

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

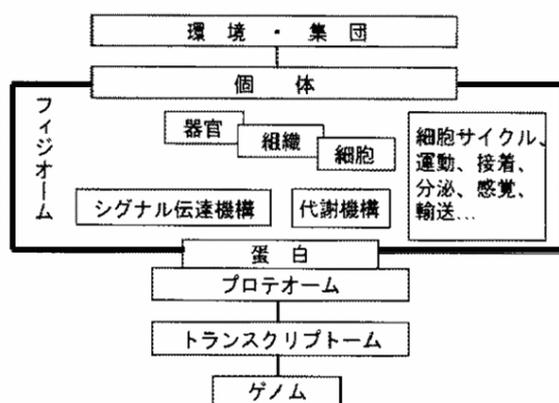
久田 俊明

東京大学新領域創成科学研究科

1. はじめに

「ヒトゲノムプロジェクト」の完成をうけて生命科学の焦点は遺伝情報の解明からタンパク質および高次の生命単位の機能の解明へと移行しつつある。いわゆる「フィジオーム」とは、同時期に重要性が認識されたトランスクリプトーム、プロテオームなどの学問領域とならんでポストゲノムの医学・生物学の研究の中心的課題のひとつであると言われており、タンパク質から細胞内小器官、細胞、組織を経て臓器、そして個体までの各階層に属する膨大な数の機能モジュール間の相互作用として表現される複雑な生命現象を計算機シミュレーション(*in silico* 実験)によってモデル論的に再構成しようとする研究領域である(第1図)。そしてシミュレーションによって導かれた知見を *in vivo*, *in vitro* のいわゆる“wet”な実験によって検証するとともに、モデル、実験科学双方の欠落箇所を明らかにして補完し新たな発見に繋げる、というループの繰り返しにより全く新しい生命研究の領域が創成されると考えられている。

このような学術的背景に鑑み、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。

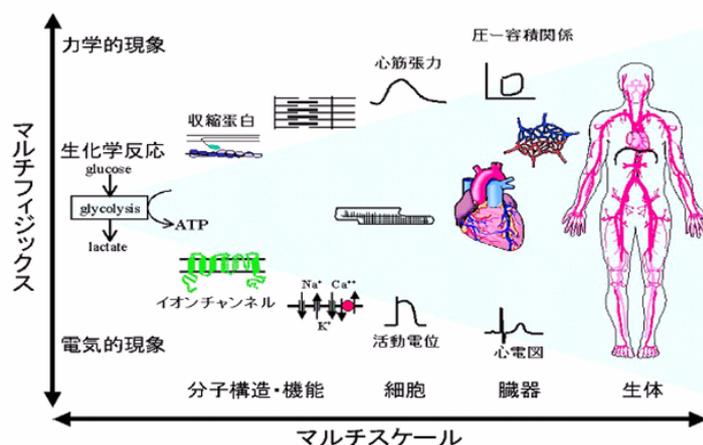


第1図 フィジオームと他の領域との階層関係

(Hunter&Borg, Nature Review 誌 2003 を梶谷文彦博士が改編)

心臓の活動の根元をなすのは純粋な生化学反応であるが、電気化学・力学の諸現象に広く派生するマルチフィジックス問題を構成する。また空間尺度としては、タンパク分子(一数 10nm)

から細胞(〜100 μm), 組織(〜mm), 臓器(〜cm)を経て血液拍出に至るマルチスケール問題を構成している(第2図)。我々がベッドサイドで計測する心電図や血圧などのマクロ現象については古くから多くの医学・生理学的研究がなされてきたが, 一方で近年, 分子生物学の進歩によって遺伝子, 分子レベルの事象に関する膨大な知見が集積されるに至っている。しかし現状では, マクロ現象とマイクロ現象の因果関係はその間に大きなスケールの差と複雑な相互作用によって混沌とし, 専門家にとっても個々の知見を有機的に活用して理解し予測することが困難となっている。従って第2図のようなマルチスケール・マルチフィジックス問題を正面から取り扱うことの出来る計算科学の実現が医学・医療の現場から要請されている。



第2図 心臓におけるマルチスケール・マルチフィジックス現象

しかし従来の生体シミュレーションにおいては, 細胞を一つの化学反応プールとして各種の代謝等の反応速度式を系統的に構築する細胞シミュレーション, あるいは自動車衝突の数値ダミーに極論されるような巨視的な力学現象を解明するバイオメカニクス解析, のいわば両極が主に研究されてきた。そこで私たちのチームでは次のようなアプローチによりマイクロからマクロまでの多階層の生命現象を統合した仮想のヒト心臓を再構成することを試みて来た。

(1) 第2図に示されるように, 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) その際現れる, 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化, 仮定を排除し生命科学からの疑問に厳密に解答を与えられるモデルを目指す。

(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, これを経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,

- (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といった

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) 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 をの選択が可能であり, 興奮伝播が精度良く模擬できるよう格子間隔が約 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, それぞれ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 Negronei 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 [1]。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 [2] 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 [3] 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。

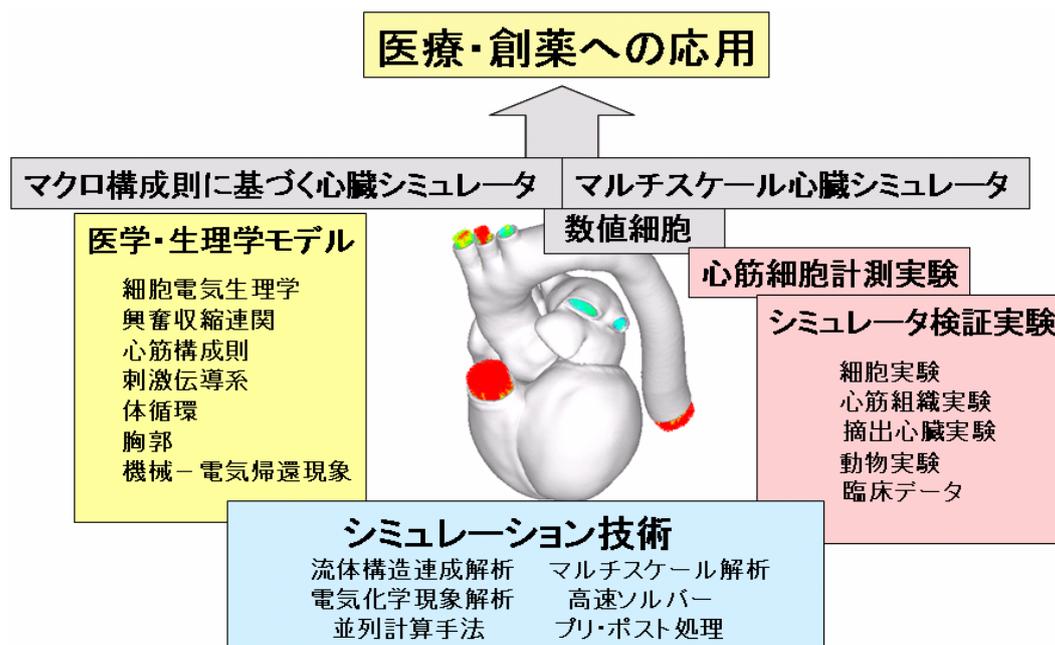
次に (3) に対しては次のような過程を経て**マルチスケール心臓シミュレータ**の開発を行った。先ず細胞の微細構造情報を得るため, 表面形状について高い解像度をもち剛性情報も得られる原子間力顕微鏡と内部構造をタンパク特異的に解析できる共焦点顕微鏡の両者の利点を生かし同時観察および画像重ね合わせを行うことによって細胞の主要な要素の 3 次元構造をサブミクロンの解像度で再構成した。そして, これに基づいて数値細胞モデルを開発した。即ち, 主要なコンポーネントである細胞骨格, 細胞膜, 細胞質, 筋原線維, 筋小胞体, Z 帯などの機構

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次元的効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[4]。

以上に基づき前記の**マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ**におけるマクロ構成則部分を数値細胞モデルに基づく非線形均質化法で置き換えた。さらに本理論を大規模並列計算機上で効率的に実行できるようプログラム開発を行い、IBM JS22 (Power6 Blade 型サーバー) 240 コア上でシミュレーションを実施し良好な結果を確認してきた。最終的には神戸に建造中の我が国の次世代スーパーコンピュータを用いて数万から数十万コアの超並列計算を行い医学的に意味のある結果を得ようとしているが、その前段階として、本 HPC 特別研究プロジェクトでは 6000 コアを超える並列計算により自由度を大幅に減じた両心室モデルと細胞モデルを用いて試験的にマルチスケールシミュレーションを行った。

2. UT-Heart の概要

UT-Heart は前項に述べた**マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ**と**マルチスケール心臓シミュレータ**の二つのシミュレータからなる。開発に必要な研究課題を含め第3図に UT-Heart の概念を示す。



第3図 UT-Heart を構成する二つのシミュレータとその開発に必要な研究課題

二つのシミュレータの計算負荷は大幅に異なるが、後者は前者をベースにしているので、先ず「マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ」について概要を紹介する。

マクロ構成則に基づく心臓シミュレータ

マクロ構成則に基づく心臓シミュレータはヒト心臓を心筋組織片レベルでの構成則（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ものである。心臓モデルは、第4図上段に示されるように、CTから得られた断層データを3次元構成し、左右両心室・両心房、大動脈から成る全心臓(whole heart)モデルである。このシミュレータでは

- (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

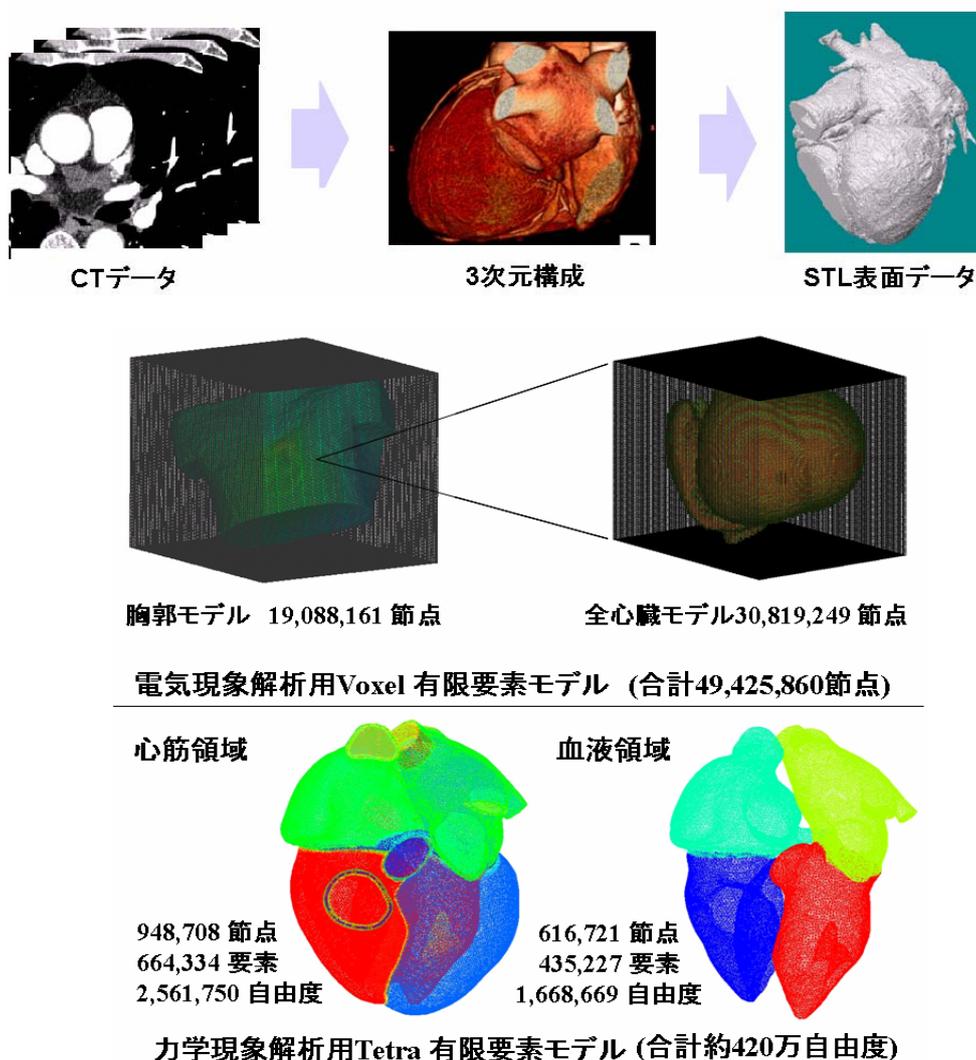
の三つの物理現象を連成させて模擬できるよう構成してある。

(a)における心室の細胞電気生理モデルとしては、国際的に広く受け入れられている Luo-Rudy model 並びに Noble model が選択できるようになっている。一方、心房にはその細胞電気生理モデルとして知られる Nattel モデルを用いている。また細胞相互の接続については、ギャップジャンクションを通じて細胞内同士が接続される mono-domain model 並びに細胞外の接続も加えた bi-domain model が選択できるようになっている。また細胞から細胞への興奮伝播が精度良く模擬できるよう、第4図中段に示すように格子間隔が 0.44mm のボクセル有限要素を用いる。総節点数は 30,819,249 節点である。また第5図（左）に示すように心筋には特徴的な線維方向（細胞長軸の方向）があるため、それを考慮して細胞間の伝導率テンソルは直交異方とし、生理学的知見に基づき空間的に分布させる。線維走向は左心室では心室壁内側(endo)から外側(epi)に向かって 90°（心室長軸方向）から-60° に捩れるように変化する。さらに刺激伝導系（Purkinje 線維）ネットワークもモデル化する（第5図（右））。このネットワークは Purkinje 線維細胞モデルとして知られる DiFrancesco-Noble モデルを直列に細胞内外のバイドメインで接続した生理学的根拠のあるものであり、ヒス束以降がモデル化されている。この刺激伝導系を通じて心筋細胞が刺激され心臓に興奮伝播が引き起こされる。またその結果微弱な電流が体表面まで伝わり心電図として計測される。なお心電図を再現するため、各臓器や組織をセグメンテーションしそれぞれの伝導率を与えた胸郭モデルも別途準備し、心臓ボクセル有限要素モデルを埋め込む（第6図）。この胸郭モデルは 19,088,161 節点のボクセル有限要素（1ボクセルのサイズは 1.76mm）によってモデル化されている。従って、心臓を埋め込んだボクセルモデルとの合計では約 4900 万節点となる。

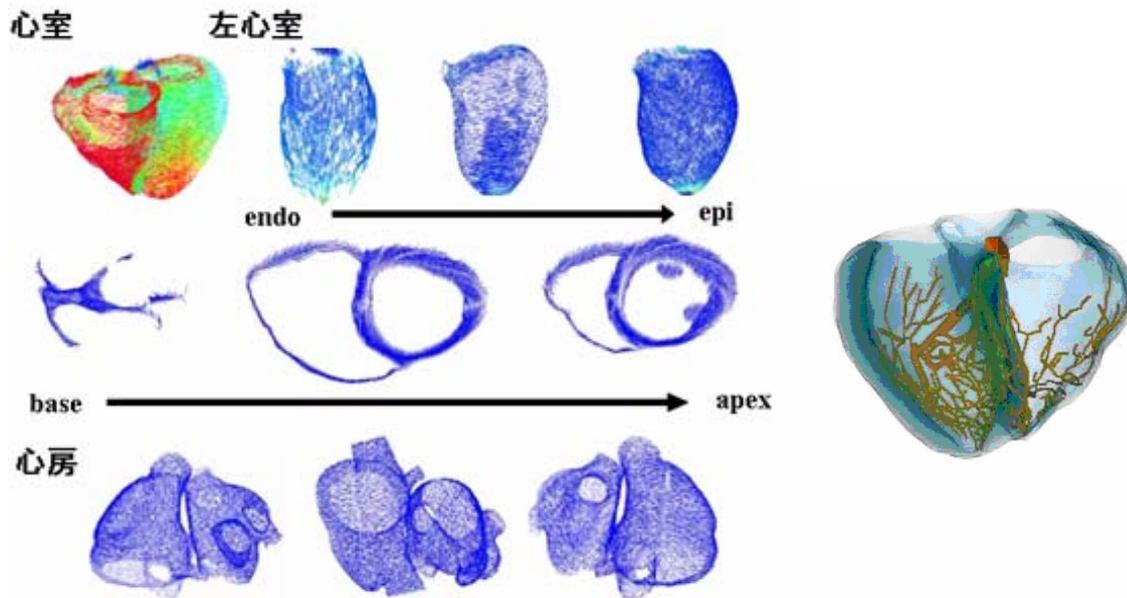
(b)においては(a)によって計算される各細胞内のカルシウムイオン濃度を興奮収縮連関（E-C Coupling）モデルに与え、アクチン・ミオシン間のクロスブリッジ生成を記述する時間発展方程式を解くことにより収縮力を評価する。この興奮収縮連関モデルとしては、Negroni により提唱された Ca イオンとトロポニンの結合の有無、クロスブリッジ形成の有無により定義される4状態モデルに、クロスブリッジ生成における協調性の効果を導入した独自のモデルを用いる。収縮力は心筋を離散化した各有限要素の積分点に内力として与えることにより心室、心房の収縮運動を実現する。心筋の受動的構成式（応力・歪関係式）には線維方向と約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る。有限要素には微圧

縮性を考慮した混合型の 5/4c テトラ要素を、粘性は歪速度比例型を用いる。

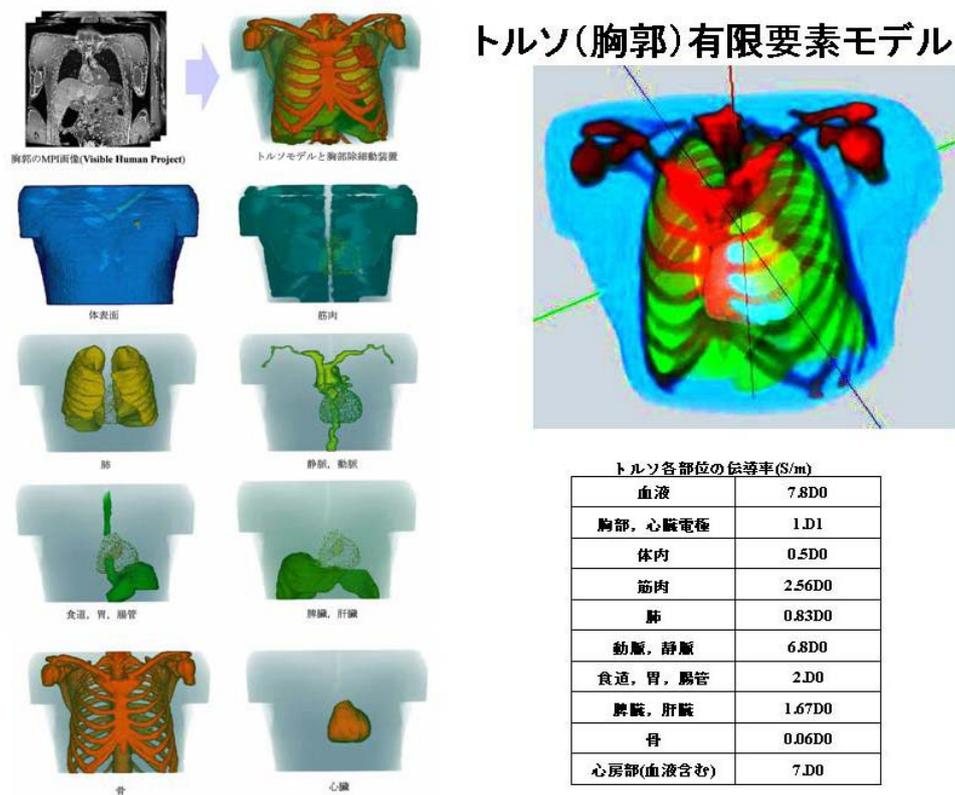
(c)については、心臓壁（構造）の非線形有限要素運動方程式と血液（流体）の Navier-Stokes (NS) 有限要素方程式を強連成させた一体型の解法を用いる。ただし血液領域境界は心臓壁の運動に伴って大きく移動・変形するため NS 方程式は ALE (Arbitrary Lagrangian-Eulerian) 表記し、流体領域を構成する 5/4c テトラ要素の節点座標は別途擬似弾性体の方程式を解くことにより制御する。流体解析には SUPG 安定化手法を用いる。強連成解法をとることで安定性と収束性が確保される。心筋部（両心室，両心房）は 948,708 節点，664,334 要素，2,561,750 自由度，また血液部（両心室内腔，両心房内腔）は 616,721 節点，435,227 要素，1,668,669 自由度によって構成される。合計の自由度は約 420 万自由度となる（第 4 図下段）。心臓の前後には体循環や肺静脈などを模擬する 7 つの回路モデル（windkessel model）を接続する（第 7 図）。この回路モデルと心臓モデルはやはり強連成させ一つの方程式系として解く。なお僧帽弁（第 8 図左）や大動脈弁などの心臓弁は境界面捕捉型の手法を使って連成させる。



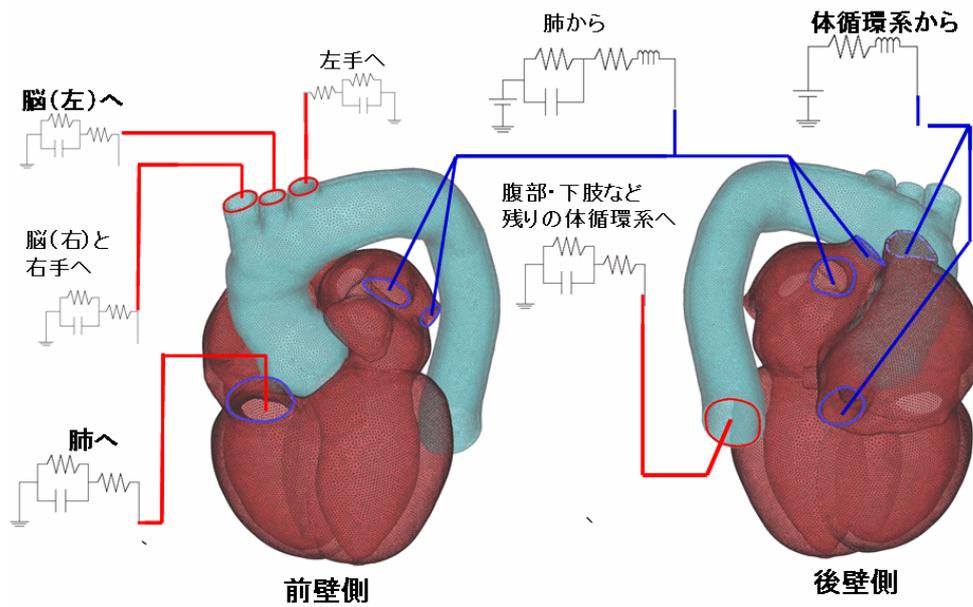
第 4 図 CT データから構成した心臓モデル及び電気現象・力学現象解析用有限要素モデル



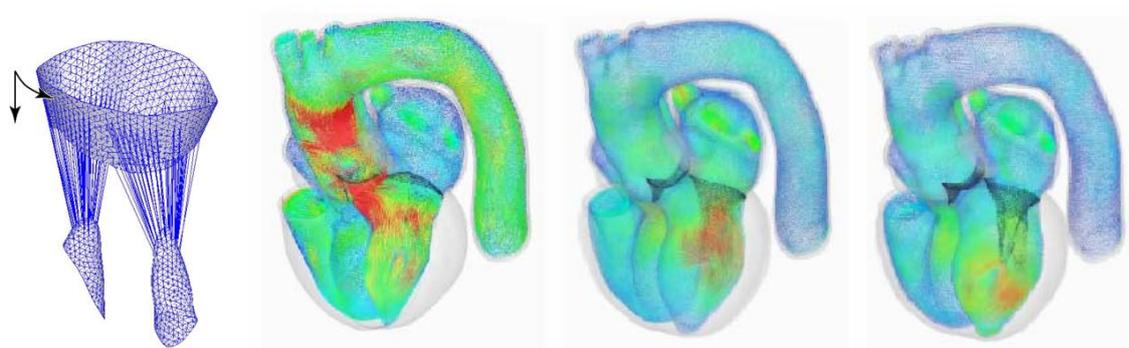
第5図 心臓シミュレータに埋め込まれた線維（細胞長軸方向）分布と刺激伝導系（Purkinje 線維）の有限要素ネットワークモデル



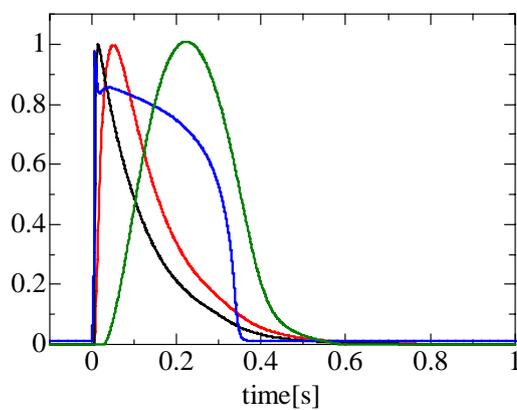
第6図 組織・臓器ごとに伝導率が区別されたトルソ（胸郭）有限要素モデル



第7図 体循環モデル(7つの windkessel モデル)と接続された心臓シミュレータ

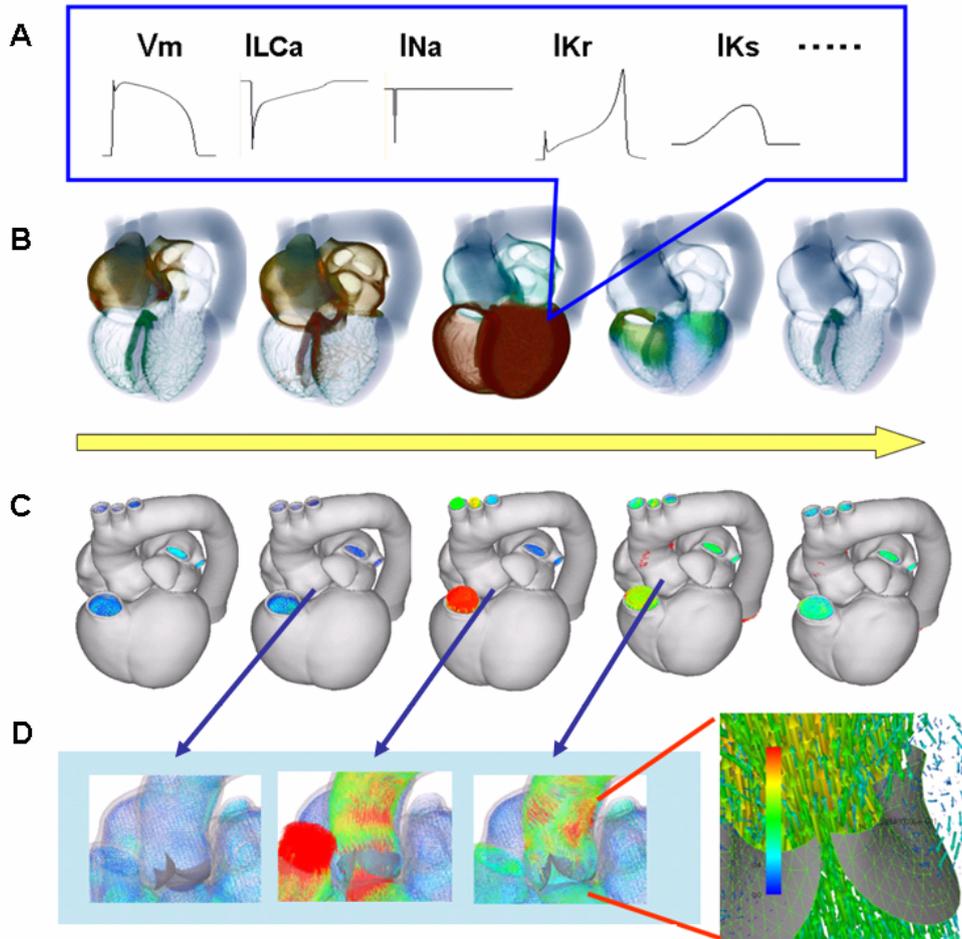


第8図 シェル要素とケーブル要素による僧帽弁モデル ならびに 僧帽弁・大動脈弁と血流, 心臓壁との連成解析

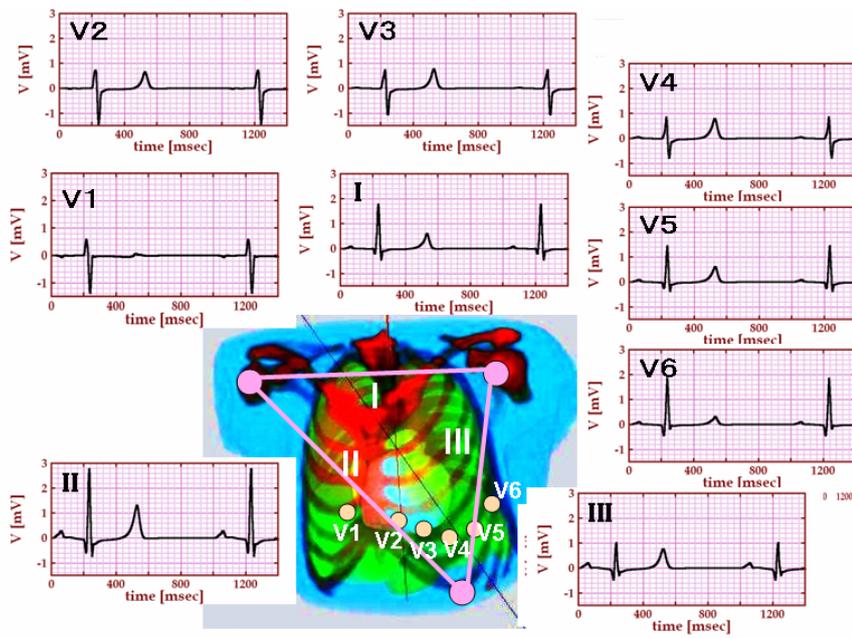


青: Nobel モデル膜電位
 黒: Nobel モデルCaイオン濃度
 赤: 筋原線維でのCaイオン濃度
 緑: 等張性収縮時の発生収縮力

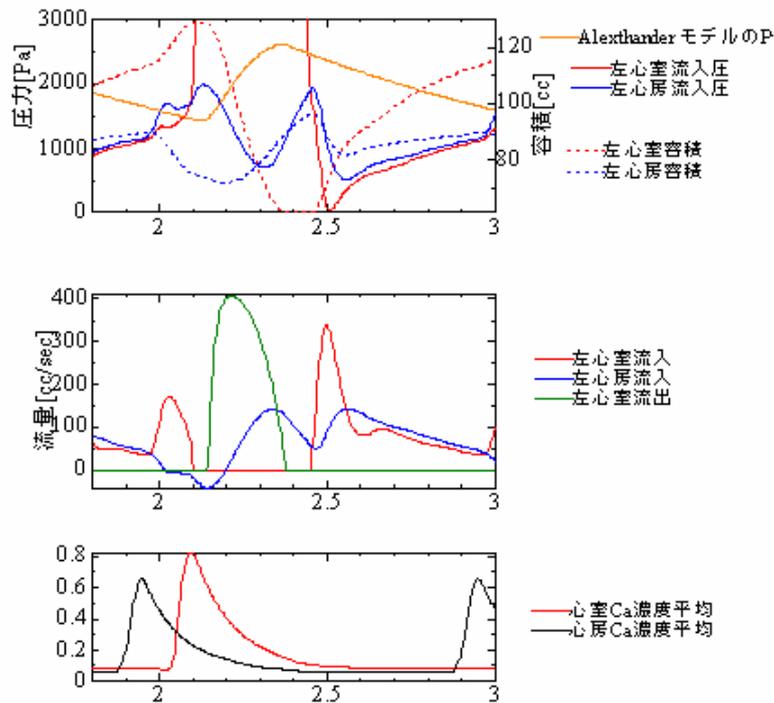
第9図 単一心筋細胞における正規化された膜電位, Ca イオン濃度, 収縮力の推移



第 10 図 正常心臓の興奮伝播シミュレーションならびに拍動シミュレーション



第 11 図 心臓の電氣的興奮伝播によって体表面で観察される心電図



第12図 正常心における心室、心房の圧、容積、流量関係、心室・心房Ca濃度平均の推移

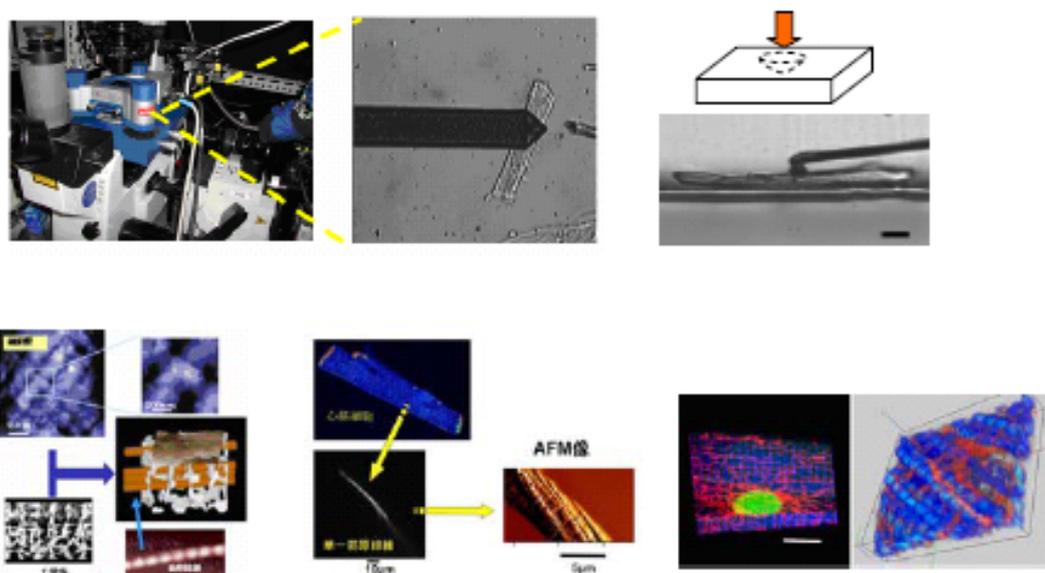
第9図に単一の細胞モデルにおける膜電位、Caイオン濃度、収縮力の関係を示す。また、第10図にマクロ構成則に基づく心臓シミュレータの拍動解析結果を示す。図中Aは心室のある箇所における細胞膜電位(Vm)と各種イオン電流(ILCa:L型カルシウムイオン電流, INa:ナトリウムイオン電流, IKr:r型カリウム電流, IKs:s型カリウム電流)の推移, Bは心臓における興奮伝播の様子, Cは拍動と血液の拍出, Dは大動脈弁付近での流れ場を示す。大動脈基部にはバルサルバ洞と呼ばれる膨らみと大動脈弁があるが、バルサルバ洞では渦が観測され弁の開閉に寄与していることが分かる。僧帽弁での流れも妥当な値を示している(第8図右3葉)。体表面では第11図に示されるような心電図が計測される。また第12図には心臓各所の流量履歴を示す。これらはいずれも生理学的見地から定性的、定量的に妥当であり正常心を再現されている。

マクロ構成則に基づく心臓シミュレータは、基本的には実用レベルに到達しており、既に我が国初の植え込み型除細動装置(ICD)の開発における電極の最適化に用いられ、世界市場を独占する欧米製品の性能を大幅に上回る設計に成功した。また、その性能はイヌを使った実験で定量的に検証され、今後の貢献が期待されている。心臓外科領域においては、梗塞心のDor手術における切除領域最適化、マルファン症候群における大動脈基部置換術再現などの具体例により、術前のシミュレーションによって最適な手術計画を立てることが可能なレベルに到達している。内科的治療についても同様であり、合理的診断と最適な処方により心臓シミュレータを活用することが可能である。医療現場への供用は、今後急速に進むと見込まれる医療制度の改革によって、現実のものになると考えられる。創薬については、突然死に結びつく先天性QT延長症候群を再現し、L型CaチャンネルブロッカーやNaチャンネルブロッカーを投与したシミュレーションを行ってVT(頻脈)発生頻度を調べた。また併用効果についても明らかにした。こ

のような薬物実験をイオンチャンネルレベルから臓器レベルまでの範囲で容易に検証できるのは本シミュレータのみであり、動物実験を代替し新薬の開発を加速することが可能となる。

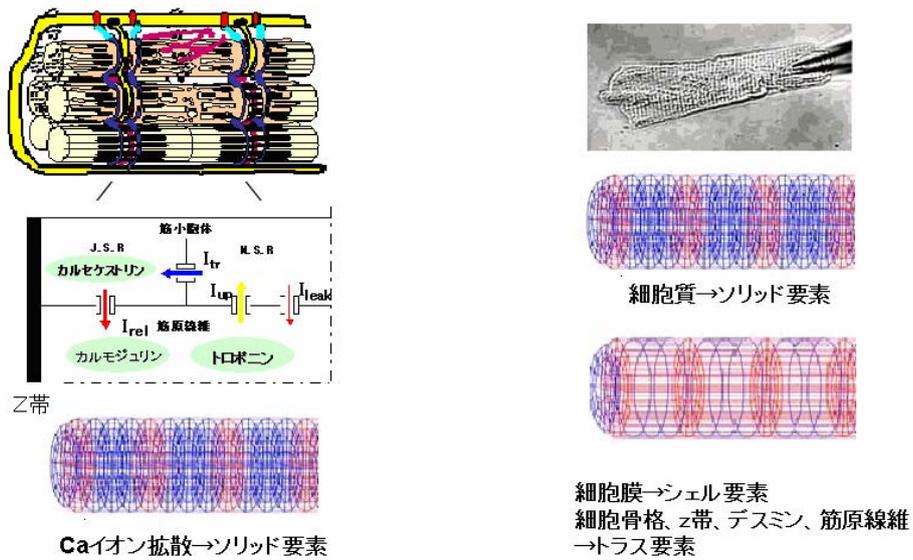
マルチスケール心臓シミュレータ

当研究チームでは細胞の微細構造情報を得るため、第 13 図に示すように、表面形状について高い解像度を持ち剛性情報も得られる原子間力顕微鏡と内部構造をタンパク特異的に解析できる共焦点顕微鏡の両者の利点を生かし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。

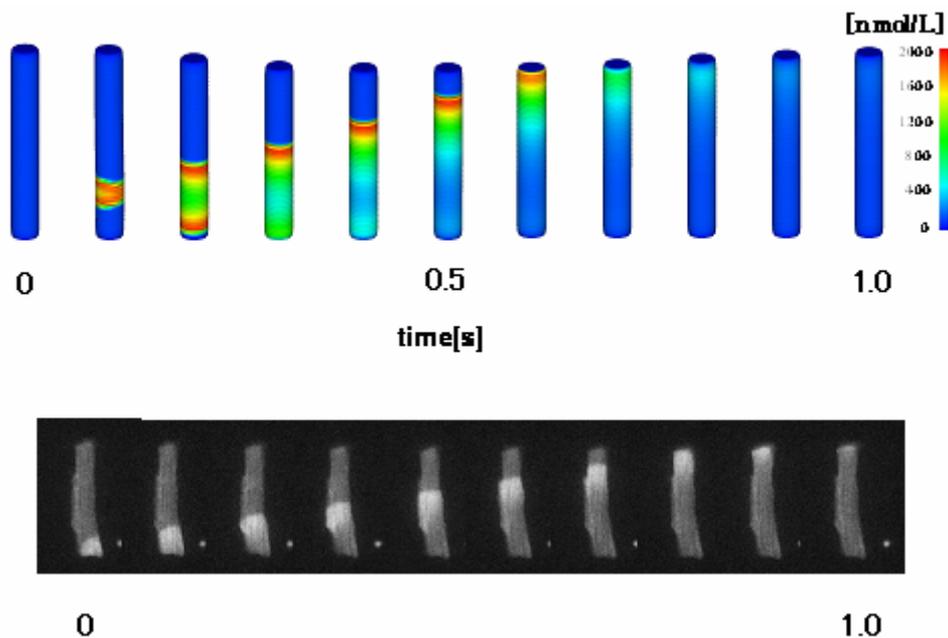


第 13 図 原子間力顕微鏡と共焦点顕微鏡を組み合わせた細胞構造計測実験

そして、これから得られた各種のデータや知見に基づいて数値細胞モデルを開発した。即ち、第 14 図に示すように、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関係関係を整理し、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 次元的効果を合理的に含んだ形で実現できた。第 15 図上段は傷害された心筋細胞で起こりかつ不整脈発生との関係が注目されているカルシウムウェーブを再現したものである。下段は単離後約半日経過した心筋細胞で実験的に観察されたカルシウムウェーブである。このように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。以上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、既に米国生理学学会誌に掲載されるに至っている [5]。



第 14 図 実際の心筋細胞の内部微細構造に従って興奮—収縮関連モデルを配置した数値心筋細胞モデル

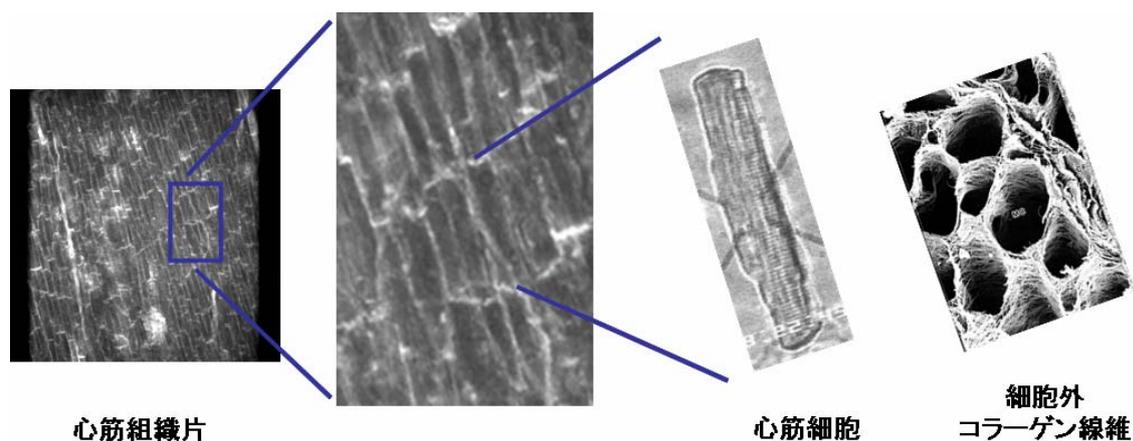


第 15 図 カルシウムウエーブ

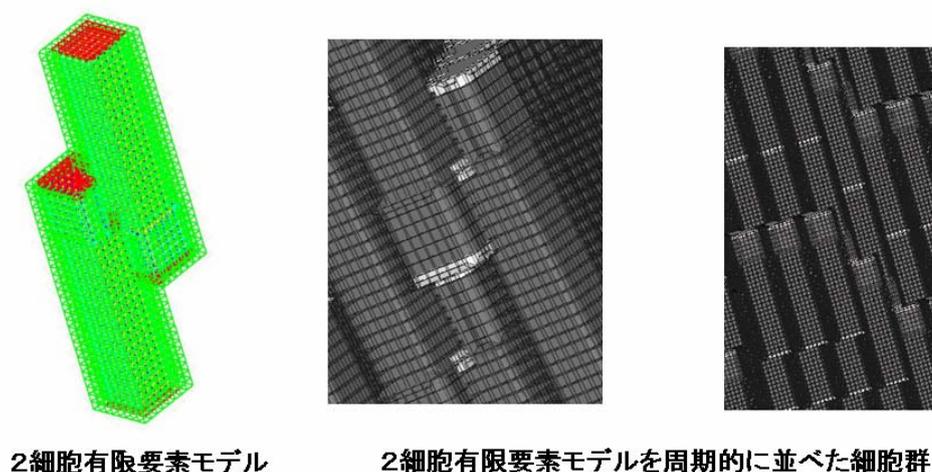
上段：シミュレーション 細胞内カルシウム濃度をカラーコードで示す。下段：実験 色の変化はカルシウム指示薬の発光を示す。

一方、第 16 図の顕微鏡写真に示されるように、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。このような周期的配列は、均質化法 (homogenization method) と呼ばれるマルチスケール解析手法の適用を可能とする。即ち心臓を構成する各有限要素内では、第 17 図に示すように、少数の数値細胞からなるマイクロ構造が無限に周期的に配置していると仮定す

ることにより、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。この図では実際の配列を模擬した二つの数値細胞を周期的に接続した細胞群を表す。一般に細胞数を増せばより複雑な周期構造を表現できる。緑の領域は細胞外コラーゲン組織を表し、その内部には前記の筋原線維などで構成される細胞がモデル化されている。これにより心臓⇔数値心筋細胞の架橋、即ちマルチスケール解析を行うことが原理的には可能となる。しかし均質化法はこれまで主に線形問題に対して研究開発が行われてきており、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、現実の問題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検討を重ねた結果「高精度低負荷均質化アルゴリズム」を新たに考案し、精度を確保しつつ大幅に計算量を削減できることを示した[4]。



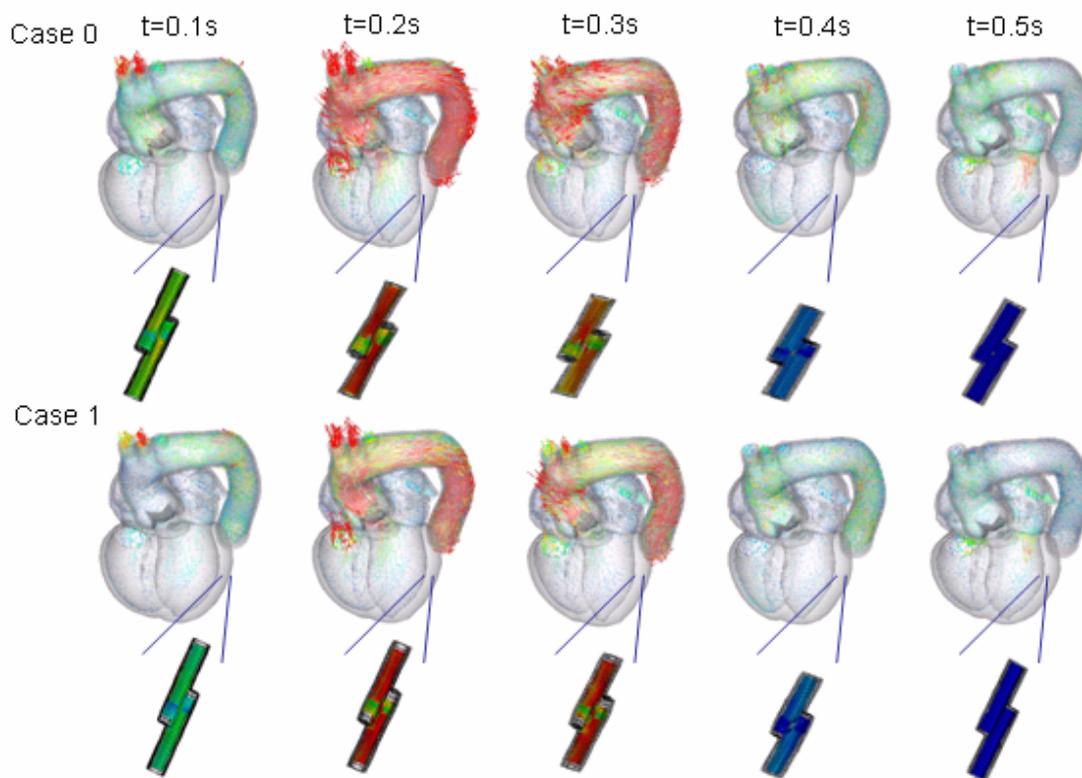
第 16 図 心筋組織片の顕微鏡写真と単離した細胞および細胞外のコラーゲン線維



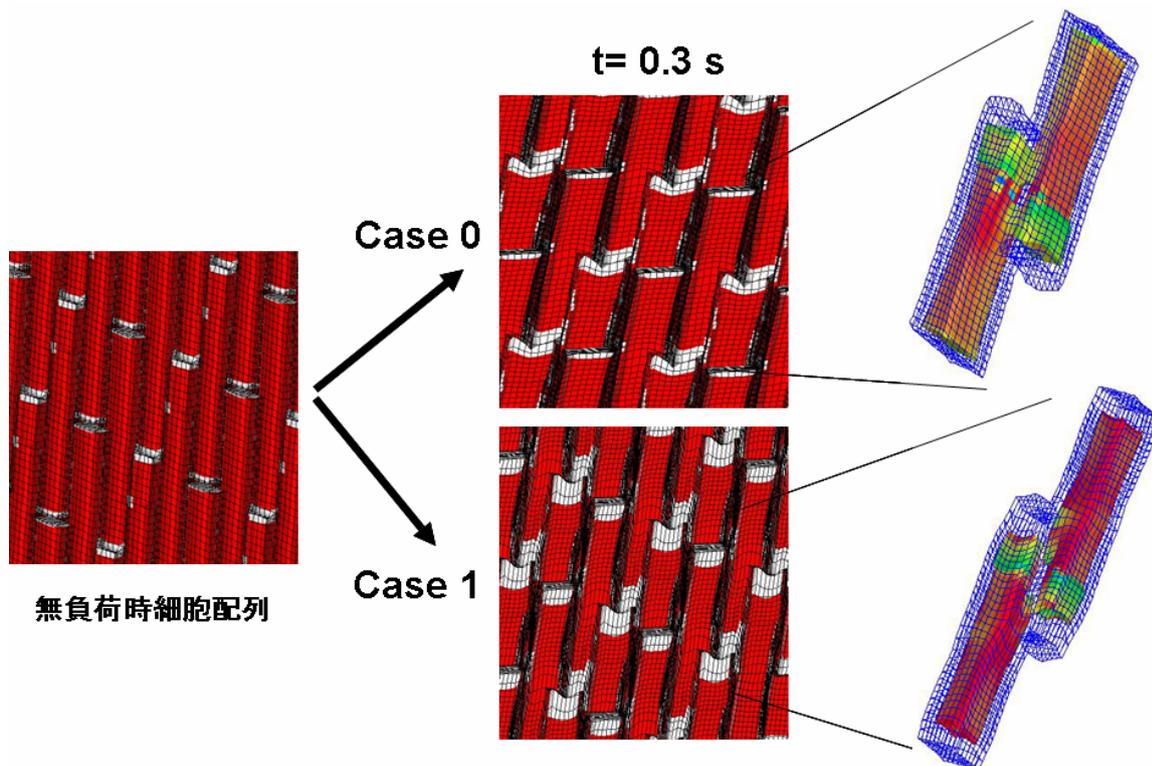
第 17 図 二つの数値細胞が周期的に接続された細胞群

当チームでは以上の枠組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できるようプログラム開発を行い、研究室所有の IBM JS22 (Power6 Blade 型サーバー)240 コアを用いて試計算を行ってきた。ここでは計算時間やメモリ容量の観点から自由度を大幅に削減したモデルを用いているが、マルチスケールシミュレーションの意義を示す計算結果の一例を紹介する。

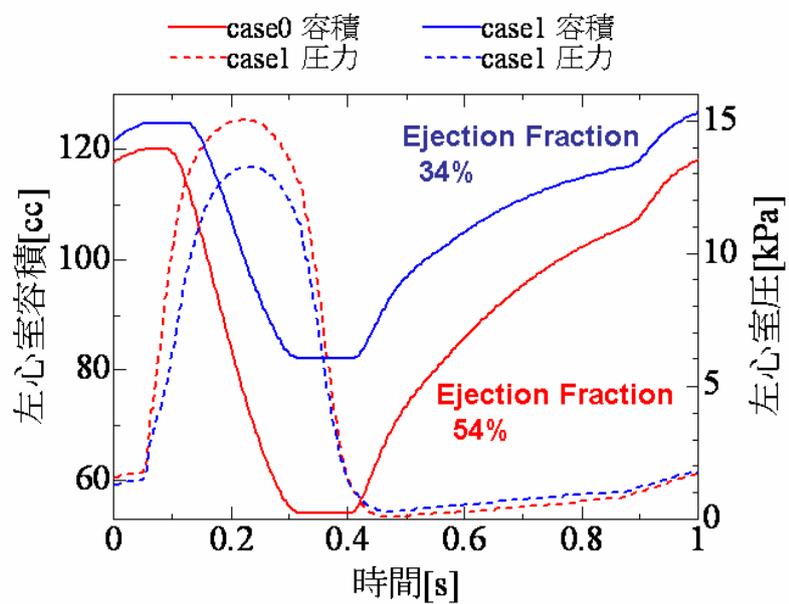
第 17 図左の有限要素モデルにおいて赤く示した箇所は細胞と細胞を繋ぐ介在板 (gap junction) を現す。ここに存在する分子 integrin は細胞間をつなぐ接着タンパクであり、vinculin を含むタンパク複合体を介して収縮装置と細胞膜をアンカーすることが知られている。vinculin 遺伝子をノックアウトしたマウスの実験では 49%が突然死し、また突然死を免れた場合も拡張型心筋症を発症するが、因果関係については良く分かっていない。そこで vinculin 遺伝子のノックアウトを模擬して介在板での有限要素の物性値を大幅に低下させたマルチスケールシミュレーションを実施した。第 18 図は正常な場合と介在板の剛性を低下させた場合について心臓の拍動と左心室内膜側のある要素での細胞の運動を比較したものである。また第 19 図は $t=0.3\text{ s}$ での細胞群の変形を両ケースについて等位置・等方向から観察したものである。同図右では 2 細胞の収縮力をカラー表示し比較している。筋原線維の収縮機能が同一であるにも拘わらず変形パターンに特徴的な違いが見られる。第 20 図は左心室圧と容積の 1 心周期における変化を比較したものである。興味深いことに介在板異常の場合、圧力では正常の 10%程度以下しか低下しないが、主要な指標の一つである拍出率 (Ejection Fraction) で見ると正常の 54%から 34%まで低下することが分かる。このように、ミクロの変化がマクロにどう現れるかを定量的に評価でき、またここでは割愛するが原因を詳しく分析することにより医学的・生理学的に有用な知見を得ることが可能である。更に心臓の運動との相互作用の結果定まる細胞への詳細な負荷を知り、リモデリングの予測を行うことも出来る。本解析例では、ミクロモデル、マクロモデル共に分解能が十分ではないため議論には限界があるが、精密なマルチスケールシミュレーションを行うことの出来る計算機が利用可能になれば医療や創薬に新たな局面が展開されるものと期待される。



第 18 図 マルチスケールシミュレーションによる心臓の拍動
(上段：正常，下段：介在板接着タンパク喪失)



第 19 図 等位置・等方向から観察した $t = 0.3 \text{ s}$ での細胞群の変形
 (Case 0: 正常, Case 1: 介在板接着タンパク喪失)
 2 細胞のカラーは筋原線維表面での収縮力を表示したもの

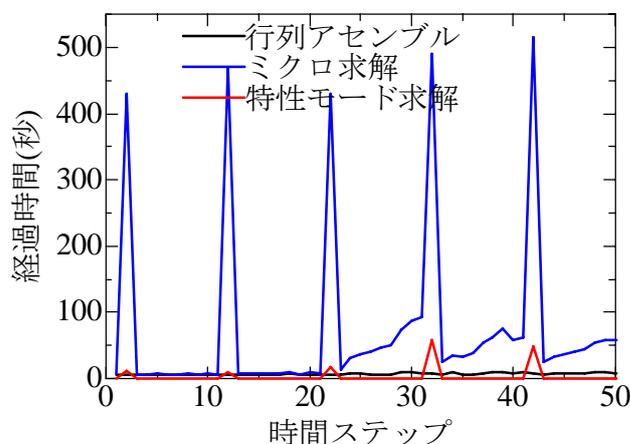


第 20 図 マルチスケール解析から得られた左心室圧・容積の変化
 (上段: 正常, 下段: 介在板接着タンパク喪失)

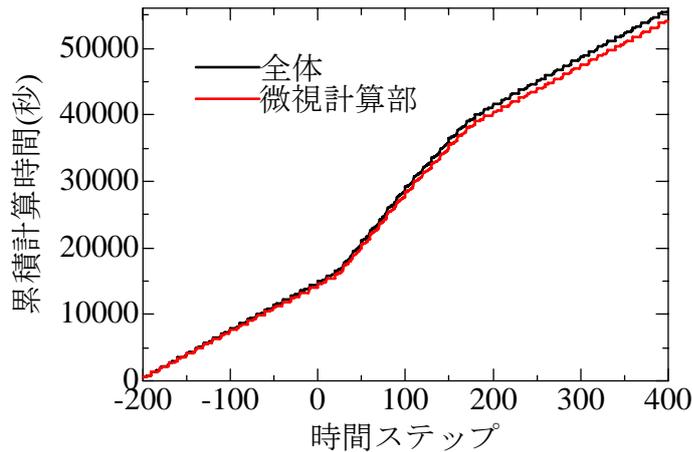
3. T2Kによるマルチスケールシミュレーション

前項の IBM Power6 を用いたシミュレーションでは 240 コアと小規模の並列計算機においてマルチスケール解析を行うため、有限要素心臓モデルに対して定義するマイクロモデルの総数は数千とし、またマイクロモデルの自由度も 5 千程度と大幅に削減した。しかし既述のように医学・生理学上精度の高い検討を行うには心筋細胞をより詳細にモデル化できる細かいメッシュで計算する必要があり、そのためには計算時間の制約のみならず、メモリ容量の観点からもより大規模な並列計算機が必要になる。これらのことを勘案し今回の HPC 特別研究プロジェクトではマイクロモデルの六面体要素数は 5,736、自由度は 26,121 とした。本解析では均質化アルゴリズム中のマイクロモデルの解法においてスカイライン法を用いているため、LU 分解因子の成分数は 52,946,032 となり 1 マイクロモデルあたり 424Mbyte 程度のメモリ容量が必要となる。したがって、コアあたりのメモリ容量が 2Gbyte の場合には、1 コアに割り当てることができるマイクロモデルの数は高々 4 個までとなる。また 今回のテストではマクロモデルは心房を取り除いた両心室のみとし、これに 6144 個のマイクロモデルを定義した。

第 21 図にマイクロモデル総数に等しい 6144 コアを用いた場合の収縮初期 (0~50 回目までの時間ステップ)でのマイクロモデル計算における主な処理時間を、第 22 図に計算開始時から 1 心周期半経過するまでの累積計算時間を示す。第 21 図中の「特性モード求解」とは均質化法においてマイクロモデル内の詳細な変位分布とマクロモデルでの巨視的な歪を関係付ける計算を、また「マイクロ求解」とはマイクロモデルの平衡をとる計算を意味する。特性モードの求解、およびマイクロ求解における LU 分解因子の計算は 10 タイムステップに一度のみ実行しており、図中のピークはそれら演算に要する時間に対応している。ここで求めた特性モードは、以後の Newton-Raphson 反復におけるマクロスケール Schur complement 行列の近似行列として、マイクロ剛性行列の LU 分解因子は、マイクロ求解時の GMRES 反復法の前処理行列として再利用することにより大幅な計算量の削減を実現した [4]。第 22 図の累積計算時間のグラフで 30 ステップあたりから 160 ステップあたりまでの勾配がやや急になっている部分は、計算負荷が増す心臓の収縮期にあたる。これらの図からほとんどすべての時間をマイクロモデル計算が占めていることが分かる。なお、1 周期半 (1.5 心拍=1.5 秒) のシミュレーションに 15.4 時間かかった。

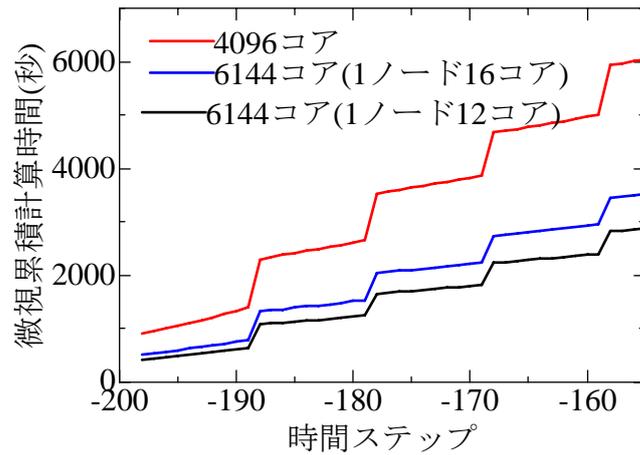


第 21 図 6144 コアによる収縮初期の各時間ステップにおけるマイクロモデル計算時間

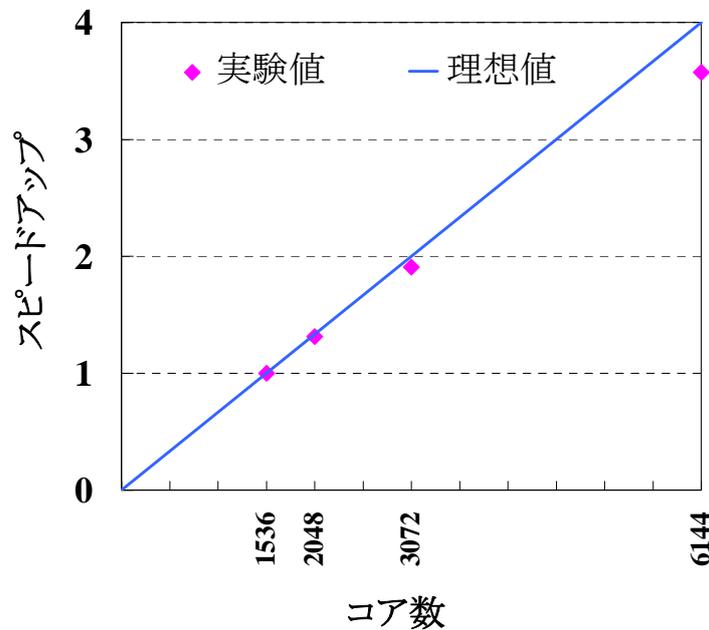


第 22 図 6144 コアによる 1 周期半 (600 ステップ) における累積計算時間

次に並列化効率について調べた。第 23 図は計算初期におけるマイクロモデル求解部での累積計算時間を比較したものである。マイクロモデル数に等しい数のコアを用いた場合(6144 コア)と T2K 総コアの半分にあたる 4096 コアを用いた場合を比較した。赤線と青線はともに、各ノードにおいて総てのコア(16 個)を用いた場合であり、黒は T2K の全ノード(512)を用い 1 ノードあたりのコア数を極力減らして 12 個とした場合である。4096 コアの場合は、マイクロモデルを 1 つまたは 2 つ受け持つコアが各ノードに混在し、1 つだけ受け持つコアは、他のコアの処理が終わるまで待つことになる。この待ち時間は無駄となるため計算時間は $6144/4096=3/2$ 以上の比で 4096 コアが遅くなっている。ただしメモリアクセスの負荷が減少する分、2 ユニットを受け持つコアでの処理は速くなっていると考えられる。また、図中の青線と黒線を比較すると同じ総コア数でもノードあたりのコア数が少なくなるとかなり計算が速くなっていることがわかる。これはマルチコアを採用したシステムが共通して抱えるメモリアクセス競合時の性能劣化に関わる現象であり、今後何らかの対策が必要であると考えられる。第 24 図は総てのコアが 1 つ(6144 コア)、2 つ(3072 コア)、3 つ(2048 コア)、4 つ(1536 コア)のマイクロモデルを均等に担当する場合の並列化性能を示したものである。1536 コアを基準にしたスピードアップで見ると、6144 コアの場合も 90% 近い性能が得られていることが分かる。マイクロモデルの自由度が大きくなれば相対的に通信オーバーヘッドの比率が低下するため 6144 コアでも更に高いスピードアップが達成できると考えられる。

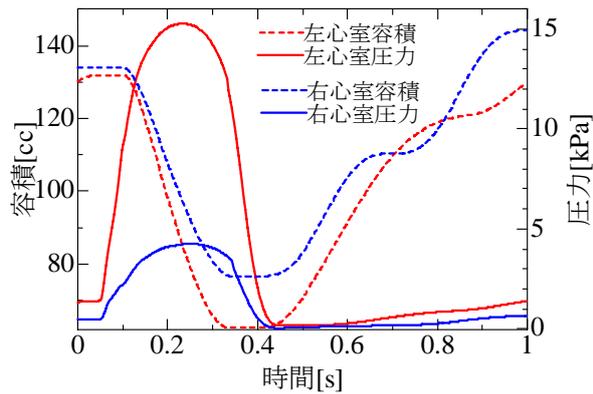


第23図 全コア数及び1ノード内コア数を変化させた場合のマイクロ求解に要する計算時間の累積

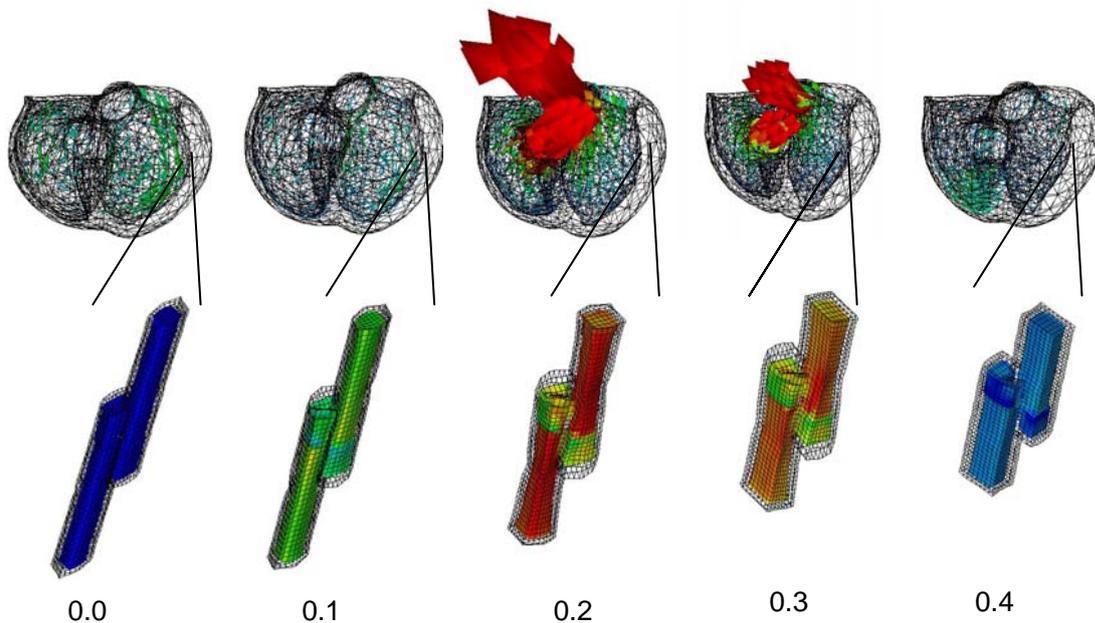


第24図 1536 コアを基準とした並列化効率

最後に計算結果を第25図、第26図に示す。第25図には両心室の圧、流量の関係を1心拍分示すが、これらは定性的、定量的に正常な心臓を再現している。第26図には収縮期をはさんだ幾つかの時刻における心室の変形と血液の流速ベクトル、および対応する時刻での心内膜側のある一つの有限要素に定義したマイクロモデルの様子を可視化したものである。細胞の色は筋原線維の収縮力を表す。実験的に心筋細胞の生体内での (*in vivo*) 計測を行うことは困難であり、その状態はシミュレーションによってのみ知ることが出来ると言っても過言ではない。また既述のように細胞内部の諸量も、細胞モデルを精密化すればそれだけ詳しく定量的に分析が可能となる。



第 25 図 HA8000 (T2K) 6144 コアによるマルチスケールシミュレーションにより得られた両心室の圧・容積時刻歴



第 26 図 HA8000 (T2K) 6144 コアによるマルチスケールシミュレーションにより得られた両心室の収縮と血液の拍出，ならびに心内膜側細胞の様子（数値の単位は s.）

4. 終わりに

各種の検証を経て実用レベルに到達しつつある *UT-Heart* の概要とその背景を述べると共に、そのマルチスケール解析機能を HA8000 (T2K) 6144 コアを用いてテストした結果を紹介した。テストの結果、並列化効率と長時間に亘る安定稼働の両観点から予想通りの高い性能を示し、本心臓シミュレータが超並列計算の実用に耐え得ることを実証した。

現在、網羅的実験解析技術によって種々の条件下での細胞内のタンパク発現レベルの変化を容易に調べることが可能となっており、これらの知見を高度医療や創薬などに活かすために、今後は精密な細胞モデルに基づく短時間でのマルチスケールシミュレーションを現実のものとする

する必要がある。このため当チームでは数万コアから数十万コアの並列計算に向けてマルチスケール心臓シミュレータ実用化のための準備を進めている。

UT-Heart は JST CREST・シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築領域（土居範久総括）における研究課題：「医療創薬のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの開発」のもとで集中的に研究が行われ発展してきた。現在その成果を引き継ぐ形で JST 産学共同シーズイノベーション化事業として富士通株式会社と共にペタフロップス級コンピュータの利用を前提とし実用化研究が推進されている。本 HPC 特別研究プロジェクトでのマルチスケールシミュレーションはその一環として東大チーム（筆者，杉浦清了，鷺尾巧，渡邊浩志，岡田純一，波田野明日可）と富士通チーム（門岡良昌，細井聡，清水香壺，渡邊正宏，平原隆生，山崎崇史，岩村尚，中川真智子）により行われた。また計算の実行に当たっては情報基盤センター・中島研吾教授に技術的ご支援を頂いた。これらの関係各位に感謝に意を表します。

参 考 文 献

- [1] Zhang Q, Hisada T, Analysis of Fluid-Structure Interaction Problems with Structural Buckling and Large Domain Changes by ALE finite element method, *Comput Methods Appl Mech Engrg*, 190/48, pp. 6341-6357, 2001.
- [2] Washio T, Okada J, Hisada T, A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model, *SIAM J Sci Comput*, 30(6), pp. 2855-2881, 2008
- [3] Washio T, Hisada T, Watanabe H, Tezduyar T E, A robust preconditioner for fluid-structure interaction problems, *Comput Methods Appl Mech Engrg*, 194, pp. 4027-4047, 2005
- [4] Okada J, Washio T, Hisada T, Nonlinear Homogenization Algorithms with Low Computational Cost, *JCST*, 3(1), pp. 101-114, 2009
- [5] Okada J, Sugiura S, Nishimura S, Hisada T, 3D simulation of calcium waves and contraction in cardiomyocytes using the finite element method, *Am J Physiol*, 288, pp. 510-522, 2004