

論文の内容の要旨

論文題目 均質化法に基づく細胞モデルからの 心臓の有限要素解析

氏名 岡田 純一

1. 序論

1.1 研究の背景及び目的

近年の細胞生物学、分子生物学の進歩は心臓の詳細な構造や機能を微視的レベルで明らかにしつつある。しかし、個々の研究からはそれぞれの知見が心臓のポンプとしての統合的な機能を維持していく上でどのような意義を持ち、他とどのように相互作用しているかという像は見えてこない。現在もなお急速に集積の進むマイクロ情報を統合化し、心臓が動的安定状態（正常機能）を維持していくための複雑なダイナミクスを解明する上で有力な手段が計算科学である。本研究の目的は、細胞生物学・分子生物学における成果をマルチスケール有限要素解析により統合することにより、それらが心臓のポンプとしての最終機能を維持していく上でどのような役割を果たし、どのように相互作用しているかという全体像を明らかにすることであり、ひいては各種心臓病の合理的治療や創薬へと応用することにある。

なお心臓を対象としたこれまでのシミュレーションとしては、電気現象解析については Winslow ら^[1]、心臓の構造解析については Hunter ら^[2]、血流解析については Vierendeel ら^[3]、連成解析については著者ら^[4]の研究が挙げられる。また、生体材料の均質化法としては、Hollister ら^[5]により骨に、Breuls ら^[6]により培養筋細胞の2次元解析に適用した例が報告されている。

1.2 本研究の概要

心臓は形態学的には数億個の心筋細胞がバスケットの網目状に結合することにより形成されている。細胞間は電氣的、力学的に接続されており、電氣的に興奮が伝播することによって各細胞が協調して収縮し心臓全体としての拍動、血液拍出が実現される。細胞から臓器・器官へ接続するためには、細胞をその構成要素から再現した電気・化学・力学マルチフィジックスモデルが必須となる。そして分子レベルからの現象を反映した細胞の機能をシミュレートし、その結果を組織や臓器・器官ひいては個体のシミュレーションへとマルチスケールにつなげる必要がある。我々はまず、筋小胞体からの Ca^{2+} 流出に始まる心筋収縮機構を生理学方程式と構造有限要素解析を連成することにより心筋細胞シミュレータを開発し、これを用いて不整脈の原因になり得るといわれる細胞内 Ca^{2+} wave の解析を行った。次に、この細胞モデルの幾つかがギャップジャンクションを介して結合したマイクロモデルを考え、これが心臓マクロモデルの任意の点において方向性を持って周期的に配置していると仮定する。この仮定により、心臓へ均質化法を導入し、「細胞レベルからの心臓の有限要素解析」を行った。

2. 心筋細胞の有限要素解析

2.1 心筋細胞のモデル化

心筋細胞は、長さが約 100 μm 、直径が 5 ~ 20 μm ほどの円柱状をしている。細胞の周りは細胞膜に覆われており、内部には直径 1 μm ほどの筋原繊維が長軸方向に束になって配列している。筋原繊維は、Z 帯と呼ばれる隔壁によって筋節 (Sarcomere) に周期的に区切られている。この構造を Fig.2 に示すように有限要素でモデル化する。細胞膜は細胞骨格も含めて MITC シェル要素で、細胞内はソリッド要素でモデル化し、構成式は共に ST.Valent 超弾性モデルを用いる。Z 帯、筋原繊維はトラス要素を用いることによりモデル化する。筋原繊維には、ミオシンからなる太いフィラメントとアクチンなどからなる細いフィラメントが並行に規則正しく配列している。心筋細胞の興奮に伴い、細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇すると、2 つのフィラメントの間にクロスブリッジが形成され、心筋収縮力が発生する。この過程を reaction-diffusion equation に LR-model^[7]の細胞内部分と Negroni モデル^[8]を組み合わせることによりモデル化した(Fig.1 参照)。解析では筋原繊維に対応するトラス要素 1 つ 1 つに Negroni モデルに対応させ、有限要素解析から計算される歪と、Negroni モデルから計算される発生収縮力、剛性を弱連成で結合した。

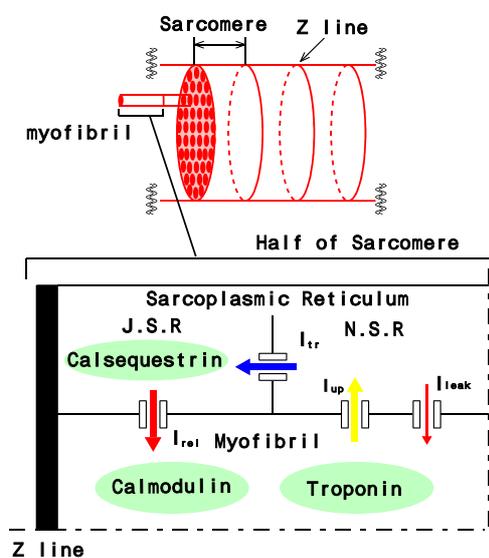


Fig.1 心筋細胞電気生理モデルの概要

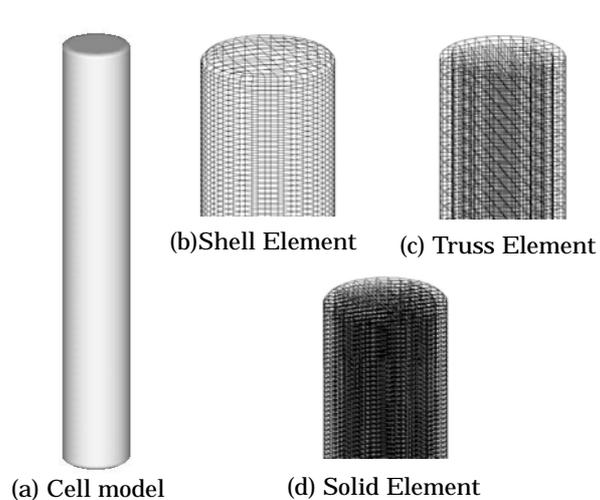


Fig.2 細胞の有限要素モデル

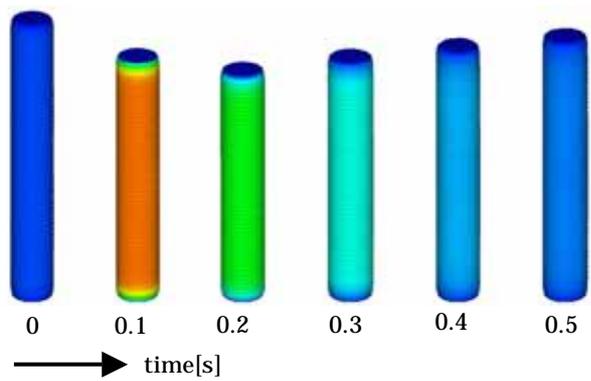
2.2 心筋細胞の有限要素解析結果

Fig.3 に正常な心筋収縮、及び Ca^{2+} wave 伝播に伴う心筋細胞収縮の数値解析結果を示す。色の変化は細胞内の $[\text{Ca}^{2+}]$ の変化を表す。解析結果は実際の細胞と定性的に一致した。モデルは、 Ca^{2+} wave の伝播と、 Ca^{2+} wave の衝突に伴う消失を再現した。また、SR 内の Ca^{2+} 貯蔵量の増加に伴い、伝播速度は線形的に増加し、 Ca^{2+} と TnC の親和性と伝播速度には負の相関関係がある事を確認した。また、 Ca^{2+} wave が伝播する間、細胞の長さを一定に保つと無負荷状態に比べ、 Ca^{2+} wave 伝播速度は上昇し、Sarcomere 収縮波伝播速度は低下した(Fig.4 参照)。最初の Ca^{2+} release を核の近くに設定すると、 Ca^{2+} wave は spiral 状の複雑な挙動を示す波に発達する。これは Ca^{2+} wave が潜在的に不整脈惹起性の現象であることを示唆している(Fig.5 参照)。

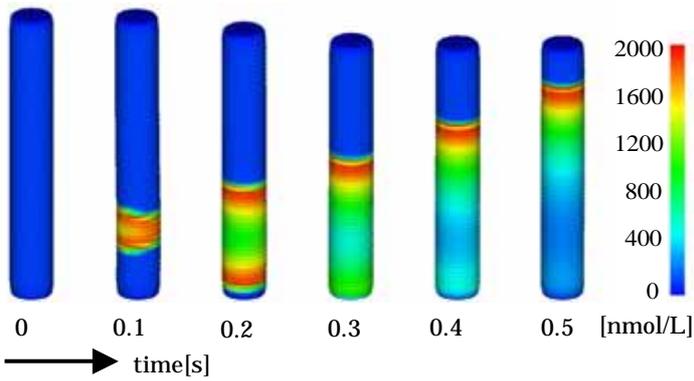
3. 均質化法による心臓の有限要素解析

3.1 モード重ね合わせを利用した均質化法による心臓の有限要素解析

心臓の機械的活動と電気的活動との間には双方向の密接な関係が存在することから、両者連成して取り扱う必要がある。興奮伝播現象の支配方程式であるバイドメインモデルに LR モデル(心筋細胞の電気生理方程式) Negroni モデル(心筋の興奮収縮連関モデル)を組み合わせるたものに均質化法を適用し、各巨視的積分点において、心筋細胞内の筋原繊維の、発生収縮力、剛性を計算し、それを基に単一細胞の解析と同様のメカニズムによりミクロモデルの収縮解析を行う。ミクロモデルの変形は興奮収縮現象の均質化に基づき心臓マクロモデルの変形に反映される。得られた収縮量を興奮伝播解析に feed back させることにより、興奮伝播現象の均質化法と、興奮収縮現象の均質化法を弱連成的に結合した。この際、心筋細胞は、計算量削減のため単一細胞のモデルに比べ単純化し、筋原繊維をトラス要素、



(a) 正常な心筋細胞収縮



(b) Ca²⁺ wave 伝播に伴う心筋細胞収縮

Fig.3 心筋細胞収縮の有限要素解析

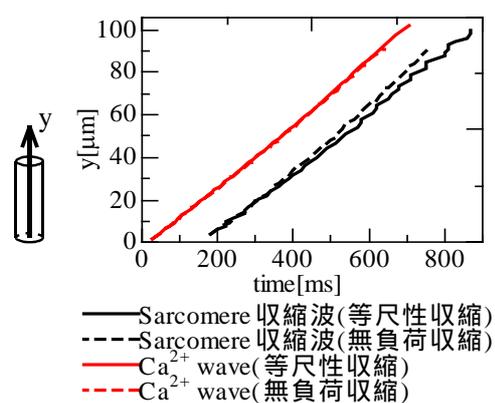


Fig.4 変形による Ca²⁺ wave 伝播速度の変化

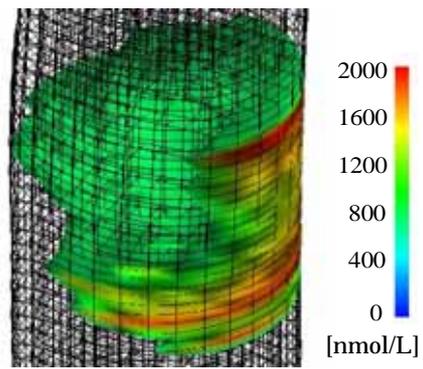


Fig. 5 Spiral Ca²⁺ wave

細胞内マトリクスを solid 要素によりモデル化する (Fig.7 参照) . 細胞膜は, solid 要素の剛性を変えることにより表現する. また, 非線形均質化法では, ミクロ構造とマクロ構造との間で, 各荷重増分毎に諸量の交換が必要となり, 膨大な計算量が必要となることから, 本解析では既知の特性変形モードを重ね合わせる事により, 増分反復毎に特性変形を再計算することなく近似する事により計算量の軽減化を行った^[9].

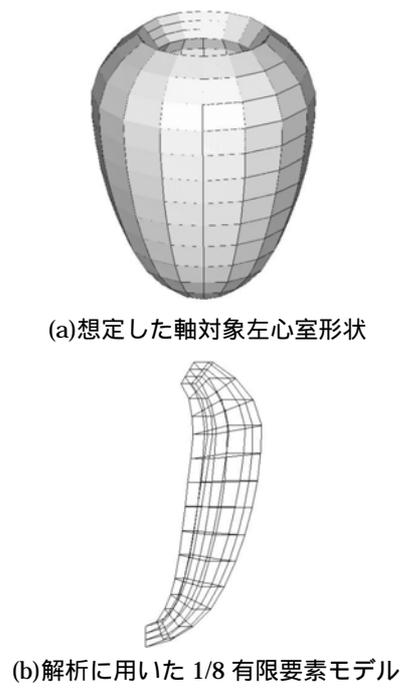


Fig.6 心臓の有限要素モデル

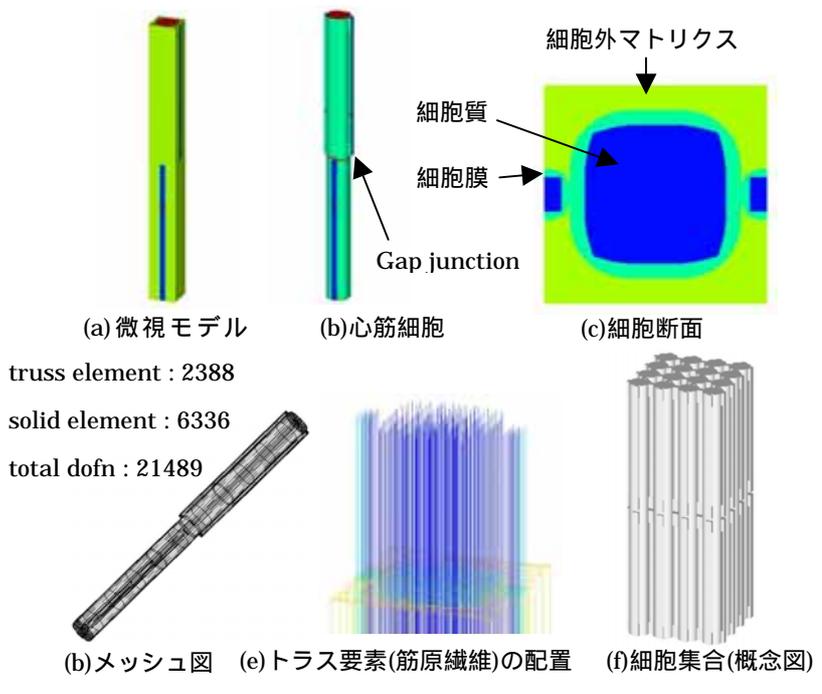


Fig.7 均質化法における細胞の有限要素モデル

3.2 均質化法による心臓の有限要素解析結果

均質化法により得られる心筋の特性と実際の心筋の比較を行った。等尺性収縮，細胞内 $[Ca^{2+}]$ を変化させての引張試験などの代表的な力学試験をコンピュータ上で行った所，解析結果は実験結果と定性的に一致した(Fig.9 参照)。このことから，均質化法による細胞モデルからの心筋の有限要素解析の妥当性が確認された。これを踏まえ，心筋片を想定した平板と，Fig.6 に示すような軸対象心臓左心室モデルに対し適用した。結果，計算コストの限界から現状では，微視，巨視とも荒いメッシュによる解析にならざるを得ないが，実際の現象と比較しても概ね良好な解析結果を得た。Fig.8 に軸対象心臓左心室モデルの解析結果を示す。色の变化は細胞内 $[Ca^{2+}]$ を表す。

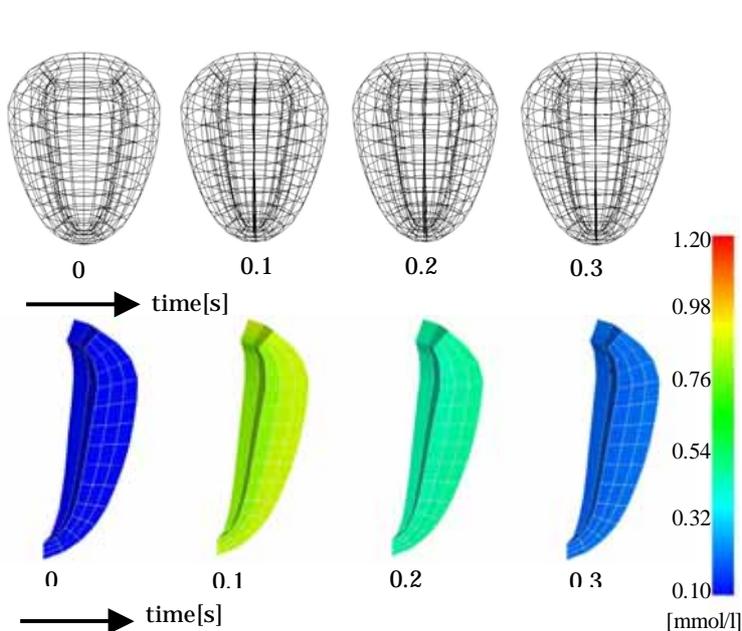


Fig.8 均質化法による心臓左心室の有限要素解析

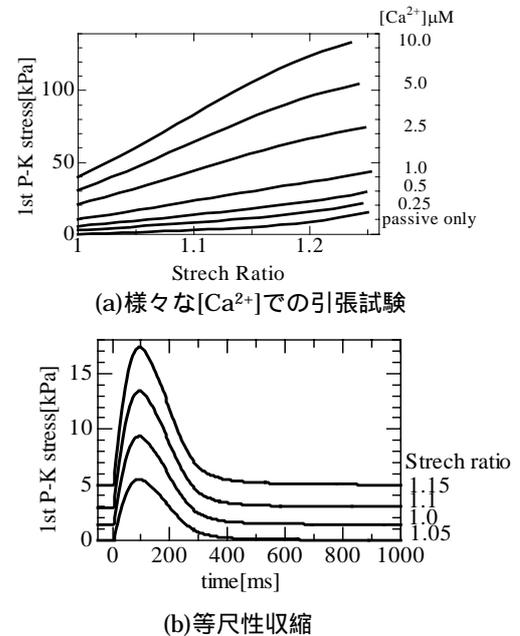


Fig.9 心筋構成式に関する検討

4. 結論

- (1)心筋細胞内の Ca^{2+} 拡散と興奮収縮連関機構を組み合わせた三次元心筋細胞シミュレータを開発した。シミュレータは実際の現象を定性的に再現した。また， Ca^{2+} wave の 3 次元的な性質，筋収縮による変調効果，複雑な波の形態への発展における核の役割を明らかにした。
- (2)モード重ね合わせを利用した均質化法を心臓に適用することにより，心筋細胞の構造，力学特性を反映させた心臓の有限要素解析を行った。均質化法によって得られる心筋の力学特性は，実際の心筋の特性と定性的に一致した。また，簡単なモデルではあるが，心臓左心室の解析を行い，良好な結果を得た。

5. 参考文献

- [1]Winslow, R. L., et al., IBM Systems Journal, Vol. 40, No. 2, (2001), pp.342-359.
- [2]Hunter, P.J., et al., Computational Methods in Bioengineering, ASME, BED, (1988), p387-397.
- [3]Vierendeel, J., et al., Journal of Biomechanical Engineering, ASME, Vol.122(2000), pp.667-674.
- [4]Watanabe, H., et al., JSME Int.J.Ser C, Vol. 45(2002), No.4, pp.1003-1012.
- [5]S.J.Hollister, N.Kikuchi, Comput., Mech. 10 (1992) 73-95.
- [6]R.G.M.Breuls., et al., ASME J. Biomech. Eng., Vol.124(2002), pp.198-207
- [7]Negroni, J. A. Lascano, E. C., J. Mol. Cell. Cardiol., Vol. 28, (1996), p.915-929.
- [8]Luo CH., Rudy Y.; Circ. Res. Vol.74(1994), pp.1071-1096
- [9]山本雅史,久田俊明,野口裕久;日本機械学会論文集(A 編), 67 巻(2001), pp.1877-1884