. Nickerson, P. J. Hunter: “Mathematical modelling of the heart: Cell to organ,” Chaos Solitons Fractals, 12, 2002.

[20] H. Watanabe, T. Hisada, S. Sugiura, J. Okada, H. Fukunari: “Computer Simulation of Blood Flow, Left Ventricular Wall and Their Interrelationship by Fluid-Structure Interaction Finite Element Method,” JSME International Journal, Series C, Vol. 45, No.4, pp.1003-1012, 2002.

[21] P.H.M. BOVENDEERD, T. ARTS, T. DELHAAS, J.M. HUYGHE, D.H. VAN CAMPEN, R.S. RENEMAN, “Regional wall mechanics in the ischemic left ventricle: numerical modeling and dog experiments,” Am. J. Phys., H398-H410, 1996.

[22] M. Vendelin, P. H. M. Bovendeerd, J. Engelbrecht, T. Arts, Optimizing ventricular fibers: uniform strain or stress, but not ATP consumption, leads to high efficiency, Am J Physiol Heart Circ Physiol 283: H1072.H1081, 2002.

[23] 陸建銀、西俊文、芦原貴司、シュナイダーナタリー、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): 170-176, 2006.

図 1 Kyoto モデルの構成

図 2 Kyoto モデルにおける正常および心不全心筋細胞の細胞長, 活動電位, Ca 濃度

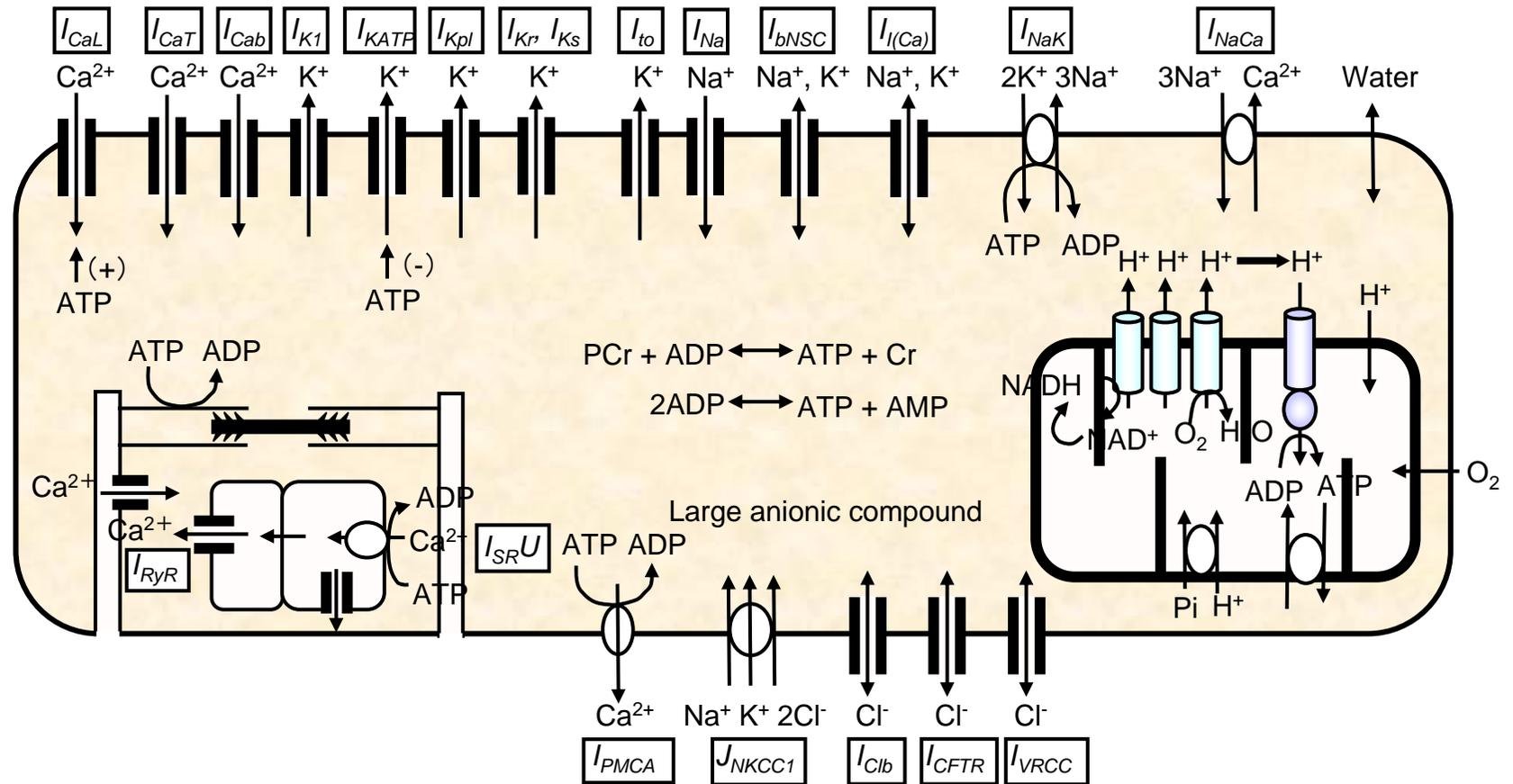


Fig.1 Kyotoモデルの構成

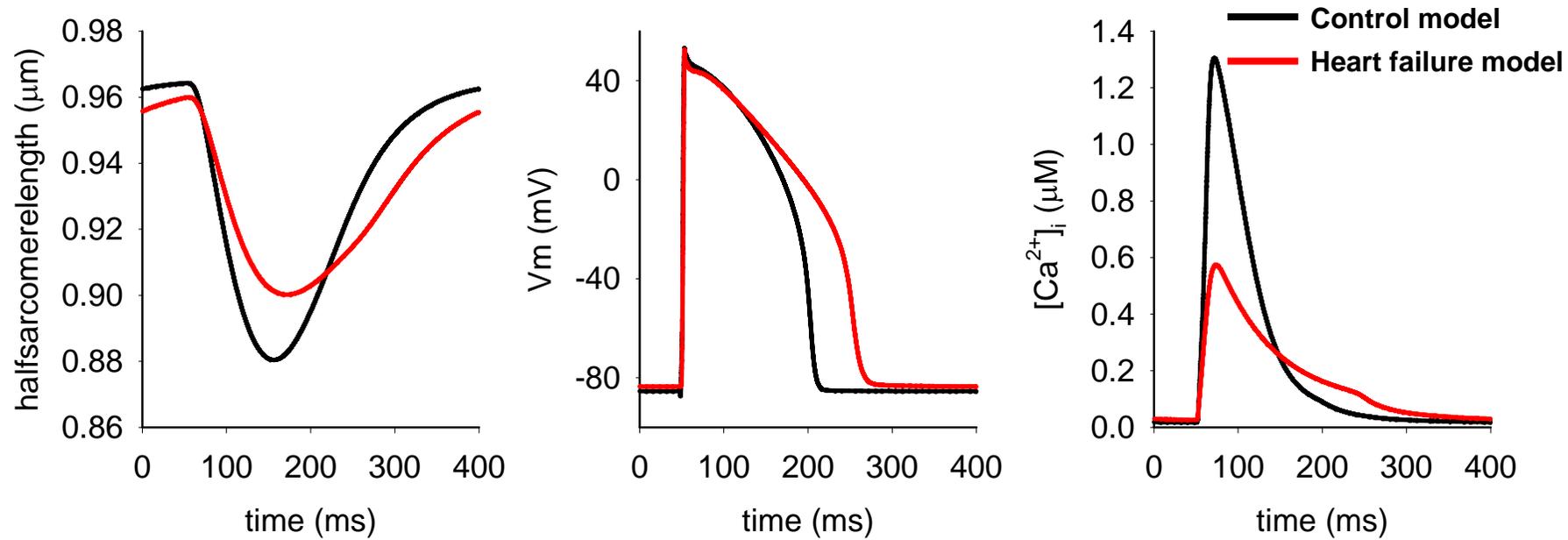


Fig.2 Kyotoモデルにおける正常および心不全心筋細胞の細胞長, 活動電位, Ca濃度