

超並列計算によるマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション

久田俊明

東京大学大学院新領域創成科学研究科

1. はじめに

本研究は、生命活動の中心をなす臓器である心臓について、細胞内のタンパク分子レベルの挙動から巨視的なポンプとしての血液拍出に至るマルチスケール・マルチフィジックス現象を可能な限り忠実に計算機上に再現し、「フィジオーム」の概念を現実のものとしようとするものである。これにより、近年の分子生物学の進歩によって次々と明らかにされる膨大な情報の意味を明らかにし、医療や創薬に役立てることが出来ると考えられる。

本研究は次のようなアプローチをとることを特徴とする。

(1) 細胞膜のイオンチャンネル、ポンプ、トランスポーターなどの作用に基づく細胞内イオン環境のダイナミクスを記述する電気生理学モデルやイオンによって制御される細胞内収縮タンパクであるアクチン・ミオシン間のクロスブリッジ運動を記述する興奮収縮連関モデルから出発し、組織、臓器を経て最終的な血液拍出に至る心臓機能の全過程を各レベルにおける要素間の相互作用を含めて合理的に数理化しシミュレートする。

(2) 大規模な電気・化学・力学現象のマルチフィジックス問題を流体構造連成解析などの有限要素法をベースとする最先端の計算科学手法により正面からシミュレートする。これによって根拠のない省略や仮定を排除し生命科学からの疑問に厳密に解答を与えるモデルを目指す。

(3) 形ある細胞モデル（有限要素法により内部構造を再現した3次元数値細胞）を世界に先駆けて開発し、これを經由してマイクロ現象とマクロ現象をシームレスにつなぐマルチスケールシミュレーションを達成する。

先ず上記(1)、(2)に対して、ヒト心臓を心筋組織片レベルの構成則（応力・歪関係式）をベースに有限要素法によってモデル化した。以下ではこれを「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」と呼ぶ。当シミュレータは、CTから得られた断層データを3次元構成した全心臓(whole heart)モデルを使い、三つの物理現象を連成させて模擬できるようになっている。

- (a) 細胞電気生理学に基づく細胞の興奮とその伝播
- (b) 心筋の興奮による心臓の力学的収縮運動
- (c) 内腔血液の流動と拍出

まず(a)においては、細胞電気生理モデルとして国際的に広く受け入れられている Luo-Rudy model 並びに Noble model を選択できるようになっている。また細胞相互の接続については、細胞内同士のみが接続される mono-domain model 並びに細胞外の接続も加えた bi-domain model の選択が可能であり、興奮伝播が精度良く模擬できる格子間隔が約 0.4mm のボクセル有限要素を用いる。細胞間の伝導率テンソルや刺激伝導系は解剖学的知見に基づき空間的に分布させる。各臓器や組織のセグメンテーションを行い、夫々の伝導率を与えた胸郭モデルも別途準備して、これに心臓ボクセル有限要素モデルを埋め込むことにより、心電図を再現できた。

(b)においては(a)の計算結果である各細胞内のカルシウムイオン濃度を興奮収縮連関モデルに与え、アクチン・ミオシン間のクロスブリッジ生成を記述する時間発展方程式を解き収縮力を評価する。興奮収縮連関モデルはNegroniにより提唱された4状態モデルを用いて、更にクロスブリッジ生成における協調性の効果を導入した独自のモデルを用いている。収縮力は心筋を離散化した各有限要素に与え、心室・心房の収縮運動を実現している。心筋の受動的構成式には線維方向と約4細胞毎に存在するcleavage planeを考慮した直交異方超弾性構成則を用いている。有限要素には5/4cテトラ要素を、粘性は歪速度比例型を用いる。

(c)については、心臓壁すなわち構造の非線形運動方程式と、血液すなわち流体のNavier-Stokes(NS)方程式を強連成させた一体型の解法を用いる。ただし血液領域境界は心臓壁の運動に伴って移動・変形するためNS方程式はALE(Arbitrary Lagrangian-Eulerian)表記し、流体5/4cテトラ要素の節点座標は別途擬似弾性体の方程式を解くことにより制御する。流体解析にはSUPG安定化手法等を用いる。強連成解法をとることで安定性と収束性が確保される。心臓の前後には体循環や肺静脈などを模擬する回路モデルを接続し連成させる。なお有限要素解析で重要となる連立1次方程式のソルバとしては、電気現象解析用には並列マルチグリッドソルバの開発、力学現象解析用には並列ILU前処理付き反復ソルバを開発した。以上の「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」の拍動シミュレーション結果は生理学的見地から定性的にも定量的にも妥当であり正常心を再現できていることを検証した。またイヌ心臓も別途モデル化し、電氣的、力学的な諸量を比較した。

次に(3)に対しては次のような過程を経て「マルチスケール心臓シミュレータ」の開発を行った。まず細胞の微細構造情報を得るため、原子間力顕微鏡と共焦点顕微鏡の両者による同時観察および画像重ね合わせを行うことによって細胞の主要な要素の3次元構造をサブミクロンの解像度で再構成した。そして、これに基づいて数値細胞モデルを開発した。即ち、主要なコンポーネントである細胞骨格、細胞膜、細胞質、筋原線維、筋小胞体、Z帯などの機構や相互作用を整理し、それぞれ適切な有限要素を用いてモデル化した。これにより細胞内の筋小胞体からのカルシウムイオンの放出・拡散に伴う筋原線維収縮を駆動力とする細胞収縮が3次元的效果を合理的に含んだ形で実現できた。また、生きたままの細胞を観察できるという当チームの実験手法の利点を活かし、数値細胞モデルの妥当性を検証した。このような数値心筋細胞の開発の試みは過去に前例がないが、既に米国生理学会誌に掲載されるに至っている。一方、心筋において細胞は局所的に見れば凡そ規則的に配置していることから、均質化法と呼ばれるマルチスケール解析手法の適用が原理的には可能である。すなわち、一つの有限要素内ではある定義された複数の細胞の組み合わせ(マイクロユニット)が無数に周期的に配置していると仮定し、その有限要素の力学的特性を数理的に導くことが出来る。しかしこの手法は非線形問題においては実行不可能な程に膨大な計算量となるため、現実にはほとんど用いられて来なかった。そこで当研究チームでは種々の数理的検討を重ねた結果、精度を確保しつつ大幅に計算量を削減できる手法を考案した。

今年度筆者らのチームでは、非線形均質化法に基づくマルチスケールシミュレーションを大規模並列計算機上で効率的に実行するための戦略と具体的なアルゴリズム、並びにこれをT2K(東京大学)6144コアを用いて実行した場合の結果とその分析を纏め、SC10のTechnical Paperとして発表したの、以下ではそれを引用することにより報告としたい。なお、引用に当たってはIEEE Intellectual Property Rights Officeの許諾を得ている。